



Zusammenfassende Dokumentation

Beratungsverfahren nach § 137e SGB V über eine Richtlinie
zur Erprobung

**Stentretreiver zur Behandlung des Vasospasmus zerebraler
Arterien nach Subarachnoidalblutung**

infolge der Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V

Vom 24. August 2023

Unterausschuss Methodenbewertung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Methodenbewertung und Veranlasste Leistungen

Postfach 12 06 06

10596 Berlin

Tel.: +49 (0)30 – 275 838 - 0

Internet: www.g-ba.de

Inhalt

A	Beschluss und Tragende Gründe	5
A-1	Anhang	5
A-1.1	Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V	5
A-1.2	Ankündigung des Bewertungsverfahrens	5
A-1.3	Sachverständigenanhörung.....	5
B	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	7
B-1	Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen	7
B-2	Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens	7
B-3	Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer	7
B-4	Übersicht	7
B-4.1	Institutionen/Organisationen, denen Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gegeben wurde	7
B-4.2	Nicht zur Stellungnahme berechtigte Organisationen/Institutionen	9
B-5	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	9
B-6	Schriftliche Stellungnahmen	9
B-6.1	Auswertung der fristgerecht eingegangenen Stellungnahmen von stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen	10
B-6.2	Auswertung von verfristet eingegangenen Stellungnahmen von stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen	30
B-7	Mündliche Stellungnahmen	31
B-7.1	Teilnahme und Offenlegung von Interessenkonflikten	31
B-7.2	Wortprotokoll der Anhörung zum Stellungnahmeverfahren.....	32
B-8	Würdigung der Stellungnahmen	32
C	Anlagen	33

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BAnz	Bundesanzeiger
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
RL	Richtlinie
SGB V	Fünftes Buch Sozialgesetzbuch
UA MB	Unterausschuss Methodenbewertung
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

A Beschluss und Tragende Gründe

Der Beschluss zur Einstellung der Beratung über eine Richtlinie zur Erprobung und die Tragenden Gründe zum Beschluss sind im Kapitel C abgebildet.

Das Bewertungsverfahren ist unter folgendem Link dokumentiert: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/verfahren-137h/41>.

A-1 Anhang

A-1.1 Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V

Mit Einreichung von Unterlagen nach Anlage V des 2. Kapitels der VerFO hat ein Krankenhaus dem G-BA Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse sowie zu der Anwendung eines Medizinproduktes gemäß § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V übermittelt.

Im Rahmen des zugehörigen Informationsergänzungsverfahrens gemäß § 137h Absatz 1 Satz 3 SGB V i.V.m. 2. Kapitel § 35 Satz 1 VerFO sind keine Informationen eingegangen.

Die Bewertung der Unterlagen durch das IQWiG kann hier abgerufen werden: <https://www.iqwig.de/projekte/h21-10.html>.

Das Bewertungsverfahren ist ansonsten unter folgendem Link dokumentiert: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/verfahren-137h/41>.

Die Überprüfung durch das IQWiG, ob neben den bereits in der vorgenannten Bewertung herangezogenen Unterlagen weitere relevante abgeschlossene oder laufende Studien für die Bewertung von Nutzen, Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit existieren kann hier abgerufen werden: <https://www.iqwig.de/projekte/h22-01.html>.

A-1.2 Ankündigung des Bewertungsverfahrens

A-1.2.1 Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger

Die Bundesanzeiger-Veröffentlichung zur Ankündigung des Bewertungsverfahrens ist in Kapitel C abgebildet.

A-1.2.2 Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen

Der Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen ist in Kapitel C abgebildet. .

A-1.2.3 Eingegangene Einschätzungen

Die eingegangenen Einschätzungen sind in Kapitel C abgebildet. .

A-1.3 Sachverständigenanhörung

Am 8. September 2022 wurde eine Sachverständigenanhörung durchgeführt, für deren Vorbereitung ein Fragenkatalog an die Sachverständigen übermittelt wurde.

Am Gespräch nahmen Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR), der Deutschen Gesellschaft für Neurointensiv & Notfallmedizin (DGNI), der Deutschen

Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC), der Universitätskliniken Erlangen und Augsburg, des Evangelischen Klinikums Niederrhein sowie Vertreterinnen und Vertreter des Herstellers des maßgeblichen Medizinprodukts und des vom Hersteller bevollmächtigten Beratungsunternehmens teil.

Von der Sachverständigenanhörung wurde ein Wortprotokoll erstellt.

Das Wortprotokoll der Sachverständigenanhörung ist in Kapitel C abgebildet. .

B Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

B-1 Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen

Der UA MB hat in seiner Sitzung am 26. Januar 2023 den in Kapitel B-4.1 aufgeführten Institutionen/Organisationen gemäß 1. Kapitel 3. Abschnitt VerFO Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme für dieses Beschlussvorhaben erteilt.

Folgenden Organisationen ist Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme zu geben:

- Bundesärztekammer gemäß § 91 Absatz 5 SGB V,
- Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V,

Der UA MB hat folgende weitere Institutionen/Organisationen, denen gemäß 1. Kapitel 3. Abschnitt VerFO für dieses Beschlussvorhaben Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme zu erteilen war, festgestellt:

- Einschlägigkeit der in Kapitel B-4.1 genannten Fachgesellschaften gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V
- Betroffenheit der in Kapitel B-4.1 genannten Medizinproduktehersteller.

B-2 Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens

Der UA MB beschloss in seiner Sitzung am 26.01.2023 die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens. Die Unterlagen (s. Kapitel B-5) wurden den Stellungnahmeberechtigten am 26.01.2023 übermittelt. Es wurde Gelegenheit für die Abgabe von Stellungnahmen innerhalb von vier Wochen nach Übermittlung der Unterlagen gegeben.

B-3 Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer

Die Stellungnahmeberechtigten wurden darauf hingewiesen,

- dass die übersandten Unterlagen vertraulich behandelt werden müssen und ihre Stellungnahmen nach Abschluss der Beratungen vom G-BA veröffentlicht werden können,
- dass jedem, der gesetzlich berechtigt ist, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen, soweit er eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben ist.

B-4 Übersicht

B-4.1 Institutionen/Organisationen, denen Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gegeben wurde

In der nachfolgenden Tabelle sind die Institutionen/Organisationen, denen Gelegenheit zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme gegeben wurde, aufgelistet und sofern eine solche abgegeben wurde, wurde dies unter Angabe des Eingangsdatums vermerkt.

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme
Bundesärztekammer	23.02.2023, Verzicht

Einschlägige, nicht in AWMF organisierte Fachgesellschaften, vom G-BA bestimmt	
DGf Neurochirurgie (DGNC)	
DGf Neurologie (DGN)	
DGf Neurointensiv- & Notfallmedizin (DGNI)	
DGf Neuroradiologie (DGNR)	23.02.2023
	03.03.2023
Deutsche Gesellschaft Interdisziplinäre Notfall- und Akutmedizin e.V. (DGINA)	
Maßgebliche Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V	
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e.V. (BIO Deutschland)	
Bundesverband der Hörgeräte-Industrie e.V. (BVHI)	
Bundesinnungsverband für Orthopädie-Technik (BIV-OT)	
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)	
Bundesverband Gesundheits-IT e.V.	
Bundesverband Medizintechnologie e.V. (BVMed)	
Europäische Herstellervereinigung für Kompressionstherapie und orthopädische Hilfsmittel e.V. (eurocom)	
Deutscher Bundesverband der Epithetiker e.V. (dbve)	
Verband CPM Therapie e.V.	
Verband der Deutschen Dental-Industrie e.V. (VDDI)	
Verband der Diagnostica-Industrie e.V. (VDGH)	
Verband Deutscher Zahntechniker-Innungen (VDZI)	
Zentralverband Elektrotechnik- und Elektroindustrie e.V. (ZVEI)	
Zentralvereinigung medizin-technischer Fachhändler, Hersteller, Dienstleister und Berater e.V. (ZMT)	
Betroffene Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V	
Femtos GmbH	23.02.2023
Rapid Medical GmbH	23.02.2023

B-4.2 Nicht zur Stellungnahme berechtigte Organisationen/Institutionen

Es wurden unaufgefordert keine Positionierungen abgegeben.

B-5 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Die Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens sind in Kapitel C abgebildet.

B-6 Schriftliche Stellungnahmen

Die Volltexte der schriftlichen Stellungnahmen sind in Kapitel C abgebildet.

B-6.1 Auswertung der fristgerecht eingegangenen Stellungnahmen von stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen

Im Folgenden finden Sie die Auswertung der fristgerecht eingegangenen Stellungnahmen, der stellungnahmeberechtigten Organisationen / Institutionen. Die Volltexte der schriftlichen Stellungnahmen sind in Kapitel D abgebildet. In der nachstehenden Tabelle sind keine Ausführungen abgebildet, die lediglich die zur Stellungnahme gestellten Inhalte wiedergeben oder die das Stellungnahmeverfahren selbst beschreiben.

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
Zu § 1 Zielsetzung					
1.	DGNER / Femtos GmbH	<p><i>Stellungnahme:</i></p> <p>Wir stimmen der Zielsetzung zu. Allerdings ist der Titel des Verfahrens irreführend: Stentretreiver sind Werkzeuge, um Thromben aus Gefäßen zu bergen. In der Behandlung von Vasospasmen sollte ein dedizierter Vasospasmusstent verwendung finden. Der OPS nennt die Methode: Temporäre Stent-Angioplastie bei zerebrovaskulären Vasospasmen.</p> <p><i>Änderungsvorschlag</i></p> <p>Wir schlagen vor, die Erprobungsrichtlinie im Titel anzupassen: Temporäre Stent-</p>	<p>Stentretreiver sind derzeit nicht zugelassen für die Therapie von Vasospasmen nach Subarachnoidalblutung (SAB).</p> <p>Derzeit gibt es nur zwei Stents, die in der Zweckbestimmung die Anwendung bei zerebralen Vasospasmen haben.</p> <p>Deshalb erscheint der Begriff aus dem OPS oder die Kurzform „Vasospasmusstent“ am besten geeignet.</p>		

		<p>Angioplastie bei zerebrovaskulären Vasospasmen nach Subarachnoidalblutung.</p> <p><i>Hinweis:</i></p> <p>In dieser Stellungnahme wird der Begriff „Vasospasmusstent“ verwendet, weil er die Methode am treffendsten beschreibt.</p>			
2.	Rapid Medical GmbH	Kein Änderungsvorschlag			
Zu § 2 Fragestellung					
3.	DGNER / Femtos GmbH	Wir unterstützen die Fragestellung dem Grunde nach. Es wird jedoch zu diskutieren sein, was als „bestmögliche Behandlung“ definiert wird.	Die Begriffswahl deutet unseres Erachtens bereits darauf hin, dass hier ein gewisses Spektrum an Therapiemaßnahmen umfasst wird. Es ist allerdings (siehe dazu auch unserer Ausführungen zu §4) darauf zu achten, dass zentrumsbezogene, häufige Maßnahmen mit umfasst, bzw. erlaubt sind, auch wenn diese nicht nach AMG oder MPG für die Anwendung zugelassen sind.		
4.	Rapid Medical GmbH	Kein Änderungsvorschlag			
Zu § 3 Population					
5.	DGNER / Femtos GmbH	<p><i>Stellungnahme</i></p> <p>Die Definition der Population ist zunächst einmal korrekt</p>	Erst anhand der Gefäßdarstellung z.B. durch Angiographie und somit notwendiger Weise nach einem Transport kann tatsächlich		

		<p>formuliert worden, da der Nutzen des Vasospasmus-Stents untersucht werden soll und dies schlichtweg nur bei Patienten möglich ist, bei denen diese Methode prinzipiell durchführbar ist.</p> <p>Allerdings geben wir zu bedenken, dass die gegenständliche Frage des Einschlusses in die Erprobung erst nach Gefäßdarstellung, sprich in der Angiographie beantwortet werden kann. Dort ist jedoch eine aktive Zustimmung des Patienten in aller Regel nicht möglich.</p> <p><i>Änderungsvorschlag</i></p> <p>Wir schlagen daher vor, ein Verfahren zum Einschluss und zur Selektion der Population zu wählen, das zeitlich bereits vor Transport des Patienten in die Angiographie angesiedelt wird.</p> <p>Stellt sich dort heraus, dass die Symptomatik des Patienten nicht auf Spasmen größerer Gefäßsegmente beruht und somit also ein Stent-basiertes Behandlungsverfahren unnötig oder technisch unmöglich erscheint, fallen diese Patienten</p>	<p>festgestellt werden, ob ein Patient durch ein mechanisches angiografisches Verfahren behandelbare segmentale Spasmen aufweist und somit prinzipiell für eine Vasospasmus-Stent-PTA in Frage kommt.</p> <p>Allerdings sind diese Patienten in aller Regel nicht geschäftsfähig. Deshalb schlagen wir vor, Patienten mit einer SAB zum frühestmöglichen Zeitpunkt bereits in eine Behandlungsgruppe zu randomisieren. Dies erlaubt bei einigen Patienten die selbstständige Einwilligung in die Studienteilnahme, bei anderen können Angehörige ggf. auch nach Einrichtung einer Betreuung einwilligen. Details zur Vorgehensweise sollten auf jeden Fall zwischen uWI und zuständiger Ethikkommission geklärt werden.</p> <p>Die so randomisierten Patienten werden bei neu aufgetretenen Defiziten gescreent und bei Verdacht auf Vasospasmus (ermittelt über transcraniellen Doppler – TCD) in die Angiografie gebracht.</p> <p>Als „Screening failures“ zählen dann Patienten, die keinen</p>		
--	--	--	--	--	--

		<p>als so genannte „Screening failures“ aus der Population heraus. Diese Patienten kommen auch nicht für ein ballonbasiertes Verfahren in Betracht.</p> <p>Adäquater Umgang mit Patienten, die aufgrund der Entscheidung der Behandler nicht in die Angiographie gebracht werden. Auch dies wird von einigen Experten durchaus als „bestmögliche Behandlung“ angesehen. Es wird argumentiert, dass bereits der Transport der Patienten belastend und somit potentiell schädlich sei.</p>	<p>Verdacht auf oder angiografisch keinen Vasospasmus haben oder ausschließlich M2- M3- Vasospasmen (periphere Spasmen), die mit Katheterbasierten mechanischen Verfahren nicht erreicht werden können.</p> <p>Bei geeigneten Patienten erfolgen dann die jeweiligen Interventionen mit bestmöglicher Behandlung (mit oder ohne Anwendung eines Vasospasmus-Stents).</p> <p>Wie mit randomisierten Patienten umgegangen wird, deren bestmögliche Behandlung darin besteht, dass sie nicht in die Angiographie gebracht werden und die Eingangsfrage „Eignung für Vasospasmus-Stent“ nie beantwortet wird, muss ebenfalls geklärt werden. Nachdem der Verzicht auf die Angiographie und eine stattdessen rein konservative Therapie mitunter auch als eine „bestmögliche Behandlung“ angesehen wird, muss im Rahmen der konkreten Studienplanung darauf eine Antwort gefunden werden. Da wie bereits ausgeführt früh randomisiert werden sollte, ist in Zentren in denen der Verzicht auf eine Angiographie Teil einer praktizierten „bestmöglichen</p>		
--	--	--	--	--	--

			<p>Behandlung“ ist, ggf. 2-stufig randomisieren:</p> <p>1) Angiografie ja / nein (falls TCD den Verdacht auf Vasospasmus ergibt) und wenn JA, dann...</p> <p>2) Bestmögliche Behandlung MIT Stent, bestmögliche Behandlung OHNE Stent</p> <p>Somit ergäben sich folgende Gruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - bestmögliche aber rein konservative Behandlung ohne Angiografie und also OHNE Vasospasmus-Stent oder Ballon -> hier bleibt die Frage offen, ob die Patienten für einen Vasospasmusstent geeignet gewesen wären. Dies sollte im Rahmen der Studienplanung geklärt werden. - bestmögliche Behandlung mit Angiografie (inklusive zentrumseigener Standardbehandlung) UND Vasospasmus-Stent - bestmögliche Behandlung mit Angiografie (inklusive zentrumseigener Standardbehandlung) OHNE Vasospasmusstent 	
--	--	--	---	--

			Über diese Vorschläge hinaus weisen wir darauf hin, dass wir prinzipiell große Zweifel (aus Gründen der Praktikabilität) haben, dass eine RCT in dieser Patientengruppe wirklich sinnvoll ist. Wir haben dies in der Anhörung bereits zum Ausdruck gebracht und ergänzen weitere Aspekte im Abschnitt „zu §6 Studientyp und Beobachtungszeitraum“.		
6.	Rapid Medical GmbH	Wir stimmen der aktuellen Definition der Population "Patientinnen und Patienten mit symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach Subarachnoidalblutung (SAB)" zu.	Ein angiografischer Vasospasmus kann bei bis zu 70 % der Patienten auftreten und wird in der Regel zwischen 5 und 14 Tagen nach Auftreten der SAB beobachtet. Ein symptomatischer Vasospasmus, definiert als eine klinische Verschlechterung nach Ausschluss anderer möglicher Ursachen, tritt jedoch nur bei etwa 30 % der Patienten auf. Verzögerte ischämische neurologische Defizite (Delayed ischemic neurologic deficits (DINDs)) treten bei etwa 50 % der Patienten mit angiographischem Vasospasmus auf, die trotz maximaler Therapie zu Schlaganfall oder Tod führen können. Referenzen:		

			<p>Fisher, C. M., Roberson, G. H., & Ojemann, R. G. (1977). Cerebral vasospasm with ruptured saccular aneurysm—the clinical manifestations. <i>Neurosurgery</i>, 1(3), 245-248.</p> <p>Heros, R. C., Zervas, N. T., & Varsos, V. (1983). Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: an update. <i>Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society</i>, 14(6), 599-608.</p> <p>Haley Jr, E. C., Kassell, N. F., & Torner, J. C. (1992). The international cooperative study on the timing of aneurysm surgery. The north american experience. <i>Stroke</i>, 23(2), 205-214.</p> <p>Longstreth, W. T., Nelson, L. M., Koepsell, T. D., & van Belle, G. (1993). Clinical course of spontaneous subarachnoid hemorrhage: A population-based study in King County, Washington. <i>Neurology</i>, 43(4), 712-712.</p>		
7.	DGNER / Femtos GmbH	<p><i>Stellungnahme</i></p> <p>In Punkt 3 des Beschlussentwurfs fordert die GKV-SV, die</p>	Häufig erfolgen die Interventionen in Kombination. Liegen zum Beispiel zentrale und periphere		

		<p>intraarterielle Gabe von Vasodilatoren auszuschließen. Begründet wird dies (siehe TrG) damit, dass dies eine zulassungsüberschreitende Anwendung sei und überdies eine effektverzerrende Wirkung nicht auszuschließen sei. Zentren könnten hier – gerade in der Vergleichsgruppe – häufiger die intraarterielle Gabe anwenden und es könnte sich somit eine Verzerrung der Ergebnisse ergeben.</p> <p>Diese Begründung ist nachvollziehbar. Dennoch sind wir der Auffassung, dass jede Erprobungsstudie neben methodischen auch auf der Basis von pragmatischen Überlegungen ausgestaltet werden sollte. Ein generelles Verbot des derzeit am häufigsten gewählten Behandlungsverfahrens würde die Durchführung der Studie gefährden.</p> <p>Außerdem sollte aufgrund der Schwere des Krankheitsbildes und der weitreichenden Konsequenzen ein Eskalation der Behandlungsstrategien sowie ein</p>	<p>Vasospasmen vor, so erfolgt eine mechanische Angioplastie zentral und danach eine intraarterielle Gabe, um die peripheren Vasospasmen zu erreichen. Würde man die intraarterielle Gabe ausschließen, dürfte bei Patienten in dieser Erprobungsstudie diese Intervention nicht durchgeführt werden. Dies stünde im deutlichen Widerspruch zur gelebten klinischen Praxis.</p> <p>Dazu aktuelle Zahlen aus dem InEK-Datenbrowser:</p> <p>Subarachnoidalblutungen (ICD: I60.*, S06.6) wurden im Jahr 2022 bei insgesamt 28.020 Fällen als Hauptdiagnose kodiert. Bei insgesamt 2.198 von diesen Fällen wurde die Nebendiagnose Vasospasmen bei Subarachnoidalblutung (ICD: I67.80!) kodiert. Von den 2.198 Patienten mit der Nebendiagnose I67.80! erhielten 1.281 Fälle eine medikamentöse Spasmolyse intraarteriell über einen Mikrokatheter im betroffenen Gefäßabschnitt (OPS: 8-83c.6*). Bei diesen Fällen wurden insgesamt 2.555 Interventionen durchgeführt). Weiter wurden bei insgesamt 75 Fällen 106</p>		
--	--	--	--	--	--

		<p>„cross over“ erlaubt sein, nachdem ein Untersucher nach einer „bestmöglichen Therapie“ zu dem Schluss kommen kann, ein Vasospasmus-Stent sei für die optimale Versorgung zusätzlich noch erforderlich oder es liegen neben den mechanisch mit Stent oder Ballon erreichbaren Hauptstammspasmen auch distale Spasmen vor, die von einer intraarteriellen Nimodipingabe profitieren könnten.</p> <p><i>Änderungsvorschlag</i></p> <p>Wir schlagen vor, die intraarterielle Gabe von Vasodilatoren in beiden Gruppen als Bestandteil der „bestmöglichen Therapie“ zuzulassen.</p> <p>Wir schlagen weiter vor, in Interimsanalysen festzustellen, ob sich diese Therapie in den Gruppen gleich verteilt und somit von einer geringen Verzerrung auszugehen ist.</p> <p>Schließlich schlagen wir vor, die Therapie mit dem Vasospasmus-Stent als so genannte „bail-out“ Variante auch in der</p>	<p>Interventionen mit einer Angioplastie mittels Vasospasmus-Stent (OPS: 8-83c.h0) durchgeführt. Bei 208 Fällen wurden 280 Interventionen mit Ballonangioplastie intrakranieller Gefäße (OPS: 8-836.00) durchgeführt.</p> <p>In 63 Fällen wurde allerdings sowohl die intraarterielle Spasmolyse UND die Anwendung eines Vasospasmus-Stents kodiert. Außerdem wurde bei 175 Fällen sowohl die Ballonangioplastie intrakranieller Gefäße als auch die intraarterielle Spasmolyse kodiert.</p> <p>Zusammenfassend ist also festzustellen, dass die intraarterielle Gabe von Vasodilatoren mit fast 1.300 Fällen als die mit Abstand häufigste Intervention gilt. Sie wird bei rd. 60% der studiengegenständlichen Fälle durchgeführt.</p> <p>Zudem kommt sie bei min. 84% der studiengegenständlichen Population in Kombination mit Intervention oder möglicher Vergleichsintervention vor.</p> <p>Zu den weiteren Ausführungen der GKV:</p>		
--	--	--	--	--	--

		<p>Vergleichsgruppe zuzulassen sowie die Verwendung eines Ballons als bail-out in der Stent-Gruppe zuzulassen. Dies müsste jeweils erfasst und bewertet werden.</p> <p>In der Analyse der Daten wären diese Patienten in beiden Gruppen dann in der Intention-to-treat (ITT) Population aber nicht mehr in der per-protocol (PP) Population.</p>	<p>Wie viele Zentren hauptsächlich die intraarterielle Gabe von Vasodilatoren immer ohne weitere Angioplastie einsetzen ist schwer zu beurteilen. Zumindest sagen die aktuellen Zahlen, dass die intraarterielle Gabe von gefäßerweiternden Medikamenten heute die häufigste und oft auch die einzige Therapie des Vasospasmus darstellt und damit die „bestmögliche Behandlung“ aus Sicht dieser Zentren.</p> <p>Im Rahmen der Studie käme aber aus unserer Sicht der Vasospasmus-Stent dort allenfalls als Ergänzung zur „bestmöglichen Therapie“ vor (die ja dann die intraarterielle Gabe bereits beinhaltet). Somit wird das Verzerrungspotenzial minimiert, da bereits sehr viele Patienten die Spasmolyse als „Basistherapie“ erhalten.</p> <p>Würde man die intraarterielle Gabe von Vasodilatoren hingegen in einer Erprobungsstudie ausschließen, ist zu befürchten, dass wenige Zentren einschließen werden und</p>		
--	--	--	--	--	--

			<p>man nahezu keine Patienten rekrutieren kann.</p> <p>Die Kombination von Vasospasmus-Stent und Ballonangioplastie wurde schließlich in 32 Fällen (11,3% der möglichen Studienpopulation) kodiert. Das spricht für unseren Vorschlag, den Vasospasmus-Stent als „bail-out“ zuzulassen, weil die Studienpopulation dadurch nicht allzu sehr verkleinert würde und den Untersuchern noch eine Behandlungsoption bleibt, falls sie diese anwenden wollen.</p>		
8.	DGNR	Ergänzend zu Zeile 7	<p>Im SAMEDI Register (freiwilliges Register der Fachgesellschaften DeGIR und DGNR) wurden 2022 insgesamt 1628 Vasospasmusbehandlungen erfasst. In den Jahren 2018-2021 wurden in diesem Register 3584 Patienten mit 7628 Eingriffen eingegeben. Die Angioplastie mit Ballon erfolgte in 9.9% der Fälle und andere mechanische Rekanalisationsverfahren zu den die „Stentoplastie“ zählt in lediglich 2% der Fälle. Demgegenüber kristallisiert sich als Standard of care die intraarterielle Nimodipingabe in 6835 Eingriffen (90%) heraus</p>		

			<p>(Daten zur Publikation eingereicht, Neumann A. et al., 2023). Da die intraarterielle Vasospasmusbehandlung in der Regel erst dann erfolgt, wenn unter konservativer Therapie eine neurologische Verschlechterung bei wachem oder TCD Verschlechterung bei intubiertem Patienten auftritt, wäre die Gruppe mit konservativer und versagender „best medical treatment“ als Plazebo Gruppe vs. Therapie ohne oder mit Stentoplastie zu sehen.</p> <p>Zusammenfassend ist also festzustellen, dass die intraarterielle Gabe von Vasodilatoren mit 90% als die mit Abstand häufigste Intervention gilt.</p>		
9.	Rapid Medical GmbH	Die Ballonangioplastie sollte als möglicher Eingriff für die "bestmögliche Behandlung" ausgeschlossen werden.	Die Angioplastie mittels Stentretreiver sollte als Erstbehandlung getestet werden. Es wurde berichtet, dass Ballons vielversprechende Ergebnisse in Bezug auf angiographische Erfolge liefern. Es bestehen jedoch weiterhin Bedenken bezüglich der hohen Raten an schwerwiegenden Verfahrenskomplikationen, darunter Gefäßperforationen, Dissektionen und thromboembolische		

			<p>Komplikationen, die zwischen 5 und 15 % liegen. Referenzen:</p> <p>Adami D, Berkefeld J, Platz J, et al. Complication rate of intraarterial treatment of severe cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage with nimodipine and percutaneous transluminal balloon angioplasty: worth the risk? J Neuroradiol 2019;46:15–24.</p> <p>Hoh BL, Ogilvy CS. Endovascular treatment of cerebral vasospasm: transluminal balloon angioplasty, intra-arterial papaverine, and intra-arterial nicardipine. Neurosurg Clin N Am 2005;16:vi:501–16.</p> <p>Terry A, Zipfel G, Milner E, et al. Safety and technical efficacy of over-the-</p> <p>Wire balloons for the treatment of subarachnoid hemorrhage-induced cerebral vasospasm. Neurosurg Focus 2006;21:1–7.</p>		
10.	Rapid Medical GmbH	Intra-arteriell verabreichte Vasodilatoren sollten als mögliche Intervention für die "bestmögliche Behandlung" zugelassen werden.	Stentretreiver (Comaneci) sind Instrumente zur mechanischen Erweiterung der vasospastischen Gefäße und ermöglichen bei Bedarf auch die Verabreichung von Vasodilatoren für eine bessere Behandlung. Der Stentretreiver		

			(Comaneci) ist so konzipiert, dass er den Blutfluss nicht blockiert und somit eine optimale Behandlung der Patienten ermöglicht.		
11.	DGNR / Femtos GmbH	<p><i>Stellungnahme</i></p> <p>Wir stimmen dem primären Endpunkt zu, haben aber Änderungsvorschläge zu sekundären Endpunkten.</p> <p><i>Änderungsvorschläge</i></p> <p>1) Wir schlagen vor, die Krankenhaus- Verweildauer als sekundären Endpunkt zu streichen</p> <p>2) Wir schlagen vor, einige radiologisch/angiografische Ergebnisse, z.B. das Infarkt volumen auf CT/MRT bei Entlassung als sekundäre Endpunkte aufzunehmen.</p> <p>3) Wir schlagen vor, interventionsbezogene Komplikationen aufzulisten.</p>	<p>Zu 1): Alle Patienten mit Subarachnoidalblutung und Vasospasmus haben lange Krankenhausaufenthalte mit nachfolgender Reha. Aufgrund Faktoren wie Sterblichkeit, kann eine erfolgreiche Intervention mittels Vasospasmus-Stent die Sterblichkeit senken und die mittlere KH Verweildauer sogar verlängern. Somit halten wir die Verweildauer nicht für einen aussagekräftigen Parameter</p> <p>Zu 2): Es gibt eine Reihe von Befunden, die bisher nicht oder nur unzureichend mit Outcomes korreliert werden können. Ein Beispiel sind die „Infarktvolumina“ im CT oder MRT.</p> <p>Zu 3): Interventionsbezogene Komplikationen wie Dissektionen, Blutungen aber auch ein Schlaganfall / Hirninfarkt können sich in Interventions- und Vergleichsintervention durchaus unterscheiden und sollten erfasst werden. Die Richtlinie spricht hier</p>		

			nur von UE/SUE. Wir bitten um Konkretisierung.		
12.	Rapid Medical GmbH	Der primäre Endpunkt "mRS-Score 90 Tage nach der Behandlung" ist für die definierte Population nicht geeignet. Der primäre Endpunkt sollte besser "mRS-Score 30 Tage nach der Behandlung" oder "mRS-Verschiebung" sein.	<p>-Der mRS 90 Tage nach der Behandlung ist der Goldstandard für Schlaganfallstudien (Mayank Goyal, et. al, Lancet 2016; 387: 1723-31).</p> <p>-Die gegenständliche Population befindet sich jedoch im Allgemeinen in einem ernsteren klinischen Zustand als Schlaganfallpatienten (Gupta R, et al. J NeuroIntervent Surg 2021;0:1-6. doi:10.1136/neurintsurg-2021-017859).</p>		
13.	Rapid Medical GmbH	<p>Die folgenden sekundären Endpunkte sollten hinzugefügt werden:</p> <p>-Erfolg des Verfahrens (definiert als 50 % oder mehr Gefäßkaliber auf der DSA im Vergleich zum Ausgangswert, wie vom Labor für jedes behandelte Segment bestimmt)</p> <p>-Delta in der NIHSS-Skala (National Institutes of Health Stroke Scale) (Ausgangswert bis 24 Stunden oder Entlassung)</p> <p>-Glasgow Coma Scale (Bewertung der Bewusstseinsstörungen und des</p>	Die genannten zusätzlichen sekundären Endpunkte sind Standard für die gegenständliche Population (Gupta R, et al. J NeuroIntervent Surg 2021;0:1-6. doi:10.1136/neurintsurg-2021-017859) und sollten daher bewertet werden.		

		Komas mit Hilfe der Glasgow Coma Scale (GCS), von der Vorbehandlung bis 24 (-6/+12) Stunden nach der Behandlung)			
14.	DGNR / Femtos GmbH	<p><i>Stellungnahme</i></p> <p>Zu (1), Satz 1: Wir verstehen, dass der G-BA bestrebt ist, das höchstmögliche Niveau der Ergebnissicherheit bei Erprobungsstudien zu erreichen. Dies ist zweifelsfrei die RCT. Wir haben auf die erheblichen Aufwände und Komplikationen bei der Randomisierung bereits hingewiesen und dazu bei §3 Stellung genommen und halten eine RCT immer noch für ein Design mit vielen praktischen Herausforderungen.</p> <p>Zu (2): Wir unterstützen den Vorschlag der GKV-SV. Der primäre Endpunkt wird nach 90 Tagen erhoben. Es gibt aus unserer Sicht keine Gründe, den Nachbeobachtungszeitraum zu verlängern.</p> <p>Zu (4): Die Zeit zwischen Symptomerkennung und Therapiebeginn ist aus unserer Sicht ein der größten Confounder</p>	<p>Zu (1), Satz 1: Würde man die Erprobungsstudie als Register konzipieren, ließen sich – eine breite Beteiligung von Zentren ist hier fast sicher – in kurzer Zeit viele Daten zum Vergleich der bestmöglichen Behandlung mit bestmöglicher Behandlung + Vasospasmus-Stent sammeln.</p> <p>Für eine gute Vergleichbarkeit mit Minimierung von Verzerrungspotential und Störgrößen können ohne weiteres – gerade in einem großen Register – Verfahren wie Propensity Score Matching angewendet werden.</p> <p>Auch die Bewertung, ob ein Patient dem Grunde nach für den Vasospasmus-Stent geeignet ist, kann miterfasst werden, so dass die in §3 erwähnte Population sehr leicht aus den Registerdaten gebildet und die beiden Interventionen gut verglichen werden können.</p>		

		<p>in bisherigen Studien zu der Erkrankung und verschiedenen Interventionen.</p> <p><i>Änderungsvorschlag</i></p> <p>(1) Satz 1 wird wie folgt gefasst: „Die Erprobungsstudie ist als prospektives, vergleichendes Register zu konzipieren und durchzuführen.“</p> <p>(2) wird wie folgt gefasst: „Die patientenindividuelle (Nach-) Beobachtungszeit ist so zu bestimmen, dass die Gewinnung hinreichender Informationen zu Langzeiteffekten der Intervention sichergestellt ist, und soll mindestens 3 Monate betragen.</p> <p>In (4) wird konkretisiert: Die Zeit zwischen neu aufgetretenen Symptomen und Therapie ist kritisch für den Behandlungserfolg. Sie muss daher unbedingt dokumentiert werden. Es bedarf durch die uWI und ein Expertengremium der Festlegung, welche diagnostischen Maßnahmen für den Symptombeginn herangezogen werden können (z.B. Flussbeschleunigung im</p>	<p>Die Randomisierung (siehe unsere Vorschläge zu §3) ist möglich, jedoch sehr, sehr aufwändig. Angesichts der sehr kleinen Population bitten wir den G-BA hier aus Überlegungen der Machbarkeit und des pragmatischen Vorgehens, die Notwendigkeit einer RCT intensiv zu überdenken. Nur weil eine RCT theoretisch möglich ist, heißt das nicht, dass man sie auch praktisch durchführen kann. Bei einer Population von maximal 2.400 Patienten in Deutschland (falls die Methode „standard-of-care“ würde und alle Vasospasmen behandelbar wären) kann man unseres Erachtens von der Forderung Evidenz mit maximaler Ergebnissicherheit zu generieren abrücken, ohne für Patienten oder Kostenträger unkalkulierbare Risiken einzugehen.</p> <p>Zu (2): der primäre Endpunkt liegt bei 90 Tagen nach der Intervention. Bis dahin sind die meisten der zu erwartenden Effekte eingetreten.</p> <p>Eine längere Nachbeobachtungszeit verlängert</p>		
--	--	--	---	--	--

		<p>TCD, Monitoringevents) und welche Zeit generell als erfolgversprechend für angiografische Interventionen gilt. Patienten in der Studie, die diese Zeit überschreiten sind zwar Bestandteil der ITT Population sollten aber nicht in PP Analysen eingehen. Alternativ kann die uWI auch andere Methoden zur Exklusion dieser Patienten beschreiben.</p>	<p>die Studiendauer und erhöht die Kosten unnötig.</p> <p>Zu (4): Wie ausgeführt, stellt die Zeit einen kritischen Erfolgsfaktor dar. Durch die Vasospasmen kommt es zur akuten Unterversorgung des Gehirns und es droht ein schwerer Schlaganfall mit potentiell irreversiblen Folgen. Gelingt es, die Vasospasmen zu bekämpfen bevor eine irreversible Schädigung eintritt, sind die langfristigen Ergebnisse der Patienten deutlich besser.</p> <p>Neben der Notwendigkeit, diese Zeiten gut und standardisiert zu erfassen muss dann diskutiert werden, ob die Überschreitung einer kritischen Zeitspanne – diese sollte von Experten definiert werden – nicht zum Ausschluss aus der Analyse bzgl. Des primären Endpunktes führt, da das neurologische Outcome im Falle einer irreversiblen Schädigung immer schlecht ist.</p> <p>Man kann diese über Analysen hinsichtlich der ITT und der PP Population lösen, aber nur, wenn die Bewertung der Erreichung nach PP Population erfolgt. Alternativ kann man auch die Fälle aus der</p>		
--	--	---	--	--	--

			<p>Population komplett ausschließen oder Analysen mit und ohne diese Fälle machen.</p> <p>In jedem Fall ist dieser Faktor so kritisch und ein signifikanter Confounder, dass sowohl bei der Datenerfassung als auch bei der Auswertung darauf eingegangen werden muss.</p>		
15.	Rapid Medical GmbH	Eine einarmige Beobachtungsstudie sollte ausreichen, um den Nutzen der jeweiligen Methode zu belegen.	<p>Die Patienten, die in die Studie aufgenommen werden sollen, haben bereits die maximale medikamentöse Behandlung ausgeschöpft. Durch die Zuordnung dieser Patienten zum Kontrollarm "bestmögliche Behandlung" wird verhindert, dass sie die zugelassene endovaskuläre Therapie mit Geräten wie Stentretreibern (wie Comaneci) erhalten. Wir halten es für unethisch diesen Patienten nach dem Zufallsprinzip eine weiterführende Therapie, für die eine Effektivität nachgewiesen ist (Salem MM, et al. J NeuroIntervent Surg 2022;0:1–8. doi: 10.1136/jnis-2022-019272; Thiery L, et al. J NeuroIntervent Surg 2022;0:1–6. doi: 10.1136/neurintsurg-2022-018699; Gupta R, et al. J NeuroIntervent Surg 2021;0:1–6. doi: 10.1136/neurintsurg-2021-</p>		

			017859) vorzuenthalten, nachdem die systemische medikamentöse Therapie bereits fehlgeschlagen / kontraindiziert ist.		
16.	Rapid Medical GmbH	Wenn ein RCT unvermeidlich ist, sollte die Randomisierung 2:1 oder 3:1 sein (Interventions- zu Kontrollgruppe).	Siehe den vorherigen Punkt. Wenn eine Randomisierung erforderlich ist, sollte sie aus den oben genannten ethischen Gründen 2:1 oder 3:1 sein.		
17.	DGNR / Femtos GmbH	Kein Änderungsvorschlag			
18.	Rapid Medical GmbH	Kein Änderungsvorschlag			
19.	DGNR / Femtos GmbH	<p><i>Stellungnahme:</i></p> <p>Wie in §6 zu (4) ausgeführt, müssen die Zeit von Symptombeginn bis Eingriff dokumentiert sein und Fälle mit Überschreiten einer kritischen Grenze getrennt betrachtet werden.</p> <p>Dies kann betont werden, indem die uWI explizit verpflichtet wird ein Studienprotokoll und einen statistischen Analysenplan zu erstellen.</p> <p><i>Änderungsvorschlag:</i></p>	Begründung siehe Begründung zu §6, (4).		

		<p>§8 (1) a: „[...] Studienprotokoll und einen statistischen Analysenplan [...]“</p> <p>§8 (1) b: „[...] Studienprotokoll und den statistischen Analysenplan [...]“</p>			
20.	Rapid Medical GmbH	Es sollte sichergestellt werden, dass die Daten zu den wichtigsten Sicherheits- und Wirksamkeitsendpunkten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überwacht werden.			

B-6.2 Auswertung von verfristet eingegangenen Stellungnahmen von stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen

Es sind keine Stellungnahmen verfristet eingegangen.

B-7 Mündliche Stellungnahmen

B-7.1 Teilnahme und Offenlegung von Interessenkonflikten

Alle stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen, die eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, wurden fristgerecht zur Anhörung am 23. März 2023 eingeladen.

Vertreterinnen oder Vertreter von Stellungnahmeberechtigten, die an mündlichen Beratungen im G-BA oder in seinen Untergliederungen teilnehmen, haben nach Maßgabe des 1. Kapitels 5. Abschnitt VerFO Tatsachen offen zu legen, die ihre Unabhängigkeit potenziell beeinflussen. Inhalt und Umfang der Offenlegungserklärung bestimmen sich nach 1. Kapitel Anlage I, Formblatt 1 VerFO (abrufbar unter www.g-ba.de).

Im Folgenden sind die Teilnehmer der Anhörung am 23. März 2023 aufgeführt und deren potenziellen Interessenkonflikte zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen. Die Fragen entstammen dem Formblatt und sind im Anschluss an diese Zusammenfassung aufgeführt.

Organisation/ Institution	Anrede/Titel/Name	Frage					
		1	2	3	4	5	6
DGf Neuroradiologie (DGNR)	Herr Prof. Dr. med. Berlis	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Inspiring Health GmbH / Femtos GmbH	Frau Dr. Brockfeld	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
	Herr Prof. Dr. med. Wilke	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
Inspiring Health GmbH / Rapid Medical GmbH	Frau Schafberg	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

Frage 1: Anstellungsverhältnisse

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: Beratungsverhältnisse

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: Honorare

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 pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Drittmittel

Haben Sie und/oder hat die Einrichtung (sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.), 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 pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Sonstige Unterstützung

Haben Sie und/oder hat die Einrichtung (sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.), 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: Aktien, Geschäftsanteile

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?

B-7.2 Wortprotokoll der Anhörung zum Stellungnahmeverfahren

Das Wortprotokoll der Anhörung am 23. März 2023 ist in Kapitel C abgebildet.

B-8 Würdigung der Stellungnahmen

Die Würdigung der Stellungnahmen ist in den Tragenden Gründen, abrufbar unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/methodenbewertung/264/>, abgebildet.



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Kapitel C)

**Beratungsverfahren nach § 137e SGB V über eine
Richtlinie zur Erprobung:**

**Stentriever zur Behandlung des Vasospasmus
zerebraler Arterien nach Subarachnoidalblutung**

Stand: 24. August 2023

Unterausschuss Methodenbewertung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Methodenbewertung und Veranlasste Leistungen

Postfach 12 06 06

10596 Berlin

Tel.: +49 (0)30 – 275 838 - 0

Internet: www.g-ba.de

Inhaltsverzeichnis zu Kapitel C

- 1. Ankündigung des Bewertungsverfahrens**
 - a) Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger**
 - b) Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen**
 - c) Übersicht der eingegangenen Einschätzungen**
- 2. Wortprotokoll zur Sachverständigenanhörung**
- 3. Unterlagen, die in das Stellungnahmeverfahren gegeben wurden**
 - a) Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V: Stentretreiver zur Behandlung des Vasospasmus zerebraler Arterien nach Subarachnoidalblutung**
 - b) Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V: Stentretreiver zur Behandlung des Vasospasmus zerebraler Arterien nach Subarachnoidalblutung**
- 4. Schriftliche Stellungnahmen**
- 5. Wortprotokoll zur Anhörung**
- 6. Beschluss vom 21. September 2023 über die Einstellung der Beratungen**
- 7. Tragende Gründe zum Beschluss vom 21. September 2023 über die Einstellung der Beratungen**



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung

des Gemeinsamen Bundesausschusses

1. über die Aufnahme von Beratungen über eine Richtlinie zur Erprobung über den Stentretreiver zur Behandlung des Vasospasmus zerebraler Arterien nach Subarachnoidalblutung

2. zur Ermittlung weiterer betroffener Medizinproduktehersteller

3. zur Aufforderung der betroffenen Medizinproduktehersteller, die Sicherheitsberichte sowie weitere klinische Daten einzureichen

Vom 21. April 2022

1. Aufnahme von Beratungen über eine Richtlinie zur Erprobung

Mit Beschluss vom 21. April 2022 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als Ergebnis eines Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) festgestellt, dass für die Methode

– Stentretreiver zur Behandlung des Vasospasmus zerebraler Arterien nach Subarachnoidalblutung

weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist. Mit dem vorgenannten Beschluss hat der G-BA zugleich ein Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V für die gegenständliche Methode sowie das Einschätzungsverfahren nach dem 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) eingeleitet. Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe sind auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/verfahren-137h/41>.

Gemäß § 137h Absatz 4 Satz 1 SGB V trifft der G-BA die Entscheidung über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V innerhalb von sechs Monaten nach dem Beschluss über das Bewertungsergebnis im Verfahren nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V. Die Erprobung dient dem Zweck, die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode zu gewinnen, an denen es nach dem eingangs genannten Feststellungsbeschluss bislang fehlt. In der Erprobungs-Richtlinie konkretisiert der G-BA gemäß 2. Kapitel § 22 VerfO die Eckpunkte der klinischen Studie, die die Bewertung des Nutzens der Methode auf einem für eine spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlauben soll. Darüber hinaus regelt der G-BA die in die Erprobung einzubeziehenden Indikationen und die sächlichen, personellen und sonstigen Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung. Er legt zudem Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung fest. Für Krankenhäuser, die nicht an der Erprobung teilnehmen, kann der G-BA nach den §§ 136 bis 136b SGB V Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung regeln.

Es ist aber auch möglich, dass der G-BA dieses Beratungsverfahren vor dem Hintergrund bereits laufender oder geplanter Studien, die Erkenntnisse für eine abschließende Nutzenbewertung liefern können, aussetzt.

Außerdem kann der G-BA gemäß 2. Kapitel § 37 Absatz 7 VerfO die Voraussetzungen für die Abrechnungsfähigkeit des Medizinprodukts regeln, insbesondere einen befristeten Zeitraum für dessen Abrechnungsfähigkeit festlegen.

Mit diesem ersten Teil dieser Veröffentlichung soll insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen sowie Spitzenorganisationen der Hersteller von Medizinprodukten und den betroffenen Herstellern von Medizinprodukten Gelegenheit gegeben werden, durch Beantwortung eines Fragebogens erste Einschätzungen zur Erprobung der oben genannten Methode einschließlich der vorgenannten möglichen Regelungsgegenstände einer Erprobungs-Richtlinie abzugeben.

Die Einschätzungen anhand des Fragebogens sind innerhalb einer Frist von einem Monat nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger (bis zum 27. Mai 2022) in elektronischer Form an folgende E-Mail-Adresse zu senden:

erprobung137e@g-ba.de

Den Fragebogen sowie weitere Erläuterungen finden Sie auf der Internetseite des G-BA unter <https://www.g-ba.de/beschluesse/5318/>.

2. Ermittlung weiterer betroffener Medizinproduktehersteller

– Aufforderung zur Meldung –

Gemäß 2. Kapitel § 37 Absatz 4 Satz 5 VerfO werden mit diesem zweiten Teil dieser Veröffentlichung weitere, von der vorgenannten Richtlinienentscheidung des G-BA zu der gegenständlichen Methode betroffene Hersteller aufgefordert, sich beim G-BA zu melden. Als betroffen gilt gemäß 2. Kapitel § 32 Absatz 3 VerfO ein Hersteller, wenn er ein auf dem deutschen Markt verkehrsfähiges Medizinprodukt hoher Risikoklasse verantwortlich produziert, welches für die zu erprobende Methode maßgeblich ist.



Die Beteiligungsmöglichkeiten der betroffenen Hersteller im Rahmen des Beratungsverfahrens über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V umfassen:

- Berücksichtigung bei einer etwaigen Bestimmung von Kernmerkmalen der gegenständlichen Methode nach dem 2. Kapitel § 36 Satz 2 VerfO,
- Berücksichtigung bei einer etwaigen Bestimmung von Regelungen zur Abrechnungsfähigkeit des Medizinprodukts gemäß § 137h Absatz 4 Satz 6 SGB V,
- Möglichkeit zur Einbeziehung in die Beratungen zur Erprobungs-Richtlinie im Übrigen gemäß 2. Kapitel § 22 Absatz 1 Satz 3 VerfO sowie
- Berücksichtigung nach § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V im Stellungnahmeverfahren zur Entscheidung über die Erprobungs-Richtlinie.

Um die Prüfung der Voraussetzungen der Betroffenheit eines Medizinprodukteherstellers zu ermöglichen, sind im Zuge der Meldung aussagekräftige Unterlagen einzureichen. Diese umfassen Ausführungen in deutscher Sprache

- zur Bezeichnung und Beschreibung des Medizinprodukts,
- zur Beschreibung der Einbindung des Medizinprodukts in die Methode und
- zur Zweckbestimmung, für die das Medizinprodukt in Verkehr gebracht wurde.

Es sind außerdem

- die medizinproduktrechtliche Konformitätserklärung bzw. das Konformitätszertifikat des Medizinprodukts für das Inverkehrbringen in der Bundesrepublik Deutschland sowie
- die technische Gebrauchsanweisung

beizufügen. Auf der Grundlage der eingereichten Unterlagen prüft der G-BA, ob die Voraussetzungen für die vorgenannten Beteiligungsmöglichkeiten vorliegen.

Hersteller, die bereits im Rahmen der Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V ihr Einverständnis erklärt haben sowie betroffene Hersteller, die sich im Rahmen der Bekanntmachung der Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V zur gegenständlichen Methode als solche gemeldet haben, sind bereits auf dieser Grundlage in das Verfahren einbezogen. Eine gesonderte Meldung ist in diesem Fall nicht erforderlich.

Die Unterlagen sind bis zum 27. Mai 2022 der Geschäftsstelle des G-BA – nach Möglichkeit in elektronischer Form (z. B. als Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail – an die folgende Korrespondenzadresse zu übermitteln. Des Weiteren ist die Korrespondenz-Post- und E-Mail-Adresse des betroffenen Herstellers unter Angabe einer Kontaktperson mitzuteilen.

Korrespondenzadresse

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung & Veranlasste Leistungen
Postfach 12 06 06
10596 Berlin

E-Mail: erprobung137e@g-ba.de

Nachmeldungen sind zulässig. Insoweit ist zu beachten, dass bis zu der Entscheidung über die Nachmeldung die Wahrnehmung der oben genannten Beteiligungsrechte nicht möglich ist.

3. Aufforderung der betroffenen Medizinproduktehersteller, die Sicherheitsberichte sowie weitere klinische Daten einzureichen

Die betroffenen Medizinproduktehersteller werden hiermit zudem aufgefordert, gemäß § 137h Absatz 4 Satz 7 SGB V dem G-BA unverzüglich nach Fertigstellung die Sicherheitsberichte nach Artikel 86 der Verordnung (EU) 2017/745 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 5. April 2017 über Medizinprodukte, zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG, der Verordnung (EG) Nr. 178/2002 und der Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 und zur Aufhebung der Richtlinien 90/385/EWG und 93/42/EWG des Rates (ABl. L 117 vom 5.5.2017, S. 1) sowie weitere klinische Daten, die sie im Rahmen der ihnen nach Artikel 83 der Verordnung (EU) 2017/745 obliegenden Überwachung nach dem Inverkehrbringen oder aus klinischen Prüfungen nach dem Inverkehrbringen gewonnen haben, zu übermitteln. Bei Vorliegen neuer derartiger Erkenntnisse sind diese Angaben fortlaufend und unverzüglich bis zu einer abschließenden Beschlussfassung zu übersenden.

Die vorstehend beschriebenen Unterlagen sind erstmals bis zum 27. Mai 2022 der Geschäftsstelle des G-BA – nach Möglichkeit in elektronischer Form (z. B. als Word- oder PDF-Dokumente) entweder auf einer DVD oder per E-Mail – an die oben genannte Korrespondenzadresse zu übermitteln.

Berlin, den 21. April 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Methodenbewertung

Die Vorsitzende
Lelgemann

Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Stentretreiver zur Behandlung des Vasospasmus zerebraler Arterien nach Subarachnoidalblutung

Mit Beschluss vom 21. April 2022 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als Ergebnis eines Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) festgestellt, dass für die Methode

- Stentretreiver zur Behandlung des Vasospasmus zerebraler Arterien nach Subarachnoidalblutung (SAB)

weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist.

Für eine Methode nach § 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V entscheidet der G-BA innerhalb von sechs Monaten nach dem Beschluss nach Absatz 1 Satz 4 über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V. Eine Prüfung des Potentials der Methode erfolgt nicht. Deshalb hat der G-BA mit dem vorgenannten Beschluss zugleich ein Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V für die gegenständliche Methode eingeleitet. Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe sind auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht.

Das Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V erfolgte auf der Grundlage der von einem Krankenhaus mit der Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V eingereichten Angaben und Unterlagen.

Zielpopulation der Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V waren Patientinnen und Patienten mit medikamentenrefraktärem, symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB, bei denen eine systemische medikamentöse Behandlung mittels oraler oder intravenöser Vasodilatoren und / oder hämodynamischer Therapie mittels (modifizierter) „Triple-H“-Therapie kontraindiziert oder nicht (ausreichend) wirksam ist, sodass eine endovaskuläre Intervention als Zweitlinientherapie erwogen wird. Bei der gegenständlichen Intervention handelt es sich um eine Angioplastie mittels eines Stentretreivers, welche auf einer endovaskulären Akutbehandlung mittels intrakranieller, mechanischer Vasodilatation beruht. Diese kann allein oder als Ergänzung zu einer (bereits eingeleiteten) systemischen medikamentösen Behandlung erfolgen.

Beim gegenständlichen Anwendungsgebiet handelt es sich um eine akute Notfallsituation und es gibt keine aktuell gültigen nationalen oder internationalen Leitlinienempfehlungen für endovaskuläre Interventionen. Vor diesem Hintergrund stellen sich dem G-BA in Hinblick auf die Konzeption einer Richtlinie zur Erprobung grundlegende Fragen insbesondere zur aktuellen Versorgungssituation, zur grundsätzlichen Machbarkeit einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) bzw. einer prospektiv vergleichenden Studie sowie zur angemessenen Vergleichsintervention.

Fragebogen



Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an erprobung137e@g-ba.de zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am **27. Mai 2022**.

Fragebogen



Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Erkrankung / Indikationsstellung	
1. Wie schätzen Sie die Prävalenz an Patientinnen und Patienten mit symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB ein? Bei wie vielen Patientinnen und Patienten ist eine systemische medikamentöse Behandlung kontraindiziert oder nicht (ausreichend) wirksam? Bei wie vielen Patientinnen und Patienten wird im Verlauf der Behandlung eine endovaskuläre Intervention erwogen?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
2. Anhand welcher Kriterien erfolgt die Indikationsstellung zur Anwendung des Stentretreivers bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
3. Welche Kontraindikationen sprechen aus Ihrer Sicht gegen die Anwendung des Stentretreivers?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Aktuelle Versorgungssituation	
4. Beschreiben Sie den derzeitigen Versorgungsstandard bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB, bei denen eine systemische medikamentöse Behandlung kontraindiziert oder nicht (ausreichend) wirksam ist? Welche Therapien kommen in dieser Situation zur Anwendung? Nach welchen Kriterien wird entschieden, ob eine endovaskuläre Therapie zur Anwendung kommen soll? Bitte belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit Literatur.	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
5. Nach welchen Kriterien wird entschieden, welche endovaskuläre Therapie zur Anwendung kommen soll?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

<p>Wie schätzen Sie die Häufigkeit der Anwendung der einzelnen endovaskulären Therapien ein? Kommen die endovaskulären Therapien allein oder in Kombination zur Anwendung?</p>	
<p>6. Bei welchen endovaskulären Therapien werden Arzneimittel bzw. Medizinprodukte im Rahmen ihrer Zulassung / Zweckbestimmung eingesetzt?</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>
<p>7. Bei welchen endovaskulären Therapien kommen Arzneimittel bzw. Medizinprodukte off-label zum Einsatz? Aus welchen Gründen erfolgt dieser off-label Einsatz? Wie schätzen Sie die Häufigkeit der off-Label Anwendung von Arzneimitteln und Medizinprodukten ein?</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>
<p>8. Wie schätzen Sie die vorliegende Evidenz für die einzelnen endovaskulären Therapien ein? Inwieweit handelt es sich ggf. bei den einzelnen endovaskulären Therapien noch um Verfahren im experimentellen Stadium? Bitte belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit Literatur.</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>
<p>9. Wie schätzen Sie die medizinische Relevanz der Anwendung des Stentretreivers für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB, bei denen eine systemische medikamentöse Behandlung kontraindiziert oder nicht (ausreichend) wirksam ist, ein?</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Machbarkeit einer prospektiven randomisiert kontrollierten Studie	
10. Sind Ihnen abgeschlossene, laufende oder geplante randomisiert kontrollierte Studien bekannt, bei denen endovaskuläre Interventionen bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB untersucht wurden bzw. werden?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
11. Halten Sie die Durchführung einer randomisiert kontrollierten Studie in der gegenständlichen Zielpopulation für machbar? Falls nicht, welche Gründe sprechen dagegen? Welchen Studientyp würden Sie für eine Erprobungsstudie für angemessen erachten?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
12. Würden aus Ihrer Sicht Schwierigkeiten in einer ausreichenden Rekrutierung von Patientinnen und Patienten in der gegenständlichen Zielpopulation sowie von Studienzentren in Deutschland bestehen? Wie viele Patientinnen und Patienten könnten pro Jahr aus Ihrer Sicht rekrutiert werden und wie viele Studienzentren in Deutschland kämen für die Erprobungsstudie infrage?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
13. Sehen Sie weitere Aspekte in Bezug auf die Machbarkeit einer prospektiven (randomisierten) kontrollierten Erprobungsstudie in der gegenständlichen Zielpopulation?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Angemessene Vergleichsintervention einer Erprobungsstudie	
14. Welche Vergleichsintervention würden Sie in einer prospektiven (randomisierten) kontrollierten Erprobungsstudie für angemessen erachten?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Voraussetzungen für die Anwendung der Methode	
15. Wie erfolgt die sachgerechte Durchführung der Anwendung des Stentretreivers bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB, beispielsweise mit Blick auf die technischen Eigenschaften und die Qualifikation der Anwender?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Sonstige Aspekte	
16. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht adressiert werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Stentretreiver zur Behandlung des Vasospasmus zerebraler Arterien nach Subarachnoidalblutung

Mit Beschluss vom 21. April 2022 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als Ergebnis eines Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) festgestellt, dass für die Methode

- Stentretreiver zur Behandlung des Vasospasmus zerebraler Arterien nach Subarachnoidalblutung (SAB)

weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist.

Für eine Methode nach § 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V entscheidet der G-BA innerhalb von sechs Monaten nach dem Beschluss nach Absatz 1 Satz 4 über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V. Eine Prüfung des Potentials der Methode erfolgt nicht. Deshalb hat der G-BA mit dem vorgenannten Beschluss zugleich ein Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V für die gegenständliche Methode eingeleitet. Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe sind auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht.

Das Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V erfolgte auf der Grundlage der von einem Krankenhaus mit der Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V eingereichten Angaben und Unterlagen.

Zielpopulation der Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V waren Patientinnen und Patienten mit medikamentenrefraktärem, symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB, bei denen eine systemische medikamentöse Behandlung mittels oraler oder intravenöser Vasodilatoren und / oder hämodynamischer Therapie mittels (modifizierter) „Triple-H“-Therapie kontraindiziert oder nicht (ausreichend) wirksam ist, sodass eine endovaskuläre Intervention als Zweitlinientherapie erwogen wird. Bei der gegenständlichen Intervention handelt es sich um eine Angioplastie mittels eines Stentretreivers, welche auf einer endovaskulären Akutbehandlung mittels intrakranieller, mechanischer Vasodilatation beruht. Diese kann allein oder als Ergänzung zu einer (bereits eingeleiteten) systemischen medikamentösen Behandlung erfolgen.

Beim gegenständlichen Anwendungsgebiet handelt es sich um eine akute Notfallsituation und es gibt keine aktuell gültigen nationalen oder internationalen Leitlinienempfehlungen für endovaskuläre Interventionen. Vor diesem Hintergrund stellen sich dem G-BA in Hinblick auf die Konzeption einer Richtlinie zur Erprobung grundlegende Fragen insbesondere zur aktuellen Versorgungssituation, zur grundsätzlichen Machbarkeit einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) bzw. einer prospektiv vergleichenden Studie sowie zur angemessenen Vergleichsintervention.

Fragebogen



Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an erprobung137e@g-ba.de zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am **27. Mai 2022**.

Fragebogen



Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Prof. Dr. med. Claus Zimmer

Präsident der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie e.V.

Direktor der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie

Klinikum rechts der Isar

Technische Universität München

Neuro-Kopf-Zentrum

Ismaninger Straße 22

81675 München

Tel: +49 89 4140 4651

Fax: +49 89 4140 4887

claus.zimmer@tum.de

Kontaktdaten Geschäftsstelle

Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie

Geschäftsstelle

Ernst-Reuter-Platz 10 / 10587 Berlin

Tel.: 030 916070-19 / Fax: 030 916070-22

E-Mail: dgnr@neuroradiologie.de / www.dgnr.org



Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Erkrankung / Indikationsstellung

1. Wie schätzen Sie die Prävalenz an Patientinnen und Patienten mit symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB ein? Bei wie vielen Patientinnen und Patienten ist eine systemische medikamentöse Behandlung kontraindiziert oder nicht (ausreichend) wirksam? Bei wie vielen Patientinnen und Patienten wird im Verlauf der Behandlung eine endovaskuläre Intervention erwogen?

Wir gehen von ca. 25.000 Subarachnoidalblutungen (SAB) aus, die zumeist durch ein rupturiertes Aneurysma der Hirnarterien ausgelöst wird.

Der Vasospasmus stellt eine schwerwiegende Komplikation dieses ohnehin schon sehr ernstzunehmenden Krankheitsbildes dar.

Es muss ferner zwischen behandlungsbedürftigem Vasospasmus und einem reinen Bildbefund unterschieden werden. Während grundsätzlich vom Auftreten eines Vasospasmus nach SAB bei mehr als 60% der betroffenen Patienten auszugehen ist, werden nur rund 10% der Patienten interventionsbedürftig (i.e. benötigen eine endovaskuläre Therapie).

Zunächst ist bei den Patienten eine medikamentöse Therapie zur Spasmolyse indiziert, die i.d.R. intravenös erfolgt (Steinmetz 2012). Des Weiteren gab es die so genannte Triple-H-Therapie (Hypervolämie, Hypertension, Hämodilution), bei der durch Volumenmanagement und Hochhalten des Blutdrucks die Perfusion verbessert werden sollte. Die Hypertension hat sich durchgesetzt, das Konzept der Hypervolämie und Hämodilution wurde in den letzten Jahren eher verlassen. Insgesamt wirken diese Therapien nicht bei allen Patienten. Wie oben beschrieben, benötigen 10% der Fälle eine darüber hinaus gehende, endovaskuläre Intervention. Zunächst erfolgt in aller Regel eine medikamentöse Spasmolyse intraarteriell über einen Mikrokatheter im betroffenen Gefäßabschnitt. Kontraindikationen sind hier nur bei wenigen Fällen relevant, aber

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

	<p>der Effekt ist oft nur kurzzeitig. Sollte bei einer Kontrolle der Vasospasmus wieder zunehmen, so kommen Angioplastien mittels Ballon- oder Stentretreiver als nächste Stufe infrage. Angioplastien werden bei etwa 20% der endovaskulär zu behandelnden Vasospasmen durchgeführt.</p>
<p>2. Anhand welcher Kriterien erfolgt die Indikationsstellung zur Anwendung des Stentretreivers bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB?</p>	<p>Grundsätzlich werden zunächst konservative Maßnahmen ausgeschöpft (Blutdruck anheben, IV oder oral Ca-Antagonisten wie z.B. Nimotop/Nimodipin). Treten hierunter beim wachen, klinisch beurteilbaren Patienten neue Defizite wie z.B. Paresen, Sprach- oder Sprechstörungen, Desorientiertheit oder Bewusstseinsintrübung etc. auf, so wird davon ausgegangen, dass die Spasmen zu einer kritischen Durchblutungsstörung im betroffenen Hirnareal führen, analog zu einem Gefäßverschluss beim Schlaganfall. Bei nicht beurteilbaren Patienten z.B. weil diese intubiert und/oder sediert sind werden stattdessen indirekte Parameter herangezogen, typischerweise die Flussgeschwindigkeit in den verschiedenen Gefäßabschnitten, die im transkraniellen Ultraschall gemessen werden können. Neben der absoluten Flussgeschwindigkeit kann auch ein Anstieg der Werte als Indiz für eine drohende Zustandsverschlechterung dienen. Gemäß den klinik- oder abteilungseigenen SOPs zur Feststellung einer vasospasmusbedingten, kritischen Minderperfusion wird in diesem Fall ggf. eine Perfusions-CT mit Kontrastmittel angewendet, ggf. mehrfach über den gesamten Verlauf der Vasospasmus-Phase zwischen dem 3. und 21. Tag.</p> <p>Persistiert der Vasospasmus, ist grundsätzlich eine endovaskuläre Therapie indiziert. Ob man zunächst einen Stentretreiver einsetzt und dann</p>

Fragebogen

	<p>intraarteriell Medikamente oder umgekehrt kommt auf die individuelle Situation an. Sehr ausgeprägte Stenosen sind eher für den Stentretreiver als für den Ballon geeignet, da der Ballon hier wegen des hohen Drucks ggf. das Gefäß dauerhaft verletzt und sogar die Gefahr eine Ruptur besteht.</p> <p>Zudem ist hier anzumerken, dass der Stentretreiver das Lumen nicht verschließt und je nach Dauer der Dilatation somit keine – temporäre – Unterbrechung der Durchblutung passiert.</p>
<p>3. Welche Kontraindikationen sprechen aus Ihrer Sicht gegen die Anwendung des Stentretreivers?</p>	<p>Typische Kontraindikationen sind anatomische Gegebenheiten, bei denen keine ausreichend lange Strecke für die Dilatation vorhanden ist (sog. „Kinking“ der Arterien), eine vorhandene Dissektion des Zielgefäßes, Atherosklerose, Aneurysma.</p> <p>Wenn bereits ein ausgeprägter Hirninfarkt im Stromgebiet des spastischen Gefäßes besteht, ist ebenfalls nicht davon auszugehen, dass der Einsatz einer Instrumentierung zur Angioplastie noch sinnvoll ist.</p> <p>All diese Kontraindikationen gelten auch für die Ballonangioplastie.</p>
<p>Aktuelle Versorgungssituation</p>	
<p>4. Beschreiben Sie den derzeitigen Versorgungsstandard bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB, bei denen eine systemische medikamentöse Behandlung</p>	<p>Der derzeitige Versorgungsstandard basiert auf zwei Leitlinien aus dem Jahre 2012 / 2017, die gerade aktualisiert werden, sowie aus (situationsbedingten) Behandlungsversuchen, die 2012 noch nicht verfügbar waren (Steinmetz 2012).</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

<p>kontraindiziert oder nicht (ausreichend) wirksam ist? Welche Therapien kommen in dieser Situation zur Anwendung? Nach welchen Kriterien wird entschieden, ob eine endovaskuläre Therapie zur Anwendung kommen soll? Bitte belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit Literatur.</p>	<p>Die deutsche Leitlinie schreibt: „Eine endovaskuläre Therapie vasospasmusbedingter ischämischer Defizite kann erwogen und durchgeführt, wegen bisher fehlender kontrollierter Studien aber nicht generell empfohlen werden.“</p> <p>Die gemeinsame Leitlinie der American Heart Association/ American Stroke Association (AHA/ASA) schreibt zur endovaskulären Therapie: „Cerebral angioplasty and/or selective intra-arterial vasodilator therapy is reasonable in patients with symptomatic cerebral vasospasm, particularly those who are not rapidly responding to hypertensive therapy (Class IIa; Level of Evidence B). (Revised recommendation from previous guidelines)“. (Connolly et al. 2012)</p> <p>Der Einsatz von Stentretreibern ist bisher noch nicht in die Leitlinien aufgenommen. Das liegt u.a. daran, dass die Veröffentlichungen zu dieser Methode neuer als die Leitlinien sind. (Bhagal et al. 2017a; Bhagal et al. 2017b; Kwon et al. 2019; Norby et al. 2019; Su et al. 2020)</p>
<p>5. Nach welchen Kriterien wird entschieden, welche endovaskuläre Therapie zur Anwendung kommen soll? Wie schätzen Sie die Häufigkeit der Anwendung der einzelnen endovaskulären Therapien ein? Kommen die endovaskulären Therapien allein oder in Kombination zur Anwendung?</p>	<p>Die zur Verfügung stehenden Verfahren werden meist eskalierend angewendet, beginnend mit der intraarteriellen Gabe vasoaktiver Substanzen wie z.B. Nimodipin über einen Zeitraum von etwa 15-20 min. Problem dabei ist, dass der zu erzielende Effekt mit Nachlassen der Wirkung verschwindet und sich lediglich ein temporärer, aber angiografisch sichtbarer Effekt einstellt. Für eine zumindest die subakute Phase nach SAB überdauernde Behandlung ist es notwendig, einen mechanisch disruptiven Ansatz zu verwenden, bei dem auf histologischem Niveau die glatten Muskelzellen strukturell um die Fähigkeit zu Kontraktion gebracht werden. Dies geschah in der Vergangenheit i.d.R. durch eine Ballonangioplastie, deren Risiko jedoch in einer vollständigen Ruptur</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

eines Gefäßes liegt, insbesondere bei der Verwendung volumengesteuerter sog. „compliant“ Ballons. Diese haben zudem die ungünstige Eigenschaft, sich zuerst am Ort des geringsten Widerstands zu erweitern und auf diese Weise ohnehin schwächere Wandanteile übermäßig zu dilatieren, mit der Gefahr einer Ruptur. Stentsysteme können methodisch nicht zu einer höheren Wandbelastung führen, als dies ihrer maximalen Radialkraft entspricht. Das Verhältnis von Durchmesser und Kraftübertragung ist dabei im Gegenteil zum Ballon invers. Die meiste Kraft wird demzufolge beim Stentsystem im engsten Gefäßabschnitt einwirken, sprich dort, wo sie gebraucht wird. Eine Ruptur infolge Überdehnung ist beim Stent de facto auszuschließen. Gegen die zunächst naheliegende kombinierte, eskalierende Verwendung einer medikamentösen Spasmolyse und nachfolgenden mechanischen Verfahren spricht, dass davon auszugehen ist, dass bei bereits teilweise relaxierter Gefäßwandmuskulatur die strukturell disruptive Wirkung von Ballon oder Stent reduziert ist und so der langfristige Effekt evtl. aufgehoben wird, was den klinischen Nutzen der Methode reduzieren kann. Insofern läge eine Eskalation in Form einer initialen Stentapplikation, gefolgt von einer Ballonangioplastie bei ausbleibendem Erfolg nahe. Dabei ist jedoch zu bedenken, dass in der Regel nicht alle Gefäßabschnitte, in denen über den Mikrokatheter ein Stent appliziert werden kann auch mit einem Ballon sicher zu erreichen sind. Weit periphere Spasmen sind wiederum einer medikamentösen Behandlung zugänglich, insofern wäre mutmaßlich die beste Eskalation 1.) Stent, bei ungenügendem Erfolg (weniger als 50% erreichter optischer Gefäßdurchmesser ausgehend vom initialen Angiogramm) gefolgt von 2.) Ballon in den proximalen Abschnitten von ACI, A. cerebri

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

	<p>media und A, vertbralis/basilaris und abschließend ergänzt durch 3.) intraarterielle Gabe von Nimotop (1:10 verdünnt in NaCl) bei peripheren Spasmen oder technischem Versagen von Stent und Ballon.</p> <p>Als Erfolgskriterium soll die erfolgreiche Reduktion des Vasospasmus, also die Erweiterung des Gefäßdurchmessers im behandelten Segment auf mind. 50% des normalen Durchmessers als Approximierung einer verbesserten Durchblutung gelten. Alternativ können quantitative und semiquantitative Methoden herangezogen werden, z.B. die farbkodierte Darstellung der KM-Ankunftszeit in einer angiografischen Serie (bei Siemens Geräten iFlow) Die SAB hat generell eine ungünstige Prognose: die Letalität beträgt 30%, nur etwa 30% der entlassenen Patienten können wieder selbständig ihren Alltag meistern. Von diesen haben wiederum nur 25% keine neurologischen oder neuropsychologischen Defizite. Somit wird derzeit bei lediglich 7% aller Patienten mit SAB eine restitutio ad integrum erreicht. (Petridis et al. 2017; Cebra et al. 2011)</p>
<p>6. Bei welchen endovaskulären Therapien werden Arzneimittel bzw. Medizinprodukte im Rahmen ihrer Zulassung / Zweckbestimmung eingesetzt?</p>	<p>Die intraarterielle medikamentöse Therapie mit Nimodipin ist durch die Zweckbestimmung abgedeckt.</p> <p>Die Ballonangioplastie ebenfalls, da i.d.R. „Stenosen“ (=Verengungen) die Zweckbestimmung darstellen und die Genese der Stenose nicht mit einbezogen wird.</p> <p>Die Produkte pRELAX® Vasospasmus-Behandlungsinstrument und COMANECI Adjustable Modeling Mesh sind als einzige Stents bzw. Stentretreiver ebenfalls zur Behandlung von Vasospasmen zweckbestimmt. Weitere Stents oder Stentretreiver mit Zulassung zur Behandlung</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

	<p>von Vasospasmen in Deutschland sind uns nicht bekannt.</p>
<p>7. Bei welchen endovaskulären Therapien kommen Arzneimittel bzw. Medizinprodukte off-label zum Einsatz? Aus welchen Gründen erfolgt dieser off-label Einsatz? Wie schätzen Sie die Häufigkeit der off-Label Anwendung von Arzneimitteln und Medizinprodukten ein?</p>	<p>Bevor es zugelassene Medizinprodukte gab, wurden Stentretreiver, die eigentlich zur intrazerebral-endovaskulären Thrombektomie entwickelt wurden (beim Schlaganfall), gelegentlich im Sinne eines individuellen Heilversuchs off-Label eingesetzt. Mit der Verfügbarkeit von speziellen Stentretreivern, deren Zweckbestimmung die Vasospasmustherapie ist, sollte die Anwendung von anderen Stentretreivern (zur Thrombektomie) der Vergangenheit angehören.</p>
<p>8. Wie schätzen Sie die vorliegende Evidenz für die einzelnen endovaskulären Therapien ein? Inwieweit handelt es sich ggf. bei den einzelnen endovaskulären Therapien noch um Verfahren im experimentellen Stadium? Bitte belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit Literatur.</p>	<p>Für die einzelnen endovaskulären Therapien gibt es unterschiedlich gute Evidenz. Die intraarterielle Therapie wurde in mehreren Studien untersucht (Boulouis et al. 2017). Die Ballonangioplastie und die Anwendung von Stentretreivern ist bisher hauptsächlich in Fallserien beschrieben worden (Bhogal et al. 2017a; Bhogal et al. 2017b; Kwon et al. 2019; Norby et al. 2019; Su et al. 2020; Chalouhi et al. 2014; John et al. 2014)</p> <p>Die Verfahren an sich sind jedoch nicht in einem experimentellen Stadium, da die grundlegenden Wirkmechanismen (z.B. Gefäßdehnung) bereits lange bekannt und in anderen Kontexten erprobt sind.</p> <p>Außerdem sind Sicherheit und Wirksamkeit mindestens in dem Maße nachgewiesen, dass die den Verfahren zugrundeliegenden maßgeblichen Medizinprodukte alle zugelassen (CE-zertifiziert) sind.</p> <p>Schon deswegen ist der Terminus „experimentell“ hier nicht angemessen.</p> <p>Wohl richtig ist, dass die verschiedenen Verfahren in kleiner Fallzahl angewendet werden, zumeist in lebensbedrohlichen Situationen, wo andere Therapiealternativen versagt haben. Aus unserer</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

	Sicht ist dies jedoch nicht gleichbedeutend mit „experimentell“
9. Wie schätzen Sie die medizinische Relevanz der Anwendung des Stentretreivers für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB, bei denen eine systemische medikamentöse Behandlung kontraindiziert oder nicht (ausreichend) wirksam ist, ein?	<p>Betrachtet man die Gesamtzahl der Fälle mit Vasospasmus bei SAB in Deutschland so kann man davon ausgehen, dass bei ca. 20% die intraarterielle Gabe von Medikamenten nicht zu einer zufriedenstellenden, und insbesondere nicht zu einer langfristigen Besserung der Durchblutung führt und somit weitere Interventionen erforderlich sind. Dies betrifft also jährlich ca. 500 Patienten in Deutschland. Somit sind wir sicher im Bereich einer „rare disease“ oder „orphan disease“.</p> <p>Allerdings sind Patienten mit Vasospasmus bei einer SAB relativ jung. 60% der Patienten jünger als 60 .</p> <p>Derzeit sterben rund 20% der Patienten im Krankenhaus. Von den verstorbenen Patienten sind 50% unter 60 Jahre alt. Zusammenfassend hat somit aus unserer Sicht jede Behandlungsoption, die den Patienten ein besseres Outcome verschafft – insbesondere im Hinblick auf den hohen Anteil Patienten in jungen Jahren – eine hohe medizinische Relevanz.</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Machbarkeit einer prospektiven randomisiert kontrollierten Studie	
<p>10. Sind Ihnen abgeschlossene, laufende oder geplante randomisiert kontrollierte Studien bekannt, bei denen endovaskuläre Interventionen bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB untersucht wurden bzw. werden?</p>	<p>Abgeschlossene oder laufende RCTs sind uns nicht bekannt.</p>
<p>11. Halten Sie die Durchführung einer randomisiert kontrollierten Studie in der gegenständlichen Zielpopulation für machbar? Falls nicht, welche Gründe sprechen dagegen? Welchen Studientyp würden Sie für eine Erprobungsstudie für angemessen erachten?</p>	<p>Aus Sicht der DGNR ist eine RCT immer das wünschenswerte Design, um möglichst gute Evidenz zu generieren. Hier halten wir sie allerdings für nicht durchführbar. Dagegen sprechen die geringe Anzahl der Fälle pro Jahr, die Komplexität des Entscheidungsprozess, die Heterogenität der unterschiedlichen Situationen und Akuität der Fälle, bei denen oft in lebensbedrohlichen Situationen eine Entscheidung getroffen werden muss.</p> <p>Wir denken, dass eine RCT nicht von den Ethikkommissionen genehmigt werden wird. Außerdem kann nicht immer ein „informed consent“ erreicht werden. Ein relevanter Teil der Patienten, die für die hier gegenständlichen Interventionen in Frage kommen, ist nicht wach und ansprechbar. Somit wäre in einem RCT-basierten Design sehr wahrscheinlich keine vernünftige Rekrutierung einer ausreichenden Patientenzahl in einer überschaubaren Zeit möglich.</p> <p>Nachdem wir hier eine Therapie durchführen in einem Setting, in dem das Leben, mindestens aber das neurologische Outcome akut bedroht sind, wird die Intervention erwogen, wenn andere Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft sind. Alle in Frage kommenden Interventionen und ihre Kombinationen kommen erst dann zum Einsatz. Somit kann man nicht einfach eine Kontrollgruppe „ohne“ Therapie bilden</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

	<p>Ein Vergleich gegen die i.v.-Gabe alleine ist bei den Patienten, wo keine Besserung eintritt, aus den oben bereits ausgeführten Gründen nicht möglich.</p> <p>Wir plädieren für ein groß angelegtes, nationales Register über alle infrage kommenden endovaskulären Interventionen. Ggf. sollten sogar alle Patienten mit einem angiographisch oder per CT nachgewiesenen Vasospasmus bei SAB eingeschlossen werden.</p> <p>Folgende Interventionen kommen infrage:</p> <ul style="list-style-type: none">- Klinische Überwachung nach i.v. Therapie- Arterielle Gabe von Medikamenten- Ballonangioplastien- Stentretreiverangioplastien- Kombinationen der o.g. Verfahren <p>Das Register muss auf eine Dauer von min. 5 Jahren ausgelegt werden.</p> <p>Wir empfehlen jährliche Auswertungen der Ergebnisse, um über die Zeit zu sehen, welche Interventionen die besten Ergebnisse zeitigen.</p> <p>Mit einer solchen Studie wird ein Evidenzlevel IIb erreicht. Aus den genannten Gründen ist dies für die gegenständliche Methode im Moment die bestmöglich generierbare Evidenz.</p>
<p>12. Würden aus Ihrer Sicht Schwierigkeiten in einer ausreichenden Rekrutierung von Patientinnen und Patienten in der gegenständlichen Zielpopulation sowie von Studienzentren in Deutschland bestehen? Wie viele Patientinnen und Patienten könnten pro Jahr aus Ihrer Sicht rekrutiert werden und wie viele Studienzentren in Deutschland kämen für die Erprobungsstudie infrage?</p>	<p>Wir denken, dass 50-75 Zentren derzeit Interventionen bei Vasospasmen durchführen.</p> <p>Um eine brauchbare Patientenzahl zu erhalten, müssen sicher 30-40 Zentren mitmachen. Bei einem nationalen Register ist der Datenerfassungsaufwand meist geringer als bei einer RCT, es erfolgt per se keine Randomisierung, deshalb könnte man sicher sehr schnell Zentren finden, die teilnehmen.</p>

Fragebogen

<p>13. Sehen Sie weitere Aspekte in Bezug auf die Machbarkeit einer prospektiven (randomisierten) kontrollierten Erprobungsstudie in der gegenständlichen Zielpopulation?</p>	<p>Die wesentlichen Aspekte sind oben aufgeführt.</p> <p>Ein weiterer Punkt bzgl. der Machbarkeit ist die Bestimmung einer ausreichend großen Stichprobe. Dafür liegen derzeit aus unserer Sicht nicht genügend Daten vor.</p> <p>Sicher muss man neben dem Patienten relevanten neurologischem Outcome (hier ist darauf zu achten, welchen Score die Patienten vor der Intervention haben, um fair messen zu können) auch angiographische Kontrollen mit einbeziehen und ggf. einen geeigneten Kompositendpunkt erstellen.</p> <p>Um hier eine saubere Powerkalkulation zu machen, sollten erst einmal min. 2 Jahre Daten in das Register einfließen, um zu sehen, welche Outcomes diese spezifische Population von Patienten erreicht.</p>
<p>Angemessene Vergleichsintervention einer Erprobungsstudie</p>	
<p>14. Welche Vergleichsintervention würden Sie in einer prospektiven (randomisierten) kontrollierten Erprobungsstudie für angemessen erachten?</p>	<p>Nachdem der (inkrementelle) Nutzen des Stentretreivers bei der Therapie von Vasospasmen ermittelt werden soll, die Therapiekombinationen aber vielfältig sind, schlagen wir vor, alle Patienten ohne Einsatz des Stent-Retrievers gegen alle Patienten mit Einsatz des Stentretreivers zu vergleichen. Auf diese Weise entstehen aus der Vielzahl der möglichen Kombinationen 2 Gruppen, die gut verglichen werden können.</p> <p>In jeder Gruppe kann es mehrere Kombinationen der genannten Interventionen geben. Sammelt man genügend Daten sollten sich in beiden Gruppen eine ausreichende Verteilung der anderen Kombinationen ergeben.</p>

Fragebogen

Voraussetzungen für die Anwendung der Methode	
15. Wie erfolgt die sachgerechte Durchführung der Anwendung des Stentretreivers bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB, beispielsweise mit Blick auf die technischen Eigenschaften und die Qualifikation der Anwender?	<p>Generell müssen die Anwender eine spezifische Weiterbildung im Bereich Neuroradiologie haben, da man hier von der Basisqualifikation für die Durchführung intrazerebraler endovaskulärer Interventionen ausgehen kann.</p> <p>Ggf. kann diskutiert werden, ob eine Mindestanzahl Eingriffe erforderlich ist. Nachdem die Ereignisse so selten sind, ist dies aber nur mit einer sehr kleinen Mindestmenge denkbar.</p>
Sonstige Aspekte	
16. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht adressiert werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.	<p>Es ist uns bewußt, dass RCTs der Goldstandard zur Nutzenbewertung sind. Wir haben dargelegt, warum das aus unserer Sicht hier nicht möglich und nicht praktikabel ist. Ein Aspekt könnte ggf. sein, dass die Erfassung von Daten in einem Register deutlich geringere Kosten nach sich zieht. Während in einer RCT üblicherweise 3.500 – 10.000 EUR pro Patient anfallen (je nach Komplexität) sind es in einem Register eher 800 – 1.500 EUR.</p>

1. Literaturverzeichnis

Bhagal, Pervinder; Loh, Yince; Brouwer, Patrick; Andersson, Tommy; Söderman, Michael (2017a): Treatment of cerebral vasospasm with self-expandable retrievable stents: proof of concept. In: *Journal of neurointerventional surgery* 9 (1), S. 52–59. DOI: 10.1136/neurintsurg-2016-012546.

Bhagal, Pervinder; Paraskevopoulos, Dimitris; Makalanda, Hegoda Ld (2017b): The use of a stent-retriever to cause mechanical dilatation of a vasospasm secondary to iatrogenic subarachnoid haemorrhage. In: *Interventional neuroradiology : journal of peritherapeutic neuroradiology, surgical procedures and related neurosciences* 23 (3), S. 330–335. DOI: 10.1177/1591019917694838.

Boulouis, Grégoire; Labeyrie, Marc Antoine; Raymond, Jean; Rodriguez-Régent, Christine; Lukaszewicz, Anne Claire; Bresson, Damien et al. (2017): Treatment of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review and meta-analysis. In: *European radiology* 27 (8), S. 3333–3342. DOI: 10.1007/s00330-016-4702-y.

Fragebogen



Cebral, J. R.; Mut, F.; Weir, J.; Putman, C. M. (2011): Association of hemodynamic characteristics and cerebral aneurysm rupture. In: *AJNR. American journal of neuroradiology* 32 (2), S. 264–270. DOI: 10.3174/ajnr.A2274.

Chalouhi, Nohra; Tjoumakaris, Stavropoula; Thakkar, Vismay; Theofanis, Thana; Hammer, Christine; Hasan, David et al. (2014): Endovascular management of cerebral vasospasm following aneurysm rupture: outcomes and predictors in 116 patients. In: *Clinical neurology and neurosurgery* 118, S. 26–31. DOI: 10.1016/j.clineuro.2013.12.012.

Connolly, E. Sander; Rabinstein, Alejandro A.; Carhuapoma, J. Ricardo; Derdeyn, Colin P.; Dion, Jacques; Higashida, Randall T. et al. (2012): Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. In: *Stroke* 43 (6), S. 1711–1737. DOI: 10.1161/STR.0b013e3182587839.

John, Seby; Spiotta, Alejandro M.; Turner, Raymond M.; Chaudry, M. Imran; Turk, Aquilla S.; Hui, Ferdinand (2014): Initial experience with the coaxial dual-lumen Scepter C balloon catheter for endovascular management of cerebral vasospasm from subarachnoid hemorrhage. In: *Journal of neurointerventional surgery* 6 (2), S. 125–128. DOI: 10.1136/neurintsurg-2012-010572.

Kwon, Hyon-Jo; Lim, Jeong-Wook; Koh, Hyeon-Song; Park, BumSoo; Choi, Seung-Won; Kim, Seon-Hwan et al. (2019): Stent-Retriever Angioplasty for Recurrent Post-Subarachnoid Hemorrhagic Vasospasm - A Single Center Experience with Long-Term Follow-Up. In: *Clinical neuroradiology* 29 (4), S. 751–761. DOI: 10.1007/s00062-018-0711-3.

Norby, K.; Young, M.; Siddiq, F. (2019): Use of stent retriever for treatment of iatrogenic intracranial vasospasm. In: *Interventional neuroradiology : journal of peritherapeutic neuroradiology, surgical procedures and related neurosciences* 25 (5), S. 511–515. DOI: 10.1177/1591019919848771.

Petridis, Athanasios K.; Kamp, Marcel A.; Cornelius, Jan F.; Beez, Thomas; Beseoglu, Kerim; Turowski, Bernd; Steiger, Hans-Jakob (2017): Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. In: *Deutsches Ärzteblatt international* 114 (13), S. 226–236. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0226.

Steinmetz, Helmuth (2012): Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. - Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Kapitel Vaskuläre Erkrankungen: Subarachnoidalblutung (SAB) (AWMF-Registernummer: 030/07). Online verfügbar unter https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-073l_S1_Subarachnoidalblutung_2012_abgelaufen.pdf, zuletzt geprüft am 13.08.2020.

Su, YouRong S.; Ali, Muhammad S.; Pukenas, Bryan A.; Favilla, Christopher G.; Zanaty, Mario; Hasan, David M.; Kung, David K. (2020): Novel Treatment of Cerebral Vasospasm Using Solitaire Stent Retriever-Assisted Angioplasty: Case Series. In: *World neurosurgery* 135, e657-e663. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.12.097.

Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Stentretreiver zur Behandlung des Vasospasmus zerebraler Arterien nach Subarachnoidalblutung

Mit Beschluss vom 21. April 2022 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als Ergebnis eines Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) festgestellt, dass für die Methode

- Stentretreiver zur Behandlung des Vasospasmus zerebraler Arterien nach Subarachnoidalblutung (SAB)

weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist.

Für eine Methode nach § 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V entscheidet der G-BA innerhalb von sechs Monaten nach dem Beschluss nach Absatz 1 Satz 4 über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V. Eine Prüfung des Potentials der Methode erfolgt nicht. Deshalb hat der G-BA mit dem vorgenannten Beschluss zugleich ein Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V für die gegenständliche Methode eingeleitet. Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe sind auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht.

Das Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V erfolgte auf der Grundlage der von einem Krankenhaus mit der Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V eingereichten Angaben und Unterlagen.

Zielpopulation der Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V waren Patientinnen und Patienten mit medikamentenrefraktärem, symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB, bei denen eine systemische medikamentöse Behandlung mittels oraler oder intravenöser Vasodilatoren und / oder hämodynamischer Therapie mittels (modifizierter) „Triple-H“-Therapie kontraindiziert oder nicht (ausreichend) wirksam ist, sodass eine endovaskuläre Intervention als Zweitlinientherapie erwogen wird. Bei der gegenständlichen Intervention handelt es sich um eine Angioplastie mittels eines Stentretreivers, welche auf einer endovaskulären Akutbehandlung mittels intrakranieller, mechanischer Vasodilatation beruht. Diese kann allein oder als Ergänzung zu einer (bereits eingeleiteten) systemischen medikamentösen Behandlung erfolgen.

Beim gegenständlichen Anwendungsgebiet handelt es sich um eine akute Notfallsituation und es gibt keine aktuell gültigen nationalen oder internationalen Leitlinienempfehlungen für endovaskuläre Interventionen. Vor diesem Hintergrund stellen sich dem G-BA in Hinblick auf die Konzeption einer Richtlinie zur Erprobung grundlegende Fragen insbesondere zur aktuellen Versorgungssituation, zur grundsätzlichen Machbarkeit einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) bzw. einer prospektiv vergleichenden Studie sowie zur angemessenen Vergleichsintervention.

Fragebogen



Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an erprobung137e@g-ba.de zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am **27. Mai 2022**.

Fragebogen



Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Leistungserbringer (Zentrale Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Evangelisches Klinikum Niederrhein, Fahrnerstr. 133, 47169 Duisburg)

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Erkrankung / Indikationsstellung	
<p>1. Wie schätzen Sie die Prävalenz an Patientinnen und Patienten mit symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB ein? Bei wie vielen Patientinnen und Patienten ist eine systemische medikamentöse Behandlung kontraindiziert oder nicht (ausreichend) wirksam? Bei wie vielen Patientinnen und Patienten wird im Verlauf der Behandlung eine endovaskuläre Intervention erwogen?</p>	<p>Etwa 50 % der hauseigenen Patienten entwickeln einen symptomatischen zerebralen Vasospasmus nach SAB</p>
<p>2. Anhand welcher Kriterien erfolgt die Indikationsstellung zur Anwendung des Stentretreivers bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB?</p>	<p>Therapierefraktäre symptomatische Vasospasmen trotz maximaler konservative Therapie (MAP Zielwert > 100 mmHg, Normo- bis Hypervolämie, Nimodipin p.o.)</p>
<p>3. Welche Kontraindikationen sprechen aus Ihrer Sicht gegen die Anwendung des Stentretreivers?</p>	<p>Periphere Vasospasmen, die sich aufgrund der Devicegröße nicht mit vertretbarem Risiko erreichen lassen – z. B. distale Abschnitte der der A. cerebri media. Erhöhter Hirndruck, welcher eine flache Lagerung des Patienten im Rahmen der endovaskulären Intervention nicht zulassen.</p>
Aktuelle Versorgungssituation	
<p>4. Beschreiben Sie den derzeitigen Versorgungsstandard bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB, bei denen eine systemische medikamentöse Behandlung kontraindiziert oder nicht (ausreichend) wirksam ist? Welche Therapien kommen in dieser Situation zur Anwendung? Nach welchen Kriterien wird entschieden, ob eine endovaskuläre Therapie zur Anwendung kommen soll? Bitte belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit Literatur.</p>	<p>First-Line Therapie: Nimodipin Gabe i. a. Bei katheterangiographischem Nachweis hochgradiger Vasospasmen ohne ausreichende Befundbesserung innerhalb von ca. 10 Minuten nach Nimodipin Gabe, wird eine ergänzende Behandlung mittels (Remodeling) Ballon, oder neuerdings Stentretreiver/ Remodeling Mesh erwogen.</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

<p>5. Nach welchen Kriterien wird entschieden, welche endovaskuläre Therapie zur Anwendung kommen soll? Wie schätzen Sie die Häufigkeit der Anwendung der einzelnen endovaskulären Therapien ein? Kommen die endovaskulären Therapien allein oder in Kombination zur Anwendung?</p>	<p>s. o. Antwort für 4. Etwa 50 % der Patienten nach SAB erhalten eine endovaskuläre Vasospasmolyse. SAB-Patienten sind häufig intubiert/beatmet und daher nicht klinisch beurteilbar. Hierzu existiert ein interner Algorithmus zur computertomographischen Detektion von Vasospasmen durch CTA Kontrollen an Tag 5 und 10 – neben täglichen TCD Kontrollen. CT-angiographisch oder Doppler-sonographisch nachgewiesene Vasospasmen werden bei fehlender klinischer Beurteilbarkeit der Patienten zur Indikationsstellung genutzt. Um verzögerte zerebrale Ischämien (DCI) zu vermeiden, besteht eine niedrige Schwelle zur Therapie von höhergradigen Vasospasmen.</p>
<p>6. Bei welchen endovaskulären Therapien werden Arzneimittel bzw. Medizinprodukte im Rahmen ihrer Zulassung / Zweckbestimmung eingesetzt?</p>	<p>Nimodipin i. a. , Remodeling Mesh, Stentretreiver, (Remodeling) Ballons.</p>
<p>7. Bei welchen endovaskulären Therapien kommen Arzneimittel bzw. Medizinprodukte off-label zum Einsatz? Aus welchen Gründen erfolgt dieser off-label Einsatz? Wie schätzen Sie die Häufigkeit der off-Label Anwendung von Arzneimitteln und Medizinprodukten ein?</p>	<p>Mechanische Gefäßerweiterung (z. B. [Remodeling] Ballon, Stentretreiver oder Remodeling Mesh) von ACI, MCA, ACA mit hochgradigen Makrospasmen, wo konservative Therapien oder Nimodipin i.a. nicht wirksam waren oder als nicht erfolgversprechend zu werten sind.</p>
<p>8. Wie schätzen Sie die vorliegende Evidenz für die einzelnen endovaskulären Therapien ein? Inwieweit handelt es sich ggf. bei den einzelnen endovaskulären Therapien noch um Verfahren im experimentellen Stadium? Bitte belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit Literatur.</p>	<p>Die aktuell vorliegende Evidenz ist aufgrund der Literatur als niedrig einzustufen. Auf Fachkonferenzen zeigt sich, dass endovaskuläre Therapien nicht in allen SAB-versorgenden Häusern eingesetzt werden. Beim Vergleich von interventionell tätigen Kliniken besteht keine einheitliche Vorgehensweise. Der „kleinste gemeinsame Nenner“ ist die i.a. –Applikation von Vasodilatoren.</p>
<p>9. Wie schätzen Sie die medizinische Relevanz der Anwendung des</p>	<p>Hohe Relevanz – da die langfristige Morbidität bzw. das klinische Outcome</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

<p>Stentretreivers für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB, bei denen eine systemische medikamentöse Behandlung kontraindiziert oder nicht (ausreichend) wirksam ist, ein?</p>	<p>stark abhängig von Ausmaß der verzögerten zerebralen Ischämien (DCI) in Rahmen der Vasospasmen sind. Die Gabe von Nimodipin (p. o. oder i. a.) reicht häufig nicht aus um eine Besserung der symptomatischen Vasospasmen zu erzielen. Auch wenn scheinbar das Risikoprofil in der Anwendung von Stentretreivern/ Remodeling Meshes im Vergleich zu (Remodeling) Ballons günstiger ausfällt, erscheint der Effekt und die Dauer der Vasodilatation nach Ballon PTA größer bzw. länger zu sein.</p>
---	--

Machbarkeit einer prospektiven randomisiert kontrollierten Studie	
<p>10. Sind Ihnen abgeschlossene, laufende oder geplante randomisiert kontrollierte Studien bekannt, bei denen endovaskuläre Interventionen bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB untersucht wurden bzw. werden?</p>	<p>The Intra-arterial Vasospasm Trial (iVAST) - https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01996436</p> <p>Chemical and Mechanical Angioplasty for Vasospasm (SAVEBRAIN) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05268445</p>
<p>11. Halten Sie die Durchführung einer randomisiert kontrollierten Studie in der gegenständlichen Zielpopulation für machbar? Falls nicht, welche Gründe sprechen dagegen? Welchen Studientyp würden Sie für eine Erprobungsstudie für angemessen erachten?</p>	<p>Praktikabel sind in der Regel Prospektive Studien (siehe Antwort unter 10).</p>
<p>12. Würden aus Ihrer Sicht Schwierigkeiten in einer ausreichenden Rekrutierung von Patientinnen und Patienten in der gegenständlichen Zielpopulation sowie von Studienzentren in Deutschland bestehen? Wie viele Patientinnen und Patienten könnten pro Jahr aus Ihrer Sicht</p>	<p>Ca. 2000 SAB Patienten / Jahr verteilt auf etwa 20 Zentren erscheinen möglich. Die Regelmäßige Behandlung von SAB Patienten (interdisziplinär durch Neurochirurgie und interventionelle Neuroradiologie muss gegeben sein)</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

<p>rekrutiert werden und wie viele Studienzentren in Deutschland kämen für die Erprobungsstudie infrage?</p>	
<p>13. Sehen Sie weitere Aspekte in Bezug auf die Machbarkeit einer prospektiven (randomisierten) kontrollierten Erprobungsstudie in der gegenständlichen Zielpopulation?</p>	<p>Bei den verfügbaren endovasulären Devices muss im Rahmen einer Studie eine feste Gruppe von Medizinprodukten definiert werden, um eine valide Aussage treffen zu können. Ansonsten wird sich durch die relativ hohe Device Anzahl, bei mutmaßlich überschaubaren Anzahl von eingeschlossenen Patienten, kein Rückschluss auf die Effektivität und Sicherheit einzelner Devices ziehen lassen.</p>
<p>Angemessene Vergleichsintervention einer Erprobungsstudie</p>	
<p>14. Welche Vergleichsintervention würden Sie in einer prospektiven (randomisierten) kontrollierten Erprobungsstudie für angemessen erachten?</p>	<p>Endovaskuläre Behandlung mittels:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nimodipin Gabe i. a. 2. Stentretreiver/ Remodeling Mesh + Nimodipin i.a. 3. (Remodelling) Ballon + Nimodipin i.a.
<p>Voraussetzungen für die Anwendung der Methode</p>	
<p>15. Wie erfolgt die sachgerechte Durchführung der Anwendung des Stentretreivers bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB, beispielsweise mit Blick auf die technischen Eigenschaften und die Qualifikation der Anwender?</p>	<p>Durchführung nur durch Neuroradiologen, die bereits Erfahrung im Umgang mit Stentretreivern im Rahmen der interventionellen Schlaganfalltherapie vorweisen können.</p>
<p>Sonstige Aspekte</p>	
<p>16. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht adressiert werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.</p>	<p>Es ist erforderlich, dass die teilnehmenden Neuroradiologen den sicheren Umgang mit Stentretreivern beherrschen. Hierbei ist weniger eine durch Fachgesellschaften ausgestellte Qualifikation, als mehr die tatsächlich und regelmäßig durchgeführte Anzahl an Stentretreiver-gestützten Interventionen ausschlaggebend.</p>

Fragebogen



Quellen:

Vasospasmolyse mittels Nimodipin i. a. – exemplarisch:

Bashir A, et al. Intra-arterial nimodipine for cerebral vasospasm after subarachnoid haemorrhage: Influence on clinical course and predictors of clinical outcome. *Neuroradiol J.* 2016 Feb;29(1):72-81.

Habilitationsschrift Prof. Dr. med. B. Turowski, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf.
<https://docserv.uni-duesseldorf.de/servlets/DerivateServlet/Derivate-9988/Arbeit%20291007%20Abgabeversion%20Tipfehler%20entfernt%20191107.pdf>

Vasospasmolyse mittels Comaneci-Device:

Badger CA et al. Treatment of cerebral vasospasm secondary to subarachnoid hemorrhage utilizing the Comaneci device. *Interv Neuroradiol.* 2020 Oct;26(5):582-585.

Vasospasmolyse mittels Solitaire Device:

Su YS et al. Novel Treatment of Cerebral Vasospasm Using Solitaire Stent Retriever-Assisted Angioplasty: Case Series. *World Neurosurg.* 2020

Vasospasmolyse mittels intrakraniellen Ballon-PTA

Labeyrie et al.- Distal Balloon Angioplasty of Cerebral Vasospasm Decreases the Risk of Delayed Cerebral Infarction. *American Journal of Neuroradiology* July 2019

Chen, CT et al. Early strategy of sceptor XC balloon angioplasty and simultaneous Nimodipine infusion for vasospasm following ruptured aneurysm. *BMC Neurol* 20, 271 (2020).

Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Stentretreiver zur Behandlung des Vasospasmus zerebraler Arterien nach Subarachnoidalblutung

Mit Beschluss vom 21. April 2022 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als Ergebnis eines Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) festgestellt, dass für die Methode

- Stentretreiver zur Behandlung des Vasospasmus zerebraler Arterien nach Subarachnoidalblutung (SAB)

weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist.

Für eine Methode nach § 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V entscheidet der G-BA innerhalb von sechs Monaten nach dem Beschluss nach Absatz 1 Satz 4 über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V. Eine Prüfung des Potentials der Methode erfolgt nicht. Deshalb hat der G-BA mit dem vorgenannten Beschluss zugleich ein Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V für die gegenständliche Methode eingeleitet. Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe sind auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht.

Das Bewertungsverfahren nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V erfolgte auf der Grundlage der von einem Krankenhaus mit der Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V eingereichten Angaben und Unterlagen.

Zielpopulation der Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V waren Patientinnen und Patienten mit medikamentenrefraktärem, symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB, bei denen eine systemische medikamentöse Behandlung mittels oraler oder intravenöser Vasodilatoren und / oder hämodynamischer Therapie mittels (modifizierter) „Triple-H“-Therapie kontraindiziert oder nicht (ausreichend) wirksam ist, sodass eine endovaskuläre Intervention als Zweitlinientherapie erwogen wird. Bei der gegenständlichen Intervention handelt es sich um eine Angioplastie mittels eines Stentretreivers, welche auf einer endovaskulären Akutbehandlung mittels intrakranieller, mechanischer Vasodilatation beruht. Diese kann allein oder als Ergänzung zu einer (bereits eingeleiteten) systemischen medikamentösen Behandlung erfolgen.

Beim gegenständlichen Anwendungsgebiet handelt es sich um eine akute Notfallsituation und es gibt keine aktuell gültigen nationalen oder internationalen Leitlinienempfehlungen für endovaskuläre Interventionen. Vor diesem Hintergrund stellen sich dem G-BA in Hinblick auf die Konzeption einer Richtlinie zur Erprobung grundlegende Fragen insbesondere zur aktuellen Versorgungssituation, zur grundsätzlichen Machbarkeit einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) bzw. einer prospektiv vergleichenden Studie sowie zur angemessenen Vergleichsintervention.

Fragebogen



Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an erprobung137e@g-ba.de zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am **27. Mai 2022**.

Fragebogen



Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

femtos GmbH (Hersteller)

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Erkrankung / Indikationsstellung

1. Wie schätzen Sie die Prävalenz an Patientinnen und Patienten mit symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB ein? Bei wie vielen Patientinnen und Patienten ist eine systemische medikamentöse Behandlung kontraindiziert oder nicht (ausreichend) wirksam? Bei wie vielen Patientinnen und Patienten wird im Verlauf der Behandlung eine endovaskuläre Intervention erwogen?

Die Prävalenz der SAB ist nicht bekannt. Nachdem es sich aber um ein akutes Geschehen handelt, ist diese auch zur Beschreibung der Häufigkeit der Erkrankung ein ungeeigneter Parameter. Stattdessen wird nachfolgend die Inzidenz behandelt. Eine Analyse des InEK-Datenbrowsers ergab folgende Zahlen:

Die SAB (Hauptdiagnose ICD-10: I60.0, I60.1, I60.2, I60.3, I60.4, I60.5, I60.6, I60.7, I60.8, I60.9, S06.6) wurde 2021 in 26.121 Fällen kodiert [1].

Es muss ferner zwischen behandlungsbedürftigem Vasospasmus und einem reinen Bildbefund unterschieden werden. Während grundsätzlich vom Auftreten eines Vasospasmus nach SAB bei mehr als 60% der betroffenen Patienten auszugehen ist, wurde bei lediglich 2.408 Patienten ein „Vasospasmus bei Subarachnoidalblutung“ (ICD-10: I67.80!) kodiert. [2]

Zusammenfassend kann man also von einer Inzidenz behandlungsbedürftiger Ausprägungen von Spasmen nach SAB von mindestens 2.000 Fällen in Deutschland pro Jahr ausgehen. Dies entspricht etwa einer Häufigkeit von 0,24/10.000 Einwohner (Annahme: 83.240.000 Einwohner).

Zunächst ist bei den Patienten eine medikamentöse Therapie zur Spasmolyse indiziert, die intravenös und ggf. intraarteriell erfolgt [3]. Die Frage, bei wie vielen Patienten diese Therapie nicht oder nicht ausreichend wirksam ist, kann näherungsweise durch die Auswertung der Daten des InEK Datenbrowsers beantwortet werden.

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

	<p>Ist die Nebendiagnose „Vasospasmus bei Subarachnoidalblutung“ (ICD-10: I67.80!) kodiert, so erhalten 1.401 Fälle eine medikamentöse Spasmolyse intraarteriell über einen Mikrokatheter im betroffenen Gefäßabschnitt (OPS: 8-83c.6-). Bei insgesamt 251 Fällen ist die Verwendung eines Stentretreivers (OPS: 8-83b.8- & 8-83c.h-) kodiert worden. In etwa gleich vielen Fällen (n=233) wird die Ballonangioplastie intrazerebraler Gefäße (OPS: 8-836.00) kodiert. Dies ist ebenfalls ein Verfahren, das bei Vasospasmen, die therapierefraktär auf medikamentöse Behandlung sind, angewendet werden kann. Die Daten erlauben allerdings keinen Aufschluss darüber, wie oft ein, zwei oder mehrere Verfahren beim selben Patienten zur Anwendung kamen. Man kann jedoch davon ausgehen, dass die Zahl der Fälle, bei denen ein Stentretreiver letztlich zum Einsatz kommt, bei ca. 11% aller Fälle mit Vasospasmus liegt (251 von 2.408).</p> <p>Nachdem die Ballonangioplastie und der Stentretreiver normalerweise eingesetzt werden, wenn eine medikamentöse Therapie unwirksam oder kontraindiziert ist, kann man davon ausgehen, dass ca. 10 - 20% der Fälle betroffen sind.</p>
<p>2. Anhand welcher Kriterien erfolgt die Indikationsstellung zur Anwendung des Stentretreivers bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB?</p>	<p>Grundsätzlich werden zunächst konservative Maßnahmen ausgeschöpft (Triple-H, IV oder oral Ca-Antagonisten Nimotop/Nimodipin). Treten hierunter beim wachen, klinisch beurteilbaren Patienten neue Defizite wie z.B. Paresen, Sprach- oder Sprechstörungen, Desorientiertheit oder Bewusstseins- eintrübung etc. auf, so wird davon ausgegangen, dass die Spasmen zu einer kritischen Durchblutungsstörung im betroffenen Hirnareal führen, analog zu einem Gefäßverschluss beim Schlaganfall. Bei nicht beurteilbaren Patienten z.B. weil diese intubiert und sediert sind, werden stattdessen indirekte Parameter</p>



	<p>herangezogen, typischerweise die Flussgeschwindigkeiten der verschiedenen Gefäßabschnitten, die im transkraniellen Ultraschall gemessen werden können. Neben der absoluten Flussgeschwindigkeit kann auch ein Anstieg der Werte als Indiz für eine drohende Zustandsverschlechterung dienen. Gemäß den klinik- oder abteilungseigenen SOPs zur Feststellung einer vasospasmusbedingten, kritischen Minderperfusion wird in diesem Fall ggf. eine Perfusions-CT mit Kontrastmittel angewendet, ggf. mehrfach über den gesamten Verlauf der Vasospasmusphase zwischen dem dritten und einundzwanzigsten Tag.</p> <p>Das pRELAX Vasospasmus-Behandlungsinstrument dient der mechanischen Dilatation von intrakraniellen Arterien zur endovaskulären Behandlung in der Akutphase des Vasospasmus</p> <ul style="list-style-type: none">• bei solchen Patienten, bei denen eine Behandlung mit medikamentösen Vasodilatoren (z.B. Nimodipin, Nicardipin, Verapamil) oder eine Ballon-Angioplastie kontraindiziert ist <u>oder</u>• bei solchen Patienten, bei denen eine Behandlung mit Triple-H-Therapie (Hypertension, Hypervolämie, Hemodilution) kontraindiziert ist <u>oder</u>• bei solchen Patienten, bei denen eine Behandlung mit medikamentösen Vasodilatoren (z.B. Nimodipin, Nicardipin, Verapamil) oder Ballon-Angioplastie, sowie die Triple-H-Therapie bereits gescheitert ist• <u>oder</u> als Ergänzung einer bereits eingeleiteten Behandlung mit medikamentösen Vasodilatoren oder einer Ballonangioplastie
--	---

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

<p>3. Welche Kontraindikationen sprechen aus Ihrer Sicht gegen die Anwendung des Stentretreivers?</p>	<p>Der Gebrauch des pRELAX ist kontraindiziert bei Patienten,</p> <ul style="list-style-type: none">• bei denen die angefertigte Angiographie zeigt, dass die jeweiligen anatomischen Gegebenheiten für eine endovaskuläre Behandlung nicht geeignet sind,• mit bereits etabliertem Infarkt des gesamten von dem zu dilatierenden Gefäß abhängigen Hirngewebes,• bei denen eine Dissektion des Zielgefäßes besteht oder bestehen könnte,• bei denen sich am betreffenden Segment des Zielgefäßes eine atherosklerotische Stenose befindet,• bei denen sich am betreffenden Segment des Zielgefäßes ein unversorgtes Aneurysma befindet und• bei denen eine krankhaft erhöhte Brüchigkeit der eingengten Gefäße bestehen könnte (z.B. Ehlers-Danlos Syndrom).
Aktuelle Versorgungssituation	
<p>4. Beschreiben Sie den derzeitigen Versorgungsstandard bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB, bei denen eine systemische medikamentöse Behandlung kontraindiziert oder nicht (ausreichend) wirksam ist? Welche Therapien kommen in dieser Situation zur Anwendung? Nach welchen Kriterien wird entschieden, ob eine endovaskuläre Therapie zur Anwendung kommen soll? Bitte belegen</p>	<p>Der derzeitige Versorgungsstandard basiert auf zwei Leitlinien aus dem Jahre 2012 (Updates jeweils in 2017). Weitere Aktualisierungen sind in Arbeit [3].</p> <p>Die deutsche Leitlinie schreibt: „Eine endovaskuläre Therapie vasospasmusbedingter ischämischer Defizite kann erwogen und durchgeführt, wegen bisher fehlender kontrollierter Studien aber nicht generell empfohlen werden.“.</p> <p>Die gemeinsame Leitlinie der American Heart Association/ American Stroke Association (AHA/ASA) schreibt zur</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

<p>Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit Literatur.</p>	<p>endovaskulären Therapie: „Cerebral angioplasty and/or selective intra-arterial vasodilator therapy is reasonable in patients with symptomatic cerebral vasospasm, particularly those who are not rapidly responding to hypertensive therapy (Class IIa; Level of Evidence B). (Revised recommendation from previous guidelines)“. [4]</p> <p>Der Einsatz von Stentretreivern ist bisher noch nicht in die Leitlinien aufgenommen. Das liegt u.a. daran, dass die Veröffentlichungen zu dieser Methode neuer als die Leitlinien sind. [5–9]</p>
<p>5. Nach welchen Kriterien wird entschieden, welche endovaskuläre Therapie zur Anwendung kommen soll? Wie schätzen Sie die Häufigkeit der Anwendung der einzelnen endovaskulären Therapien ein? Kommen die endovaskulären Therapien allein oder in Kombination zur Anwendung?</p>	<p>Die zur Verfügung stehenden Verfahren werden meist eskalierend angewendet, beginnend mit der intraarteriellen Gabe vasoaktiver Substanzen wie z.B. Nimodipin über einen Zeitraum von etwa 15-20 Minuten. Problem dabei ist, dass der zu erzielende Effekt mit Nachlassen der Wirkung verschwindet und sich lediglich ein temporärer, aber angiografisch sichtbarer Effekt einstellt. Für eine zumindest die subakute Phase nach SAB überdauernde Behandlung ist es notwendig, einen mechanisch disruptiven Ansatz zu verwenden, bei dem auf histologischem Niveau die glatten Muskelzellen strukturell um die Fähigkeit zu Kontraktion gebracht werden. Dies geschah in der Vergangenheit i.d.R. durch eine Ballonangioplastie, deren Risiko jedoch in einer vollständigen Ruptur eines Gefäßes liegt, insbesondere bei der Verwendung volumengesteuerter sog. „compliant“ Ballons. Diese haben zudem die ungünstige Eigenschaft, sich zuerst am Ort des geringsten Widerstands zu erweitern und auf diese Weise ohnehin schwächere Wandanteile übermäßig zu dilatieren, mit der Gefahr einer Ruptur. Stentsysteme können methodisch nicht zu einer höheren Wandbelastung führen, als dies ihrer maximalen Radialkraft entspricht. Das</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Verhältnis von Durchmesser und Kraftübertragung ist dabei im Gegenteil zum Ballon invers. Die meiste Kraft wird demzufolge beim Stentsystem im engsten Gefäßabschnitt einwirken, sprich dort, wo sie gebraucht wird. Eine Ruptur infolge Überdehnung ist beim Stent de facto auszuschließen. Gegen die zunächst naheliegende kombinierte, eskalierende Verwendung einer medikamentösen Spasmolyse und nachfolgenden mechanischen Verfahren spricht, dass davon auszugehen ist, dass bei bereits teilweise relaxierter Gefäßwandmuskulatur die strukturell disruptive Wirkung von Ballon oder Stent reduziert ist und so der langfristige Effekt evtl. aufgehoben wird, was den klinischen Nutzen der Methode reduzieren kann. Insofern läge eine Eskalation in Form einer initialen Stentapplikation, gefolgt von einer Ballonangioplastie bei ausbleibendem Erfolg nahe. Dabei ist jedoch zu bedenken, dass in der Regel nicht alle Gefäßabschnitte, in denen über den Mikrokatheter ein Stent appliziert werden kann, auch mit einem Ballon sicher zu erreichen sind. Weit periphere Spasmen sind wiederum einer medikamentösen Behandlung zugänglich, insofern wäre mutmaßlich die beste Eskalation 1.) Stent, bei ungenügendem Erfolg (weniger als 50% erreichter optischer Gefäßdurchmesser ausgehend vom initialen Angiogramm) gefolgt von 2.) Ballon in den proximalen Abschnitten von ACI, A. cerebri media und A. vertebralis/basilaris und abschließend ergänzt durch 3.) intraarterielle Gabe von Nimotop (1:10 verdünnt in NaCl) bei peripheren Spasmen oder technischem Versagen von Stent und Ballon.

Als Erfolgskriterium soll die erfolgreiche Reduktion des Vasospasmus, also die Erweiterung des Gefäßdurchmessers im behandelten Segment auf mind. 50% des normalen Durchmessers als Approximierung

Fragebogen

	<p>einer verbesserten Durchblutung gelten. Alternativ können quantitative und semiquantitative Methoden herangezogen werden, z.B. die farbkodierte Darstellung der KM-Ankunftszeit in einer angiografischen Serie (bei Siemens Geräten iFlow) Die SAB hat generell eine ungünstige Prognose: die Letalität beträgt 30%, nur etwa 30% der entlassenen Patienten können wieder selbständig ihren Alltag meistern. Von diesen haben wiederum nur 25% keine neurologischen oder neuropsychologischen Defizite. Somit wird derzeit bei lediglich 7% aller Patienten mit SAB eine restitutio ad integrum erreicht. [10, 11]</p>
<p>6. Bei welchen endovaskulären Therapien werden Arzneimittel bzw. Medizinprodukte im Rahmen ihrer Zulassung / Zweckbestimmung eingesetzt?</p>	<p>Die intraarterielle medikamentöse Therapie mit Nimodipin ist durch die Zweckbestimmung abgedeckt.</p> <p>Die Ballonangioplastie ebenfalls, da i.d.R. „Stenosen“ (=Verengungen) die Zweckbestimmung darstellen und die Genese der Stenose nicht mit einbezogen wird.</p> <p>Das pRELAX® Vasospasmus-Behandlungsinstrument hat ebenfalls eine Zweckbestimmung zur Behandlung von Vasospasmen. Wir wissen, dass es derzeit einen weiteren Stent gibt, der für die Therapie des Vasospasmus zugelassen ist.</p>
<p>7. Bei welchen endovaskulären Therapien kommen Arzneimittel bzw. Medizinprodukte off-label zum Einsatz? Aus welchen Gründen erfolgt dieser off-label Einsatz? Wie schätzen Sie die Häufigkeit der off-Label Anwendung von Arzneimitteln und Medizinprodukten ein?</p>	<p>Wenn in der endovaskulären Therapie Stentretreiver eingesetzt werden, deren Zweckbestimmung sich nur auf die Thrombektomie erstreckt, handelt es sich um einen off-Label Einsatz.</p> <p>Der off-Label Einsatz könnte ggf. gerechtfertigt gewesen sein, weil in einer lebensbedrohlichen Situation, die mechanische Dilatation eine Option sein kann und nicht überall Instrumente vorrätig sind, welche eine Zweckbestimmung für den Einsatz bei Vasospasmen haben.</p> <p>Von den 251 Fällen mit Einsätzen eines Stentretreivers bei Vasospasmen im Jahr</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

	<p>2021 sind nach unserer Analyse 30 Fälle mit einem spezifischen Instrument (Kodierung des OPS 8-83c.h0) behandelt worden. Somit gibt es noch viele Fälle mit einer anderen Kodierung. Ob dies mit einem off-Label Einsatz einhergeht, wissen wir nicht im Detail.</p>
<p>8. Wie schätzen Sie die vorliegende Evidenz für die einzelnen endovaskulären Therapien ein? Inwieweit handelt es sich ggf. bei den einzelnen endovaskulären Therapien noch um Verfahren im experimentellen Stadium? Bitte belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit Literatur.</p>	<p>Für die einzelnen endovaskulären Therapien gibt es unterschiedlich gute Evidenz. Die intraarterielle Therapie wurde in mehreren Studien untersucht [12]. Die Ballonangioplastie und die Anwendung von Stentretreivern ist bisher hauptsächlich in Fallserien beschrieben worden [5–9, 13, 14]</p> <p>Die Verfahren an sich sind jedoch nicht in einem experimentellen Stadium, da die grundlegenden Wirkmechanismen (z.B. Gefäßdehnung) bereits lange bekannt und in anderen Kontexten erprobt sind.</p> <p>Außerdem sind Sicherheit und Wirksamkeit mindestens in dem Maße nachgewiesen, dass die den Verfahren zugrundeliegenden maßgeblichen Medizinprodukte alle zugelassen (CE-zertifiziert) sind.</p> <p>Schon deswegen erscheint der Terminus „experimentell“ nicht angemessen.</p> <p>Wohl richtig ist, dass die verschiedenen Verfahren in kleiner Fallzahl angewendet werden, zumeist in lebensbedrohlichen Situationen, wo andere Therapiealternativen versagt haben. Aus unserer Sicht ist dies jedoch nicht gleichbedeutend mit „experimentell“</p>
<p>9. Wie schätzen Sie die medizinische Relevanz der Anwendung des Stentretreivers für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB, bei denen eine systemische medikamentöse Behandlung kontraindiziert oder nicht (ausreichend) wirksam ist, ein?</p>	<p>Betrachtet man die Gesamtzahl der Fälle mit Vasospasmus bei SAB in Deutschland (n=2.408), so kann man davon ausgehen, dass bei ca. 20% die intraarterielle Gabe von Medikamenten nicht zu einer zufriedenstellenden, und insbesondere nicht zu einer langfristigen Besserung der Durchblutung führt und somit weitere Interventionen erforderlich sind. Dies</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

	<p>betrifft also jährlich ca. 500 Patienten in Deutschland.</p> <p>Patienten mit Vasospasmus bei einer SAB sind relativ jung. 62% der Patienten mit einem Vasospasmus bei SAB sind < 60 Jahre alt [2].</p> <p>Derzeit sterben 385 Patienten, also rund 16% im Krankenhaus. Von den verstorbenen Patienten sind wiederum 50% unter 60 Jahre alt. Zusammenfassend hat somit aus unserer Sicht jede Behandlungsoption, die den Patienten ein besseres Outcome verschafft – insbesondere im Hinblick auf den hohen Anteil Patienten in jungen Jahren – eine hohe medizinische Relevanz.</p>
--	--

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Machbarkeit einer prospektiven randomisiert kontrollierten Studie	
<p>10. Sind Ihnen abgeschlossene, laufende oder geplante randomisiert kontrollierte Studien bekannt, bei denen endovaskuläre Interventionen bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB untersucht wurden bzw. werden?</p>	<p>Eine orientierende Analyse auf clinicaltrials.gov hat keine Treffer ergeben. Somit ist nicht davon auszugehen, dass RCTs in diesem Bereich laufen.</p> <p>Abgeschlossene RCTs sind uns nicht bekannt.</p>
<p>11. Halten Sie die Durchführung einer randomisiert kontrollierten Studie in der gegenständlichen Zielpopulation für machbar? Falls nicht, welche Gründe sprechen dagegen? Welchen Studientyp würden Sie für eine Erprobungsstudie für angemessen erachten?</p>	<p>Wir halten die Durchführung einer randomisiert kontrollierten Studie (RCT) für nicht machbar. Dagegen sprechen die Anzahl der Fälle pro Jahr, die Komplexität des Entscheidungsprozess und Akuität der Fälle, bei denen oft in lebensbedrohlichen Situationen eine Entscheidung getroffen werden muss.</p> <p>Wir denken, dass eine RCT nicht von der Ethikkommission genehmigt wird. Das – auch vom IQWiG anerkannte – Prinzip der Equipoise (Gleichwertigkeit) der Alternativen kann nicht ohne weiteres angenommen werden. In diesem Fall liegt aus unserer Sicht eine vom IQWiG beschriebene akzeptable Abweichung vor [15]. Darüber hinaus beschreibt das IQWiG in demselben Artikel die aktive Zustimmung des Betroffenen als „zentrales Element“. Ein großer Teil der Patienten, die für die hier gegenständlichen Interventionen in Frage kommen, ist nicht wach und ansprechbar. Die aktive Zustimmung eines nahen Angehörigen in den – wie beschrieben – lebens-bedrohenden Situationen ist wiederum nicht wahrscheinlich. Somit wäre in einem RCT-basierten Design sehr wahrscheinlich keine vernünftige Rekrutierung einer ausreichenden Patientenzahl in einer überschaubaren Zeit möglich.</p> <p>Nachdem wir hier eine Therapie durchführen in einem Setting, in dem das Leben, mindestens aber das neurologische</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Outcome akut bedroht sind, wird die Intervention erwogen, wenn andere Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft sind. Alle in Frage kommenden Interventionen und ihre Kombinationen kommen erst dann zum Einsatz. Würde man nun eine Kontrollgruppe ohne Intervention bilden, bzw. wo man eine Eskalationsstufe in den möglichen Interventionen weglässt, so wäre das Prinzip der Equipoise auf jeden Fall verletzt, da jede Kontrollgruppe in einem Stadium verweilt, wo die jeweilige vorherige Intervention nicht erfolgreich war, würde dort jeweils der Tod oder ein schlechter neurologischer Outcome in Kauf genommen.

Ein direkter Vergleich des Stentretreivers mit der Ballonangioplastie erscheint ebenfalls nicht machbar und nicht sachgerecht. Bereits im Beschluss des G-BA vom 18. Februar 2021 wurde angemerkt, dass zur Feststellung, ob ein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept vorläge, die bisherige leitliniengerechte Standardtherapie die i.v. Gabe von Medikamenten und nicht die Ballonangioplastie sei. Für die Angioplastie gäbe es keine hinreichende Evidenz.

Ein Vergleich gegen die i.v. Gabe alleine ist bei den Patienten, wo keine Besserung eintritt, aus den oben bereits ausgeführten Gründen jedoch nicht möglich (fehlende Equipoise).

Angemessen ist am ehesten ein möglichst vollständiges nationales Register der endovaskulären Therapien bei Vasospasmus nach SAB.

Die **Population** sind Patienten, bei denen die Standardtherapie (Triple-H, i.v. oder oral Ca-Antagonisten (Nimotop/Nimodipin) ausgeschöpft ist und trotzdem ein neu aufgetretenes neurologisches Defizit persistiert oder (bei nicht wachen Patienten)

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

auffällige Befunde im transkraniellen Ultraschall zu sehen sind.

Diese Patienten erhalten dann nach Maßgabe der klinischen Entscheider folgende **Interventionen**:

- Arterielle Gabe von Medikamenten
- Ballonangioplastien
- Stentretreiver
- Kombinationen der o.g. Verfahren

Das Register muss auf eine Dauer von ca. 5 Jahren ausgelegt werden. Durch die unterschiedlichen Präferenzen der Zentren (Erfahrung, Vorlieben der Behandler, Verfügbarkeit bestimmter Verfahren) werden sich verschiedene Cluster von Behandlungen bzw. Behandlungskombinationen bilden, die **eine Menge von zu vergleichenden Interventionen** bilden.

Es erfolgt zwar zunächst keine zufällige (randomisierte) Zuordnung zu einer Behandlung bzw. einer Behandlungskombination. Durch die Teilnahme vieler Zentren kann das Verzerrungspotenzial allerdings gesenkt werden, da die unterschiedlichen Vorgehensweisen eine gute Durchmischung der Gruppen auch ohne Randomisierung versprechen. Einen *detection bias* könnte man durch eine zentralisierte Auswertung der Endpunkte ggf. ohne Kenntnis der konkreten Behandlung minimieren. Zur Kontrolle von Störgrößen (*confounder*) kann ein *propensity score matching* (PSM) über die relevanten Einflussfaktoren auf das Outcome durchgeführt werden.

Nach Auswertung der Daten ließe sich dann nach 3-5 Jahren genug Erkenntnis gewinnen, um entweder eine registerbasierte RCT (RRCT) – wie vom IQWiG 2021 vorgeschlagen – oder es sind Ergebnisse messbar, die eine akzeptable Alternative zur RCT darstellen und eine solche überflüssig machen. [16]

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

	<p>Zusammenfassend ergäbe sich das Design einer multizentrischen, prospektiv kontrollierten Kohortenstudie mit Teilverblindung (der Endpunktauswerter) und Confounderkontrolle durch PSM.</p> <p>Es wird empfohlen, aus Gründen der schwierigen a priori Schätzung der möglichen Effektstärke, ein adaptives Design mit jährlichen Zwischenauswertungen zu wählen.</p> <p>Mit einer solchen Studie wird ein Evidenzlevel IIb erreicht. Aus den genannten Gründen ist dies für die gegenständliche Methode im Moment die bestmöglich generierbare Evidenz und die Daten können später ggf. für eine RRCT genutzt werden.</p>
<p>12. Würden aus Ihrer Sicht Schwierigkeiten in einer ausreichenden Rekrutierung von Patientinnen und Patienten in der gegenständlichen Zielpopulation sowie von Studienzentren in Deutschland bestehen? Wie viele Patientinnen und Patienten könnten pro Jahr aus Ihrer Sicht rekrutiert werden und wie viele Studienzentren in Deutschland kämen für die Erprobungsstudie infrage?</p>	<p>Nach einer orientierenden Analyse der Qualitätsberichtsdaten 2020 führen derzeit insgesamt 118 Zentren intrazerebral-endovaskuläre Eingriffe bei SAB / Vasospasmus nach SAB durch.</p> <p>Nicht alle verwenden Stentretreiver. Die Kodierung der Stentretreiver kann auch Thrombektomien anzeigen, die hier nicht in Frage kommen.</p> <p>64 Zentren kodieren mehr als 5 Eingriffe, die auf einen Vasospasmus hindeuten (intraarterielle Medikamentengabe, Ballonangioplastie, Stentretreiver). Da in 2020 noch keine spezifische Kodierung für die Anwendung eines Stentretreivers bei Vasospasmus verfügbar war, kann die Zahl nicht ermittelt werden.</p> <p>Von den 2.408 Patienten mit Vasospasmus bei SAB könnten bei einer Teilnahme der o.g. 64 Zentren ca. 30% erfasst werden (ca. 670).</p> <p>Um mehr als 500 Patienten pro Jahr einzuschließen, benötigt man aus unserer Sicht mindestens 40 Zentren.</p>
<p>13. Sehen Sie weitere Aspekte in Bezug auf die Machbarkeit einer prospektiven (randomisierten) kontrollierten</p>	<p>Ein wesentlicher Aspekt in Bezug auf die Machbarkeit ist die Stichprobengröße. Unabhängig von einer Randomisierung oder</p>

Fragebogen

<p>Erprobungsstudie in der gegenständlichen Zielpopulation?</p>	<p>einem PS-Matching benötigt man eine gewisse Stichprobengröße, die im Wesentlichen von der Effektstärke, also dem Unterschied in den Outcomes abhängt.</p> <p>Ein typischer – patientenrelevanter – Endpunkt ist die Messung des modifizierten Rankin Scores (mRS) 90 Tage nach Entlassung aus dem Krankenhaus. Dieser Score wird entweder von 0-6 oder von 1-7 gemessen, wobei die unteren drei Kategorien (0-2, bzw. 1-3) Patienten beschreiben, die ihren Alltag ohne schwerwiegende neurologische Defizite selbständig gestalten können. Einen solchen Score erreichen derzeit 30% der Patienten, allerdings ist dies ein gemittelt Outcome über alle Fälle [10]. Gelingt es durch Hinzunahme des Stentretreivers in das Armamentarium der Behandler eine 10%-ige Verbesserung auf 40% zu erreichen, so werden (bei zwei zu vergleichenden Gruppen) insgesamt 604 Patienten – 302 pro Gruppe – benötigt (alpha Fehler 0,05, Power 0,8, Fisher’s Exact Test). Beträgt die Verbesserung nur 5% ergibt sich eine Stichprobengröße von 2.246 Fällen (gleiche Annahmen, gleicher Test). Um einen guten Effektschätzer für eine ggf. später aufzusetzende RRCT zu erhalten, werden zunächst einmal Daten aus einigen Jahren Register auszuwerten sein.</p> <p>Nach übereinstimmender Meinung von Experten, müssen zusätzliche Parameter mit herangezogen werden, wie der angiographische Erfolg bei einer Kontrolle, also die Frage, ob eine angiographisch sichtbare Besserung anhält. Außerdem muss zur Bewertung des Erfolgs der mRS (oder GCS) VOR Beginn der Therapie herangezogen werden. Das neurologische Outcome bei einem Patienten, der bereits massiv eingeschränkt ist, kann nicht mehr so gut werden, wie bei einem Patienten, der nach der Aneurysmabehandlung wieder einen niedrigen mRS oder einen hohen GCS</p>
---	--

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

	<p>erreicht hat. Verbesserung bzw. Nicht-Verschlechterung des neurologischen Outcomes und angiographischer Erfolg könnten kombiniert werden. Je nachdem, was die Registerdaten der ersten Jahre zeigen, lassen sich hier aus den Daten sicher patientenrelevante und pragmatische Endpunkte ableiten, die eine Bewertung des Nutzens einer Hinzunahme des Stentretreivers erlauben.</p>
Angemessene Vergleichsintervention einer Erprobungsstudie	
<p>14. Welche Vergleichsintervention würden Sie in einer prospektiven (randomisierten) kontrollierten Erprobungsstudie für angemessen erachten?</p>	<p>Die Vergleichsintervention(en) könnten dem Grunde nach alle Maßnahmen (Ballon, intraarterielle Medikamentengabe, Kombinationen der Möglichkeiten) sein. Sie ergeben sich aus den Analysen der im ersten Jahr bzw. in den ersten beiden Jahren in das Register eingeschlossenen Patienten.</p> <p>Pragmatischer wäre es, alle Interventionen OHNE Einsatz des Stent-Retrievers gegen alle Interventionen MIT Einsatz des Instruments zu vergleichen. Auf diese Weise entstehen aus der Vielzahl der möglichen Kombinationen zwei Gruppen, die sich durch den Einsatz oder Nicht-Einsatz des Stentretreivers voneinander unterscheiden.</p> <p>In jeder Gruppe kann es mehrere Kombinationen der genannten Interventionen geben. Werden die Gruppen groß genug, so sollten sich auch Therapiekombinationen ausreichend gut über beide Gruppen verteilen.</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Voraussetzungen für die Anwendung der Methode	
<p>15. Wie erfolgt die sachgerechte Durchführung der Anwendung des Stentretreivers bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB, beispielsweise mit Blick auf die technischen Eigenschaften und die Qualifikation der Anwender?</p>	<p>Es sollten ausschließlich spezifische Stentretreiver (sogenannte Vasospasmusinstrumente) zum Einsatz kommen, bei denen die Behandlung von Vasospasmen in der Zweckbestimmung des der Methode maßgeblich zugrundeliegenden Medizinprodukts genannt ist.</p> <p>Dies sind die technischen Eigenschaften. Darüber hinaus sollten die Anwender Erfahrung im Umgang mit Stentretreivern als Medizinprodukt haben. Diese kann auch im Einsatz zur Thrombektomie gewonnen worden sein.</p> <p>Generell müssen die Anwender eine spezifische Weiterbildung im Bereich Neuroradiologie haben, da man hier von der Basisqualifikation für die Durchführung intrazerebraler endovaskulärer Interventionen ausgehen kann.</p>
Sonstige Aspekte	
<p>16. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht adressiert werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.</p>	<p>Eine Erprobung mittels eines prospektiven vergleichenden Registers hat zwar vom Design her nicht die höchste erreichbare Evidenz, stellt jedoch in den bereits dargestellten Kontexten und für diese Methode sicher einen hoch pragmatischen Ansatz dar. Sicher muss das Register länger laufen als eine RCT. Allerdings sind die Kosten pro Patient eher nicht höher. Der Aufwand pro Zentrum ist niedriger. Randomisierung, aufwändige Schulungen von Seiten der uWI pro Zentrum entfallen oder sind einfacher und i.d.R. werden weniger Datenpunkte erfasst, so dass ggf. auch die Vergütung der Zentren (für die study nurses etc.) niedriger als bei einer RCT ausfallen kann. Wir denken, das Register für die prospektive Erhebung kann zu Kosten von ca. 1.200 – 1.500 EUR pro Patient und laufende Kosten von 200.000 – 300.000 EUR pro Jahr (abhängig von der Zahl der Zentren)</p>

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	<p>aufgesetzt werden. Durch die Sammlung von Daten aus der „klinischen Routine“ können die Kosten ggf. auch weiter begrenzt werden, da viele Daten aus den KIS-Systemen der teilnehmenden Zentren ausgeleitet werden können. Patientenseitig ist hier lediglich die Zustimmung zur Datenverarbeitung erforderlich, weil der Untersucher die Exposition festlegt, sie erfolgt entlang etablierter SOPs der Kliniken und es wird nicht randomisiert. In vielen Kliniken erfolgt diese Zustimmung bereits im Rahmen des Behandlungsvertrags.</p>
--	---

Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Stentretreiver zur Behandlung des Vasospasmus zerebraler Arterien nach Subarachnoidalblutung

Mit Beschluss vom 21. April 2022 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als Ergebnis eines Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) festgestellt, dass für die Methode

- Stentretreiver zur Behandlung des Vasospasmus zerebraler Arterien nach Subarachnoidalblutung (SAB)

weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist.

Für eine Methode nach § 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V entscheidet der G-BA innerhalb von sechs Monaten nach dem Beschluss nach Absatz 1 Satz 4 über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V. Eine Prüfung des Potentials der Methode erfolgt nicht. Deshalb hat der G-BA mit dem vorgenannten Beschluss zugleich ein Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V für die gegenständliche Methode eingeleitet. Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe sind auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht.

Das Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V erfolgte auf der Grundlage der von einem Krankenhaus mit der Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V eingereichten Angaben und Unterlagen.

Zielpopulation der Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V waren Patientinnen und Patienten mit medikamentenrefraktärem, symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB, bei denen eine systemische medikamentöse Behandlung mittels oraler oder intravenöser Vasodilatoren und / oder hämodynamischer Therapie mittels (modifizierter) „Triple-H“-Therapie kontraindiziert oder nicht (ausreichend) wirksam ist, sodass eine endovaskuläre Intervention als Zweitlinientherapie erwogen wird. Bei der gegenständlichen Intervention handelt es sich um eine Angioplastie mittels eines Stentretreivers, welche auf einer endovaskulären Akutbehandlung mittels intrakranieller, mechanischer Vasodilatation beruht. Diese kann allein oder als Ergänzung zu einer (bereits eingeleiteten) systemischen medikamentösen Behandlung erfolgen.

Beim gegenständlichen Anwendungsgebiet handelt es sich um eine akute Notfallsituation und es gibt keine aktuell gültigen nationalen oder internationalen Leitlinienempfehlungen für endovaskuläre Interventionen. Vor diesem Hintergrund stellen sich dem G-BA in Hinblick auf die Konzeption einer Richtlinie zur Erprobung grundlegende Fragen insbesondere zur aktuellen Versorgungssituation, zur grundsätzlichen Machbarkeit einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) bzw. einer prospektiv vergleichenden Studie sowie zur angemessenen Vergleichsintervention.

Fragebogen



Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an erprobung137e@g-ba.de zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am **27. Mai 2022**.

Fragebogen



Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Hans Henkes, Ärztlicher Direktor der Klinik für Neuroradiologie am Klinikum Stuttgart (Leistungserbringer).

HINWEIS: Dieser Fragebogen wurde mit der Dt. Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR) abgestimmt

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Erkrankung / Indikationsstellung	
<p>1. Wie schätzen Sie die Prävalenz an Patientinnen und Patienten mit symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB ein? Bei wie vielen Patientinnen und Patienten ist eine systemische medikamentöse Behandlung kontraindiziert oder nicht (ausreichend) wirksam? Bei wie vielen Patientinnen und Patienten wird im Verlauf der Behandlung eine endovaskuläre Intervention erwogen?</p>	<p>Wir gehen von ca. 25.000 Subarachnoidalblutungen (SAB) aus, die zumeist durch ein rupturiertes Aneurysma der Hirnarterien ausgelöst wird.</p> <p>Der Vasospasmus stellt eine schwerwiegende Komplikation dieses ohnehin schon sehr ernstzunehmenden Krankheitsbildes dar.</p> <p>Es muss ferner zwischen behandlungsbedürftigem Vasospasmus und einem reinen Bildbefund unterschieden werden. Während grundsätzlich vom Auftreten eines Vasospasmus nach SAB bei mehr als 60% der betroffenen Patienten auszugehen ist, werden nur rund 10-20% der Patienten interventionsbedürftig (i.e. benötigen eine endovaskuläre Therapie). In unserer Klinik wurden 2020 257 Fälle mit SAB behandelt, davon waren 152 aneurysma- und 105 traumatisch bedingt. Von diesen Fällen hatten rund 50 einen behandlungsbedürftigen Vasospasmus</p> <p>Zunächst ist bei den Patienten eine medikamentöse Therapie zur Spasmolyse indiziert, die i.d.R. intravenös erfolgt (Steinmetz 2012). Des Weiteren gibt es die so genannte Triple-H Therapie (Hypervolämie, Hypertension, Hämodilution), bei der durch Volumenmanagement und Anheben des Blutdrucks die zerebrale Perfusion verbessert werden soll. Hier gibt es nur wenige Fälle mit Kontraindikationen. Allerdings wirken diese Therapien nicht bei allen Patienten. Wie oben beschrieben, benötigen 10% der Patienten eine darüber hinausgehende, endovaskuläre Behandlung.</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Zunächst erfolgt in aller Regel eine medikamentöse Spasmolyse intraarteriell über einen Mikrokatheter im betroffenen Gefäßabschnitt. Kontraindikationen sind hier nur bei wenigen Fällen relevant, aber der Effekt ist oft nur kurzzeitig. Sollte bei einer Kontrolle der Vasospasmus wieder zunehmen, so kommen Angioplastien mittels Ballon oder Stentretreiver als nächste Stufe infrage. Angioplastien werden aktuell bei uns nur bei wenigen ausgewählten Patienten durchgeführt. Es handelt sich bei uns quasi um die letzte Stufe des Eskalationsschemas.

Wir verwenden derzeit primär die Blockade des Ganglion stellatum, zusammen mit der intra-arteriellen Kurzinfusion von Milrinone. Bei Patienten bei denen dies unzureichend ist folgen die intraarterielle Dauerinfusion von Nimodipine und zuletzt die Verwendung eines Stentretreivers.

Zwischen Januar 2007 und Dezember 2020 haben wir 983 Patienten mit SAB behandelt. Davon wurde bei 385 Patienten (39 %) Vasospasmus diagnostiziert.

Folgende Behandlungen bezogen auf den einzelnen Patienten sind uns aktenkundig

Stellatumblockade	76	(19,7 %)
Milrinone i.a.	126	(32,7 %)
Nimodipine i.a.	50	(12,9 %)
Stent-Implantation	6	(1,6 %)
Stentretreiver	17	(4,4 %)

Im gesamten Kollektiv sind 62 Patienten (16,1 %) durch zerebralen Vasospasmus verstorben. Damit sind zerebraler Vasospasmus und die primäre Schädigung des Gehirns durch eine Subarachnoidalblutung die beiden mit Abstand häufigsten Ursachen für Behinderung und Tod in Folge einer Aneurysmaruptur.

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

2. Anhand welcher Kriterien erfolgt die Indikationsstellung zur Anwendung des Stentretreivers bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB?

Grundsätzlich beginnen wir mit konservativen Maßnahmen (Volumensubstitution, Ca-Antagonisten wie z.B. Nimodipin i.v.). Treten hierunter beim wachen, klinisch beurteilbaren Patienten neue Defizite wie z.B. Paresen, Sprach- oder Sprechstörungen, Desorientiertheit oder Bewusstseinsintrübung auf, so wird davon ausgegangen, dass die Vasospasmen zu einer kritischen Durchblutungsstörung im betroffenen Hirnareal führen, analog zu einem Gefäßverschluss beim Schlaganfall. Bei nicht beurteilbaren Patienten z.B. weil diese intubiert und/oder sediert sind, werden stattdessen indirekte Parameter herangezogen, typischerweise die Flussgeschwindigkeit in den verschiedenen Gefäßabschnitten, die im transkraniellen Ultraschall gemessen werden können. Neben der absoluten Flussgeschwindigkeit kann auch ein Anstieg der Werte als Indiz für eine drohende Zustandsverschlechterung dienen. Gemäß unserer SOP für das Management von Patienten mit SAB zur Feststellung einer vasospasmusbedingten, kritischen zerebralen Minderperfusion wird in diesem Fall ggf. eine Perfusions-CT mit Kontrastmittel durchgeführt. Diese Untersuchung wird ggf. täglich wiederholt während des gesamten Verlaufs der Vasospasmusphase zwischen dem 3. und 21. Tag nach dem Blutungseintritt.

Persistiert hochgradiger Vasospasmus, ist grundsätzlich eine endovaskuläre Therapie indiziert. Die Gestaltung der endovaskulären Behandlung hängt von individuellen Gegebenheiten ab. Sehr ausgeprägte Stenosen sind eher für den Stentretreiver als für den Ballon geeignet, da der Ballon hier wegen des hohen Drucks ggf. das Gefäß dauerhaft verletzt und sogar die Gefahr einer Ruptur besteht.

Fragebogen

	<p>Zudem ist hier anzumerken, dass der Stentretreiver das Gefäßlumen nicht verschließt und je nach Dauer der Dilatation somit keine Unterbrechung der Hirndurchblutung erfolgt.</p>
<p>3. Welche Kontraindikationen sprechen aus Ihrer Sicht gegen die Anwendung des Stentretreivers?</p>	<p>Typische Kontraindikationen sind anatomische Gegebenheiten, bei denen keine ausreichend lange Strecke für die Dilatation vorhanden ist (sog. „Kinking“ der Arterien), eine vorhandene Dissektion des Zielgefäßes, Atherosklerose oder ein unversorgtes Aneurysma.</p> <p>Wenn bereits ein ausgeprägter Hirninfarkt im Stromgebiet des spastischen Gefäßes besteht, ist ebenfalls nicht davon auszugehen, dass der Einsatz einer Gefäßerweiterung noch sinnvoll ist.</p> <p>Diese Kontraindikationen gelten auch für die Ballon-Angioplastie.</p>
Aktuelle Versorgungssituation	
<p>4. Beschreiben Sie den derzeitigen Versorgungsstandard bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB, bei denen eine systemische medikamentöse Behandlung kontraindiziert oder nicht (ausreichend) wirksam ist? Welche Therapien kommen in dieser Situation zur Anwendung? Nach welchen Kriterien wird entschieden, ob eine endovaskuläre Therapie zur Anwendung kommen soll? Bitte belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit Literatur.</p>	<p>Der derzeitige Versorgungsstandard basiert auf zwei Leitlinien aus dem Jahre 2012 / 2017, die gerade aktualisiert werden und aus – situationsbedingten Behandlungsversuchen – die 2012 noch nicht verfügbar waren (Steinmetz 2012).</p> <p>Die deutsche Leitlinie schreibt: „Eine endovaskuläre Therapie vasospasmusbedingter ischämischer Defizite kann erwogen und durchgeführt, wegen bisher fehlender kontrollierter Studien aber nicht generell empfohlen werden.“</p> <p>Die gemeinsame Leitlinie der American Heart Association/ American Stroke</p>

Fragebogen

	<p>Association (AHA/ASA) schreibt zur endovaskulären Therapie: „Cerebral angioplasty and/or selective intra-arterial vasodilator therapy is reasonable in patients with symptomatic cerebral vasospasm, particularly those who are not rapidly responding to hypertensive therapy (Class IIa; Level of Evidence B). (Revised recommendation from previous guidelines)“. (Connolly et al. 2012)</p> <p>Der Einsatz von Stentretreibern ist bisher noch nicht in die Leitlinien aufgenommen. Das liegt u.a. daran, dass die Veröffentlichungen zu dieser Methode neuer als die Leitlinien sind. (Bhogal et al. 2017a; Bhogal et al. 2017b; Kwon et al. 2019; Norby et al. 2019; Su et al. 2020)</p>
<p>5. Nach welchen Kriterien wird entschieden, welche endovaskuläre Therapie zur Anwendung kommen soll? Wie schätzen Sie die Häufigkeit der Anwendung der einzelnen endovaskulären Therapien ein? Kommen die endovaskulären Therapien allein oder in Kombination zur Anwendung?</p>	<p>Die zur Verfügung stehenden Verfahren werden meist eskalierend angewendet, beginnend mit der intraarteriellen Gabe vasoaktiver Substanzen wie z.B. Nimodipin über einen Zeitraum von etwa 15-20 min. Problem dabei ist, dass der zu erzielende Effekt mit Nachlassen der Wirkung verschwindet und sich lediglich ein temporärer, aber angiografisch sichtbarer Effekt einstellt. Für eine zumindest die subakute Phase nach SAB überdauernde Behandlung ist es notwendig, einen mechanisch disruptiven Ansatz zu verwenden, bei dem auf histologischem Niveau die glatten Muskelzellen strukturell um die Fähigkeit zu Kontraktion gebracht werden. Dies geschah in der Vergangenheit i.d.R. durch eine Ballonangioplastie, deren Risiko jedoch in einer vollständigen Ruptur eines Gefäßes liegt, insbesondere bei der Verwendung volumengesteuerter sog. „compliant“ Ballons. Diese haben zudem die ungünstige Eigenschaft, sich zuerst am Ort des geringsten Widerstands zu erweitern und auf diese Weise ohnehin schwächere Wandanteile übermäßig zu dilatieren, mit der Gefahr einer Ruptur. Stentsysteme</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

können methodisch nicht zu einer höheren Wandbelastung führen, als dies ihrer maximalen Radialkraft entspricht. Das Verhältnis von Durchmesser und Kraftübertragung ist dabei im Gegenteil zum Ballon invers. Die meiste Kraft wird demzufolge beim Stentsystem im engsten Gefäßabschnitt einwirken, sprich dort, wo sie gebraucht wird. Eine Ruptur infolge Überdehnung ist beim Stent de facto auszuschließen. Gegen die zunächst naheliegende kombinierte, eskalierende Verwendung einer medikamentösen Spasmolyse und nachfolgenden mechanischen Verfahren spricht, dass davon auszugehen ist, dass bei bereits teilweise relaxierter Gefäßwandmuskulatur die strukturell disruptive Wirkung von Ballon oder Stent reduziert ist und so der langfristige Effekt evtl. aufgehoben wird, was den klinischen Nutzen der Methode reduzieren kann. Insofern läge eine Eskalation in Form einer initialen Stentapplikation, gefolgt von einer Ballonangioplastie bei ausbleibendem Erfolg nahe. Dabei ist jedoch zu bedenken, dass in der Regel nicht alle Gefäßabschnitte, in denen über den Mikrokatheter ein Stent appliziert werden kann auch mit einem Ballon sicher zu erreichen sind. Weit periphere Spasmen sind wiederum einer medikamentösen Behandlung zugänglich, insofern wäre mutmaßlich die beste Eskalation 1.) Stent, bei ungenügendem Erfolg (weniger als 50% erreichter optischer Gefäßdurchmesser ausgehend vom initialen Angiogramm) gefolgt von 2.) Ballon in den proximalen Abschnitten von ACI, A. cerebri media und A. vertbralis/basilaris und abschließend ergänzt durch 3.) intraarterielle Gabe von Nimotop (1:10 verdünnt in NaCl) bei peripheren Spasmen oder technischem Versagen von Stent und Ballon.

Als Erfolgskriterium soll die erfolgreiche Reduktion des Vasospasmus, also die

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

	<p>Erweiterung des Gefäßdurchmessers im behandelten Segment auf mind. 50% des normalen Durchmessers als Approximierung einer verbesserten Durchblutung gelten. Alternativ können quantitative und semiquantitative Methoden herangezogen werden, z.B. die farbkodierte Darstellung der KM-Ankunftszeit in einer angiografischen Serie (bei Siemens Geräten iFlow) Die SAB hat generell eine ungünstige Prognose: die Letalität beträgt 30%, nur etwa 30% der entlassenen Patienten können wieder selbständig ihren Alltag meistern. Von diesen haben wiederum nur 25% keine neurologischen oder neuropsychologischen Defizite. Somit wird derzeit bei lediglich 7% aller Patienten mit SAB eine restitutio ad integrum erreicht. (Petridis et al. 2017; Cebal et al. 2011)</p>
<p>6. Bei welchen endovaskulären Therapien werden Arzneimittel bzw. Medizinprodukte im Rahmen ihrer Zulassung / Zweckbestimmung eingesetzt?</p>	<p>Die intraarterielle medikamentöse Therapie mit Nimodipin ist durch die Zweckbestimmung abgedeckt.</p> <p>Die Ballonangioplastie ebenfalls, da i.d.R. „Stenosen“ (=Verengungen) die Zweckbestimmung darstellen und die Genese der Stenose nicht mit einbezogen wird.</p> <p>Die Produkte pRELAX® Vasospasmus-Behandlungsinstrument und COMANECI Adjustable Modeling Mesh sind als einzige Stents bzw. Stentretreiver ebenfalls zur Behandlung von Vasospasmen zweckbestimmt. Weitere Stents oder Stentretreiver mit Zulassung zur Behandlung von Vasospasmen in Deutschland sind uns nicht bekannt.</p>
<p>7. Bei welchen endovaskulären Therapien kommen Arzneimittel bzw. Medizinprodukte off-label zum Einsatz? Aus welchen Gründen erfolgt dieser off-label Einsatz? Wie schätzen Sie die Häufigkeit der off-Label Anwendung von</p>	<p>Bevor es zugelassene Medizinprodukte gab, wurden Stentretreiver, die eigentlich zur intrazerebral endovaskulären Thrombektomie entwickelt wurden (beim Schlaganfall) , gelegentlich im Sinne eines individuellen Heilversuchs off-Label eingesetzt. Mit der Verfügbarkeit von speziellen Stentretreivern deren</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

<p>Arzneimitteln und Medizinprodukten ein?</p>	<p>Zweckbestimmung die Vasospasmustherapie ist, sollte die Anwendung von anderen Stentretreivern (zur Thrombektomie) der Vergangenheit angehören.</p>
<p>8. Wie schätzen Sie die vorliegende Evidenz für die einzelnen endovaskulären Therapien ein? Inwieweit handelt es sich ggf. bei den einzelnen endovaskulären Therapien noch um Verfahren im experimentellen Stadium? Bitte belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit Literatur.</p>	<p>Für die einzelnen endovaskulären Therapien gibt es unterschiedlich gute Evidenz. Die intraarterielle Therapie wurde in mehreren Studien untersucht (Boulouis et al. 2017). Die Ballonangioplastie und die Anwendung von Stentretreivern ist bisher hauptsächlich in Fallserien beschrieben worden (Bhogal et al. 2017a; Bhogal et al. 2017b; Kwon et al. 2019; Norby et al. 2019; Su et al. 2020; Chalouhi et al. 2014; John et al. 2014)</p> <p>Die Verfahren an sich sind jedoch nicht in einem experimentellen Stadium, da die grundlegenden Wirkmechanismen (z.B. Gefäßdehnung) bereits lange bekannt und in anderen Kontexten erprobt sind.</p> <p>Außerdem sind Sicherheit und Wirksamkeit mindestens in dem Maße nachgewiesen, dass die den Verfahren zugrundeliegenden maßgeblichen Medizinprodukte alle zugelassen (CE-zertifiziert) sind.</p> <p>Schon deswegen ist der Terminus „experimentell“ hier nicht angemessen.</p> <p>Wohl richtig ist, dass die verschiedenen Verfahren in kleiner Fallzahl angewendet werden, zumeist in lebensbedrohlichen Situationen, wo andere Therapiealternativen versagt haben. Aus unserer Sicht ist dies jedoch nicht gleichbedeutend mit „experimentell“</p>
<p>9. Wie schätzen Sie die medizinische Relevanz der Anwendung des Stentretreiverns für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB, bei denen eine systemische medikamentöse Behandlung kontraindiziert oder nicht (ausreichend) wirksam ist, ein?</p>	<p>Betrachtet man die Gesamtzahl der Fälle mit Vasospasmus bei SAB in Deutschland so kann man davon ausgehen, dass bei ca. 20% die intraarterielle Gabe von Medikamenten nicht zu einer zufriedenstellenden, und insbesondere nicht zu einer langfristigen Besserung der Durchblutung führt und somit weitere Interventionen erforderlich sind.</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

	<p>Dies betrifft jährlich ca. 60 Patienten in unserer Klinik.</p> <p>Allerdings sind Patienten mit Vasospasmus bei einer SAB relativ jung. 60% der Patienten jünger als 60 Jahre.</p> <p>Derzeit sterben rund 20% der Patienten im Krankenhaus. Von den verstorbenen Patienten sind 50% unter 60 Jahre alt. Zusammenfassend hat somit aus unserer Sicht jede Behandlungsoption, die den Patienten ein besseres Outcome verschafft – insbesondere im Hinblick auf den hohen Anteil Patienten in jungen Jahren – eine hohe medizinische Relevanz.</p>
--	---

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Machbarkeit einer prospektiven randomisiert kontrollierten Studie	
<p>10. Sind Ihnen abgeschlossene, laufende oder geplante randomisiert kontrollierte Studien bekannt, bei denen endovaskuläre Interventionen bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB untersucht wurden bzw. werden?</p>	<p>Abgeschlossene oder laufende RCTs sind uns nicht bekannt.</p>
<p>11. Halten Sie die Durchführung einer randomisiert kontrollierten Studie in der gegenständlichen Zielpopulation für machbar? Falls nicht, welche Gründe sprechen dagegen? Welchen Studientyp würden Sie für eine Erprobungsstudie für angemessen erachten?</p>	<p>Aus Sicht der DGNR ist eine RCT immer das wünschenswerte Design, um möglichst gute Evidenz zu generieren. Hier halten wir sie allerdings für nicht durchführbar. Dagegen sprechen die Anzahl der Fälle pro Jahr, die Komplexität des Entscheidungsprozess und Akuität der Fälle, bei denen oft in lebensbedrohlichen Situationen eine Entscheidung getroffen werden muss.</p> <p>Wir denken, dass eine RCT nicht von der Ethikkommission genehmigt wird.</p> <p>Außerdem kann nicht immer ein „informed consent“ erreicht werden. Ein relevanter Teil der Patienten, die für die hier gegenständlichen Interventionen in Frage kommen, ist nicht wach und ansprechbar. Somit wäre in einem RCT basierten Design sehr wahrscheinlich keine vernünftige Rekrutierung einer ausreichenden Patientenzahl in einer überschaubaren Zeit möglich.</p> <p>Nachdem wir hier eine Therapie durchführen in einem Setting, in dem das Leben, mindestens aber das neurologische Outcome akut bedroht sind, wird die Intervention erwogen, wenn andere Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft sind. Alle in Frage kommenden Interventionen und ihre Kombinationen kommen erst dann zum Einsatz. Somit kann man nicht einfach eine Kontrollgruppe „ohne“ Therapie bilden</p> <p>Ein Vergleich gegen die i.v. Gabe alleine ist bei den Patienten, wo keine Besserung</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

	<p>eintritt, aus den oben bereits ausgeführten Gründen nicht möglich.</p> <p>Wir beteiligen uns gerne an einem nationalen Register über alle infrage kommenden endovaskulären Interventionen. Ggf. sollten sogar alle Patienten mit einem angiographisch oder per CT nachgewiesenen Vasospasmus bei SAB eingeschlossen werden.</p> <p>Folgende Interventionen kommen infrage:</p> <ul style="list-style-type: none">- Klinische Überwachung nach i.v. Therapie- Arterielle Gabe von Medikamenten- Ballonangioplastien- Stentretreiver- Kombinationen der o.g. Verfahren <p>Das Register muss auf eine Dauer von min.5 Jahren ausgelegt werden.</p> <p>Wir empfehlen jährliche Auswertungen der Ergebnisse, um über die Zeit zu sehen, welche Interventionen die besten Ergebnisse zeitigen.</p> <p>Mit einer solchen Studie wird ein Evidenzlevel IIb erreicht. Aus den genannten Gründen ist dies für die gegenständliche Methode im Moment die bestmöglich generierbare Evidenz.</p>
<p>12. Würden aus Ihrer Sicht Schwierigkeiten in einer ausreichenden Rekrutierung von Patientinnen und Patienten in der gegenständlichen Zielpopulation sowie von Studienzentren in Deutschland bestehen? Wie viele Patientinnen und Patienten könnten pro Jahr aus Ihrer Sicht rekrutiert werden und wie viele Studienzentren in Deutschland kämen für die Erprobungsstudie infrage?</p>	<p>Wir denken, dass 50-75 Zentren derzeit Interventionen bei Vasospasmen durchführen. Unser Zentrum hat dabei ziemlich, wenn nicht insgesamt die höchsten Zahlen in Deutschland.</p> <p>Um eine brauchbare Patientenzahl zu erhalten, müssen sicher 30-40 Zentren mitmachen. Bei einem nationalen Register ist der Datenerfassungsaufwand meist geringer als bei einer RCT, es erfolgt per se keine Randomisierung, deshalb könnte man sicher sehr schnell Zentren finden, die teilnehmen.</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

<p>13. Sehen Sie weitere Aspekte in Bezug auf die Machbarkeit einer prospektiven (randomisierten) kontrollierten Erprobungsstudie in der gegenständlichen Zielpopulation?</p>	<p>Die wesentlichen Aspekte sind oben aufgeführt.</p> <p>Ein weiterer Punkt bzgl. der Machbarkeit ist die Bestimmung einer ausreichend großen Stichprobe. Dafür liegen derzeit aus unserer Sicht nicht genügend Daten vor.</p> <p>Sicher muss man neben dem patientenrelevanten neurologischem Outcome (hier ist darauf zu achten, welchen Score Patienten vor Intervention haben, um fair messen zu können) auch angiographische Kontrollen mit einbeziehen und ggf. einen geeigneten Kompositendpunkt erstellen.</p> <p>Um hier eine saubere Powerkalkulation zu machen, sollten erst einmal min. 2 Jahre Daten in das Register einfließen, um zu sehen, welche Outcomes diese spezifische Population von Patienten erreicht.</p>
<p>Angemessene Vergleichsintervention einer Erprobungsstudie</p>	
<p>14. Welche Vergleichsintervention würden Sie in einer prospektiven (randomisierten) kontrollierten Erprobungsstudie für angemessen erachten?</p>	<p>Nachdem der (inkrementelle) Nutzen des Stentretreivers bei der Therapie von Vasospasmen ermittelt werden soll, die Therapiekombinationen aber vielfältig sind, schlagen wir vor, alle Patienten ohne Einsatz des Stent-Retrievers gegen alle Patienten mit Einsatz des Stentretreivers zu vergleichen. Auf diese Weise entstehen aus der Vielzahl der möglichen Kombinationen 2 Gruppen, die gut verglichen werden können.</p> <p>In jeder Gruppe kann es mehrere Kombinationen der genannten Interventionen geben. Sammelt man genügend Daten sollten sich in beiden Gruppen eine ausreichende Verteilung der anderen Kombinationen ergeben.</p>

Fragebogen

Voraussetzungen für die Anwendung der Methode	
15. Wie erfolgt die sachgerechte Durchführung der Anwendung des Stentretreivers bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB, beispielsweise mit Blick auf die technischen Eigenschaften und die Qualifikation der Anwender?	<p>Generell müssen die Anwender eine spezifische Weiterbildung im Bereich Neuroradiologie haben, da man hier von der Basisqualifikation für die Durchführung intrazerebraler endovaskulärer Interventionen ausgehen kann.</p> <p>Ggf. kann diskutiert werden, ob eine Mindestanzahl Eingriffe erforderlich ist. Nachdem die Ereignisse so selten sind, ist dies aber nur mit einer sehr kleinen Mindestmenge denkbar.</p>
Sonstige Aspekte	
16. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht adressiert werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.	<p>Es ist uns bewußt, dass RCTs der Goldstandard zur Nutzenbewertung sind. Wir haben dargelegt, warum das aus unserer Sicht hier nicht möglich und nicht praktikabel ist. Ein Aspekt könnte ggf. sein, dass die Erfassung von Daten in einem Register deutlich geringere Kosten nach sich zieht. Während in einer RCT üblicherweise 3.500 – 10.000 EUR pro Patient anfallen (je nach Komplexität) sind es in einem Register eher 800 – 1.500 EUR.</p>

1. Literaturverzeichnis

Bhagal, Pervinder; Loh, Yince; Brouwer, Patrick; Andersson, Tommy; Söderman, Michael (2017a): Treatment of cerebral vasospasm with self-expandable retrievable stents: proof of concept. In: *Journal of neurointerventional surgery* 9 (1), S. 52–59. DOI: 10.1136/neurintsurg-2016-012546.

Bhagal, Pervinder; Paraskevopoulos, Dimitris; Makalanda, Hegoda Ld (2017b): The use of a stent-retriever to cause mechanical dilatation of a vasospasm secondary to iatrogenic subarachnoid haemorrhage. In: *Interventional neuroradiology : journal of peritherapeutic neuroradiology, surgical procedures and related neurosciences* 23 (3), S. 330–335. DOI: 10.1177/1591019917694838.

Boulouis, Grégoire; Labeyrie, Marc Antoine; Raymond, Jean; Rodriguez-Régent, Christine; Lukaszewicz, Anne Claire; Bresson, Damien et al. (2017): Treatment of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review and meta-analysis. In: *European radiology* 27 (8), S. 3333–3342. DOI: 10.1007/s00330-016-4702-y.

Fragebogen



Cebral, J. R.; Mut, F.; Weir, J.; Putman, C. M. (2011): Association of hemodynamic characteristics and cerebral aneurysm rupture. In: *AJNR. American journal of neuroradiology* 32 (2), S. 264–270. DOI: 10.3174/ajnr.A2274.

Chalouhi, Nohra; Tjoumakaris, Stavropoula; Thakkar, Vismay; Theofanis, Thana; Hammer, Christine; Hasan, David et al. (2014): Endovascular management of cerebral vasospasm following aneurysm rupture: outcomes and predictors in 116 patients. In: *Clinical neurology and neurosurgery* 118, S. 26–31. DOI: 10.1016/j.clineuro.2013.12.012.

Connolly, E. Sander; Rabinstein, Alejandro A.; Carhuapoma, J. Ricardo; Derdeyn, Colin P.; Dion, Jacques; Higashida, Randall T. et al. (2012): Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. In: *Stroke* 43 (6), S. 1711–1737. DOI: 10.1161/STR.0b013e3182587839.

John, Seby; Spiotta, Alejandro M.; Turner, Raymond M.; Chaudry, M. Imran; Turk, Aquilla S.; Hui, Ferdinand (2014): Initial experience with the coaxial dual-lumen Scepter C balloon catheter for endovascular management of cerebral vasospasm from subarachnoid hemorrhage. In: *Journal of neurointerventional surgery* 6 (2), S. 125–128. DOI: 10.1136/neurintsurg-2012-010572.

Kwon, Hyon-Jo; Lim, Jeong-Wook; Koh, Hyeon-Song; Park, BumSoo; Choi, Seung-Won; Kim, Seon-Hwan et al. (2019): Stent-Retriever Angioplasty for Recurrent Post-Subarachnoid Hemorrhagic Vasospasm - A Single Center Experience with Long-Term Follow-Up. In: *Clinical neuroradiology* 29 (4), S. 751–761. DOI: 10.1007/s00062-018-0711-3.

Norby, K.; Young, M.; Siddiq, F. (2019): Use of stent retriever for treatment of iatrogenic intracranial vasospasm. In: *Interventional neuroradiology : journal of peritherapeutic neuroradiology, surgical procedures and related neurosciences* 25 (5), S. 511–515. DOI: 10.1177/1591019919848771.

Petridis, Athanasios K.; Kamp, Marcel A.; Cornelius, Jan F.; Beez, Thomas; Beseoglu, Kerim; Turowski, Bernd; Steiger, Hans-Jakob (2017): Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. In: *Deutsches Ärzteblatt international* 114 (13), S. 226–236. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0226.

Steinmetz, Helmuth (2012): Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. - Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Kapitel Vaskuläre Erkrankungen: Subarachnoidalblutung (SAB) (AWMF-Registernummer: 030/07). Online verfügbar unter https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-073l_S1_Subarachnoidalblutung_2012_abgelaufen.pdf, zuletzt geprüft am 13.08.2020.

Su, YouRong S.; Ali, Muhammad S.; Pukenas, Bryan A.; Favilla, Christopher G.; Zanaty, Mario; Hasan, David M.; Kung, David K. (2020): Novel Treatment of Cerebral Vasospasm Using Solitaire Stent Retriever-Assisted Angioplasty: Case Series. In: *World neurosurgery* 135, e657-e663. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.12.097.

Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Stentretreiver zur Behandlung des Vasospasmus zerebraler Arterien nach Subarachnoidalblutung

Mit Beschluss vom 21. April 2022 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als Ergebnis eines Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) festgestellt, dass für die Methode

- Stentretreiver zur Behandlung des Vasospasmus zerebraler Arterien nach Subarachnoidalblutung (SAB)

weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist.

Für eine Methode nach § 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V entscheidet der G-BA innerhalb von sechs Monaten nach dem Beschluss nach Absatz 1 Satz 4 über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V. Eine Prüfung des Potentials der Methode erfolgt nicht. Deshalb hat der G-BA mit dem vorgenannten Beschluss zugleich ein Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V für die gegenständliche Methode eingeleitet. Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe sind auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht.

Das Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V erfolgte auf der Grundlage der von einem Krankenhaus mit der Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V eingereichten Angaben und Unterlagen.

Zielpopulation der Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V waren Patientinnen und Patienten mit medikamentenrefraktärem, symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB, bei denen eine systemische medikamentöse Behandlung mittels oraler oder intravenöser Vasodilatoren und / oder hämodynamischer Therapie mittels (modifizierter) „Triple-H“-Therapie kontraindiziert oder nicht (ausreichend) wirksam ist, sodass eine endovaskuläre Intervention als Zweitlinientherapie erwogen wird. Bei der gegenständlichen Intervention handelt es sich um eine Angioplastie mittels eines Stentretreivers, welche auf einer endovaskulären Akutbehandlung mittels intrakranieller, mechanischer Vasodilatation beruht. Diese kann allein oder als Ergänzung zu einer (bereits eingeleiteten) systemischen medikamentösen Behandlung erfolgen.

Beim gegenständlichen Anwendungsgebiet handelt es sich um eine akute Notfallsituation und es gibt keine aktuell gültigen nationalen oder internationalen Leitlinienempfehlungen für endovaskuläre Interventionen. Vor diesem Hintergrund stellen sich dem G-BA in Hinblick auf die Konzeption einer Richtlinie zur Erprobung grundlegende Fragen insbesondere zur aktuellen Versorgungssituation, zur grundsätzlichen Machbarkeit einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) bzw. einer prospektiv vergleichenden Studie sowie zur angemessenen Vergleichsintervention.

Fragebogen



Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an erprobung137e@g-ba.de zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am **27. Mai 2022**.

Fragebogen



Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Prof. Dr. med. Ansgar Berlis
President elect der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR)
Direktor Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie
Universitätsklinik Augsburg
Stenglinstr. 2
86156 Augsburg
ansgar.berlis@uk-augsburg.de

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Erkrankung / Indikationsstellung	
<p>1. Wie schätzen Sie die Prävalenz an Patientinnen und Patienten mit symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB ein? Bei wie vielen Patientinnen und Patienten ist eine systemische medikamentöse Behandlung kontraindiziert oder nicht (ausreichend) wirksam? Bei wie vielen Patientinnen und Patienten wird im Verlauf der Behandlung eine endovaskuläre Intervention erwogen?</p>	<p>Zwischen 2020 bis Ende April 2022 wurden am UKA 131 Patienten mit SAB behandelt. Bei 29 Patienten (22%) traten Vasospasmen auf, die nicht ausreichend gut konservativ mit Triple-H behandelt werden konnten und eine invasive intra-arterielle Behandlung benötigten. Bei diesen 29 Patienten wurden insgesamt 158 Behandlungen durchgeführt. Die intraarteriellen Behandlungen: medikamentös mit Nimodipin (105/66%), mit Papaverin (64/41%), mechanisch mit PTA (23/15%), Stentoplastie (42/27%). Die Zahlen verdeutlichen, dass in der Regel mechanisch und medikamentöse Behandlungen kombiniert durchgeführt werden.</p> <p>Zusammenfassend: Vasospasmen treten bei ca. 60% der SAB Patienten auf, wobei diese meistens konservativ beherrscht werden können.</p> <p>Bei Patienten mit relevanter aneurysmatischer SAB sind nach unserer Erfahrung ca. 20% nicht ausreichend gut mit ausschließlicher systemischer medikamentöser Behandlung therapiert. Häufig müssen mehrere Eingriffe erfolgen, da die Vasospasmen nicht ortstreu bleiben und täglich wechseln können.</p> <p>In dem Patientengut des UKA werden proximale Vasospasmen z.B. an der Endstrecke der Halsschlagader (ACI), der proximalen mittleren Hirnarterie (M1) und A. basilaris primär mit Ballon PTA behandelt, während der Einsatz eines Stentriever für die vordere Hirnarterie, der distalen Abschnitte der mittleren Hirnarterie in der vorderen Zirkulation und der A. cerebri posterior infrage kommt.</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

	<p>Zusammenfassend: Inzidenz Subarachnoidalblutung 8-10/100.000 pro Jahr Endovaskuläre Behandlung von Vasospasmen 2 – 2,5/100.000 pro Jahr</p>
<p>2. Anhand welcher Kriterien erfolgt die Indikationsstellung zur Anwendung des Stentretreivers bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB?</p>	<p>Patienten mit Subarachnoidalblutung und Aneurysmen oder anderer ursächlicher Gefäßpathologien werden für mindestens 14 Tage intensivmedizinisch überwacht. Die Standardtherapie ist durch SOP hinterlegt und betrifft vornehmlich das Management des Blutdrucks (Hypertensive Behandlung zur Verbesserung der Hirnperfusion) und die orale Gabe von Vasodilantien (Ca-Antagonisten). Diagnostisch werden tägliche FKDS Untersuchungen durchgeführt, die die Flussgeschwindigkeiten in den proximalen Hirngefäßen messen und im Verlauf zeigen, ob sich Vasospasmen entwickeln. Dieser Parameter ist insofern von großer Bedeutung, wenn intubierte Patienten nicht mehrfach täglich neurologisch untersucht werden können. Bei relevanter Zunahme der Hirnflüsse und neu aufgetretener neurologischer Defizite wird zunächst versucht die konservativen Maßnahmen inklusive Senkung von Hirndruck zu eskalieren. Bleiben diese erfolglos wird nach interdisziplinärer Diskussion entschieden, ob eine invasive Diagnostik mit ggf. Therapie erfolgen soll. Da im Rahmen der Intervention auch ein Flat Panel CT durchgeführt wird, wird nicht regelhaft zur Therapieentscheidung ein konventionelles CT, CT-Angiographie oder CT-Perfusion vorgeschaltet. Dies erfolgt nach interdisziplinärer Diskussion. Bei wachen Patienten mit Anstieg der Flüsse aber fehlender neurologischer Defizite wird weiter abgewartet und die konservative</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Therapie eskaliert und ggf. eine CT Diagnostik mit Frage nach klinisch stummen Infarkten durchgeführt. Zeigen sich stumme Infarkte und sind diese nicht ausgedehnt, erfolgt eine diagnostische Angiographie in Behandlungsbereitschaft.

Bei Nachweis von Vasospasmen in der Angiographie wird am UKA in Abhängigkeit der Ausprägung zunächst medikamentös Nimodipin oder alternativ Papaverin intraarteriell langsam injiziert. Stellen sich ausgeprägte Vasospasmen dar (ab ca. 60-70% Einengung des Gefäßes gegenüber der initialen Gefäßdarstellung, die im Rahmen der Blutungsquellenbehandlung durchgeführt wurde), die proximal an den größeren Gefäßen lokalisiert sind, erfolgt zunächst eine Ballonaufdehnung (PTA), um die Perfusion der nachgeschalteten Gefäße zu verbessern. Auf eine initiale medikamentöse Behandlung wird verzichtet, da die Aufdehnung der Gefäße offensichtlich effektiver und anhaltender bleibt, wenn die Gefäßmuskulatur nicht initial durch die Vasodilatoren „aufgeweicht“ werden. Ist ein relevanter Vasospasmus an der vorderen Hirnarterie oder relevanter Gefäße distal des Mediahauptstamms nachweisbar, werden primär Stentretreiver eingesetzt. Insbesondere an der vorderen Hirnarterie wird hierdurch der natürliche Gefäßverlauf eher respektiert, während die Aufdehnung mit Ballons die Gefäßabschnitte begradigt und das Risiko für Gefäßabrisse kleinster perforierender Äste induzieren kann. Zusätzlich sind die PTA Ballons deutlich steifer und lassen sich schlechter durch hochgradig spastisch veränderte Gefäße navigieren. Mitunter ist eine initiale medikamentöse Spasmolyse notwendig, damit eine Sondierung des Gefäßes überhaupt möglich wird.

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

	<p>Zum Einsatz kommen PTA Ballons mit Zulassung für die intrakranielle Anwendung und Stentretreiver, die für die Vasospasmusbehandlung zugelassen sind. In Ausnahmefällen wurden auch Stentretreiver eingesetzt, deren Zulassung für den akuten Gefäßverschluss im Rahmen der mechanischen Thrombektomie eingesetzt werden. Gründe hierfür waren vornehmlich, dass diese durch dünnere Mikrokatheter einführbar sind und filiforme Einengungen mit den zugelassenen Systemen nicht passiert werden konnten. Die Weiterentwicklung der speziell für Vasospasmus zugelassenen Systeme, die auch durch dünnere Mikrokatheter vorzuführen sind und mit höherer Radialkraft gegenüber regulären Stentretreivern versehen sind, ist im Gange.</p> <p>Patienten mit Vasospasmusbehandlung werden in der Regel nach 24 Stunden kontrolliert und ggf. nochmals behandelt. Hierdurch können v.a. die Ergebnisse und der Erfolg der mechanischen Spasmolysebehandlung kontrolliert werden. Bei diessen Kontrollen werden grundsätzlich alle Gefäßterritorien dargestellt, da sich vom FKDS unentdeckte neue Gefäßterritorien mit Vasospasmus darstellen können.</p>
<p>3. Welche Kontraindikationen sprechen aus Ihrer Sicht gegen die Anwendung des Stentretreivers?</p>	<p>Stentretreiver sind kontraindiziert in sehr kleinen distalen Hirngefäßen, die bereits in der initialen Gefäßdarstellung am Tag der Blutung vergleichbar geringe Gefäßkaliber aufwiesen. Außerdem sollten mechanische Gefäßaufdehnungen in Gefäßterritorien, die in der Schnittbildgebung (CCT oder MRT) bereits einen unwiderruflichen Schlaganfall</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

	<p>aufweisen, nicht eingesetzt werden, da das zu versorgende Hirngewebe irreversible geschädigt ist und der Widerstand der betroffenen Gefäße durch Blutarmut der Gefäßwand reduziert ist.</p> <p>Gefäße mit unversorgten Aneurysmen stellen eine relative Kontraindikation dar. Ist eine unproblematische Sondierung des dem Aneurysma nachgeschalteten Aneurysma problemlos möglich, ist dieses im Gegensatz zur PTA möglich. Die beim Stentretreiver durchgehend erhaltene Perfusion führt im Gegensatz zur PTA mit unterbrochener Perfusion bei Dilatation durch fehlende Änderung des Perfusionsdruckes eher nicht zu einer Aneurysmablutung.</p>
Aktuelle Versorgungssituation	
<p>4. Beschreiben Sie den derzeitigen Versorgungsstandard bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB, bei denen eine systemische medikamentöse Behandlung kontraindiziert oder nicht (ausreichend) wirksam ist? Welche Therapien kommen in dieser Situation zur Anwendung? Nach welchen Kriterien wird entschieden, ob eine endovaskuläre Therapie zur Anwendung kommen soll? Bitte belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit Literatur.</p>	<p>Die aktuell zu Verfügung stehende Leitlinie stammt aus dem Jahr 2012 und wird aktuell überarbeitet. Nach Leitlinie von 2012 kann „Eine endovaskuläre Therapie vasospasmusbedingter ischämischer Defizite erwogen und durchgeführt werden. Wegen bisher fehlender kontrollierter Studien aber nicht generell empfohlen werden.“(Steinmetz 2012).</p> <p>Die Leitlinie der American Heart Association/ American Stroke Association (AHA/ASA) schreibt zur endovaskulären Therapie: „Cerebral angioplasty and/or selective intra-arterial vasodilator therapy is reasonable in patients with symptomatic cerebral vasospasm, particularly those who are not rapidly responding to hypertensive therapy (Class IIa; Level of Evidence B). (Revised recommendation from previous guidelines)“. (Connolly et al. 2012)</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

	<p>Der Einsatz von Stentretreivern ist bisher noch nicht in die Leitlinien aufgenommen. Das liegt u.a. daran, dass aktuell nur einzelne Veröffentlichungen zu dieser Methode vorliegen (Bhogal et al. 2017a; Bhogal et al. 2017b; Kwon et al. 2019; Norby et al. 2019; Su et al. 2020). Aktuell läßt sich im US Register für klinische Studien die VITAL-Studie nennen bei der das NeVa VS Device für symptomatische zerebralen Vasospasmus nach akuter SAB untersucht werden soll. Der Sponsor ist die Firma Vesalio, die den Stentretreiver produziert.</p>
<p>5. Nach welchen Kriterien wird entschieden, welche endovaskuläre Therapie zur Anwendung kommen soll? Wie schätzen Sie die Häufigkeit der Anwendung der einzelnen endovaskulären Therapien ein? Kommen die endovaskulären Therapien allein oder in Kombination zur Anwendung?</p>	<p>Die Indikation zur endovaskulären Behandlung erfolgt interdisziplinär. Die Entscheidung zur Art der endovaskulären Behandlung ist vornehmlich Befundabhängig und in den allermeisten Fällen eine Kombination bei der verschiedene Vasodilantien (am häufigsten Nimodipin) und mechanische Systeme wie PTA und Stentretreiver zum Einsatz kommen.</p> <p>Bei behandlungswürdigen Vasospasmen ohne höchstgradige Einengungen erfolgt ausnahmslos die medikamentöse Behandlung. Liegen höchstgradige Vasospasmen auf dann kommen bereits primär mechanische Devices zum Einsatz. Hierzu gibt es zwei grundlegende Überlegungen, zum einen, dass mit mechanischen Devices eher ein anhaltender Effekt erzielt werden kann und zum anderen, dass sich die Hirndurchblutung sogar verschlechtern kann, wenn eine vorgeschaltete Stenose schlechter reagiert als die nachgeschalteten Gefäße. Bei Aufweitung der „peripheren“ Gefäße und erhaltener vorgeschalteter Stenose aggraviert die Hirnperfusionsreduktion.</p> <p>Nimodipin wirkt eher an den proximalen und Papaverin eher an den distalen Gefäßen. Nicht zu unterschätzen ist die systemische Wirkung von Nimodipin mit massiven</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Blutdruckeinbrüchen, die einen Medikamentenwechsel notwendig machen, da die parallel durchgeführte Catecholamingabe den systemischen Blutdruck nicht abfangen kann. Hier wird dann in der Regel auf Papaverin gewechselt. Weitere nicht zu unterschätzende Nimodipin assoziierte Nebenwirkungen betreffen die Lunge und auch die Neurotoxizität bei lokaler Applikation.

Bezüglich mechanischer Spasmolysebehandlung werden an den proximalen und gut zu erreichenden Gefäßen Ballonaufdehnung und an den nachgeschalteten größeren Gefäßen sowie A. cerebri anterior und posterior eher Stentretreiver eingesetzt.

An einzelnen Standorten werden dauerhafte medikamentöse Spasmolysebehandlungen über liegende Mikrokatheter kontinuierlich verabreicht. Am UKA wird dies nicht durchgeführt, da aus früheren Erfahrungen dies mit Komplikationen wie z.B. Thrombembolien verbunden war. Außerdem zeigt die Erfahrung, dass binnen 24 Stunden neue/andere Gefäßterritorien mit Vasospasmus reagieren können. Am UKA werden deshalb mit Therapiebeginn alle 24 Stunden eine angiographische Kontrolle in DSA-Technik und ggf. erneute Behandlung durchgeführt. Ist die Kontrolluntersuchung ohne relevant pathologischen Befund und FKDS sowie Klinische Untersuchung regelrecht wird die Behandlung beendet.

Die SAB ist eine schwerwiegende Erkrankung. Allein durch die initiale Blutung versterben ca. 30% der Patienten. Die Vasospasmen, die im Verlauf der intensivmedizinischen Behandlung auftreten, sind der Hauptgrund für Todesfolge (bis zu 20%) und Abhängigkeit.

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

	<p>Somit wird derzeit bei lediglich 7% aller Patienten mit SAB eine restitutio ad integrum erreicht. (Petridis et al. 2017; Cebal et al. 2011). Die Optimierung der Vasospasmusbehandlung spielt in der Verbesserung des Outcome sicherlich eine der zentralen Rolle.</p> <p>Zusammenfassend ist die intra-arterielle Behandlung eine Therapieeskalation zur konservativen und ist als multimodale Behandlung zu verstehen, die die individuellen Veränderungen berücksichtigt.</p> <p>Wie bereits unter Punkt 1 angeführt, wurden am Augsburger Patientengut 22% der Patienten mit SAB mit Blutungsquelle endovaskulär behandelt. Im Schnitt wurden pro Patient 5 Behandlungen alle 24 Std. durchgeführt. Am häufigsten wurde medikamentös mit Nimodipin und Papaverin behandelt. In 15% der Fälle erfolgte der zusätzliche Einsatz von PTA und in 27% eine Stentoplastie.</p>
<p>6. Bei welchen endovaskulären Therapien werden Arzneimittel bzw. Medizinprodukte im Rahmen ihrer Zulassung / Zweckbestimmung eingesetzt?</p>	<p>Die intraarterielle medikamentöse Therapie mit Nimodipin ist durch die Zweckbestimmung abgedeckt.</p> <p>Die Ballonangioplastie ebenfalls, da i.d.R. „Stenosen“ (=Verengungen) die Zweckbestimmung darstellen und die Genese der Stenose nicht mit einbezogen wird.</p> <p>Das pRELAX® Vasospasmusinstrument und der NeVa VS haben ebenfalls eine Zweckbestimmung zur Behandlung von Vasospasmen.</p> <p>Weitere Stentretreiver haben die Zweckbestimmung neben der mechanischen Thrombektomie um die</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

	<p>Vasospasmusbehandlung erweitert: Tigertriever, Cascade. Die Auflistung der Produkte ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht mit letzter Sicherheit vollständig.</p> <p>Der Unterschied zwischen pRELAX und den üblichen Stentretreivern liegt in der Radialkraft der Systeme. Das NeVa VS System ist ebenfalls speziell für Vasospasmen entwickelt. Eigene Erfahrungen bestehen im Gegensatz zu pRELAX nicht. Über die Effektivität kann aktuell noch nicht abschließend berichtet werden.</p>
<p>7. Bei welchen endovaskulären Therapien kommen Arzneimittel bzw. Medizinprodukte off-label zum Einsatz? Aus welchen Gründen erfolgt dieser off-label Einsatz? Wie schätzen Sie die Häufigkeit der off-Label Anwendung von Arzneimitteln und Medizinprodukten ein?</p>	<p>Die in der endovaskulären Vasospasmus Therapie eingesetzten Stentretreiver haben in der Regel eine eindeutige Zweckbestimmung, die sich auf die Thrombektomie bezieht. Werden diese außerhalb dieser Zweckbestimmung eingesetzt, handelt es sich um einen off-Label Einsatz.</p> <p>In einer lebensbedrohlichen Situation kann die Verwendung als individueller Heilversuch eine Option sein. Der regelmäßige Einsatz ist hier allerdings nicht möglich.</p> <p>Von den Augsburger Fällen ist auch ein bestimmter Anteil off label eingesetzt worden. Immer dann, wenn das zu sondierende Gefäß für das aktuell zugelassene pRELAX System zu klein war. Ebenso verhält es sich offensichtlich mit den 251 Fällen mit Einsätzen eines Stentretreivers bei Vasospasmen im Jahr 2021. Nach Rücksprache mit der produzierenden Firma sind nur ca. 30 Fälle mit dem pRELAX® Vasospasmusinstrument behandelt worden (Kodierung des spezifischen OPS 8-83c.h0). Alle anderen sind somit mutmaßlich off-label.</p>
<p>8. Wie schätzen Sie die vorliegende Evidenz für die einzelnen endovaskulären Therapien ein? Inwieweit handelt es sich</p>	<p>Das Evidenzniveau der Vasospasmus therapie ist gering, da vornehmlich Expertenmeinungen und</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

<p>ggf. bei den einzelnen endovaskulären Therapien noch um Verfahren im experimentellen Stadium? Bitte belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit Literatur.</p>	<p>Fallberichte vorliegen. Randomisierte kontrollierte Studien mit hohem Evidenzniveau sind nicht vorhanden.</p> <p>Die intraarterielle Therapie wurde in mehreren Studien untersucht (Boulouis et al. 2017). Die Ballonangioplastie und die Anwendung von Stentretreivern ist bisher hauptsächlich in Fallserien beschrieben worden (Bhogal et al. 2017a; Bhogal et al. 2017b; Kwon et al. 2019; Norby et al. 2019; Su et al. 2020; Chalouhi et al. 2014; John et al. 2014)</p> <p>Trotzdem sind die Verfahren nicht in einem experimentellen Stadium, da sie regelmäßig in anderem Kontext wie mechanische Thrombektomie, Aneurysmaremodeling, oder PTA von Stenosen seit Jahren eingesetzt werden und CE-zertifiziert sind. Vorteil gegenüber anderen Pathologien ist, dass meist der Normalzustand von der initialen Angiographie bekannt ist und deshalb eine sehr differenzierte Behandlung nach dem Ausgangsbefund erfolgen kann.</p>
<p>9. Wie schätzen Sie die medizinische Relevanz der Anwendung des Stentretreivers für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB, bei denen eine systemische medikamentöse Behandlung kontraindiziert oder nicht (ausreichend) wirksam ist, ein?</p>	<p>Eigene Erfahrungen aus Augsburg von 2020 bis April 2021 gehen konform mit der Gesamtzahl der Fälle mit Vasospasmus bei SAB in Deutschland 2021 (n=2.408). In ca. 20% dieser Fälle ist eine intraarterielle Behandlung notwendig, um das Risiko einer dauerhaften Hirnschädigung zu minimieren. Die lokale Gabe von Medikamenten wird primär durchgeführt, wobei nicht immer eine zufriedenstellende, und insbesondere nicht eine anhaltende langfristige Besserung der Durchblutung erzielt werden kann. Insbesondere bei vorgeschalteten hochgradigen Stenosen kann die Gabe vasodilatierender Substanzen sogar inverse Reaktionen mit einer Durchblutungsverschlechterung führen. Außerdem kann die Gabe der Medikamente aufgrund von Nebenwirkungen an der Lunge oder den zu hohen Mehrbedarf an</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

	<p>Catecholaminen mit nicht unerheblicher kardialer Belastung eine frühzeitigen Strategiewechsel mit mechanischer Vasospasmusbehandlung fordern.</p> <p>Insgesamt handelt es sich um eine seltene Erkrankung innerhalb einer bereits als Seltene Erkrankung zählendes Krankheitsbild der aneurysmatischen SAB (ORPHA Code 90065). Insofern sind randomisierte Studien an hohen Fallzahlen aufgrund der zugrundeliegenden geringen Fallzahl nicht in einem überschaubaren Zeitraum zu generieren. Trotzdem ist zu fordern, dass Studienergebnisse generiert werden, die systematisch und unabhängig analysiert werden.</p> <p>Aus Anwendersicht nutzen wir aktuell bereits mechanische Systeme, die uns zusammen mit den medikamentösen Möglichkeiten weitere Optionen bieten den klinischen Verlauf dieser schwer erkrankten Menschen möglicherweise positiv zu beeinflussen.</p>
--	---

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Machbarkeit einer prospektiven randomisiert kontrollierten Studie	
<p>10. Sind Ihnen abgeschlossene, laufende oder geplante randomisiert kontrollierte Studien bekannt, bei denen endovaskuläre Interventionen bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB untersucht wurden bzw. werden?</p>	<p>Im GCP Network gelistet: Vesalio NeVa VS für symptomatischen zerebralen Vasospasmus nach SAB (Die VITAL-Studie – NCT03611790 - abgeschlossen). Ergebnisse sind als Abstract publiziert, liegen mir aktuell aber noch nicht vor. Eine Anfrage hierzu läuft (Stand 27.05.2022).</p> <p>Weitere Studien betreffen systemische Gabe von gefäßerweiternden Substanzen bei denen Verum gegen Plazebo randomisiert doppelblind untersucht wurde. Die REACT Studie ist vor wenigen Tage beendet worden. Die Studienpatienten durften in Unkenntnis des Studienmedikaments bei Auftreten von Vasospasmen, die nicht konservativ beherschar waren endovaskulär behandelt werden (entsprechend GCP)</p>
<p>11. Halten Sie die Durchführung einer randomisiert kontrollierten Studie in der gegenständlichen Zielpopulation für machbar? Falls nicht, welche Gründe sprechen dagegen? Welchen Studientyp würden Sie für eine Erprobungsstudie für angemessen erachten?</p>	<p>Die Studie sollte als bundesweites Register geführt werden. Voraussetzung ist der Einsatz von zweckgebunden eingesetzten Materialien und der Vermerk bei off label use. Gefordert werden sollte eine Qualitätskontrolle mit abschließender Gefäßdarstellung innerhalb 24 Stunden nach letzter Behandlung, um anhaltende Effekte beschreiben zu können. Außerdem bildgende Kontrollen mit CCT und/oder MR.</p> <p>Untersucht werden sollten Komplikationen und klinischer Outcome nach 90 Tagen mit klinischer Visite, Sponsorunabhängiges Monitoring, Steering committee sowie CEC.</p> <p>Die Behandlung mit mechanischer Spasmolyse muss nach GCP und nach interdisziplinärer Abwägung und Entscheidung zur Eskalation der nicht mehr ausreichenden medikamentös, konservativen Behandlung getroffen werden.</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

	<p>Eine randomisierte Studie ist aus vielerlei Gründen aus meiner Sicht nicht möglich:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Seltene Erkrankung mit geringer Fallzahl,2. Hohe Sterblichkeit während des Intensivaufenthaltes auch aus anderen Gründen (Komorbiditäten) und nicht nur aufgrund der Hauptursache Vasospasmen.3. Eine Therapie vorzuenthalten, die potentiell hilfreich ist, ist vor einer Ethikkommission schwierig zu begründen,4.. Randomisierte Studie gegen Placebo oder ohne mechanische Spasmolyse? Hier kommt Punkt 3. Zum Tragen5. Eine randomisierte Studie PTA vs. Stentoplastie ist nicht sinnvoll, da die Stentoplastie auch an anderen Stellen durchgeführt werden kann, die üblicherweise nicht primär mit PTA behandelt wird. Die Stentoplastie ist somit auch als additive Behandlungsmöglichkeit zu betrachten. Das – auch vom IQWiG anerkannte – Prinzip der Equipoise (Gleichwertigkeit) der Alternativen kann nicht ohne weiteres angenommen werden. In diesem Fall liegt eine vom IQWiG beschriebene akzeptable Abweichung vor (Lange et al. 2018).6. Aufklärung und Zustimmung der Patienten. Die Patienten sind in der Regel nicht aufklärbar, da sich eine akute Verschlechterung des Zustands als Ausgangspunkt für die invasive Behandlung wie beim Schlaganfall ergibt. Die Einholung der Zustimmung Angehöriger oder Sorgeberechtigter ist mit zu großem Zeitverlust vergesellschaftet. Außerdem bedeutet dies bei relativ geringer Fallzahl der Einschluss von Patienten nochmals deutlich reduziert wird und die Laufzeit einer Studie enorm verlängert wird. <p>Der Vorschlag wäre eine multizentrische, prospektiv kontrollierten Kohortenstudie</p>
--	--

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

	<p>mit Teilverblindung (der Endpunktauswerter) und Confounderkontrolle durch PSM. Es wird empfohlen jährliche Zwischenauswertungen durchzuführen. Mit einer solchen Studie wird ein Evidenzlevel IIb erreicht.</p>
<p>12. Würden aus Ihrer Sicht Schwierigkeiten in einer ausreichenden Rekrutierung von Patientinnen und Patienten in der gegenständlichen Zielpopulation sowie von Studienzentren in Deutschland bestehen? Wie viele Patientinnen und Patienten könnten pro Jahr aus Ihrer Sicht rekrutiert werden und wie viele Studienzentren in Deutschland kämen für die Erprobungsstudie infrage?</p>	<p>Anhand von Qualitätsberichtsdaten 2020 und DeGIR/DGNR Datenbank SAMEDI gehen wir davon aus, dass ca. 120 Zentren intrazerebral-endovaskuläre Eingriffe bei SAB / Vasospasmus nach SAB durchführen.</p> <p>Nicht alle verwenden Stentretreiver. Die Kodierung der Stentretreiver kann auch Thrombektomien anzeigen, die hier nicht in Frage kommen.</p> <p>64 Zentren kodieren mehr als 5 Eingriffe, die auf einen Vasospasmus hindeuten (intraarterielle Medikamentengabe, Ballonangioplastie, Stentretreiver). Nachdem in 2020 noch keine spezifische Kodierung für die Anwendung eines Stentretreivers bei Vasospasmus verfügbar, kann die Zahl nicht ermittelt werden.</p> <p>Es ist zu überlegen, ob alle Vasospasmusbehandlungen in ein solches Register aufgenommen werden sollen. Hierdurch könnte auch das Verhältnis reine intraarterielle oder mechanische oder kombinierte Behandlung ermittelt werden. Zu überlegen wäre ferner, ob mit der Datenübertragung auch ein Reimbursement verknüpft wird. Damit könnten Real world Daten generiert werden und es würde eine eindeutigere und wissenschaftlich besser auszuwertende Datenbank angelegt werden. Bzgl. Monitoring wäre dann zu überlegen, ob alle oder per Zufallsgenerator Stichproben durchgeführt werden.</p> <p>Eine Studie ist in jedem Fall sehr zu unterstützen.</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

<p>13. Sehen Sie weitere Aspekte in Bezug auf die Machbarkeit einer prospektiven (randomisierten) kontrollierten Erprobungsstudie in der gegenständlichen Zielpopulation?</p>	<p>Vorteil eines Register wäre, dass alle endovaskulären Behandlungen erfasst werden. Beim Einsatz mechanischer Systeme wie Stentoplastie oder Angioplastie könnten 90 Tage Outcomes zusätzlich gefordert werden.</p> <p>Im Falle einer auf die mechanische Spasmolyse fokussierten Studie ist eine Stichprobengröße zu bestimmen, die bei einer Registerstudie mit z.B. Laufzeit über 3-5 Jahren nicht notwendig wäre.</p> <p>Die Stichprobengröße hängt von der von der Effektstärke also dem Unterschied in den Outcomes ab. Da es sich um ein äußerst komplexes Krankheitsbild handelt würde die Effektstärke mathematisch dezidiert analysiert werden müssen, um die notwendige Fallzahl, die einen Unterschied zeigen würde, zu bestimmen.</p> <p>Die Bestimmung des Outcome nach 90 Tagen, die auch bei den Schlaganfallstudien benutzt wird, wäre hier sicher ein geeigneter Parameter (Modified Rankin Score (mRS) 0-2 guter und 3-5 schlechter Outcome, mRS 6 Tod)</p>
<p>Angemessene Vergleichsintervention einer Erprobungsstudie</p>	
<p>14. Welche Vergleichsintervention würden Sie in einer prospektiven (randomisierten) kontrollierten Erprobungsstudie für angemessen erachten?</p>	<p>Wie oben bereits beschrieben ist eine Vergleichbarkeit nur eingeschränkt möglich, da Vasospasmen an ein oder mehreren bis allen Hirngefäßen auftreten können und häufig auch an hintereinanderfolgenden Tagen in unterschiedlichen Gefäß-Territorien auftreten. Insofern ist eine Randomisierung schwierig. Aus meiner Sicht nur möglich wäre Medikamentöse Spasmolyse vs. Medikamentöse und mechanische oder nur mechanische Spasmolyse, wengleich extrem selten nur ein fokaler Vasospasmus vorliegt. In der Gruppe mit mechanischer Spasmolyse müsste dann eine Untergruppe Stentretreiver und PTA erfolgen. Die</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

	<p>Vergleichbarkeit ist allerdings auch dadurch nicht gegeben, da die mechanischen Systeme eine Therapieeskalation darstellen, die nur dann zum Einsatz kommen sollte, wenn die Spasmen so hochgradig sind, dass die alleinige medikamentöse Behandlung nicht erfolversprechend eingeschätzt wird.</p> <p>Denkbar wäre es, alle Interventionen ohne Einsatz des Stent-Retrievers gegen alle Interventionen mit Einsatz des Stent-Retrievers zu vergleichen. Nachteil wäre, dass in der Gruppe ohne Stentretreiver auch Angioplastie (PTA) Einsätze vorkämen und somit diese Gruppe auch Kombinationen aus mechanischer und medikamentöser Behandlung aufweisen.</p>
--	---

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Voraussetzungen für die Anwendung der Methode	
<p>15. Wie erfolgt die sachgerechte Durchführung der Anwendung des Stentretreivers bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB, beispielsweise mit Blick auf die technischen Eigenschaften und die Qualifikation der Anwender?</p>	<p>Es sollten spezifische, d.h. zweckbestimmte Stentretreiver zum Einsatz kommen, bei denen die Behandlung von Vasospasmen in der Zweckbestimmung des der Methode maßgeblich zugrunde-liegenden Medizinprodukts genannt ist.</p> <p>Darüber hinaus sollten die Anwender Erfahrung im Umgang mit Stentretreivern als Medizinprodukt haben. Diese kann auch im Einsatz zur Thrombektomie gewonnen worden sein.</p> <p>Zu fordern wäre, dass die Anwender eine spezifische Weiterbildung im Bereich Interventionelle Neuroradiologie aufweisen (Modul E Stufe 2 Zertifikat der DeGIR/DGNR) oder eine ausreichende Erfahrung im Umgang mit den Produkten nachweisen können (z.B. > als 20 Schlaganfallbehandlungen mit Stentretreivern und > als 10 Vasospasmusbehandlungen, die eigenständig durchgeführt wurden).</p>
Sonstige Aspekte	
<p>16. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht adressiert werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.</p>	<p>Eine Erprobung mittels eines prospektiven Registers könnte ein Evidenzniveau II erreichen und würde nicht so aufwendig und teuer wie eine reguläre Studie sein. Die Probleme einer randomisierten Studie ist bereits mehrfach benannt worden.</p> <p>Eine Verknüpfung Registerdatenerhebung mit Reimbursement wäre ein guter Anreiz für die Datenerhebung.</p> <p>Bedacht werden sollte unbedingt die Qualitätskontrolle durch Monitoring (generell vs. Stichproben), ein CEC und Interimsdatenauswertung</p>

Fragebogen



1. Literaturverzeichnis

Bhogal, Pervinder; Loh, Yince; Brouwer, Patrick; Andersson, Tommy; Söderman, Michael 2017a: Treatment of cerebral vasospasm with self-expandable retrievable stents: proof of concept. In: *Journal of neurointerventional surgery* 9 (1), S. 52–59. DOI: 10.1136/neurintsurg-2016-012546.

Bhogal, Pervinder; Paraskevopoulos, Dimitris; Makalanda, Hegoda Ld 2017b: The use of a stent-retriever to cause mechanical dilatation of a vasospasm secondary to iatrogenic subarachnoid haemorrhage. In: *Interventional neuroradiology : journal of peritherapeutic neuroradiology, surgical procedures and related neurosciences* 23 (3), S. 330–335. DOI: 10.1177/1591019917694838.

Boulouis, Grégoire; Labeyrie, Marc Antoine; Raymond, Jean; Rodriguez-Régent, Christine; Lukaszewicz, Anne Claire; Bresson, Damien et al. 2017: Treatment of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review and meta-analysis. In: *European radiology* 27 (8), S. 3333–3342. DOI: 10.1007/s00330-016-4702-y.

Cebral, J. R.; Mut, F.; Weir, J.; Putman, C. M. 2011: Association of hemodynamic characteristics and cerebral aneurysm rupture. In: *AJNR. American journal of neuroradiology* 32 (2), S. 264–270. DOI: 10.3174/ajnr.A2274.

Chalouhi, Nohra; Tjoumakaris, Stavropoula; Thakkar, Vismay; Theofanis, Thana; Hammer, Christine; Hasan, David et al. 2014: Endovascular management of cerebral vasospasm following aneurysm rupture: outcomes and predictors in 116 patients. In: *Clinical neurology and neurosurgery* 118, S. 26–31. DOI: 10.1016/j.clineuro.2013.12.012.

Connolly, E. Sander; Rabinstein, Alejandro A.; Carhuapoma, J. Ricardo; Derdeyn, Colin P.; Dion, Jacques; Higashida, Randall T. et al. 2012: Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. In: *Stroke* 43 (6), S. 1711–1737. DOI: 10.1161/STR.0b013e3182587839.

Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) 2021a: Hauptdiagnose(I60.0, I60.1, I60.2, I60.3, I60.4, I60.5, I60.6, I60.7, I60.8, I60.9, S06.6). Online verfügbar unter <https://datenbrowser.inek.org/>.

Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) 2021b: Nebendiagnose I67.80! Online verfügbar unter <https://datenbrowser.inek.org/>.

John, Seby; Spiotta, Alejandro M.; Turner, Raymond M.; Chaudry, M. Imran; Turk, Aquilla S.; Hui, Ferdinand 2014: Initial experience with the coaxial dual-lumen Scepter C balloon catheter for endovascular management of cerebral vasospasm from subarachnoid hemorrhage. In: *Journal of neurointerventional surgery* 6 (2), S. 125–128. DOI: 10.1136/neurintsurg-2012-010572.

Kwon, Hyon-Jo; Lim, Jeong-Wook; Koh, Hyeon-Song; Park, BumSoo; Choi, Seung-Won; Kim, Seon-Hwan et al. 2019: Stent-Retriever Angioplasty for Recurrent Post-Subarachnoid Hemorrhagic Vasospasm - A Single Center Experience with Long-Term Follow-Up. In: *Clinical neuroradiology* 29 (4), S. 751–761. DOI: 10.1007/s00062-018-0711-3.

Lange, Stefan; Sauerland, Stefan; Lauterberg, Jörg; Windeler, Jürgen 2018: Klinische Studien und Equipoise: Ethische Vorbehalte werden zu oft bemüht. In: *Deutsches Ärzteblatt* (115 (3)), A-70 / B-63 / C-63. Online verfügbar unter <https://www.aerzteblatt.de/archiv/195826/Klinische-Studien-und- Equipoise-Ethische-Vorbehalte-werden-zu-oft-bemuht>.

Fragebogen



Norby, K.; Young, M.; Siddiq, F. 2019: Use of stent retriever for treatment of iatrogenic intracranial vasospasm. In: *Interventional neuroradiology : journal of peritherapeutic neuroradiology, surgical procedures and related neurosciences* 25 (5), S. 511–515. DOI: 10.1177/1591019919848771.

Petridis, Athanasios K.; Kamp, Marcel A.; Cornelius, Jan F.; Beez, Thomas; Beseoglu, Kerim; Turowski, Bernd; Steiger, Hans-Jakob 2017: Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. In: *Deutsches Arzteblatt international* 114 (13), S. 226–236. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0226.

Steinmetz, Helmuth 2012: Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. - Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Kapitel Vaskuläre Erkrankungen: Subarachnoidalblutung (SAB) (AWMF-Registernummer: 030/07). Online verfügbar unter https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-073I_S1_Subarachnoidalblutung_2012_abgelaufen.pdf, zuletzt geprüft am 13.08.2020.

Su, YouRong S.; Ali, Muhammad S.; Pukenas, Bryan A.; Favilla, Christopher G.; Zanaty, Mario; Hasan, David M.; Kung, David K. 2020: Novel Treatment of Cerebral Vasospasm Using Solitaire Stent Retriever-Assisted Angioplasty: Case Series. In: *World neurosurgery* 135, e657-e663. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.12.097.

YouRong S Su, Muhammad S Ali, Bryan A Pukenas, Christopher G Favilla, Mario Zanaty, David M Hasan, David K Kung^v Novel Treatment of Cerebral Vasospasm Using Solitaire Stent Retriever-Assisted Angioplasty: Case Series. *World Neurosurg.* 2020 Mar;135:e657-e663.doi: 10.1016/j.wneu.2019.12.097. Epub 2019 Dec 24.

Wieseler, Beate; Bergmann, Arnfin; Pul, Refik; Lange, Stefan 2021: Randomisierte versorgungsnahе Studien: Gesetzliche Hürden abbauen. In: *Deutsches Arzteblatt* 118 (38), A 1694–6. Online verfügbar unter <https://www.aerzteblatt.de/archiv/221291/Randomisierte-versorgungsnahе-Studien-Gesetzliche-Huerden-abbauen>.

Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Stentretreiver zur Behandlung des Vasospasmus zerebraler Arterien nach Subarachnoidalblutung

Mit Beschluss vom 21. April 2022 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als Ergebnis eines Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) festgestellt, dass für die Methode

- Stentretreiver zur Behandlung des Vasospasmus zerebraler Arterien nach Subarachnoidalblutung (SAB)

weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist.

Für eine Methode nach § 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V entscheidet der G-BA innerhalb von sechs Monaten nach dem Beschluss nach Absatz 1 Satz 4 über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V. Eine Prüfung des Potentials der Methode erfolgt nicht. Deshalb hat der G-BA mit dem vorgenannten Beschluss zugleich ein Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V für die gegenständliche Methode eingeleitet. Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe sind auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht.

Das Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V erfolgte auf der Grundlage der von einem Krankenhaus mit der Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V eingereichten Angaben und Unterlagen.

Zielpopulation der Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V waren Patientinnen und Patienten mit medikamentenrefraktärem, symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB, bei denen eine systemische medikamentöse Behandlung mittels oraler oder intravenöser Vasodilatoren und / oder hämodynamischer Therapie mittels (modifizierter) „Triple-H“-Therapie kontraindiziert oder nicht (ausreichend) wirksam ist, sodass eine endovaskuläre Intervention als Zweitlinientherapie erwogen wird. Bei der gegenständlichen Intervention handelt es sich um eine Angioplastie mittels eines Stentretreivers, welche auf einer endovaskulären Akutbehandlung mittels intrakranieller, mechanischer Vasodilatation beruht. Diese kann allein oder als Ergänzung zu einer (bereits eingeleiteten) systemischen medikamentösen Behandlung erfolgen.

Beim gegenständlichen Anwendungsgebiet handelt es sich um eine akute Notfallsituation und es gibt keine aktuell gültigen nationalen oder internationalen Leitlinienempfehlungen für endovaskuläre Interventionen. Vor diesem Hintergrund stellen sich dem G-BA in Hinblick auf die Konzeption einer Richtlinie zur Erprobung grundlegende Fragen insbesondere zur aktuellen Versorgungssituation, zur grundsätzlichen Machbarkeit einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) bzw. einer prospektiv vergleichenden Studie sowie zur angemessenen Vergleichsintervention.

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an erprobung137e@g-ba.de zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am **27. Mai 2022**.

Fragebogen



Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Prof. Dr. Arnd Dörfler, Direktor des Neuroradiologischen Instituts, Universitätsklinikum Erlangen (Leistungserbringer/Anwender)

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Erkrankung / Indikationsstellung	
<p>1. Wie schätzen Sie die Prävalenz an Patientinnen und Patienten mit symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB ein? Bei wie vielen Patientinnen und Patienten ist eine systemische medikamentöse Behandlung kontraindiziert oder nicht (ausreichend) wirksam? Bei wie vielen Patientinnen und Patienten wird im Verlauf der Behandlung eine endovaskuläre Intervention erwogen?</p>	<p>Bei rd. 25.000 SAB pro Jahr kommt es bei bis zu 70% der Patienten temporär zu Vasospasmen. Praktisch alle akuten SAB-Patienten erhalten eine systemische medikamentöse Behandlung. Kontraindikationen sind selten. Bei einer Subgruppe dieser Patienten mit medikamentös therapierefraktären Vasospasmen (ca. 10 -20%) muss eine endovaskuläre Intervention erwogen werden.</p>
<p>2. Anhand welcher Kriterien erfolgt die Indikationsstellung zur Anwendung des Stentretreivers bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB?</p>	<p>Grundsätzlich besteht die Indikation zu einer endovaskulären Intervention, wenn sich das Zustandsbild (klinisch, bildgebend) der Patienten trotz medikamentöser Therapie weiter verschlechtert (neu aufgetretenes neurologisches Defizit oder Infarkt/Durchblutungsstörung).</p> <p>Ob dabei ein Stentretreiver allein oder zusammen mit anderen interventionellen Massnahmen eingesetzt wird hängt von verschiedenen Faktoren (Lokalisation, Gefäßdurchmesser, anatomische Besonderheiten, Erreichbarkeit,...) ab.</p> <p>Insgesamt ist der Stentretreiver weniger traumatisch als ein Ballon, v.a. in kleineren Gefäßen. Auch ist die Rupturgefahr signifikant geringer.</p>
<p>3. Welche Kontraindikationen sprechen aus Ihrer Sicht gegen die Anwendung des Stentretreivers?</p>	<p>Anatomische Besonderheiten mit Gefahr der Gefäßschädigung, Einschränkung bei der Stententfaltung oder überhaupt erst Erreichbarkeit der Zielläsion.</p>
Aktuelle Versorgungssituation	
<p>4. Beschreiben Sie den derzeitigen Versorgungsstandard bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB, bei denen eine systemische medikamentöse Behandlung kontraindiziert oder nicht (ausreichend)</p>	<p>Zur Verfügung stehen heute:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Intraarterielle Medikamententherapie - Ballonangioplastie - Stentretreiver

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

<p>wirksam ist? Welche Therapien kommen in dieser Situation zur Anwendung? Nach welchen Kriterien wird entschieden, ob eine endovaskuläre Therapie zur Anwendung kommen soll? Bitte belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit Literatur.</p>	<p>Wenn eine systemische Therapie unwirksam war und die Symptomatik fortbesteht oder sich verschlechtert empfehlen die Leitlinien intraarterielle Medikamententherapie und Ballonangioplastie als Methoden die „erwogen“ werden können. Der Einsatz des Stentretreivers ist noch nicht in den nationalen und internationalen Leitlinien verankert. Hier findet derzeit eine Aktualisierung statt.</p>
<p>5. Nach welchen Kriterien wird entschieden, welche endovaskuläre Therapie zur Anwendung kommen soll? Wie schätzen Sie die Häufigkeit der Anwendung der einzelnen endovaskulären Therapien ein? Kommen die endovaskulären Therapien allein oder in Kombination zur Anwendung?</p>	<p>Die zur Verfügung stehenden Verfahren werden häufig in Kombination angewendet, beginnend mit der intraarteriellen Gabe vasoaktiver Substanzen (z.B. Nimodipin).</p> <p>Es gibt auch Situationen, bei denen zuerst eine mechanische Aufdehnung erwogen werden kann und danach die Medikamentengabe. Die Wahl zwischen Ballon oder Stentretreiver hängt – wie oben bemerkt – von verschiedenen Faktoren, u.a. der anatomischen Situation ab. Der Stentretreiver verschließt das Lumen eines Gefäßes nicht, so dass während der mechanischen Aufdehnung eine intraarterielle Medikamentengabe erfolgen kann.</p>
<p>6. Bei welchen endovaskulären Therapien werden Arzneimittel bzw. Medizinprodukte im Rahmen ihrer Zulassung / Zweckbestimmung eingesetzt?</p>	<p>Intraarterielle Gabe von Nimodipin ist m.E. nicht für die intrakranielle Applikation bei Vasospasmen zugelassen. Auch die in der Akut-/Notfallsituation eingesetzten Ballonkatheter sind größtenteils nicht für diese Indikation zugelassen. Bei Stentretreivern gibt es Produkte, die speziell zur Behandlung von Vasospasmen zugelassen sind.</p>
<p>7. Bei welchen endovaskulären Therapien kommen Arzneimittel bzw. Medizinprodukte off-label zum Einsatz? Aus welchen Gründen erfolgt dieser off-label Einsatz? Wie schätzen Sie die Häufigkeit der off-Label Anwendung von Arzneimitteln und Medizinprodukten ein?</p>	<p>Zur Häufigkeit kann ich keine Angabe machen.</p> <p>In vitalen Notfallsituationen (s.o.) ist die Frage der Zulassung/off-label Einsatzes relativ.</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

<p>8. Wie schätzen Sie die vorliegende Evidenz für die einzelnen endovaskulären Therapien ein? Inwieweit handelt es sich ggf. bei den einzelnen endovaskulären Therapien noch um Verfahren im experimentellen Stadium? Bitte belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit Literatur.</p>	<p>Die beste Evidenz existiert für die intraarterielle Therapie mit Nimodipin.</p> <p>Die Ballonangioplastie wird schon langjährig angewendet. Hier gibt es durchaus sehr gute Fallserien. Ergebnisse aus randomisierten Studien gibt es verständlicherweise in dieser Indikation nicht. Die verfügbaren Daten für den Einsatz von Stentretreivern sind vielversprechend; die (veröffentlichten) Fallzahlen aber noch insgesamt gering.</p> <p>Aufgrund der kleinen Fallzahlen, der endovaskulären Verfahren insgesamt, gibt es naturgemäß noch keine großen Studien. Dies bedeutet aber nicht, dass es sich dabei um „experimentelle Verfahren“ handelt.</p>
<p>9. Wie schätzen Sie die medizinische Relevanz der Anwendung des Stentretreivers für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB, bei denen eine systemische medikamentöse Behandlung kontraindiziert oder nicht (ausreichend) wirksam ist, ein?</p>	<p>Das Verfahren sind hochrelevant, weil</p> <ul style="list-style-type: none"> - überwiegend jüngere Patienten betroffen sind - Vasospasmen eine wesentliche Ursache der hohen Morbidität und Mortalität bei SAB darstellen - intraarterielle Medikamentengabe oft nicht ausreichend und Ballons im Risikoprofil deutlich gefährlicher sind <p>Jede Behandlungsoption mit der Aussicht auf eine Verbesserung des Outcomes (und Überlebens) ist aus meiner Sicht relevant.</p>

Machbarkeit einer prospektiven randomisiert kontrollierten Studie	
<p>10. Sind Ihnen abgeschlossene, laufende oder geplante randomisiert kontrollierte Studien bekannt, bei denen endovaskuläre Interventionen bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB untersucht wurden bzw. werden?</p>	<p>Nein.</p>
<p>11. Halten Sie die Durchführung einer randomisiert kontrollierten Studie in der gegenständlichen Zielpopulation für machbar? Falls nicht, welche Gründe</p>	<p>Konkret für die Vasospasmusbehandlung mit Ballons oder Stentretreivern halte ich eine randomisierte kontrollierte Studie aber schon basierend auf den geringen Fallzahlen</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

<p>sprechen dagegen? Welchen Studientyp würden Sie für eine Erprobungsstudie für angemessen erachten?</p>	<p>pro Klinik, dem heterogenen Verlauf und vor allem des sehr engen Zeitfensters in diesen Notfallsituationen unter „Alltagsbedingungen“ für schlichtweg nicht durchführbar.</p> <p>Empfehlen würde ich eine nationale, multizentrische Registerstudie. Die Outcomeerfassung könnte bei dem heterogenen Krankheitsbild/-verlauf zB in einer „Shiftanalyse“ erfolgen.</p>
<p>12. Würden aus Ihrer Sicht Schwierigkeiten in einer ausreichenden Rekrutierung von Patientinnen und Patienten in der gegenständlichen Zielpopulation sowie von Studienzentren in Deutschland bestehen? Wie viele Patientinnen und Patienten könnten pro Jahr aus Ihrer Sicht rekrutiert werden und wie viele Studienzentren in Deutschland kämen für die Erprobungsstudie infrage?</p>	<p>Insgesamt schwierige Frage.</p> <p>Ich würde mit ca. 30 Zentren und ca 10 – 20 Pat. pro Jahr rechnen.</p>
<p>13. Sehen Sie weitere Aspekte in Bezug auf die Machbarkeit einer prospektiven (randomisierten) kontrollierten Erprobungsstudie in der gegenständlichen Zielpopulation?</p>	<p>Es sollten pragmatische Endpunkte definiert werden, um die Fallzahl in einem erreichbaren Rahmen zu halten.</p>
<p>Angemessene Vergleichsintervention einer Erprobungsstudie</p>	
<p>14. Welche Vergleichsintervention würden Sie in einer prospektiven (randomisierten) kontrollierten Erprobungsstudie für angemessen erachten?</p>	<p>Vergleich alle Therapiekombinationen mit Stentretreiver versus die Kombinationen ohne Stentretreiver.</p>
<p>Voraussetzungen für die Anwendung der Methode</p>	
<p>15. Wie erfolgt die sachgerechte Durchführung der Anwendung des Stentretreivers bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach</p>	<p>Teilnehmende Zentren sollten über einschlägige interventionelle Erfahrung/ Mindestzahlen bei neuroradiologischen Interventionen verfügen (gemessen zB</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

SAB, beispielsweise mit Blick auf die technischen Eigenschaften und die Qualifikation der Anwender?	anhand der DeGIR-Kriterien für die Zertifizierung im Modul F).
Sonstige Aspekte	
16. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht adressiert werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.	--

Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Stentretreiver zur Behandlung des Vasospasmus zerebraler Arterien nach Subarachnoidalblutung

Mit Beschluss vom 21. April 2022 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als Ergebnis eines Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) festgestellt, dass für die Methode

- Stentretreiver zur Behandlung des Vasospasmus zerebraler Arterien nach Subarachnoidalblutung (SAB)

weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist.

Für eine Methode nach § 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V entscheidet der G-BA innerhalb von sechs Monaten nach dem Beschluss nach Absatz 1 Satz 4 über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V. Eine Prüfung des Potentials der Methode erfolgt nicht. Deshalb hat der G-BA mit dem vorgenannten Beschluss zugleich ein Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V für die gegenständliche Methode eingeleitet. Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe sind auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht.

Das Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V erfolgte auf der Grundlage der von einem Krankenhaus mit der Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V eingereichten Angaben und Unterlagen.

Zielpopulation der Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V waren Patientinnen und Patienten mit medikamentenrefraktärem, symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB, bei denen eine systemische medikamentöse Behandlung mittels oraler oder intravenöser Vasodilatoren und / oder hämodynamischer Therapie mittels (modifizierter) „Triple-H“-Therapie kontraindiziert oder nicht (ausreichend) wirksam ist, sodass eine endovaskuläre Intervention als Zweitlinientherapie erwogen wird. Bei der gegenständlichen Intervention handelt es sich um eine Angioplastie mittels eines Stentretreivers, welche auf einer endovaskulären Akutbehandlung mittels intrakranieller, mechanischer Vasodilatation beruht. Diese kann allein oder als Ergänzung zu einer (bereits eingeleiteten) systemischen medikamentösen Behandlung erfolgen.

Beim gegenständlichen Anwendungsgebiet handelt es sich um eine akute Notfallsituation und es gibt keine aktuell gültigen nationalen oder internationalen Leitlinienempfehlungen für endovaskuläre Interventionen. Vor diesem Hintergrund stellen sich dem G-BA in Hinblick auf die Konzeption einer Richtlinie zur Erprobung grundlegende Fragen insbesondere zur aktuellen Versorgungssituation, zur grundsätzlichen Machbarkeit einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) bzw. einer prospektiv vergleichenden Studie sowie zur angemessenen Vergleichsintervention.

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an erprobung137e@g-ba.de zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am **27. Mai 2022**.

Fragebogen



Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Prof. Dr. Horst Urbach, Past President Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie e.V. Ärztlicher Direktor Klinik für Neuroradiologie Uniklinik Freiburg
--

Fragebogen

Erkrankung / Indikationsstellung	
1. Wie schätzen Sie die Prävalenz an Patientinnen und Patienten mit symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB ein? Bei wie vielen Patientinnen und Patienten ist eine systemische medikamentöse Behandlung kontraindiziert oder nicht (ausreichend) wirksam? Bei wie vielen Patientinnen und Patienten wird im Verlauf der Behandlung eine endovaskuläre Intervention erwogen?	Inzidenz Subarachnoidalblutung 8-10/100.000 x a symptomatischer Vasospasmus ca. 3/100.000 x a endovaskuläre Behandlung 1/100.000 x a
2. Anhand welcher Kriterien erfolgt die Indikationsstellung zur Anwendung des Stentretreivers bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB?	Klinische Symptomatik mit neu aufgetretenem Defizit– transkranielle Ultraschall-Doppler-Untersuchung mit sekundärem Anstieg der Spitzenflussgeschwindigkeiten (PSV) über 50%/24h oder PSV in der MCA >150 cm/s (= 4 kHz).– multimodales CT, CT-Angiographie, CT-Perfusion
3. Welche Kontraindikationen sprechen aus Ihrer Sicht gegen die Anwendung des Stentretreivers?	keine
Aktuelle Versorgungssituation	
4. Beschreiben Sie den derzeitigen Versorgungsstandard bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB, bei denen eine systemische medikamentöse Behandlung kontraindiziert oder nicht (ausreichend) wirksam ist? Welche Therapien kommen in dieser Situation zur Anwendung? Nach welchen Kriterien wird entschieden, ob eine endovaskuläre Therapie zur Anwendung kommen soll? Bitte belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit Literatur.	Dilatation der terminalen A.carotis interna sowie der A.cerebri media im M1-Segment mittels Ballon Intraarterielle Nimodipin-Gabe in peripheren Gefäßen
5. Nach welchen Kriterien wird entschieden, welche endovaskuläre	Interdisziplinäre Besprechung mit 1) Beurteilung der Stenosen (Grad, Länge), 2)

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

<p>Therapie zur Anwendung kommen soll? Wie schätzen Sie die Häufigkeit der Anwendung der einzelnen endovaskulären Therapien ein? Kommen die endovaskulären Therapien allein oder in Kombination zur Anwendung?</p>	<p>ob Infarkte im CT vorhanden sind, wie ausgedehnt die Flusserhöhungen im Doppler und die Minderperfusion in der CT-Perfusion ist und 3) ob die Stenosen (Engstellungen) für eine Ballondilatation zugänglich sind In Abhängigkeit vom Ort der Engstellung Ballon-Dilatation und/ oder Nimodipin-Gabe, medikamentöse Therapie (Triple-H) oder Splash-Therapie (Roelz et al. Stroke 2021)</p>
<p>6. Bei welchen endovaskulären Therapien werden Arzneimittel bzw. Medizinprodukte im Rahmen ihrer Zulassung / Zweckbestimmung eingesetzt?</p>	<p>Medizinprodukte ohne Erwähnung der Indikation in der IFU werden in Ausnahmefällen bei erfolgloser Standardtherapie (Ballondilatation und oder Nimodipin-Gabe) eingesetzt (z.B. Solitaire-Stentriever)</p>
<p>7. Bei welchen endovaskulären Therapien kommen Arzneimittel bzw. Medizinprodukte off-label zum Einsatz? Aus welchen Gründen erfolgt dieser off-label Einsatz? Wie schätzen Sie die Häufigkeit der off-Label Anwendung von Arzneimitteln und Medizinprodukten ein?</p>	<p>Medizinprodukte ohne Erwähnung der Indikation in der IFU werden in Ausnahmefällen bei erfolgloser Standardtherapie (Ballondilatation und oder Nimodipin-Gabe) eingesetzt (z.B. Solitaire-Stentriever)</p>
<p>8. Wie schätzen Sie die vorliegende Evidenz für die einzelnen endovaskulären Therapien ein? Inwieweit handelt es sich ggf. bei den einzelnen endovaskulären Therapien noch um Verfahren im experimentellen Stadium? Bitte belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit Literatur.</p>	<p>CEBM-Grad 5 (Expertenmeinung), d.h. es gibt keine RCTs</p>
<p>9. Wie schätzen Sie die medizinische Relevanz der Anwendung des Stentriervers für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB, bei denen eine systemische medikamentöse Behandlung kontraindiziert oder nicht (ausreichend) wirksam ist, ein?</p>	<p>Bei Wirksamkeit der Gefäßaufweitung wäre die „Stentoplastie“ eine vermutlich sichere, einfache und effektive Behandlung, die im Unterschied zur Ballondilatation auch peripherere Gefäßabschnitte erreichen könnte</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Machbarkeit einer prospektiven randomisiert kontrollierten Studie	
10. Sind Ihnen abgeschlossene, laufende oder geplante randomisiert kontrollierte Studien bekannt, bei denen endovaskuläre Interventionen bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB untersucht wurden bzw. werden?	nein
11. Halten Sie die Durchführung einer randomisiert kontrollierten Studie in der gegenständlichen Zielpopulation für machbar? Falls nicht, welche Gründe sprechen dagegen? Welchen Studientyp würden Sie für eine Erprobungsstudie für angemessen erachten?	Ja, obwohl es Vorbehalte wegen der aufgrund der Heterogenität der Erkrankung hohen Fallzahl gibt. Ein Beispiel für eine RCT zum Thema Vasospasmus, an der man sich orientieren könnte, ist Roelz et al, Trials 2021;15:285
12. Würden aus Ihrer Sicht Schwierigkeiten in einer ausreichenden Rekrutierung von Patientinnen und Patienten in der gegenständlichen Zielpopulation sowie von Studienzentren in Deutschland bestehen? Wie viele Patientinnen und Patienten könnten pro Jahr aus Ihrer Sicht rekrutiert werden und wie viele Studienzentren in Deutschland kämen für die Erprobungsstudie infrage?	Die Patientenzahl ist ein Problem, das nur durch eine multizentrische Studie gelöst werden sollte.
13. Sehen Sie weitere Aspekte in Bezug auf die Machbarkeit einer prospektiven (randomisierten) kontrollierten Erprobungsstudie in der gegenständlichen Zielpopulation?	Die Messung der Outcome-Parameter (angiographisch, klinisch) beeinflusst die erforderliche Patientenzahl. Die Messung der Dauerhaftigkeit der Stentoplastie oder Dilatation über eine CT-Angiographie ist für das BfS problematisch – hier müssten tägliche Doppler-Untersuchungen erfolgen. Das Erheben eines mRS nach 90 Tagen mittels Tel-Interviews ist mittlerweile Standard
Angemessene Vergleichsintervention einer Erprobungsstudie	
14. Welche Vergleichsintervention würden Sie in einer prospektiven (randomisierten) kontrollierten	1.Arm: Best medical therapy, 2. Arm: gegenwärtiges Vorgehen gemäß Klinik-SOPs als Vergleichsgruppen

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Erprobungsstudie für angemessen erachten?	
--	--

Fragebogen

Voraussetzungen für die Anwendung der Methode	
15. Wie erfolgt die sachgerechte Durchführung der Anwendung des Stentretreivers bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB, beispielsweise mit Blick auf die technischen Eigenschaften und die Qualifikation der Anwender?	Die Anwender des Stentretreivers sollten DeGIR-Modul F zertifiziert sein
Sonstige Aspekte	
16. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht adressiert werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

Literatur:

Roelz R, Schubach F, Coenen VA, Jenkner C, Scheiwe C, Grauvogel J, Niesen WD, Urbach H, Taschner C, Seufert J, Kätzler J, Beck J, Reinacher PC. Stereotactic cisternal lavage in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage with urokinase and nimodipine for the prevention of secondary brain injury (SPLASH): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2021 Apr 15;22(1):285. doi: 10.1186/s13063-021-05208-6.

Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Stentretreiver zur Behandlung des Vasospasmus zerebraler Arterien nach Subarachnoidalblutung

Mit Beschluss vom 21. April 2022 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als Ergebnis eines Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) festgestellt, dass für die Methode

- Stentretreiver zur Behandlung des Vasospasmus zerebraler Arterien nach Subarachnoidalblutung (SAB)

weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist.

Für eine Methode nach § 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V entscheidet der G-BA innerhalb von sechs Monaten nach dem Beschluss nach Absatz 1 Satz 4 über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V. Eine Prüfung des Potentials der Methode erfolgt nicht. Deshalb hat der G-BA mit dem vorgenannten Beschluss zugleich ein Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V für die gegenständliche Methode eingeleitet. Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe sind auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht.

Das Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V erfolgte auf der Grundlage der von einem Krankenhaus mit der Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V eingereichten Angaben und Unterlagen.

Zielpopulation der Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V waren Patientinnen und Patienten mit medikamentenrefraktärem, symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB, bei denen eine systemische medikamentöse Behandlung mittels oraler oder intravenöser Vasodilatoren und / oder hämodynamischer Therapie mittels (modifizierter) „Triple-H“-Therapie kontraindiziert oder nicht (ausreichend) wirksam ist, sodass eine endovaskuläre Intervention als Zweitlinientherapie erwogen wird. Bei der gegenständlichen Intervention handelt es sich um eine Angioplastie mittels eines Stentretreivers, welche auf einer endovaskulären Akutbehandlung mittels intrakranieller, mechanischer Vasodilatation beruht. Diese kann allein oder als Ergänzung zu einer (bereits eingeleiteten) systemischen medikamentösen Behandlung erfolgen.

Beim gegenständlichen Anwendungsgebiet handelt es sich um eine akute Notfallsituation und es gibt keine aktuell gültigen nationalen oder internationalen Leitlinienempfehlungen für endovaskuläre Interventionen. Vor diesem Hintergrund stellen sich dem G-BA in Hinblick auf die Konzeption einer Richtlinie zur Erprobung grundlegende Fragen insbesondere zur aktuellen Versorgungssituation, zur grundsätzlichen Machbarkeit einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) bzw. einer prospektiv vergleichenden Studie sowie zur angemessenen Vergleichsintervention.

Fragebogen



Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an erprobung137e@g-ba.de zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am **27. Mai 2022**.

Fragebogen



Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Prof. Dr. med. Peter Schramm
Direktor des Instituts für Neuroradiologie
Universität zu Lübeck
Institut für Neuroradiologie
UKSH Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Telefon: +49 451-500-17200

E-Mail: peter.schramm@uksh.de

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Erkrankung / Indikationsstellung	
<p>1. Wie schätzen Sie die Prävalenz an Patientinnen und Patienten mit symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB ein? Bei wie vielen Patientinnen und Patienten ist eine systemische medikamentöse Behandlung kontraindiziert oder nicht (ausreichend) wirksam? Bei wie vielen Patientinnen und Patienten wird im Verlauf der Behandlung eine endovaskuläre Intervention erwogen?</p>	<p>Die Prävalenz der SAB ist nicht bekannt. Nachdem es sich um ein akutes Geschehen handelt, wird nachfolgend die Inzidenz dieser Erkrankung behandelt. Eine Analyse des InEK-Datenbrowsers ergab folgende Zahlen:</p> <p>Die SAB (Hauptdiagnose I60.0, I60.1, I60.2, I60.3, I60.4, I60.5, I60.6, I60.7, I60.8, I60.9, S06.6) wurde 2021 in 26.121 Fällen kodiert (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) 2021a).</p> <p>„Vasospasmus bei Subarachnoidalblutung“ (ICD-10: I67.80!) wurden bei 2.408 Fällen kodiert (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) 2021b)</p> <p>Zusammenfassend kann man von einer Inzidenz der SAB von ca. 2.000 Fällen in Deutschland pro Jahr ausgehen, dies entspricht etwa einer Häufigkeit von 0,24/10.000 Einwohner (Annahme: 83.240.000 Einwohner).</p> <p>Zunächst ist bei den Betroffenen eine medikamentöse Therapie zur Spasmolyse indiziert, welche intravenös und ggf. intraarteriell erfolgt (Steinmetz 2012). Die Frage, bei wie vielen Patient:innen diese Therapie unzureichend und nicht wirksam ist, kann näherungsweise durch die Auswertung der Daten des InEK Datenbrowsers beantwortet werden.</p> <p>Ist die Nebendiagnose „Vasospasmus bei Subarachnoidalblutung“ (ICD-10: I67.80! kodiert, so erhalten 1.401 Fälle eine medikamentöse Spasmolyse intraarteriell (OPS: 8-83c.6-). Bei insgesamt 251 Fällen ist die Verwendung eines Stentretreivers (OPS: 8-83b.8- & 8-83c.h-) kodiert. In etwa gleich vielen Fällen (n=233) wird die Ballonangioplastie intrazerebraler Gefäße (OPS: 8-836.00) kodiert. Dies ist ebenfalls ein Verfahren, das bei Vasospasmen, die</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

	<p>therapierefraktär auf medikamentöse Behandlung sind, angewendet werden kann. Die verfügbaren Daten erlauben allerdings keinen Aufschluss darüber, wie oft ein, zwei oder mehrere Verfahren bei denselben Patient:innen zur Anwendung kamen. Man kann jedoch davon ausgehen, dass die Zahl der Fälle, bei denen ein Stentriever letztlich zum Einsatz kommt, bei rund 11% aller Fälle mit Vasospasmus liegt (251 von 2.408).</p> <p>Da die Ballonangioplastie und der Stentriever normalerweise eingesetzt werden, wenn eine medikamentöse Therapie unwirksam oder kontraindiziert ist, kann man davon ausgehen, dass dies bei ca. 10 - 20% der Fälle zutrifft.</p> <p>Ein Vorteil der Stentriever liegt gegenüber Ballons darin, dass diese Systeme über ein hochflexiblen Mikrokatheter platziert werden können, während PTA Ballons deutlich steifer und nicht in alle Gefäße problemlos zu navigieren sind. Während der Stentriever geöffnet ist, kann im Gegensatz zu einem Ballon kontinuierlich Blut durch das behandelte Gefäßsegment fließen und das Gehirn weiterhin mit Sauerstoff versorgen.</p>
<p>2. Anhand welcher Kriterien erfolgt die Indikationsstellung zur Anwendung des Stentriervers bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB?</p>	<p>Folgende Kriterien dienen zur Indikationsstellung zur Anwendung des Stentriervers bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB:</p> <ul style="list-style-type: none">• medikamentöse und konservative Verfahren (u.a. Blutdruckmanagement, Calciumantagonisten lokal und systemisch) sind ohne Verbesserung der Vasospasmen ausgeschöpft• bei wachen Patient:innen: jedes neu aufgetretene neurologische Defizit

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

wird bildgebend abgeklärt (CT-Perfusion, DSA)

- Bei klinisch nicht beurteilbaren Patient:innen (z.B. intubiert): Indirekte Parameter, typischerweise Flussgeschwindigkeiten in den verschiedenen intrakraniellen Gefäßabschnitten im transkraniellen Ultraschall (absolut oder bei Anstieg der Werte) gemäß den klinikgeeigneten SOPs zur Feststellung einer vasospasmusbedingten, kritischen Minderperfusion

Der pRELAX Vasospasmusstent dient der mechanischen Dilatation von intrakraniellen Arterien zur endovaskulären Behandlung in der Akutphase des Vasospasmus. Dieser Vasospasmusstent weist eine höhere Radialkraft gegenüber herkömmlichen Stentretreivern auf und wurde speziell für die akute Vasospasmusbehandlung entwickelt

- bei Patient:innen, bei denen eine Behandlung mit medikamentösen Vasodilatoren (z.B. Nimodipin, Nicardipin, Verapamil) oder eine Ballon-Angioplastie kontraindiziert ist oder

- bei Patient:innen, bei denen eine Behandlung mit Triple-H-Therapie (Hypertension, Hypervolämie, Hemodilution) kontraindiziert ist oder

- bei Patient:innen, bei denen eine Behandlung mit medikamentösen Vasodilatoren (z.B. Nimodipin, Nicardipin, Verapamil) oder Ballonangioplastie, sowie die Triple-H-Therapie bereits gescheitert ist sowie

- als Ergänzung einer bereits eingeleiteten Behandlung mit medikamentösen Vasodilatoren oder einer Ballonangioplastie

Fragebogen

<p>3. Welche Kontraindikationen sprechen aus Ihrer Sicht gegen die Anwendung des Stentretreivers?</p>	<p>Grundsätzliche Kontraindikationen bestehen bei Patient:innen,</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei denen die angefertigte Angiographie zeigt, dass die jeweiligen anatomischen Gegebenheiten für eine endovaskuläre Behandlung nicht geeignet sind, • mit bereits etabliertem Infarkt des gesamten von dem zu dilatierenden Gefäß abhängigen Hirngewebes, • bei denen eine Dissektion des Zielgefäßes besteht oder bestehen könnte, • bei denen sich am betreffenden Segment des Zielgefäßes eine atherosklerotische Stenose befindet, • bei denen sich am betreffenden Segment des Zielgefäßes ein unversorgtes Aneurysma befindet und • bei denen eine zugrundeliegende systemische Gefäßkrankheit zu einer pathologischen Verletzbarkeit der eingengten Gefäße führen könnte (z.B. Ehlers-Danlos Syndrom).
<p>Aktuelle Versorgungssituation</p>	
<p>4. Beschreiben Sie den derzeitigen Versorgungsstandard bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB, bei denen eine systemische medikamentöse Behandlung kontraindiziert oder nicht (ausreichend) wirksam ist? Welche Therapien kommen in dieser Situation zur Anwendung? Nach welchen Kriterien wird entschieden, ob eine endovaskuläre Therapie zur Anwendung kommen soll? Bitte belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit Literatur.</p>	<p>Der derzeitige Versorgungsstandard basiert auf zwei Leitlinien aus dem Jahre 2012, die gerade aktualisiert werden und aus situationsbedingten Behandlungsversuchen die 2012 noch nicht verfügbar waren (Steinmetz 2012).</p> <p>Die deutsche Leitlinie schreibt: „Eine endovaskuläre Therapie vasospasmusbedingter ischämischer Defizite kann erwogen und durchgeführt, wegen bisher fehlender kontrollierter Studien aber nicht generell empfohlen werden.“</p> <p>Die gemeinsame Leitlinie der American Heart Association/ American Stroke Association (AHA/ASA) schreibt zur</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

	<p>endovaskulären Therapie: „Cerebral angioplasty and/or selective intra-arterial vasodilator therapy is reasonable in patients with symptomatic cerebral vasospasm, particularly those who are not rapidly responding to hypertensive therapy (Class IIa; Level of Evidence B). (Revised recommendation from previous guidelines)“ (Connolly et al. 2012).</p> <p>Der Einsatz von Stentretreibern ist bisher noch nicht in die Leitlinien aufgenommen. Das liegt u.a. daran, dass die Veröffentlichungen zu dieser Methode neuer als die Leitlinien sind. (Bhogal et al. 2017a; Bhogal et al. 2017b; Kwon et al. 2019; Norby et al. 2019; Su et al. 2020)</p>
<p>5. Nach welchen Kriterien wird entschieden, welche endovaskuläre Therapie zur Anwendung kommen soll? Wie schätzen Sie die Häufigkeit der Anwendung der einzelnen endovaskulären Therapien ein? Kommen die endovaskulären Therapien allein oder in Kombination zur Anwendung?</p>	<p>Das Kardinalkriterium ist die erfolgreiche Reduktion des Vasospasmus, also die Erweiterung des Gefäßdurchmessers als Approximierung einer verbesserten Durchblutung.</p> <p>Wann immer die Wiederherstellung eines zufriedenstellenden Blutflusses (angiographisch kontrolliert) nicht gelingt, müssen weitere Maßnahmen erwogen werden. Der Vasospasmus nach SAB ist eine lebensbedrohliche Konstellation. Gelingt eine Aufdehnung des Gefäßes mit gleichzeitiger Wiederherstellung eines zufriedenstellenden Blutflusses nicht, ist dies mit sehr schlechten kurz- mittel- und langfristigen Ergebnissen verbunden.</p> <p>Die SAB hat generell eine ungünstige Prognose: die Letalität beträgt 30%, nur etwa 30% der entlassenen Patient:innen können wieder selbständig ihren Alltag meistern. Von diesen haben wiederum nur 25% keine neurologischen oder neuropsychologischen Defizite. Somit wird derzeit bei 7% aller Patient:innen mit SAB eine restitutio ad integrum erreicht. (Petridis et al. 2017; Cebal et al. 2011)</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

<p>6. Bei welchen endovaskulären Therapien werden Arzneimittel bzw. Medizinprodukte im Rahmen ihrer Zulassung / Zweckbestimmung eingesetzt?</p>	<p>Die intraarterielle medikamentöse Therapie mit Nimodipin ist durch die Zweckbestimmung abgedeckt; die Ballonangioplastie ebenfalls, da i.d.R. „Stenosen“ (=Verengungen) die Zweckbestimmung darstellen und die Genese der Stenose nicht mit einbezogen wird.</p> <p>Der pRELAX® Vasospasmusstent hat ebenfalls eine Zweckbestimmung zur Behandlung von Vasospasmen. Ob in Deutschland derzeit weitere Medizinprodukte vom Typ Stentretreiver eine Behandlung von Vasospasmen in der Zweckbestimmung haben, ist nicht bekannt.</p>
<p>7. Bei welchen endovaskulären Therapien kommen Arzneimittel bzw. Medizinprodukte off-label zum Einsatz? Aus welchen Gründen erfolgt dieser off-label Einsatz? Wie schätzen Sie die Häufigkeit der off-Label Anwendung von Arzneimitteln und Medizinprodukten ein?</p>	<p>Wenn in der endovaskulären Therapie Stentretreiver eingesetzt werden, deren Zweckbestimmung sich nur auf die Thrombektomie erstreckt, handelt es sich um einen off-Label Einsatz.</p> <p>Der off-Label Einsatz könnte erfolgen, weil in einer lebensbedrohlichen Situation, die mechanische Dilatation eine Option sein kann und nicht überall Instrumente vorrätig sind, welche eine Zweckbestimmung für den Einsatz bei Vasospasmen haben.</p> <p>Von den 251 Fällen mit Einsätzen eines Stentretreivers bei Vasospasmen im Jahr 2021 sind 30 Fälle mit dem pRELAX® Vasospasmusinstrument behandelt worden (Kodierung des spezifischen OPS 8-83c.h0). Alle anderen sind somit wahrscheinlich off-label.</p>
<p>8. Wie schätzen Sie die vorliegende Evidenz für die einzelnen endovaskulären Therapien ein? Inwieweit handelt es sich ggf. bei den einzelnen endovaskulären Therapien noch um Verfahren im experimentellen Stadium? Bitte belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit Literatur.</p>	<p>Für die einzelnen endovaskulären Therapien gibt es unterschiedlich gute Evidenz. Die intraarterielle Therapie wurde in mehreren Studien untersucht (Boulouis et al. 2017). Die Ballonangioplastie und die Anwendung von Stentretreivern ist bisher hauptsächlich in Fallserien beschrieben worden (Bhogal et al. 2017a; Bhogal et al. 2017b; Kwon et al. 2019; Norby et al. 2019; Su et al. 2020; Chalouhi et al. 2014; John et al. 2014)</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

	<p>Die Verfahren an sich sind jedoch nicht in einem experimentellen Stadium, da die grundlegenden Wirkmechanismen (z.B. Gefäßdehnung) bereits lange bekannt und in anderen Kontexten erprobt sind.</p> <p>Außerdem sind Sicherheit und Wirksamkeit mindestens in dem Maße nachgewiesen, dass die den Verfahren zugrundeliegenden maßgeblichen Medizinprodukte alle zugelassen (CE-zertifiziert) sind, weswegen die Bezeichnung „experimentell“ nicht angemessen erscheint.</p> <p>Ebenso ist die Tatsache, dass die verschiedenen Verfahren in kleiner Fallzahl angewendet werden, zumeist in lebensbedrohlichen Situationen, in denen Therapiealternativen versagt haben, nicht gleichbedeutend mit „experimentell“.</p>
<p>9. Wie schätzen Sie die medizinische Relevanz der Anwendung des Stentretreivers für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB, bei denen eine systemische medikamentöse Behandlung kontraindiziert oder nicht (ausreichend) wirksam ist, ein?</p>	<p>Betrachtet man die Gesamtzahl der Fälle mit Vasospasmus bei SAB in Deutschland (n=2.408), so kann man davon ausgehen, dass bei ca. 20% die intraarterielle Gabe von Medikamenten nicht zu einer zufriedenstellenden Besserung führt und somit weitere Interventionen erforderlich sind. Dies betrifft also jährlich ca. 500 Patient:innen in Deutschland. 62% der Patient:innen mit einem Vasospasmus bei SAB sind >60 Jahre alt (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) 2021b). Derzeit sterben 385 Patient:innen, also rund 16% im Krankenhaus. Von den verstorbenen Patient:innen sind wiederum 50% unter 60 Jahre alt. Zusammenfassend hat somit jede Behandlungsoption, die den Patient:innen ein besseres Outcome verschafft – insbesondere im Hinblick auf den hohen Anteil jüngerer Patient:innen – eine hohe medizinische Relevanz.</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Machbarkeit einer prospektiven randomisiert kontrollierten Studie	
10. Sind Ihnen abgeschlossene, laufende oder geplante randomisiert kontrollierte Studien bekannt, bei denen endovaskuläre Interventionen bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB untersucht wurden bzw. werden?	Nein.
11. Halten Sie die Durchführung einer randomisiert kontrollierten Studie in der gegenständlichen Zielpopulation für machbar? Falls nicht, welche Gründe sprechen dagegen? Welchen Studientyp würden Sie für eine Erprobungsstudie für angemessen erachten?	<p>Gegen die Durchführung einer randomisiert kontrollierten Studie sprechen die Anzahl der Fälle pro Jahr, die Komplexität des Entscheidungsprozess und Akuität der Fälle, bei denen oft in lebensbedrohlichen Situationen eine Entscheidung getroffen werden muss. Dass eine solche randomisiert kontrollierte Studie von den Ethikkommissionen genehmigt wird ist unwahrscheinlich.</p> <p>Das – auch vom IQWiG anerkannte – Prinzip der Equipoise (Gleichwertigkeit) der Alternativen kann nicht ohne weiteres angenommen werden. In diesem Fall liegt eine vom IQWiG beschriebene akzeptable Abweichung vor (Lange et al. 2018). Darüber hinaus beschreibt das IQWiG in demselben Artikel die aktive Zustimmung der Betroffenen als „zentrales Element“. Ein großer Teil der Patient:innen, die für diese Interventionen in Frage kommen, ist nicht ansprechbar. Die aktive Zustimmung eines nahen Angehörigen in den – wie beschrieben – lebensbedrohenden Situationen ist wiederum nicht wahrscheinlich.</p> <p>Die Therapie mittels Stentretreiver wird wie oben erwähnt durchgeführt, wenn das Leben, mindestens aber das neurologische Outcome der Patient:innen akut bedroht sind, wenn andere Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft sind.</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Würde man nun eine Kontrollgruppe ohne Intervention bilden, bzw. wo man eine Eskalationsstufe in den möglichen Interventionen weglässt, so wäre das Prinzip der Equipoise auf jeden Fall verletzt, da jede Kontrollgruppe in einem Stadium verweilt, wo die jeweilige vorherige Intervention nicht erfolgreich war, würde dort jeweils der Tod oder ein schlechter neurologischer Outcome in Kauf genommen.

Ein direkter Vergleich des Stentretreivers mit der Ballonangioplastie erscheint ebenfalls nicht machbar und nicht sachgerecht. Bereits im Beschluss des G-BA vom 18. Februar 2021 wurde angemerkt, dass zur Feststellung, ob ein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept vorläge, die bisherige leitliniengerechte Standardtherapie die i.v. Gabe von Medikamenten und nicht die Ballonangioplastie sei. Für die Angioplastie gäbe es keine hinreichende Evidenz.

Ein Vergleich gegen die i.v. Gabe alleine ist bei den Patient:innen, wo keine Besserung eintritt, aus den oben bereits ausgeführten Gründen nicht möglich.

Angemessen ist am ehesten ein möglichst vollständiges nationales Register der endovaskulären Therapien bei Vasospasmus nach SAB. Die Population sind Patient:innen, bei denen die Standardtherapie (Blutdruck anheben, IV oder oral Ca-Antagonisten (Nimotop/Nimodipin) ausgeschöpft ist und trotzdem ein neu aufgetretenes neurologisches Defizit persistiert oder (bei nicht wachen Patient:innen) auffällige Befunde im transkraniellen Ultraschall zu sehen sind.

Diese Patient:innen erhalten dann nach Maßgabe der klinisch Entscheidenden folgende Interventionen:

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

- Klinische Überwachung nach i.v. Therapie
- Arterielle Gabe von Medikamenten
- Ballonangioplastien
- Stentretreiver
- Kombinationen der o.g. Verfahren

Das Register muss auf eine Dauer von 3-5 Jahren ausgelegt werden. Durch die unterschiedlichen Präferenzen der Zentren (Erfahrung, Vorlieben der Behandler, Verfügbarkeit bestimmter Verfahren) werden sich verschiedene Cluster von Behandlungen bzw. Behandlungskombinationen bilden, die eine Menge von zu vergleichenden Interventionen bilden.

Es erfolgt zwar zunächst keine zufällige (randomisierte) Zuordnung zu einer Behandlung bzw. einer Behandlungskombination. Durch die Teilnahme vieler Zentren kann das Verzerrungspotenzial allerdings gesenkt werden, da die unterschiedlichen Vorgehensweisen eine gute Durchmischung der Gruppen auch ohne Randomisierung versprechen. Einen detection bias könnte man durch eine zentralisierte Auswertung der Endpunkte ggf. ohne Kenntnis der konkreten Behandlung minimieren. Zur Kontrolle von Störgrößen (confounder) kann ein propensity score matching (PSM) über die relevanten Einflussfaktoren auf das Outcome durchgeführt werden.

Nach Auswertung der Daten ließe sich dann nach 3-5 Jahren genug Erkenntnis gewinnen, um entweder eine Registerbasierte RCT (RRCT) – wie vom IQWiG 2021 vorgeschlagen – oder es sind Ergebnisse messbar, die eine akzeptable Alternative zur RCT darstellen und eine solche überflüssig machen. (Wieseler et al. 2021)

Zusammenfassend ergäbe sich das Design einer multizentrischen, prospektiv

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

	<p>kontrollierten Kohortenstudie mit Teilverblindung (der Endpunktauswerter) und Confounderkontrolle durch PSM.</p> <p>Es wird empfohlen aus Gründen der schwierigen a priori Schätzung der möglichen Effektstärke ein adaptives Design mit jährlichen Zwischenauswertungen zu wählen.</p> <p>Mit einer solchen Studie wird ein Evidenzlevel IIb erreicht. Aus den genannten Gründen ist dies für die gegenständliche Methode im Moment die bestmöglich generierbare Evidenz und die Daten können später ggf. für eine RRCT genutzt werden.</p>
<p>12. Würden aus Ihrer Sicht Schwierigkeiten in einer ausreichenden Rekrutierung von Patientinnen und Patienten in der gegenständlichen Zielpopulation sowie von Studienzentren in Deutschland bestehen? Wie viele Patientinnen und Patienten könnten pro Jahr aus Ihrer Sicht rekrutiert werden und wie viele Studienzentren in Deutschland kämen für die Erprobungsstudie infrage?</p>	<p>Nach einer orientierenden Analyse der Qualitätsberichtsdaten 2020 führen derzeit insgesamt 118 Zentren intrazerebral-endovaskuläre Eingriffe bei SAB/Vasospasmus nach SAB durch.</p> <p>64 Zentren kodieren mehr als 5 Eingriffe, die auf einen Vasospasmus hindeuten (intraarterielle Medikamentengabe, Ballonangioplastie, Stentretreiver). Nachdem im Jahr 2020 noch keine spezifische Kodierung für die Anwendung eines Stentretreivers bei Vasospasmus verfügbar, kann die Zahl nicht ermittelt werden.</p> <p>Von den 2.408 Patient:innen mit Vasospasmus bei SAB könnten bei einer Teilnahme der o.g. 64 Zentren ca. 30% erfasst werden (ca. 670). Es bleibt zu diskutieren, ob Patient:innen, die „nur“ die intraarterielle Medikamentengabe erhalten und sonst keine endovaskuläre Therapie mit in das Register sollen. Denn wenn nur diese Therapie durchgeführt wird, kann man ggf. davon ausgehen, dass sie wirksam war.</p> <p>Um mehr als 500 Patient:innen pro Jahr einzuschließen, benötigte man ca. 35 Zentren.</p>
<p>13. Sehen Sie weitere Aspekte in Bezug auf die Machbarkeit einer prospektiven (randomisierten) kontrollierten</p>	<p>Ein wesentlicher Aspekt in Bezug auf die Machbarkeit ist die Stichprobengröße. Unabhängig von einer Randomisierung oder</p>

Fragebogen

<p>Erprobungsstudie in der gegenständlichen Zielpopulation?</p>	<p>einem PS-Matching benötigt man eine gewisse Stichprobengröße, die im Wesentlichen von der Effektstärke also dem Unterschied in den Outcomes abhängt.</p> <p>Ein typischer – patientenrelevanter – Endpunkt ist die Messung des modifizierten Rankin Scores (mRS) 90 Tage nach Entlassung aus dem Krankenhaus. Dieser Score wird entweder von 0-6 oder von 1-7 gemessen, wobei die unteren drei Kategorien (0-2, bzw. 1-3) Patient:innen beschreiben, die ihren Alltag ohne schwerwiegende neurologische Defizite selbständig gestalten können. Einen solchen Score erreichen derzeit 30% der Patient:innen (ÄB). Gelingt es durch Hinzunahme des Stentretreivers in das Behandlungsspektrum der interventionellen Neuroradiolog:innen eine 10%ige Verbesserung auf 40% zu erreichen, so werden (bei zwei zu vergleichenden Gruppen) insgesamt 604 Patient:innen – 302 pro Gruppe – benötigt (alpha Fehler 0,05, Power 0,8, Fisher’s exact test. Beträgt die Verbesserung 5% ergibt sich eine Stichprobengröße von 2.246 Fällen (gleiche Annahmen, gleicher Test). Um einen guten Effektschätzer für eine ggf. später aufzusetzende RRCT zu erhalten, werden zunächst einmal Daten aus einigen Jahren Register.</p>
<p>Angemessene Vergleichsintervention einer Erprobungsstudie</p>	
<p>14. Welche Vergleichsintervention würden Sie in einer prospektiven (randomisierten) kontrollierten Erprobungsstudie für angemessen erachten?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ballonangioplastie nach intraarterieller Gabe von Medikamenten oder ohne Gabe von intraarteriellen Medikamenten • Ballonangioplastie plus Stentretreiver gegen Ballonangioplastie alleine oder auch die genannten mit und ohne intraarterielle Medikamentengabe <p>Pragmatischer wäre es, alle Interventionen OHNE Einsatz des Stentretreivers gegen alle</p>

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	<p>Interventionen MIT Einsatz des Stentretreivers zu vergleichen. Auf diese Weise entstehen aus der Vielzahl der möglichen Kombinationen 2 Gruppen, die sich durch den Einsatz oder Nicht-Einsatz des Stentretreivers voneinander unterscheiden.</p> <p>In jeder Gruppe kann es mehrere Kombinationen der genannten Interventionen geben.</p>
--	---

Fragebogen



Voraussetzungen für die Anwendung der Methode	
15. Wie erfolgt die sachgerechte Durchführung der Anwendung des Stentretreivers bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB, beispielsweise mit Blick auf die technischen Eigenschaften und die Qualifikation der Anwender?	<p>Grundsätzlich sollten spezifische Stentretreiver verwendet werden, bei denen die Behandlung von Vasospasmen in der Zweckbestimmung des der Methode maßgeblich zugrundeliegenden Medizinprodukts genannt ist.</p> <p>Darüber hinaus sollten die anwendenden Ärzt:innen Erfahrung im Umgang mit Stentretreivern als Medizinprodukt haben. Diese kann auch im Einsatz zur Thrombektomie gewonnen worden sein.</p> <p>Generell sollten die anwendenden Ärzt:innen eine spezifische Weiterbildung im Bereich Neuroradiologie haben, da man hier von der Basisqualifikation für die Durchführung intrazerebraler endovaskulärer Interventionen ausgehen kann.</p>
Sonstige Aspekte	
16. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht adressiert werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.	entfällt

Literaturverzeichnis

Bhogal, Pervinder; Loh, Yince; Brouwer, Patrick; Andersson, Tommy; Söderman, Michael 2017a: Treatment of cerebral vasospasm with self-expandable retrievable stents: proof of concept. In: Journal of neurointerventional surgery 9 (1), S. 52–59. DOI: 10.1136/neurintsurg-2016-012546.

Bhogal, Pervinder; Paraskevopoulos, Dimitris; Makalanda, Hegoda Ld 2017b: The use of a stent-retriever to cause mechanical dilatation of a vasospasm secondary to iatrogenic subarachnoid haemorrhage. In: Interventional neuroradiology : journal of peritherapeutic neuroradiology, surgical procedures and related neurosciences 23 (3), S. 330–335. DOI: 10.1177/1591019917694838.

Boulouis, Grégoire; Labeyrie, Marc Antoine; Raymond, Jean; Rodriguez-Régent, Christine; Lukaszewicz, Anne Claire; Bresson, Damien et al. 2017: Treatment of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review and meta-analysis. In: European radiology 27 (8), S. 3333–3342. DOI: 10.1007/s00330-016-4702-y.

Fragebogen



Cebral, J. R.; Mut, F.; Weir, J.; Putman, C. M. 2011: Association of hemodynamic characteristics and cerebral aneurysm rupture. In: AJNR. American journal of neuroradiology 32 (2), S. 264–270. DOI: 10.3174/ajnr.A2274.

Chalouhi, Nohra; Tjoumakaris, Stavropoula; Thakkar, Vismay; Theofanis, Thana; Hammer, Christine; Hasan, David et al. 2014: Endovascular management of cerebral vasospasm following aneurysm rupture: outcomes and predictors in 116 patients. In: Clinical neurology and neurosurgery 118, S. 26–31. DOI: 10.1016/j.clineuro.2013.12.012.

Connolly, E. Sander; Rabinstein, Alejandro A.; Carhuapoma, J. Ricardo; Derdeyn, Colin P.; Dion, Jacques; Higashida, Randall T. et al. 2012: Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. In: Stroke 43 (6), S. 1711–1737. DOI: 10.1161/STR.0b013e3182587839.

Ditz C, Machner B, Schacht H, Neumann A, Schramm P, Tronnier VM, Küchler J.: Effects of post-interventional antiplatelet therapy on angiographic vasospasm, delayed cerebral ischemia, and clinical outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a single-center experience. Neurosurg Rev. 2021 Oct;44(5):2899-2912. doi: 10.1007/s10143-021-01477-6. Epub 2021 Jan 25.

Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) 2021a: Hauptdiagnose(I60.0, I60.1, I60.2, I60.3, I60.4, I60.5, I60.6, I60.7, I60.8, I60.9, S06.6). Online verfügbar unter <https://datenbrowser.inek.org/>.

Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) 2021b: Nebendiagnose I67.80! Online verfügbar unter <https://datenbrowser.inek.org/>.

John, Seby; Spiotta, Alejandro M.; Turner, Raymond M.; Chaudry, M. Imran; Turk, Aquilla S.; Hui, Ferdinand 2014: Initial experience with the coaxial dual-lumen Scepter C balloon catheter for endovascular management of cerebral vasospasm from subarachnoid hemorrhage. In: Journal of neurointerventional surgery 6 (2), S. 125–128. DOI: 10.1136/neurintsurg-2012-010572.

Kwon, Hyon-Jo; Lim, Jeong-Wook; Koh, Hyeon-Song; Park, BumSoo; Choi, Seung-Won; Kim, Seon-Hwan et al. 2019: Stent-Retriever Angioplasty for Recurrent Post-Subarachnoid Hemorrhagic Vasospasm - A Single Center Experience with Long-Term Follow-Up. In: Clinical neurology and neurosurgery 29 (4), S. 751–761. DOI: 10.1007/s00062-018-0711-3.

Lange, Stefan; Sauerland, Stefan; Lauterberg, Jörg; Windeler, Jürgen 2018: Klinische Studien und Equipoise: Ethische Vorbehalte werden zu oft bemüht. In: Deutsches Ärzteblatt (115 (3)), A-70 / B-63 / C-63. Online verfügbar unter <https://www.aerzteblatt.de/archiv/195826/Klinische-Studien-und-Equipoise-Ethische-Vorbehalte-werden-zu-oft-bemuht>.

Neumann A, Ditz C, Schacht H, Aulmann L, Tronnier VM, Schramm P, Küchler JN: Symptomatic Cerebral Vasospasm after Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage: Comparison of Single and Multiple Intra-arterial Treatment with Respect to the Functional Outcome. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg. 2020 May;81(3):220-226. doi: 10.1055/s-0039-1698434. Epub 2019 Nov 27.

Neumann A, Küchler J, Ditz C, Krajewski K, Leppert J, Schramm P, Schacht H.: Non-compliant and compliant balloons for endovascular rescue therapy of cerebral vasospasm after spontaneous subarachnoid haemorrhage: experiences of a single-centre institution with

Fragebogen



radiological follow-up of the treated vessel segments. *Stroke Vasc Neurol.* 2021 Mar;6(1):16-24. doi: 10.1136/svn-2020-000410. Epub 2020 Jul 23.

Norby, K.; Young, M.; Siddiq, F. 2019: Use of stent retriever for treatment of iatrogenic intracranial vasospasm. In: *Interventional neuroradiology : journal of peritherapeutic neuroradiology, surgical procedures and related neurosciences* 25 (5), S. 511–515. DOI: 10.1177/1591019919848771.

Petridis, Athanasios K.; Kamp, Marcel A.; Cornelius, Jan F.; Beez, Thomas; Beseoglu, Kerim; Turowski, Bernd; Steiger, Hans-Jakob 2017: Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. In: *Deutsches Arzteblatt international* 114 (13), S. 226–236. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0226.

Schacht H, Küchler J, Boppel T, Leppert J, Ditz C, Schramm P, Neumann A.: Transluminal balloon angioplasty for cerebral vasospasm after spontaneous subarachnoid hemorrhage: A single-center experience. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020 Jan;188:105590. doi: 10.1016/j.clineuro.2019.105590. Epub 2019 Nov 6.

Schacht H, Küchler J, Neumann A, Schramm P, Tronnier VM, Ditz C.: Analysis of Angiographic Treatment Response to Intra-Arterial Nimodipine Bolus Injection in Patients with Medically Refractory Cerebral Vasospasm After Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg.* 2022 Mar 12:S1878-8750(22)00320-5. doi: 10.1016/j.wneu.2022.03.033. Online ahead of print.

Steinmetz, Helmuth 2012: Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. - Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Kapitel Vaskuläre Erkrankungen: Subarachnoidalblutung (SAB) (AWMF-Registernummer: 030/07). Online verfügbar unter https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-073I_S1_Subarachnoidalblutung_2012_abgelaufen.pdf, zuletzt geprüft am 13.08.2020.

Su, YouRong S.; Ali, Muhammad S.; Pukenas, Bryan A.; Favilla, Christopher G.; Zanaty, Mario; Hasan, David M.; Kung, David K. 2020: Novel Treatment of Cerebral Vasospasm Using Solitaire Stent Retriever-Assisted Angioplasty: Case Series. In: *World neurosurgery* 135, e657-e663. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.12.097.

Wieseler, Beate; Bergmann, Arnfin; Pul, Refik; Lange, Stefan 2021: Randomisierte versorgungsnahe Studien: Gesetzliche Hürden abbauen. In: *Deutsches Arzteblatt* 118 (38), A 1694–6. Online verfügbar unter <https://www.aerzteblatt.de/archiv/221291/Randomisierte-versorgungsnahe-Studien-Gesetzliche-Huerden-abbauen>.

Wortprotokoll



einer Sachverständigenanhörung des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Studie zur Erprobungs des Stentretrievers zur Behandlung des Vasospasmus zerebraler Arterien nach Subarachnoidalblutung

Vom 8. September 2022

Moderation:	Mitarbeitende der Geschäftsstelle (GS) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA)
Beginn:	13:31 Uhr
Ende:	15:31 Uhr
Ort:	Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschuss Gutenbergstraße 13, 10587 Berlin

Sachverständige der Anhörung

Deutsche Gesellschaft für Neurointensiv- und Notfallmedizin (DGNI):
Herr PD Dr. Niesen

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie e. V. (DGNC):
Herr Prof. Dr. Vajkoczy

Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR):
Herr Prof. Dr. Weber

Universitätsklinikum Erlangen, Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie (Uniklinikum
Erlangen, DGNR):
Herr Prof. Dr. Dörfler
Herr Prof. Dr. Ansgar Berlis

Universitätsklinikum Augsburg (Uniklinik Augsburg):
Herr Prof. Dr. Berlis

Evangelisches Klinikum Niederrhein (Klinikum Niederrhein):
Herr Dr. Heddier

inspiring-health GmbH (inspiring-health):
Herr Prof. Dr. Wilke

Femtos GmbH (femtos):
Frau Dr. Brockfeld

Beginn der Anhörung: 13:31 Uhr

(Die Sachverständigen sind der Videokonferenz beigetreten.)

Moderatorin: Meine Damen und Herren, ich begrüße Sie sehr herzlich zur heutigen Sachverständigenanhörung. Ich hoffe, ich bin für Sie alle gut zu verstehen.

Diese Sachverständigenanhörung wird im Rahmen des Beratungsverfahrens des G-BA über eine Richtlinie zur Erprobung des Stentretreivers zur Behandlung des Vasospasmus zerebraler Arterien nach Subarachnoidalblutung durchgeführt.

Ich habe gerade von einer Richtlinie gesprochen. Das liegt einfach daran, dass der Output-Style des G-BA Richtlinien sind, gemeint ist hier natürlich eine Studie zur Erprobung. Heute geht es um die Klärung von Fragen zu dieser Erprobungsstudie, die darauf ausgelegt ist, den Nutzen der gegenständlichen Methode bewerten zu können basierend auf den Erkenntnissen aus dieser Erprobungsstudie.

Ich möchte Ihnen ich erst einmal hierzu mein Lob aussprechen, dass Sie sich heute die Zeit genommen haben, uns hinsichtlich der Klärung unserer Fragen fachlich zu unterstützen.

Mein Name ist *[Anmerkung GS: Namensnennung der Moderatorin]*. Ich bin Referentin in der Abteilung Methodenbewertung und Veranlasste Leistungen der Geschäftsstelle des G-BA. Und ich leite Sie heute durch diese Anhörung.

Wir haben für die Anhörung hier insgesamt zwei Stunden vorgesehen. Von dieser Sachverständigenanhörung wird auch ein Wortprotokoll erstellt, es wird also aufgenommen. Das wird dann Bestandteil der Dokumentation zu diesem Beratungsverfahren. – Dies für Sie zur Kenntnis.

Bevor wir hier loslegen, schlage ich vor, dass wir kurz eine Vorstellungsrunde machen, damit wir wissen, wer Sie sind und Sie wissen, wer hier vom G-BA sitzt. Ich habe eine Teilnehmerliste vor mir liegen, die ich einfach mal von oben nach unten durchgehen möchte.

Ich starte mit einem Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie. Das ist der Herr Professor Weber. – Herr Weber, können Sie anfangen?

Herr Prof. Dr. Weber (DGNR): Ja! Guten Tag zusammen! – Ich bin hier für die Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie. Ich bin Vorstandsmitglied für Zertifizierung und Qualitätssicherung und bin Leiter des Instituts für Radiologie und Neuroradiologie im Knappschafts Krankenhaus Universitätsklinikum Bochum-Langendreer.

Moderatorin: Herzlichen Dank, Herr Weber. – Dann habe ich einen Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Neurointensiv- und Notfallmedizin. Das ist der Herr Privatdozent Dr. Niesen.

Herr PD Dr. Niesen (DGNI): Ganz herzlichen Dank! – Niesen. Ich vertrete die Deutsche Gesellschaft für Neurointensiv- und Notfallmedizin. Ich bin dort Vorstandsmitglied in der Funktion des Schatzmeisters. Meine klinische Position: Ich arbeite seit 17 Jahren am Universitätsklinikum Freiburg in der Neurologie und leite dort die neurologische Intensivstation.

Moderatorin: Herzlichen Dank! Vom Universitätsklinikum Erlangen und Universitätsklinikum Augsburg habe ich jeweils einen Vertreter: einmal Herr Professor Dörfler und dann Herr Professor Berlis. – Herr Dörfler, bitte.

Herr Prof. Dr. Dörfler (Uniklinik Erlangen, DGNR): Hallo zusammen! Arnd Dörfler. Ich vertrete einmal das Universitätsklinikum Erlangen, aber zugleich auch die Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie. Ich bin dort langjährig zuständig auch für die NUB-Verfahren *[Anmerkung*

GS: Abkürzung für Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden]. Und am Uniklinikum Erlangen leite ich seit 18 Jahren das neuroradiologische Institut. Ich bin also auch Anwender bei Vasospasmus.

Herr Prof. Dr. Berlis (Uniklinikum Augsburg): Dann darf ich mich kurz vorstellen: Ansgar Berlis. Ich bin Direktor der diagnostischen und interventionellen Neuroradiologie am Universitätsklinikum Augsburg; bin ab Oktober Präsident der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie; habe hier bereits zu Beginn, was die Stentretreiver und Stentoplastie anbetrifft, schon auch als Gutachter meine Meinung abgegeben und ich bin als Interessenvertreter der Neuroradiologie aber vor allen Dingen des Universitätsklinikums Augsburg hier anwesend.

Moderatorin: Vielen Dank, Herr Berlis! – Jetzt habe ich von der Charité – Universitätsmedizin Berlin den Herrn Professor Herr Prof. Dr. Vajkoczy.

Herr Prof. Dr. Vajkoczy (Charité): Ich grüße Sie alle. – Ich vertrete zum einen die DGNC als Vorstandsmitglied der DGNC. Sie hatten mich auch noch persönlich angeschrieben, sodass hier in einer Doppelfunktion vielleicht sitze auch als Anwender oder als derjenige, der die Patienten aus den Neurointensivstationen mitbetreut.

Moderatorin: Vielen Dank! – Dann habe ich einen Vertreter des Evangelischen Klinikums Niederrhein, Herrn Dr. Heddier.

Herr Dr. Heddier (Klinikum Niederrhein): Einen schönen guten Tag zusammen! – Markus Heddier mein Name. Ich bin der Leiter der interventionellen Neuroradiologie am Klinikum Niederrhein in Duisburg und vertrete selbiges und bin Anwender.

Moderatorin: Vielen Dank! – Dann ist für den Hersteller des beratungsgegenständlichen Medizinproduktes, die femtos GmbH, Frau Dr. Brockfeld heute da.

Frau Dr. Brockfeld (femtos): Guten Tag zusammen! – Mein Name ist Petra Brockfeld. Ich arbeite für den Hersteller, in diesem Fall die femtos GmbH. Ich bin dort Vice President Clinical Affairs.

Moderatorin: Herzlichen Dank! – Hier gibt es noch ein von dem Hersteller bevollmächtigtes Beratungsunternehmen, inspiring-health GmbH und da ist Professor Wilke anwesend.

Herr Prof. Dr. Wilke (inspiring-health): Grüß Gott zusammen! – Mein Name ist Michael Wilke. Ich bin Geschäftsführer von inspiring-health und Professor für Krankenhausmanagement an der Medical School Hamburg. Wir betreuen die Firma femtos bei diesem Beratungsverfahren und den ganzen Dialogen mit Ihnen beim G-BA und anderen Stakeholdern.

Moderatorin: Vielen Dank! – Jetzt haben wir Sie als Gäste einmal alle kennengelernt. Jetzt sehen Sie aber noch jede Menge weitere Gesichter in dieser Runde. Als erstes möchte um Vorstellung von unserer unparteiischen Vorsitzenden des Unterausschusses Methodenbewertung (UPM) bitten, Frau Dr. Lelgemann.

Frau Dr. Lelgemann (UPM): Liebe Moderatorin, vielen Dank! – Monika Lelgemann ist mein Name. Ich möchte mich bei Ihnen allen auch noch einmal bedanken. Wir fühlen uns richtig geehrt, dass Sie heute so hochbesetzt und hochrangig hier an unserer Anhörung teilnehmen, insbesondere vor dem Hintergrund, dass das ja nicht die erste ist, weil wir ja einige von Ihnen schon mal gesehen haben. Sie können daran einfach erkennen, wie schwer wir uns damit tun und wie dringend wir auf Ihre Hilfe angewiesen sind, hier eine adäquate und passgenaue Studie zu konzipieren. Das ist ja der Hintergrund der heutigen Anhörung. Also einfach noch einmal meinen herzlichen Dank, und wir wissen das sehr, sehr zu schätzen.

Moderatorin: Dem kann ich mich nur anschließen. Jetzt haben wir noch Mitarbeitende der Geschäftsstelle des GB-A.

(Die Mitarbeitenden der GS stellen sich vor.)

Moderatorin: Außerdem haben wir noch Gäste aus dem Unterausschuss Methodenbewertung.

(Gäste des Unterausschusses Methodenbewertung des G-BA stellen sich vor.)

Moderatorin: Vielen Dank! – Mein Vorschlag wäre – –

Herr Prof. Dr. Vajkoczy (DGNC): Darf noch schnell etwas kurz sagen?

Moderatorin: Ja.

Herr Prof. Dr. Vajkoczy (DGNC): Es tut mir leid, dass ich immer hineinrufe, weil ich keine Hand habe zum Heben über Audio. – Ich wollte nur sagen, dass ich per Audio dabei bin, erstens. Und zweitens, dass ich vielleicht später einmal kurz mich ausklinken muss, aber anwesend bin und zuhöre. Und je früher ich etwas sagen kann, desto besser.

Moderatorin: Alles klar. Danke, Herr Vajkoczy.

Herr Prof. Dr. Vajkoczy (DGNC): Danke für Ihr Verständnis.

Moderatorin: Natürlich. – Eine Frage: Wäre es in Ordnung, wenn ich auf die ganzen Professoren- und Dokortitel hier verzichte? Das macht es mir ein bisschen einfacher. Ich sehe schon Daumen hoch. Vielen Dank!

Zum zweiten würde ich Sie bitten, bis auf Herrn Professor Vajkoczy natürlich, alle sich per X im Chat zu melden, wenn Sie sich melden wollen. Das macht es mir auch einfacher. Herr Vajkoczy, Sie können sich dann einfach mündlich melden, wenn Sie etwas beitragen möchten.

Bevor wir tatsächlich auf die Fragen eingehen, möchte ich Ihnen noch einmal kurz einen Einblick in die zuständigen Gremien des G-BA geben. Dafür möchte ich *[Anmerkung GS: Namensnennung der Mitarbeiterin der GS]* bitten, die Präsentation kurz zu teilen.

(Präsentation des Beschlussgremiums des G-BA; Einführung zum Beratungsanlass.)

Moderatorin: Sie haben die Fragen schon vorab von uns zugesandt bekommen und haben gesehen, wir haben die Fragen – es waren ja sehr viele Fragen – in sechs Komplexe geteilt, die wir jetzt peu à peu mit Ihnen auch durchgehen wollen.

Wir wollen ein bisschen die Reihenfolge verändern, weil die Fragenkomplexe V und VI beziehen sich vor allem auf die Machbarkeit einer RCT *[Anmerkung GS: Abkürzung für randomisierte kontrollierte Studie]* und welche Studien es in dieser Indikation eigentlich gibt, auch mit Blick auf RCTs. Das ist erst einmal die vordergründige Frage: Ist hier überhaupt eine RCT machbar, weil der G-BA in der Regel ja RCT-Erprobungsstudien fordert. Damit würden wir gerne starten und dann natürlich auf die weiteren Fragenkomplexe, wo es dann natürlich auch um die konkrete Ausgestaltung einer Erprobungsstudie durch den G-BA geht, weiter dann darauf eingehen.

Eine Anmerkung zu Anfang möchte ich noch machen, dass der G-BA grundsätzlich auch das Problem hat, dass er keine Off-Label-Therapien in seinen Erprobungsstudien festlegen kann. Das geht einfach nicht. Das macht hier jetzt die Situation, die sicherlich generell aufgrund dieser Indikation schon schwierig ist, nicht leichter, hier eine Erprobungsstudie auf den Weg zu bringen. – Das sind so die Fragen, die uns hier drücken, wo wir froh sind, dass Sie heute uns mit Ihrer Expertise unterstützen können.

Deswegen möchten wir gerne mit dem Fragenkomplex V und VI starten. Wir springen mal in der Präsentation vor und gehen auf den Fragenkomplex V ein. Und dazu übergebe ich an *[Anmerkung GS: Namensnennung der Mitarbeiterin der GS]*.

Mitarbeiterin GS: Also diese Folie dürfte Sie jetzt nicht überraschen. Das sind die dargestellten sechs Fragenkomplexe, die Sie kennen. Der Fragenkomplex V, mit dem wir jetzt hier starten wollen, befasst sich mit der Machbarkeit einer prospektiv randomisierten kontrollierten Studie.

Hier hatten wir in den Einschätzungen widersprüchliche Angaben zur Machbarkeit einer prospektiv randomisierten kontrollierten Studie, also einer RCT, erhalten, und auch den Hinweis bekommen, dass es bereits eine laufende RCT, die SAVEBRAIN, in der Zielindikation und zu der gegenständlichen Methode gibt. Vor diesem Hintergrund bitten wir Sie jetzt, noch einmal hier Stellung zu nehmen, ob Sie die Durchführung einer RCT in der gegenständlichen Zielpopulation für machbar halten und wie groß die Wahrscheinlichkeit ist, dass sich Patientinnen und Patienten auch randomisieren lassen.

Des Weiteren sind wir daran interessiert, ob Sie Bedenken dahingehend haben, dass eine Ethikkommission eine RCT nicht zustimmend bewerten würde. Und wenn Sie Bedenken haben, eben diese zu erläutern.

Es schließen sich noch drei weitere Fragen auf der nächsten Folie an, und zwar wurde uns in den Einschätzungen gesagt, dass der Einsatz eines Stentretreivers unter anderem auch davon abhängig ist, wo das betroffene Gefäß sich befindet und welchen Gefäßdurchmesser es hat. Hier ist jetzt die Frage an Sie, welchen Einfluss diese patientenindividuellen Voraussetzungen auf die Planung einer vergleichenden Studie haben könnte.

Die vorletzte Frage ist, in welcher Form in einer solchen Studie der „informed consent“ seitens der Studienteilnehmenden eingeholt werden könnte. Wir befinden uns ja hier einer sehr besonderen Situation, insofern sind wir daran sehr interessiert.

Zu guter Letzt wollen wir in diesem Fragenkomplex von Ihnen wissen, wie Sie die Durchführung einer nicht-randomisierten vergleichenden Studie bewerten.

Moderatorin: Vielen Dank, *[Anmerkung GS: Namensnennung der Mitarbeiterin der GS]*! – Mein Vorschlag ist, wir beenden erst einmal die Präsentation und gehen dann danach auf Fragenkomplex III mit der SAVEBRAIN-Studie noch einmal konkreter auf diese RCT ein, die ja läuft. Aber erst einmal zur Frage: Machbarkeit einer RCT. – Wer möchte denn vielleicht hier beginnen, eine Einschätzung abzugeben?

Herr Prof. Dr. Vajkoczy (DGNC): Es scheint mir, dass Sie auch schon vorher Treffen gehabt haben und sich zu dem Thema schon auseinandergesetzt haben und dass ich jetzt hier neu bin. – Ich halte das für eine sehr wichtige Fragestellung und auch für eine Fragestellung, die noch nicht wissenschaftlich beantwortet ist, aus meiner Sicht beantwortet werden sollte.

Aus der klinischen Praxis ist der Vasospasmus natürlich ein wichtiges Problem. Patienten, die im Verlauf nach ihrer Blutung einen Vasospasmus erhalten, haben eine hohe Mortalität und eine hohe Morbidität an dieser Erkrankung.

Bislang ist nicht sicher, inwieweit eine endovaskuläre Therapie wirklich hier Vorteile hat. Es gab eine Studie aus Frankfurt, die nie veröffentlicht wurde, aber die den Anschein erweckt hat, dass eine endovaskuläre Therapie nicht notwendigerweise den gewünschten positiven Effekt haben muss. Ursache ist, dass es manchmal nicht schnell genug geht. Ursache ist, dass es manchmal schwierig ist, die Patienten zu identifizieren und dass es auch immer wieder logistische Probleme in der Durchführung dieser Therapie gibt. Man muss aber auch einschränkend sagen, dass das früher nicht mit Stentretreivern, sondern mit Angioplastie gemacht worden ist, was ein anderes Verfahren darstellt.

Die Frage: Ist ein endovaskuläres Verfahren hilfreich in der Therapie eines symptomatischen Vasospasmus? Sodass ich glaube, dass das eine sehr wichtige Studie wäre, die sich aus meiner Sicht auch durchführen ließe. Man müsste sie nur eben mit dem „informed consent“ – das kann natürlich ein Problem sein, wenn man erst dann fragt, wenn die Therapie anschlägt, dann hat man ein sehr kurzes oder kleines Zeitfenster, was den Erfolg der endovaskulären Therapie minimieren würde. Es ist also in der praktischen Umsetzung nur dann machbar, wenn man das alles vorher bespricht mit den Angehörigen für den Fall dass oder mit einem juristischen Repräsentanten oder mit einem Vertreter, oder mit einem Vormund sprechen würde, für den Fall, dass diese Situation eintritt, dass man dann behandelt.

Ich weiß nicht, was die SAVEBRAIN-Inhalte sind, das können ja sicherlich die neurologischen Kollegen erklären, aber es ist auch in der Randomisierung durchaus machbar. Man muss sich nur auf die Einschlusskriterien verständigen, ob man die rein klinisch wählt, ob man das anhand von bestimmten Messungen macht, über die man diskutieren kann oder ob man lieber einen Zeitpunkt findet, um möglichst früh mit der Therapie zu beginnen.

Moderatorin: Vielen Dank! – Jetzt zuerst Herr Berlis und dann Herr Dörfler.

Herr Prof. Dr. Berlis (Uniklinikum Augsburg): Ich würde gerne auf Herrn Vajkoczy direkt antworten: Prinzipiell muss ich auch sagen, ist es eine randomisierte Studie sehr zu unterstützen. Wir müssen uns natürlich überlegen, wenn wir randomisieren, welche Gruppen wir wie randomisieren. Da ist eigentlich das prinzipielle Problem schon einmal gegeben, weil die aus meiner Sicht wichtige Fragestellung ist, ob man versucht, den technischen Erfolg auch ohne eine randomisierte Studie zu eruieren. Man könnte zuerst eine Art Registerstudie machen, die dann wegweisend für die Anwendung ist, im zweiten Schritt für eine Randomisierung. In dieser Registerstudie könnte man den Erfolg messen, schauen, ob die Systeme sicher sind, um sie dann eben in eine randomisierte Studie zu überführen.

Das Problem einer randomisierten Studie ist: Wogegen wollen Sie messen? Wir haben zwei Methoden, die mit demselben System arbeiten, das heißt, das Aufdehnen eines enggestellten Gefäßabschnittes, also den Vasospasmus. Die Stentretreiver oder die Stentoplastie mit dieser Methode, die wir jetzt haben, bietet eben Möglichkeiten, in Gefäßterritorien hineinzugehen, die bislang eigentlich mit Ballons eher schwieriger zu erfassen waren. Das heißt, wir haben eine neue Indikation, die man nicht mit den üblicherweise benutzten Ballonen, PTAs, die durchgeführt werden, erreicht.

Das heißt, wir haben eigentlich ein unterschiedliches Patientengut. Und das macht es jetzt nun schwierig, wenn wir zwei Methoden miteinander vergleichen, müssen wir die auch an derselben Stelle einsetzen können. In meiner persönlichen Erfahrung – und ich nehme die Stentoplastie seit drei, vier Jahren – benutze ich sie vorwiegend eigentlich an den Stellen, wo ich nicht gerne mit einem Ballon hingehe, weil eine Komplikationsgefahr zu groß ist. Das macht es jetzt hier schon problematisch, wenn wir zwei Aufdehnverfahren miteinander vergleichen wollen.

Schauen wir uns die REACT-Studie an, die kürzlich eben abgeschlossen ist, als Vasospasmus-Studie.; hier wurden medikamentös die Patienten eingeschlossen. Initial wurden die Patienten gefragt, ob sie an der Studie teilnehmen zu einem Zeitpunkt, als sie noch in einem guten Zustand waren, weil die Vasospasmen in der Regel erst drei, vier Tage später einsetzen; dann wurde doppelt blind das Medikament eingesetzt, und unabhängig von der Medikamenteneinnahme wurde die Prozedur, auch die endovaskuläre Behandlung, das Aufdehnen, eben durchgeführt nach Bedarf beziehungsweise nach klinischen Beschwerden oder Ausfällen der Patienten. Das heißt, hier haben wir eine Randomisierung durchführen können, die den normalen Ablauf sozusagen nur mit einem zusätzlichen Medikament beeinflusst hat; mit einem sehr guten Effekt für dieses Medikament Clazosentan. Aber wenn wir die Stentoplastie nehmen, müssen wir, wenn wir eine Randomisierung machen, entweder

gegen ein Placebo, gegen ein Medikament oder gegen die PTA gehen. Und da sehe ich das erste Problem.

Ich würde eigentlich deshalb von der primär randomisierten Studie zunächst erst einmal absehen, sondern eine Registerstudie machen, dort die Safety und den Erfolg, den man messen kann, ausführen. Da gibt es ja eine Studie, die schon publiziert ist, die hatte ich auch weitergereicht, ich glaube, das ist die VITAL-Studie, publiziert letztes Jahr, über das NeVa-System, was auch ein Stentretreiver ist, der eingesetzt wird. Es läuft momentan eine ähnliche Studie, auch nur mit 30 Patienten, mit dem Comaneci-Device. Das heißt, wir haben eigentlich eine Möglichkeit, dass wir alle Systeme, die zugelassen sind, für diese Behandlungsmethode, in einer Registerstudie erfassen könnten, über einen Zeitraum von einem Jahr oder anderthalb Jahren, sodass wir eine genügend große Fallzahl haben, die entsprechenden Daten erfassen, die auch in diesen Studien erfasst sind. Es geht in der Regel immer um den Ausgangsbefund und dann der Gefäßspasmus und die Kontrolle, nachdem es eingesetzt worden ist, wie das Gefäß erweitert wurde, um dann auch zu schauen: Wie sind die Komplikationen und an welchen Gefäßen wurde es eingesetzt?

Aus diesem Ganzen heraus, wäre es dann denkbar, wenn man beispielsweise das überwiegend an der mittleren Hirnarterie einsetzen würde, dass man dann sagt: Okay, wir können dort, weil wir dort auch Ballons einsetzen, wir können es hier beispielsweise gegen den Ballon testen. Oder wir können es nur gegen Medikamente testen. Denn da sind wir wieder in dem zweiten Teil Ihrer Frage: Würde eine Ethikkommission gegebenenfalls Schwierigkeiten machen, wenn wir gegen Nichts testen. Und Good clinical Practice bedeutet, dass wir eben mechanische Systeme einsetzen, um in solchen Fällen Schlaganfälle zu verhindern, dann haben wir ein Problem mit, wenn wir nichts machen und das sozusagen gegen Placebo einsetzen.

Also von dem her: Ich würde eigentlich mich eher gegen eine primär randomisierte Studie aussprechen, weil ich Schwierigkeiten sehe, wie man randomisiert, vielmehr eine Registerstudie favorisieren und dann anhand der Daten den positiven Effekt dieser Systeme zu evaluieren, um dann eben eine randomisierte Studie aus diesen Daten heraus zu kreieren, wo man dann wirklich versucht, das Ergebnis herauszuarbeiten. Ich glaube, das ist einfacher und überschaubarer.

Herr Prof. Dr. Vajkoczy (DGNC): Da Sie mich angesprochen haben, darf ich etwas sagen?

Herr Prof. Dr. Berlis (Uniklinikum Augsburg): Ja.

Herr Prof. Dr. Vajkoczy (DGNC): Natürlich ist die Registerstudie immer ein probates Mittel, um ein Gefühl dafür zu bekommen, wie groß der Benefit ist. Man darf nur nicht den Fehler machen, dass man nur auf die morphologische Veränderung geht und das als primären Erfolg der Therapie ansieht.

Entscheidend muss sein, wie der Outcome des Parameters ist. Es spielt nicht eine Rolle, ob man das Gefäß aufdilatiert bekommt. Entscheidend ist, ob der Patient davon einen Nutzen hat, ob er weniger Schlaganfälle bekommt oder ob er sich besser erholt als ohne Therapie. Denn, wie ich es erwähnt habe, ist so eine Therapie immer mit einem erheblichen logistischen Aufwand notwendig. Und wenn sie nicht schnell und zeitgerecht durchgeführt wird, nach dem sich der Vasospasmus manifestiert hat, sieht vielleicht das angiographische Bild toll aus, aber der Patient hat trotzdem den Nachteil der primären Erkrankung wie Schlaganfälle und die Therapie hat nichts gebracht oder hat vielleicht sogar einen negativen Effekt gebracht. Das müsste man in so einem Register dann aber auch erfassen. Grundsätzlich neigt man immer dazu, sehr auf die Bilder zu gucken, aber nicht so sehr auf den klinischen Outcome.

Die REACT-Studie hatte zwei Patientengruppen. Das war natürlich leichter die Patienten zu randomisieren, die wach waren und zustimmen konnten. Es hatte aber auch einen Arm, wo man nicht einwilligungsfähige Patienten randomisiert hat.

Gerade haben wir die NicaPlant-Studie durchgeführt, bei der wir mittels Implantate den Vasospasmus verhindern bei solchen Patienten, die operiert werden. Da ging es auch bei nicht einwilligungsfähige Patienten, sprich bei Grad 3- und Grad 4-Patienten, die nicht persönlich konsentieren konnten, wo man einen Vertreter gefragt hat, oder das endgültige Votum dann nachgeholt hat. Es gibt also die Möglichkeit, zu randomisieren.

Ich gebe zu, dass es möglicherweise schwierig sein wird, den klinischen Nutzen abzuschätzen, damit man das in einer Registerstudie vielleicht abschätzen kann. Aber die Registerstudie sollte nicht eine Hintertür sein, um jetzt irgendetwas zu machen, von denen wir tatsächlich gar nicht wissen, ob es sinnvoll ist. Ich glaube, das ist in der Community noch nicht so verbreitet, dass es ein Fehler wäre, nichts zu machen, sondern nur das klassische Best-medical-treatment zu machen.

Wir beispielsweise vertreten schon die Ansicht, dass es im Einzelfall besser sein kann, den Patienten mit Medikamenten primär hypertensiv zu behandeln, mit Katecholaminen und ihn nicht einer endovaskulären Therapie zu unterziehen. Da könnte man auch eine Umfrage machen, wie weit sich das durchgesetzt hat. Aber ich glaube, dass es nach wie vor eine Unsicherheit gibt. Und es gibt ja auch keine Daten, die besagen, dass eine interventionelle Therapie einen Vorteil hat. Deswegen glaube ich nicht, dass eine Ethikkommission ein Problem damit hätte.

Herr Prof. Dr. Berlis (Uniklinikum Augsburg): Darf ich direkt darauf antworten?

Moderatorin: Einen Moment! – Herr Dörfler, ich habe Sie nicht vergessen. Ist das in Ordnung, wenn Herr Berlis noch einmal darauf antwortet? Ja. – Herr Berlis.

Herr Prof. Dr. Berlis (Uniklinikum Augsburg): Natürlich weiß ich das, Herr Vajkoczy. Wir kennen uns gut genug, als dass mir diese Problematik nicht geläufig ist.

Zwei Dinge: Der Tod als Outcome oder ein schlechter Outcome mit Pflegebedürftigkeit, die müssen natürlich erfasst werden. Aber Sie wissen genauso gut wie ich, dass wir Patienten haben, die haben am Tag X keine Spasmen, am nächsten Tag bekommen sie massive Spasmen, dass sie darauffolgenden Tag tot, weil sie riesige Schlaganfälle haben.

Das heißt, wir haben hier ein Patientengut, was so von der Gesamtmorbidität schwierig ist einzuschätzen, dass wir eine extrem hohe Patientenzahl benötigen, um diesen Faktor eben herausrechnen. Und genau darum geht es, wir müssen, wenn wir eine randomisierte Studie machen, eine entsprechend hohe Fallzahl kreieren.

Da darf ich noch einmal die REACT-Studie anführen, die im letzte Studiendesign bei der vorhergehenden Studie versagt hat, obwohl die erste Studie sehr gute Ergebnisse gebracht hat und einfach, weil das Studiendesign nicht richtig war. Und da haben wir habe wir in riesiges Problem.

Was die Logistik anbetrifft: Ich glaube, in den meisten deutschen Universitätskliniken und größeren Krankenhäusern ist die Logistik so gut, dass dies kein Problem sein sollte. Das ist natürlich Grundvoraussetzung, dass man überhaupt an der Studie teilnimmt.

Moderatorin: Ich würde jetzt gerne erst einmal Herrn Dörfler das Wort erteilen und dann Herrn Niesen.

Herr Prof. Dr. Dörfler (Uniklinik Erlangen): Vielen Dank! – Es ist ja schon ganz viel gesagt. Zunächst einmal will ich Peter Vajkoczy noch einmal zustimmen, dass es, glaube ich, sehr wichtig ist, dass wir Outcome-Daten mit einbeziehen, in welchem Design auch immer. Dass der Stent, der Ballon, das intraarterielle Medikament das Angiogramm schön macht, das ist ja unstrittig. Oder man würde so ein Angiogramm nehmen, dann ist es wahrscheinlich einfach

zu beurteilen, aber dem Patienten ist ein Tag später, eine Woche später nicht immer geholfen. Also egal, welches Design wir nehmen, müssen solche Dinge mit rein.

Natürlich wäre es wünschenswert, eine höchste Evidenz, also ein randomisierter Ansatz. – Da bin ich eher bei Ansgar Berlis. – Den halte ich für extrem schwierig, weil die Erkrankung so heterogen ist und die Fallzahlen pro Zentrum doch so gering, und es am Ende ja eine Eskalationstherapie ist. Also das halte ich in der Durchführung für schwierig. Das wird ewig lange dauern. Da wäre ich primär nicht dafür, auch wenn es natürlich der interessanteste oder charmanteste Ansatz wäre.

Weil Ansgar Berlis vorhin genannt hat: Gegen was getestet, vergleicht oder vielleicht randomisiert man? Ich glaube nicht, dass man gegen den Ballon oder gegen ein anderes endovaskuläres Verfahren untersuchen sollte, weil die Daten, die wir hier haben, da sind auch viele experimentelle Daten dabei. Das wäre ja letztendlich auch nicht zugelassen und sehr systematisch evaluiert. Also insofern glaube ich, auch wie Peter Vajkoczy es genannt hat, man sollte gegen die konservative Therapie testen, also gegen die medikamentöse Therapie, wie immer die aussieht.

Insgesamt, glaube ich, für den Start wäre uns sehr geholfen, wir würden das in einer gut designten Registerstudie, wo wir schon zwei Arme irgendwie verfolgen, vielleicht mal Daten sammeln für ein, zwei Jahre, in einem sehr guten Ansatz, mit dem richtigen Design und dann entscheiden: Wie sehen die Daten aus? Braucht es eine randomisierte Studie? Würde die es auch hergeben? Aber im Moment, glaube ich, ist es schlichtweg nicht im Alltag möglich oder nur extrem schwierig möglich. Klar würde eine Ethikkommission das genehmigen. Das ist natürlich immer, wie man die munitioniert und befüttert. Aber mal rein wissenschaftlich gesehen, spricht nichts dagegen, das zu randomisieren. Aber im Alltag, glaube ich, kommen wir da nicht wirklich zielführend weiter. – Danke!

Moderatorin: Eine kleine Nachfrage, Herr Dörfler: Mit konservativer Therapie meinen Sie systemische medikamentöse Therapie?

Herr Prof. Dr. Dörfler (Uniklinik Erlangen): Ja, genau. Also alles was quasi nicht endovaskulär ist. Wobei man schon überlegen könnte in der Diskussion, ob man endovaskulär, intraarteriell medikamentös mit in den klassischen Ansatz mit hineinnimmt.

Moderatorin: Okay. – Herr Niesen.

Herr PD Dr. Niesen (DGNI): Ganz herzlichen Dank! – Ich möchte mich eigentlich gerne meinen beiden Vorrednern anschließen.

Ich denke, wenn man ein neues Verfahren oder dieses Verfahren in einer Studie überprüft, dann ist letztendlich das einzige, was für den Patienten entscheidend ist, hinterher das funktionelle Outcome. Egal, wie man diese Studie plant, das ist es letztendlich, worauf man gucken muss. Nicht das morphologische Ergebnis, weder sozusagen vom Gefäßbaum noch letztendlich von hinterher auftretenden tatsächlichen Infarkten, sondern ausschließlich das funktionelle Outcome. Denn darum geht es den Patienten. Das mal vorneweg.

Wir sprechen letztendlich über Verfahren und das inkludiert letztendlich sowohl die intraarterielle medikamentöse Therapie wie auch letztendlich die Angioplastie, die eigentlich in einem randomisierten Ansatz so gut wie nicht überprüft sind. Das heißt also, wir sprechen sowieso über Therapieverfahren, die wissenschaftlich erst einmal ein sehr geringes Evidenzniveau haben. Das ist für mich ein ganz klares Votum dafür, hier braucht es eigentlich eine randomisierte Studie, und zwar im Vergleich zu der etablierten, aber ebenso wenig schlecht überprüften Standardtherapie der induzierten Hypertension bei Auftreten von Vasospasmen.

Die Problematik, die ich an einem randomisierten Trail sehe, ist aber eine ganz andere und die ist die folgende: Wenn wir uns Leitlinien beziehungsweise Empfehlungen in den Übersichtsarbeiten anschauen, dann haben wir schon Eskalationspläne in diesen Vorgaben drin. Da haben wir einen Patienten, der hat eine SAB [Anmerkung GS: Abkürzung für Subarachnoidalblutung], der bekommt eine Prophylaxe, dann bekommt der Vasospasmen; dann starten wir mit der induzierten Hypertension; und wenn der Patient dann symptomatisch wird, vorausgesetzt er ist klinisch beurteilbar, wenn er nicht beurteilbar ist, gibt es andere Möglichkeiten, aber wir nehmen mal den Fall; er wird symptomatisch auch und bleibt symptomatisch unter dieser induzierten Hypertension unter der konservativen medikamentösen Therapie, dann wird schon eine Eskalation vorgeschlagen. Und die sieht dann in der Regel eine intraarterielle Therapie vor. Das ist an vielen Kliniken, vielleicht nicht an allen, aber an vielen Kliniken schon der gelebte Standard. Das ist tatsächlich ein Problem, weil wir jetzt, wenn wir eine randomisierte Studie machen, randomisieren gegen einen gelebten Standard, wenn wir sagen, in dem einen Arm vergleichen wir gegen eine konservative Therapie.

Ich glaube, das ist ein wesentlicher Knackpunkt an zwei Stellen, nämlich zum einen den „informed consent“ von einem Betreuer, gesetzlichen Vormund zu bekommen, auf der einen Seite. Ich glaube, das wird auch ein tatsächlich ein gewisser Knackpunkt bei den Ethikkommissionen sein, die sagen: Na ja, jetzt gehen Sie von Ihrem gelebten Standard weg und randomisieren gegen etwas, was weniger ist, weil die Patienten in dem konservativen Arm bekommen letztendlich nicht mehr das, was Sie bisher eigentlich gemacht haben. Darin liegt letztendlich die Schwierigkeit.

Ich glaube trotzdem, dass man das tun muss. Wir haben das auf einem anderen Gebiet in der Neurologie in der Vergangenheit getan. Da ging es um große Infarkte, deren Überleben wir sichern wollten, mit einer Hemikranektomie. Das war eine Herausnahme der Schädeldecke; das war in vielen Kliniken der gelebte Standard. Aber es gab keine randomisierten Studien dazu. Da haben wir gesagt: Wir müssen das überprüfen. Und haben dann gesagt: Wir machen hier einen randomisierten Trail, nicht nur wir, auch die Franzosen, die Niederländer haben das gemacht. Dann hat man tatsächlich am Ende des Tages sehen können: Ja, es gibt einen funktionellen Benefit. Also nicht nur Überleben, sondern es gibt einen funktionellen Benefit für diesen Patienten. Deswegen ist das jetzt eine Standardtherapie.

Ich persönlich bin der Meinung, diesen Weg muss man auf jeden Fall für die Angioplastie auch gehen. Ich würde aber an der Stelle auch Herrn Berlis recht geben, dass vielleicht eine stepwise Vorgehensweise hier der richtige Weg ist.

Moderatorin: Vielen Dank, Herr Niesen! – Jetzt habe ich Herrn Wilke.

Herr Prof. Dr. Wilke (inspiring-health): Vielen Dank! – Etliche Aspekte sind schon genannt. Man kann sich auch nur anschließen und sagen: Letztlich müssen wir immer das patientenrelevante Outcome messen. Das ist ja auch eine Vorgabe hier bei Ihnen beim G-BA, dass wir patientenrelevante Endpunkte haben. Da haben wir halt die Herausforderung, wenn die messen wollen, brauchen wir Patientenzahlen in der Studie, die schon gleich mal viel, viel größer sind, weil sie natürlich eine Effektstärke X haben, ob es ein schwerer Schlaganfall oder Modified Rankin Scale nach 90 Tagen oder irgend einen wirklich patientenrelevanten Outcome beschreiben und haben einen gewissen Unterschied zwischen Vorgehen A und Vorgehen B. Je geringer die Effektstärke ist, umso größer ist die Studienpopulation. Das weiß jeder.

In dem Fall, glaube ich, können wir noch gar nicht so ganz genau sagen, wie groß eigentlich unsere Studienpopulation sein muss und wie auch eine Effektstärke sein kann. Wir wissen gar nicht, wie groß der Unterschied sein kann. Das ist vielleicht aus der Statistiker-Betrachtung oder aus der Methodiker-Betrachtung ein weiteres Argument, zu sagen: Lass uns erst einmal im Register diese Patienten sammeln und natürlich gegen ein solches patientenrelevantes

Outcome testen und prüfen und sagen: Wie gut sind denn die verschiedenen Methoden? Das andere wurde ja bereits gesagt von Herrn Niesen, die Herausforderung hinter einen Standard zurückzugehen.

Vielleicht können wir an der Stelle, auch wenn das nur ein Teil des Komplexes ist, aber noch einmal auf die SAVEBRAIN-Studie eingehen. Wir haben leider das Protokoll nicht bekommen, sind aber in Kontakt mit den Autoren und haben noch einmal genau darüber gesprochen, was die eigentlich genau machen. Die messen sehr kurz nach der Intervention tatsächlich einen Blutfluss-Endpunkt.

Das heißt, die haben die Möglichkeit zu sagen: Wenn ich einen Patienten habe in dem Arm, wo ich erst einmal keine Aufdehnung mache und der Blutfluss ist schlecht nach 30 Minuten, dann zu sagen: So, mein primärer Endpunkt ist erreicht und ich mach so eine bail-out Therapie – ich kann also jetzt noch einmal eine andere Therapie machen, nämlich zum Beispiel aufzudehnen –, um somit das Patienten-Outcome nicht zu gefährden, das langfristige Outcome.

Langfristige Outcomes haben Sie nur als sekundäre Endpunkte und bei einer $n=22$, also elf Patienten pro Gruppe kann das auch gar nicht gepowert sein für einen patientenrelevanten Outcome. Wir haben versucht, ein bisschen zu rechnen, wenn Sie so zehn Prozent Verbesserung zwischen den Gruppen finden würden, dann sind Sie gleich irgendwo bei 500, 600 Patienten. Wenn man mal die Interventionen zählt – Ballons, Stents, was in Deutschland so gemacht wird, pandemiebedingt vielleicht ein bisschen weniger –, aber da sprechen wir über 250 im Jahr in Deutschland. Also auch da ist es, glaube ich, wichtig, zur Machbarkeit zu sagen: Über wie viele Individuen sprechen wir? Wie viele können wir überhaupt einschließen?

Ich glaube, in einem Register kann man schneller und leichter einschließen; man kann Zentren besser motivieren, an einem Register zu partizipieren und da erst einmal Erkenntnisse sammeln. Und wenn man das gut genug macht, kann man im Übrigen auch über Verfahren wie Propensity Score Matching sehr nah an eine Randomisierung wieder herankommen bei der Auswertung der Daten. Ich glaube, man bekommt schon sehr, sehr gute Informationen und kann dann immer noch so eine RCT dann anschließen. Ich glaube, das ist vielleicht die beste Vorgehensweise. Und gerade in Hinblick auf patientenrelevante Outcomes – und das kam jetzt ja von mehreren Kolleginnen und Kollegen –, dass der patientenrelevante Outcome unbedingt dabei sein muss, brauchen wir einfach große, ganz andere Fallzahlen als in die Studien, die hier zum Teil schon genannt worden sind. – Das nur mal vielleicht als kurzen Ausflug zur SAVEBRAIN-Studie.

Moderatorin: Vielen Dank, Herr Wilke! – Wir sind jetzt als G-BA in der problematischen Lage, dass wir eine Erprobungs-Studie auf den Weg bringen sollen, die jetzt quasi schon die abschließende Bewertung des Nutzens der gegenständlichen Methode in Bezug auf die Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte zeigen soll. Es ist jetzt gar nicht so vorgesehen, dass wir jetzt die Studien hier auf dem Weg bringen und irgendwann kommt dann die RCT. Also Sie verstehen vielleicht das Problem, was wir als G-BA hier haben.

Ich gehe mal weiter in die Rednerliste. Die DKG erst einmal.

DKG: Sagen wir mal, wir müssen genau abwägen, ob ein RCT tatsächlich nicht möglich ist. Da habe ich tatsächlich jetzt doch noch einmal ein paar Fragen:

Herr Vajkoczy, Sie haben sich vorhin, ich finde als einziger, für eine RCT deutlich ausgesprochen, und zwar schon an erster Stelle sozusagen, nicht erst in Folge einer Registerstudie. Ich meine, dass Sie Ihre Aussagen prinzipiell auf die endovaskulären Verfahren ausgerichtet haben. Da wäre meine Frage: Wie viele Erfahrung haben Sie mit Stentretreivern? Um diese geht es ja uns hauptsächlich jetzt an der Stelle.

Und ich habe noch nicht ganz verstanden bei Ihnen: Was genau ist die Vergleichsintervention? Also Sie haben vorhin gesagt, Sie sehen keine ethischen Bedenken. Aber wir haben vorhin

auch gehört, dass es ist eher so ein Stufenschema bei Patienten, bei denen die konservative Therapie nicht sofort anschlägt, muss man noch etwas machen. Und Sie haben gesagt, man kann es gegen die konservative vergleichen. Können Sie das noch einmal ausführen bitte?

Herr Prof. Dr. Vajkoczy (DGNC): Zum einen benutzen wir ja auch die Stentretreiver. Wir hatten Thomas Liebig bei uns, der mit involviert ist bei der ganzen Stentretreiver-Geschichte, sodass wir damit gute Erfahrungen gesammelt haben. Und wir haben auch mit intraarterieller Applikation von Nimodipin und wir haben auch mit Angioplastie Erfahrungen. Also wir sind nicht unbeschlagen. Aber ich kenne auch die Literatur. Und in der Literatur zeigt sich immer wieder, dass es morphologisch immer gut aussieht, und wenn es dann um den Outcome klinisch geht, dann wird es immer ein bisschen eng untereinander; das ist immer kontrovers.

Ich finde auch Expertenkommissionen oder Leitlinien, da bin ich selber beteiligt, haben natürlich auch Expert opinions und Expertenmeinungen, das ist die niedrigste Form oder die niedrigste Schlussfolgerung als Folge einer nicht vorhandenen guten Evidenzlage. Da können die ja gerne etwas empfehlen; das empfehlen die Behandler ja alle, dass man es machen soll. Aber das bedeutet nach wie vor nicht, dass man eine gute Evidenzlage hätte, sodass ich jetzt ein Vorhandensein eines Konsensus oder einer Expertenmeinung nicht als Gegenargument sehen würde. Sodass ich schon denke, dass man RCT machen soll. Denn ich habe selber drei konservative RCTs begleitet oder beziehungsweise selbst mitdesignt, das waren die Clazosentan-Studien, davor noch eine andere Studie und das war jetzt auch die REACT-Studie, wo ich beteiligt war. Und es erschließt sich mir jetzt nicht ganz, warum man ein heterogenes Krankheitsbild pharmakologisch testen kann aber nicht endovaskulär testen kann; warum es so viel schwieriger sein soll eine Therapie, eine Interventionsstudie, eine Interventionsform zu testen als eine medikamentöse Therapie.

Und ja, bei all diesen Studien, war die Kontrolle stets best medical management. Das waren Prophylaxestudien, aber es war auch in der REACT-Studie ist es auch eine Therapiestudie. Aber mich persönlich, mich würde es wissenschaftlich interessieren. Ich würde gegen best medical management, und das ist *[Anmerkung GS: Tonstörung]*, Blutdruck anheben, die Triple-H-Therapie gibt es ja nicht mehr, aber es gibt jetzt hypertensive Therapie, vielleicht auch Sauerstoff geben, Oxygenierung, ptO₂-Verbesserung, all das, was wir mit diesen Patienten ja machen, bis wir uns entscheiden, endovaskulär tätig zu sein oder, falls wir uns dagegen entscheiden, weil es erfolgreich war.

Moderatorin: Die DKG hat direkt noch eine Frage dazu?

DKG: Die wurde zuletzt beantwortet. -Vielen Dank!

Moderatorin: Dann habe ich als Nächstes Herrn Weber.

Herr Prof. Dr. Weber (DGNR): Ich möchte auch noch einmal anregen, doch über eine Registerstudie nachzudenken.

Was bisher noch nicht angesprochen worden ist, ist natürlich die Tatsache, dass wir bei den SAB-Patienten, die Vasospasmen entwickeln, natürlich Vasospasmen in unterschiedlichen Gefäßterritorien haben oder auch in allen Gefäßterritorien des Gehirns. Wenn man dann Vergleiche heranziehen möchte, dann ist es natürlich sehr schwierig jetzt beispielsweise den Ballon oder die PTA-Methode *[Anmerkung GS: Abkürzung für perkutane transluminale Angioplastie]* mit Stentretreiver zu vergleichen, wenn man jetzt die vordere Zirkulation nimmt.

Wir wissen alle, dass sehr, sehr viele Vasospasmen, sehr viele Aneurysmen in der vorderen Zirkulation, gerade aus der Arteria communicans anterior platzen und dann da vorne auch gewaltig Vasospasmen machen. Und da kommen wir mit einem Ballon eigentlich gar nicht vernünftig hin. Wohingegen – das kam schon bei Herrn Berlis so ein bisschen raus – bei der

Media es wieder etwas anderes ist und wahrscheinlich auch wieder noch einmal in der hinteren Zirkulation. Also ich denke, man kann den Vasospasmus-Patienten da nicht so einfach über einen Kamm scheren. Das ist viel, viel komplexer.

Wenn man jetzt Patienten hat, die in allen Gefäßterritorien behandelt werden müssen, dann ist das sicherlich etwas anderes, wenn ein Vasospasmus eher nur lokal an einer Stelle ist. Und wenn ich jetzt den einen Vasospasmus vielleicht morphologisch schön behandelt habe und den anderen nicht, dann weiß ich gar nicht am Ende, woran ist der Patient jetzt wirklich gestorben oder woher hat er sein Defizit.

Also ich finde das sehr komplex, weil wir eben zwei vordere Karotiden haben und hinten die mit den beiden Vertebralarterien und überall können Vasospasmen sein. Deswegen: Wir müssen irgendetwas machen in dieser Richtung. Aber ich glaube, die Tatsache, dass wir in den ganzen Jahren, wo wir uns mit dem Thema Vasospasmus beschäftigen – Nimodipin oral, Nimodipin i.v., Ballons, Stentretreiver, alles was jetzt so gemacht wird, unterschiedliche Verfahren, die wir gerade von Herrn Vajkoczy genannt worden sind – bisher gar keine randomisierte Studie haben, das ist ja so. Und das ist eben in der Schwierigkeit der Erkrankung begründet. Deswegen: Wenn wir jetzt über Stentretreiver sprechen, dann muss ich ganz ehrlich sagen, würde ich wirklich erst Erkenntnisse sammeln und dann eine vernünftige RCT designen, sofern es sich aus den Daten ergibt.

Moderatorin: Frau Lelgemann, Herr Berlis wollte noch etwas dazu sagen.

Frau Dr. Lelgemann (UPM): Herr Berlis kann gerne direkt dazu und dann ich anschließend.

Herr Prof. Dr. Berlis (Uniklinikum Augsburg): Ich möchte noch einmal darauf hinweisen: Ich bin genauso wie alle meine Vorredner wirklich auch für eine randomisierte Studie. Das ist sicherlich das Beste. Und der Outcome ist natürlich der beste Parameter, den man heranziehen soll. Den Outcome muss man auch immer heranziehen. Anders geht es gar nicht.

Herr Niesen hat es wunderbar formuliert. Es ist nach den Leitlinien eine Eskalation, was wir an Behandlung durchführen. So wie Kollege Vajkoczy es darstellt, ist es letztlich eine Randomisierung, dass wir eine konservative Behandlung, die etabliert ist, wo es auch keine guten Daten gibt, muss man dazu sagen, durchführt. Und wenn diese Eskalation ansteht, dann würde man in dem randomisierten Arm behandeln und in dem anderen Arm würde man das eben einfach nur fortlaufen lassen. Das heißt, der Patient ist symptomatisch in dem Fall, weil die konservative Therapie versagt hat.

Wir müssen uns ja unterhalten über eine Randomisierung im Rahmen der Eskalation. Also: Enthalten wir einem Patienten eine Behandlung vor, eskalieren nicht? Oder führen wir eine Eskalationsbehandlung durch? Also das muss man einfach sehen.

Noch einmal auf diese Clazosentan-Studien: Das sind alles andere Studien; die sind alle zu einem Zeitpunkt randomisiert worden, als die Patienten noch nicht symptomatisch waren. Und sie wurden in einem Arm hineingenommen, der zwei verschiedene – also medikamentös und nicht-medikamentös – und weil es doppelblind war, konnte nach Good clinical practice der jeweiligen Klinik auch Eskalationen durchgeführt werden oder nicht.

Ich kennen jetzt die Ergebnisse der REACT-Studie noch nicht, die jetzt abgeschlossen wurde Anfang des Jahres, aber wir haben dort sozusagen nach unserem Vorgehen auch eskaliert, egal ob der Patient nun ein Verum bekommen hat oder ein Placebo, wir wussten das nicht. Das heißt, das ist die eigentliche Schwierigkeit hier im Moment, dass wir den Patienten bei der Fragestellung, ob wir eskalieren oder nicht eskalieren, randomisieren müssen.

Eine Randomisierung, so wie sie jetzt Peter Vajkoczy vorgeschlagen hat, wäre dann eben nicht zu eskalieren und den Patienten sozusagen weiter zu behandeln, obwohl wir wissen, dass sie in dem Moment ja versagt hat. Wir behandeln die Patienten ja nur dann, wenn die

konservative Behandlung versagt. Und das ist eben die große Schwierigkeit. Da müssen wir einfach aus meiner Sicht eben viel mehr Daten sammeln, die das sehen.

Ganz ehrlich, wir schauen natürlich nach dem Morphologischen. Aber das Outcome ist das allerwichtigste. Nur wenn wir schlechte Gefäß anschauen, die wir dann auch nicht behandeln, dann sehen wir auch sehenden Auges zu, wir die Patienten ihre Schlaganfälle bekommen, weil wir sehen, dass die Gefäße einfach zugehen.

Moderatorin: Frau Lelgemann.

Frau Dr. Lelgemann (UPM): Ich habe noch viele Fragen. – Aber so ein bisschen nähern wir uns der Sache.

Im Prinzip haben wir ja nicht eine Informationsübermittlung bekommen zu dem Verfahren Wir-machen-jetzt-eine-Eskalationsstrategie-mit-verschiedenen-Interventionen. Sondern wir haben jetzt aus diesem Gesamtpaket nur eine Frage, nämlich den Stentretreiver.

Ich habe jetzt aus allem, was Sie geschildert haben, mitgenommen, dass das eigentlich für die momentane Situation überhaupt nicht die entscheidende Frage ist. Weil Sie sagen: Es gibt ein Eskalationsschema, je nachdem und dann in Abhängigkeit von der Lokalisation verwenden Sie unterschiedliche interventionelle Maßnahmen individuell abgestimmt für den Patienten. Und da jetzt willkürlich eine dieser Maßnahmen herauszugreifen, ist ganz schwierig. Dann machen wir eine Studie, die möglicherweise, wahrscheinlich nicht klappt und außerdem eine irrelevante Frage beantwortet.

Das heißt, es gibt auf der einen Seite die Strategie: Ich mache interventionelle Maßnahmen, eskalierend in Abhängigkeit von dem einzelnen Patienten. Und es gibt eine, ich nenne es jetzt einfach mal konventionelle Therapie ohne diese interventionellen Maßnahmen.

Beamen wir uns mal raus der Welt des G-BA: Wäre das jetzt die Frage, die Sie eigentlich beantworten würden wollen? Natürlich haben Sie völlig recht, Herr Berlis, man muss dann dazu sagen: Es ist tatsächlich eine offene Frage, ob diese interventionellen Eskalationstherapien wirklich besser sind. Nur dann ist das natürlich vertretbar gegenüber dem Patienten. Das ist dieselbe Situation wie früher z.B. in der Rheumatologie, wenn Sie Methotrexat haben als Basistherapie, es funktioniert nicht, und Sie geben dann eines von den ganzen mAbs [*Anmerkung GS: Abkürzung für monoklonale Antikörper*] dazu und bei den anderen lassen Sie das Methotrexat, dann wissen Sie schon, dass das bei den anderen nicht funktioniert.

Ich nehme jetzt nur mal dieses blöde Beispiel. Also die Frage ist: Ist es wirklich Equipose, ist das wirklich noch eine Frage, ist das vertretbar, dass man sagt, man enthält diesen Patienten diese Eskalationstherapie vor – und ich meine das jetzt wirklich wertfrei – und macht in dem einem Fall die konventionelle Therapie und in dem anderen Fall eine interventionelle individuell angepasste eskalierende Therapie? Wenn das so wäre, müsste man versuchen, dieses RCT ans Laufen zu bringen. Inwieweit der G-BA das kann, weil wir eine völlig andere Frage gestellt bekommen haben, und Sie wissen, dass wir dann in einem relativ engen Korsett sind, weil wir nämlich nur einen kleinen Ausschnitt bekommen haben, das wäre dann noch etwas anderes. Aber mich würde interessieren, ob das aus Ihrer Sicht im Moment die relevante Frage ist. Und ob man das wirklich in einem RCT untersuchen kann.

Wir haben eine ähnliche Situation bei den Trikuspidalklappen im Moment, wo im Prinzip unklar ist, ob überhaupt dieser ganze Klappenersatz besser ist als eine konventionelle Therapie. Und dann wäre die nächste Frage: Welche Klappe ist es denn? – Das wäre jetzt erst einmal meine erste Frage an die Experten.

Moderatorin: Vielen Dank! – Dann gebe ich jetzt einmal in die Runde.

Frau Dr. Lelgemann (UPM): Keiner antwortet, habe ich mich unverständlich ausgedrückt?

Herr Prof. Dr. Vajkoczy (DGNC): Nein, haben Sie nicht. Also aus rein wissenschaftlicher Sicht würde ich es auch vergleichen mit einem neurochirurgischen Thema. Wir haben jahrelang die Bandscheibenvorfälle operiert bis eine Studie gekommen ist, die uns gezeigt hat, dass Nichtsmachen zu einer gleichen Erholung führt. Da haben wir auch gedacht, wenn wir jetzt nicht operieren, dann haben die alle ihre Lähmungen und ihre Paresen. Dann hat sich herausgestellt, die erholen sich auch ohne Operation unter gegebenen Voraussetzungen.

Ich finde also schon, man kann wissenschaftlich, ob es dann umsetzbar ist, ist ja eine andere Frage, aber wissenschaftlich ist die Frage, glaube ich relevant: Sind die Kosten und der Aufwand gerechtfertigt, so eine Therapie vorzunehmen? Oder kann man mit so einer Therapie auch etwas verschlechtern? – Patienten werden abgekabelt, werden in die Angio-Sheet gefahren, haben einen Blutdruckabfall und so weiter.

Ich glaube, es wäre jetzt aus rein wissenschaftlicher Sicht, wirklich – und da sind wir uns ja alle einig – einfach noch einmal schön zu überprüfen, ob diese sehr aufwendige Therapieform nur aus dem Gefühl heraus durchgeführt wird, man müsste noch irgendetwas machen-Aktivismus. Oder hat sie wirklich einen therapeutischen Benefit?

Moderatorin: Vielen Dank! – Herr Niesen.

Herr PD Dr. Niesen (DGNI): Ich schließe mich da Herrn Vajkoczy auch an. – Es fällt einem extrem schwer, da über diesen Stock zu springen, weil das tatsächlich ja gelebte Praxis ist.

Aber ich will das noch einmal vergleichen mit unseren Studien zu den malignen Mediainfarkten, wo wir genau das gemacht haben. Wo alle gesagt haben: Wir könnt ihr das machen? In der einen Gruppe verstarben die Patienten möglicherweise und in der anderen überleben sie.

Wir haben aber gesagt. Wir müssen das überprüfen, denn es geht an der Stelle vor allem auch um funktionelles Outcome. Ich sehe das eigentlich so, dass genau das die relevante Fragestellung ist. Profitiert ein Patient in dieser Situation überhaupt von der interventionellen Therapie? Das ist deswegen so schwierig, weil wir alle Patienten kennen, die wir konservativ behandelt haben und unter unseren Augen entwickeln die Hemiparesen, globale Aphasien, also globale Sprachstörungen, Halbseitenlähmungen. Und wir kriegen das sozusagen nicht zurückgedreht durch die konservative Therapie. Und dann kommen sie aus der Angiographie wieder, haben eine Angioplastie bekommen und die Symptomatik ist wieder weg. Wir kennen diese Patienten.

Dummerweise, sage ich mal, hindern uns genau diese Einzelfälle, diese Fallserien daran, einen weiteren Blick zu treffen und sagen: Profitieren denn wirklich alle davon? Ist es nicht vielleicht nur eine kleine Gruppe, die wir da sehen. Deswegen gebe ich Herrn Vajkoczy vollkommen recht, das ist eigentlich die essentielle Fragestellung.

Es gibt durchaus Kollegen, die das anders machen. Ich kenne Neurointensivisten, die mit diesen Patienten nirgendwo hinfahren. Die bleiben letztendlich in einer Form, ich sage jetzt einmal Winterschlaf; und die werden nicht in die Angiographie gebracht; und werden nicht bewegt. Und die Ergebnisse, die diese Kollegen haben, sind tatsächlich gar nicht mal so schlecht, wenn man das so hört. Aber das sind natürlich auch nur Fallserien, wenn man so will.

Aber wissenschaftlich gesehen, ist es genau die essentielle Frage und eigentlich muss man die beantworten, damit wir endlich da auch sagen können: Ja, es ist nicht nur unser Bauchgefühl; es sind nicht nur unsere Fallserien. Sondern wir wissen das wissenschaftlich belegt, dass das die Eskalationsstrategie sein muss.

Moderatorin: DKG, ich habe Sie noch auf meiner Rednerliste; Herr Berlis hatte sich auch noch einmal dazu gemeldet.

DKG: Ja, gerne Herr Berlis dazu.

Moderatorin: Okay, dann erst einmal Herr Berlis und dann DKG.

Herr Prof. Dr. Berlis (Uniklinikum Augsburg): Wolf Niesen sagt es natürlich komplett richtig. – Ich sehe das auch so. Peter Vajkoczy, ich will hier gar nicht streiten. Ich will nur sagen, wir wissen nicht, was die Eskalation wirklich benötigt. Überhaupt müssen wir sehen, ob die endovaskuläre Therapie etwas bringt; ob die Eskalation etwas bringt. Und die ist unabhängig dann von der Methodik. Das ist das Problem. Dann müssen wir wirklich endovaskuläre Eskalationstherapie randomisieren gegen eine konservative. Und dann müssen wir den Patienten von Anfang an randomisieren, dass wir sagen: Dieser Patient wird nur konservativ, egal ob er Spasmen entwickelt oder nicht, dass keine Eskalation durchgeführt wird. Und der andere Patient ist in dem Arm, in dem auch eine Eskalation möglich ist. Und dann darf aber nicht eine Methode vorgegeben werden. Denn, wie gesagt, die Stentoplastie ist sicherlich nicht an jedem Gefäßsegment so effektiv, an bestimmten, glaub ich ja. Aber dann müssen wir überhaupt Eskalationen versus Nicht-Eskalationen machen. Ich glaube, das wäre in der Tat unheimlich wichtig, interessant.

Ich bin hier 2008 nach Augsburg gekommen, hier war es sehr konservativ; hier war kein Ohr von neurochirurgisch und anästhesiologischer Seite für Vasospasmus-Behandlung. Und nach einigen Jahren, vor allen Dingen bei den vielen schlechten Verläufen, die diese Patienten haben, haben wir die Eskalation nach zwei, drei Jahren eingeführt. Und seither wird die bei uns hier praktiziert, weil auch vonseiten der Anästhesie, die die Patienten auf der Intensivstation betreuen, gesehen wurde, dass wir wirklich einigen Patienten, nicht allen, aber einigen Patienten eben helfen können.

Das heißt, es hat sich eine Methode hier sozusagen intrinsisch schon entwickelt aus einem vorhergehenden, ich habe das immer therapeutischen Nihilismus genannt, weil wenn der Patient dann die Spasmen hatte und Schlaganfallsymptomatik hatte, dann wurde einfach nichts gemacht und der Patient ist dann halt einfach verstorben. Ehrlich gesagt, das können wir gerne machen. Aber nicht dann explizit Stentretreiver, sondern dann geht es nur Eskalation sinnvoll ja oder nein, unabhängig von der Therapiewahl.

Moderatorin: Frau Lelgemann, Sie haben jetzt direkt etwas dazu?

Frau Dr. Lelgemann (UPM): Vielen Dank, Herr Berlis! Genau das war meine Frage. Müssen wir nicht einfach sagen: Eskalation und dann individuell angepasst an die jeweilige Situation des Patienten versus nicht. Und dann kann man auch zu einem anderen Zeitpunkt randomisieren übrigens.

Ist das die wissenschaftliche Frage, die sich gerade stellt? Dass der G-BA jetzt dann ein Problem hat, wie er aufgrund dieser Anfrage damit umgeht, ist noch einmal eine getrennte Baustelle. Aber erst einmal geht es ja darum, die im Moment relevante Frage herauszufischen. – Vielen Dank!

Moderatorin: Gut. – Dann habe ich jetzt die DKG.

DKG: Vielen Dank! – Ich glaube auch, wir kommen jetzt der Sache ein bisschen näher und mehr auf den Punkt.

Ich habe jetzt aber noch eine Frage. Ich verstehe sehr gut diesen Ansatz Eskalation versus Nicht-Eskalation, und dann macht ein RCT auch aus meiner Sicht Sinn, denn Sie haben ja auch alle gesagt: Es muss erforscht werden. Ich möchte noch einmal darauf hinweisen – und das ist jetzt vielleicht auch noch unnötig nach den Diskussionen: Wir haben nicht die gesamten endovaskulären Therapien hier auf dem Prüfstand. Wir können auch nicht vier-, fünfarmige RCTs machen, sondern wir haben den Stentretreiver auf dem Tisch. Das ist auch noch einmal ganz klar.

Es gibt auch Patienten, bei denen die konservative Therapie versagt oder die Kontraindikation haben. Sind das aus Ihrer Sicht, jetzt mal klinisch gesprochen, Patienten, bei denen Sie es mit einem Stentretreiver probieren würden? Also das ist jetzt die Gruppe, die nicht in diese Eskalationsstufe fallen würde.

Herr Prof. Dr. Dörfler (Uniklinik Erlangen): Vielleicht kann ich kurz antworten: Also das ist genau die Gruppe, die in die Eskalation geht, bei denen die konservative Therapie ja eigentlich nicht zielführend wirkt. Das ist unsere Zielgruppe für die Eskalation.

Herr Prof. Dr. Weber (DGNR): Was meinst du jetzt mit Eskalation?

Herr Prof. Dr. Dörfler (Uniklinik Erlangen): Wenn jetzt rein medikamentös die Spasmen nicht beherrschbar sind, dann eskalieren wir auf endovaskulär.

Herr Prof. Dr. Weber (DGNR): Nein. Ich meine jetzt, du meinst i.v. Nimodipin.

Herr Prof. Dr. Dörfler (Uniklinik Erlangen): Genau, nicht endovaskulär. – Aber vielleicht noch einmal Ansgar, ich glaube nicht, dass wir komplett gegen endovaskulär randomisieren können und endovaskulär alle Methoden einbeziehen. Das hat meine Vorrednerin ja auch gerade eben noch einmal auf den Punkt gebracht.

Ich glaube schon, dass die Stent-Daten bisher relativ spärlich sind. Das muss man mal klar sagen. Wir haben keine gute Datenlage. Aber alle Anwender haben die Erfahrung, dass das offenbar eine sehr vielversprechende Methode ist und dass es auch schonender und vorteilhafter gegenüber dem Ballon ist. Insofern, glaube ich, sollten wir uns schon, wenn wir denn zu einem randomisierten Ansatz kommen, auf den Stent begrenzen oder zumindest ganz klar festlegen, welche endovaskuläre Therapie, sonst haben wir Kraut und Rüben; sonst macht es jeder irgendwie anders. Und nach wie vor halte ich die Datenlage bisher immer noch für zu wenig. Die randomisierte Studie stelle ich mir wirklich schwierig vor.

Also auch die Kraniektomie-Studie – das ist ein guter Vergleich –, aber da war allen klar, natürlich überleben diese Patienten, und natürlich ist es eine lebensrettende Therapie. Aber die Studie hat lange auch gedauert – multizentrisch, weltweit. Herr Wilke hat es vorher genannt, welche Zahlen wir brauchen, um das Signifikanzen zu kriegen, gerade bei dem heterogenen Krankheitsverlauf.

Ich bin nach wie vor für ein Jahr Registerstudie, um Daten zu sammeln und dann ganz klar noch einmal in ein besseres Design zu gehen.

Moderatorin: Ich habe eigentlich noch Herrn Wilke mal zwischendurch gehabt. – Herr Wilke, war das auch zu diesem Punkt? Oder ist es ein anderer Punkt, den Sie ansprechen möchten? Ich habe jetzt weitere Meldungen zu diesem Punkt jetzt.

Herr Prof. Dr. Wilke (inspiring-health): Ich wollte noch etwas anderes anmerken.

Moderatorin: Herr Wilke, wäre es in Ordnung, dass wir diesen Punkt erst einmal noch abschließen und dann auf den anderen Punkt kommen von Ihnen?

Herr Prof. Dr. Wilke (inspiring-health): Ja, gerne.

Moderatorin: Dann würde ich erst einmal Frau Lelgemann und dann Herrn Berlis das Wort erteilen.

Frau Dr. Lelgemann (UPM): Vielen Dank! – Herr Dörfler, ich wollte mich ein bisschen zu den Kraut und Rüben natürlich äußern. Ich habe den Kraut-und-Rübenvergleich deswegen

vorgeschlagen, weil Sie gesagt haben vorher – nicht Sie persönlich, aber aus Ihrem Kreis kam es –, dass es festgelegte Eskalationsschemata gibt, und darauf bezog ich mich.

Herr Prof. Dr. Dörfler (Uniklinik Erlangen): Ja, das war auch keine Kritik.

Frau Dr. Lelgemann (UPM): Ich meine nur, insofern ist ja das Kraut und Rüben – Sie haben natürlich recht, es wäre einfach der pragmatische Ansatz zu sagen: gemäß festgelegtem Eskalationsschemata oder eben nicht. Das war meine Frage

Herr Prof. Dr. Dörfler (Uniklinik Erlangen): So sehr ist das Eskalationsschema auch nicht festgelegt.

Frau Dr. Lelgemann (UPM): Alles klar.

Herr Prof. Dr. Dörfler (Uniklinik Erlangen): Da gibt es individuelle Unterschiede. Das ist jetzt nicht wie Schädelkalotte oder Schädelaufmachen. Es ist im Prinzip ein relativ standardisierter Ansatz. Und die Antikörperbehandlung bei der rheumatoiden Arthritis ist dann auch relativ schematisiert. Endovaskulär gibt es dann doch wieder sehr unterschiedliche Verfahren.

Ich bin natürlich völlig d'accord, gegen endovaskulär zu evaluieren, konservativ versus endovaskulär. Aber wir sollten das sehr fokussiert machen und dann, glaube ich, bleibt halt nur der Stent. Das andere muss man dann pragmatisch außen vor lassen, zumindest mal die Ballonverfahren würde ich da außen vor lassen.

Frau Dr. Lelgemann (UPM): Okay. – Vielleicht kommt das später noch mal. Das klingt ja immer so nett: eine Registerstudie. Da muss ich jetzt doch noch einmal einhaken. Was ist das Ziel der sogenannten Registerstudie, die Sie uns vorschlagen? Was wollen wir damit erheben, sodass wir dann auch wirklich damit aussagekräftige Daten haben?

Herr Prof. Dr. Dörfler (Uniklinik Erlangen): Natürlich einmal Sicherheitsdaten, natürlich auch angiographische Daten, aber letztendlich auch Outcome-Daten für das Kollektiv, was wir definiert so behandeln, aber eben halt nicht randomisiert. Aber die Parameter werden, glaube ich, die gleichen sein, wie bei einer randomisierten Studie, nur in einem im Alltag einfacheren Ansatz.

Moderatorin: Jetzt gebe ich erst einmal gern das Wort an Herrn Wilke, der sich schon vor einer ganzen Weile gemeldet hatte.

Herr Prof. Dr. Wilke (inspiring-health): Das passt ganz gut zu der Frage von Frau Lelgemann: Was ist der Sinn und Zweck von so einem Register? Das Wort Register ist ja ein sehr, sehr weites Feld.

Ich denke, was wir dem Grunde nach gut brauchen könnten – und jetzt mal zur Frage, in welcher Pflicht denn der G-BA ist, wenn er eine Erprobung durchführt – ist eine prospektiv kontrollierte Kohortenstudie, die verschiedene Therapiestrategien vergleicht, aber zunächst einmal nicht randomisiert, um diesen pragmatischen Ansatz, und zwar ich lasse bestimmte Therapiestrategien zu, zu verfolgen, mit schnell und in großer Zahl zu rekrutieren mit vielen interessierten Zentren in Deutschland, und wo man dann mit durchaus erprobten statistischen Verfahren dann die verschiedenen Strategien auch mal vergleichen kann.

Man könnte sogar auch so weit gehen und könnte sagen: Auch die Zentren, die sich zu einer durchaus immer wieder konservativen Strategie bekennen, die schließt man auch mit ein. Dann hat man einen großen Pool von Patienten. Dann kann man die Faktoren, die jetzt diese hohe Individualisierung bedingen, vorher beschreiben und kann sie dann beispielsweise über Verfahren wie Propensity Score Matching oder andere Matchingverfahren kontrollieren diese Confounder. Ein wesentlicher Confounder ist beispielsweise auch die Zeit, wie schnell kann

man handeln. Das haben wir jetzt ein paar Mal gehört, dass es auch eine große Rolle spielt. Somit habe ich einen großen Pool von Patienten, die ich gegen eine patientenrelevante Outcome-Fragestellung überprüfe und habe dann eine Reihe von Strategien, Stentriever mit intraarterielle Injektion, ohne, vielleicht auch Leute, die einen Ballon verwendet haben oder aber Patienten, die konservativ behandelt worden sind, und habe aber rein aus pragmatischen Überlegungen zunächst einmal die Thematik der Randomisierung und die damit verbundene Verlangsamung im Einschluss in einer Studie vermieden und kann durch die Auswertung vielleicht trotzdem auch schon ein – wenn ich die prospektive Kohortenstudie groß genug mache – unter Umständen patientenrelevante Outcomes sehen, und kann dann sagen: Ich habe einen Evidenz Grad II generiert oder manchen nennen es auch Ic, weil es prospektiv ist und geplant und Vergleichsgruppen hat, aber eben nicht randomisiert, und habe dann die Frage: Ist eine RCT überhaupt noch erforderlich? – Das war ein bisschen in Ihre Richtung: Was kann der G-BA; in welcher Pflicht ist der G-BA?

Und dann kommt in diesem adaptiven oder potentiell mehrstufigen Design vielleicht nach zwei Jahren heraus: Das reicht schon, was wir jetzt erhoben. Und wenn es nicht reicht, dann bekommen wir zumindest die Informationen, die wir brauchen, welche Gruppen haben wir jetzt in so einer registerbasierten RCT. Vom IQWiG ist es ja auch schon ein paar Mal beschrieben worden, wie man so etwas machen kann. Ich glaube, das wäre eben ein pragmatischer Ansatz, um an Daten zu gelangen, die uns auch wirklich etwas nützen. Natürlich müssen die Patienten auf die neurologischen mittelfristigen Outcomes überprüft werden und auf die Komplikationen, also auf Auftreten von Schlaganfällen. Ich glaube, da sind wir uns eh alle einig, dass wir nicht angiographische Endpunkte messen. Das macht eh keinen Sinn, weil es für den Patienten keine Relevanz hat.

Moderatorin: Ich habe von vorhin noch eine Meldung von Herrn Berlis gehabt. Das ist aber schon ein bisschen veraltet. Herr Berlis, wollen Sie dazu jetzt etwas sagen?

Herr Prof. Dr. Berlis (Uniklinikum Augsburg): Ja. Ich finde den Vorschlag von Professor Wilke wirklich sehr gut.

Ich glaube, was Sie vielleicht gesehen haben, die Komplexität, die ich ganz am Anfang schon einmal angesprochen habe, beinhaltet die verschiedenen Methoden, die verschiedenen Ansätze, die Schwierigkeit wirklich, was die Randomisierung anbetrifft.

Ich glaube, wir haben ein so komplexes Krankheitsbild vor uns, dass es wirklich sinnvoll wäre, sich ein sehr gute Bild zu verschaffen, wie Patienten wirklich behandelt werden, die Methoden dort zu analysieren, das mit einem standardisierten Abfragemodus zu versehen und dann wirklich auch zu sehen: Wie können wir wirklich eine gute Studie machen?

Denn das Problem ist: Wenn wir eine schlecht designte Studie haben, kann eine durchaus relevante und gute Methode dann ausscheiden, weil letztlich das Studiendesign nicht stimmt. Ich glaube, das ist etwas, was wir in jedem Falle machen müssen. Ich glaube, von uns allen ist das größte Interesse, dass wir gute Ergebnisse erzielen, die uns wirklich sagen: Ist das, was wir machen sinnvoll oder nicht sinnvoll? Also ich glaube, niemand von uns spricht sich gegen eine randomisierte Studie aus. Es ist nur wirklich schwierig, die so gut auf den Punkt zu bringen.

Wenn ich noch einmal kurz das Beispiel machen darf, was Herr Professor Weber vorhin auch erwähnt hat: Wir haben häufig Patienten, die generalisiert in allen Gefäßterritorien im Kleinhirn, am Hirnstamm, am Großhirn, über all diese Gefäßkrämpfe haben. Wenn wir dort selektiv nur ein Gefäßabschnitt aufdehnen, dann sieht es zwar schön aus, aber das ist überhaupt nicht effektiv, weil der Patient trotzdem seine riesen Schlaganfälle an anderen Stellen bekommt. Genau das der Punkt. Wir müssen unheimlich aufpassen, um einer Methode auch gerecht zu werden, zu sehen, wie man das genau evaluiert.

Dafür ist diese Kohortenstudie, die Herr Wilke vorgeschlagen hat, aus meiner Sicht extrem gut, um zu sondieren, um dann einem zweiten Schritt eben nach dieser Datensicht eine

randomisierte Studie dann auch durchzuführen, wo man die Methode dann wirklich letztlich wirklich gegen etwas randomisiert und evaluiert. Ich glaube, dass es wirklich sinnvoll ist, aber im Moment die riesigen Schwierigkeiten, die ich habe, mit so etwas eine Randomisierung klar eben zu definieren.

Moderatorin: Jetzt habe ich noch die DKG als Nächstes.

DKG: Ich würde trotzdem noch einmal den Gedanken des RCT – in Anführungsstrichen – „weilerspinnen“ wollen.

Wir haben uns vorhin so ein bisschen doch committet zu sagen: Eskalation versus Nicht-Eskalation. Wir haben gesagt, dass wir den Ballon draußen lassen, um das sauber abgrenzen zu können und sauber Daten zu erhalten. Wir haben auch schon ein bisschen über Endpunkte gesprochen. Aber meine Frage wäre jetzt noch mal konkret: Welcher Endpunkt genau wäre aus Ihrer Sicht der primäre Endpunkt, und nach welcher Zeit müsste er erhoben werden? Was haben wir für Fallzahlen in Deutschland überhaupt? Also welche potentiellen Patienten und wie viele hätten wir in Deutschland? Wie viele Zentren würden den Stentretreiver eigentlich einsetzen? Das würde mich noch einmal in Bezug auf die Machbarkeit einer Studie interessieren.

Ich teile alle Ihre Ausführungen, zu dem, was man wissenschaftlich gerne hören oder wissen wollen würde. Da bin ich voll bei Ihnen. Trotzdem müssen wir uns als G-BA ein bisschen auf den Stentretreiver und die Frage konzentrieren, die bei uns auf dem Tisch liegt.

Moderatorin: Das waren jetzt mehrere neue Fragen: Welcher Endpunkt; welche Fallzahlen; wie viele Studienzentren? – Herr Weber, Sie hatten sich wahrscheinlich jetzt nicht darauf gemeldet, aber vielleicht können Sie dazu etwas sagen.

Herr Prof. Dr. Weber (DGNR): Ich halte es für falsch, den Ballon herauszunehmen. Ich denke, das mag zwar das Problem des G-BA jetzt lösen, aber es löst nicht das Problem der Patienten. Und die sollten am Ende des Tages bei solchen Überlegungen immer im Vordergrund stehen.

Ich glaube, dass die Dilatation durch den Stent in einer wie auch immer gearteten Studie sicherlich mit hineingehört. Ich sagte das schon eingangs, dass gewisse Gefäßbereiche nur sicher mit diesen Devices zu erreichen sind. Wir haben die Analogie aus der mechanischen Rekanalisation beim Schlaganfall mit den, ich sage mal, feinen, kleinen Stentretreivern. Das ist ja im Prinzip die gleiche Technologie, wo wir gut in die Anterior – und das ist eigentlich das problematische Gefäß für uns, wenn wir Ballons einsetzen – hinkommen. Insoweit gehört der Stentretreiver da hinein.

Aber die grundsätzliche Frage – und darauf möchte ich noch einmal abheben – ist letztendlich, dass wir wissen müssen, ob eine endovaskuläre Therapie einer konservativen vorzuziehen ist. Ich will dazu noch einmal ein Bild malen, damit das ein bisschen gegenständlicher wird:

Wir haben einen Patienten, der liegt auf der neurochirurgischen Intensivstation und wird konservativ behandelt. Das ist ein absolut denkbarer Ansatz. Im Gegensatz dazu wird dann der zweite Patient fünfmal abgekabelt, fünfmal in die Angio runtergefahren, all das, was Herr Vajkoczy beschrieben hat, wird gemacht. Wir tun das alles, um dem Patienten zu helfen, weil wir bei diesen meistens jungen Patienten in einer verzweiferten Situation sind, um irgendetwas noch für die Patienten zu erreichen.

Ich glaube, wir können das zu einem gewissen Teil, zumindest ist das meine klinische Erfahrung. Aber den Ballon da herauszulassen, das halte ich für sehr schwierig. Denn mit dem Ballon kann man auch sehr gute Erfahrungen machen. Das wird jetzt vielleicht ein bisschen zu technisch. Aber beispielsweise in der Arteria basilaris oder in der Arteria media cerebri, wo das Gefäßvolumen größer ist und wo man auch leichter hinkommt, ist es, glaube ich schon, ein hilfreiches Device.

Wir haben ja die Stellungnahme von Herrn Zimmer. Da steht ja viel über Fallzahlen drin. Da kann man vielleicht noch einmal nachlesen; ich habe das jetzt auch nicht mehr so im Einzelnen im Kopf. Aber es sind natürlich nicht wirklich viele Patienten. Das ist schon so. Ich müsste da mal genauer nachlesen. Vielleicht kann noch jemand anderes sprechen, dann gucke ich nochmal gerade in den Text rein.

Moderatorin: Zu den Zahlen hatte sich jetzt Herr Wilke schon gemeldet, Herr Weber.

Herr Prof. Dr. Weber (DGNR): Ach so, dann ist ja gut. Dann wäre ich mit meinen Ausführungen erst einmal fertig

Moderatorin: Frau Lelgemann, ich nehme Sie danach dran. Ich würde jetzt erst einmal kurz an Herrn Wilke übergeben.

Frau Dr. Lelgemann (UPM): Ich sehe jetzt erst einmal zurück. Alles gut!

Moderatorin: Dann Herr Wilke.

Herr Prof. Dr. Wilke (inspiring-health): DKG, Sie haben die Frage nach den Zahlen gestellt. Also: Wir haben in etwa 25 000 Subarachnoidalblutungen auf kodierten Daten vom InEK. Das ist ja das, was man über den DRG-Reportbrowser relativ genau überprüfen kann. Wir wissen, dass die Kodierqualität ganz gut ist in Deutschland. Sie ist vielleicht nicht super perfekt, aber doch schon sehr, sehr gut und ausreichend für so eine Betrachtung hier auf jeden Fall.

Wir hatten jetzt im Jahre 2020 2 400-mal die Kodierung von einer Vasospasmus bei Subarachnoidalblutung, das ist also ein eigener ICD-Code, I67.80. Der wurde 2 400-mal kodiert. Die Diagnose kommt vor in 200, 300 Krankenhäusern, also das ist schon weit gespreizt.

Bei diesen 2 000 Kodierungen haben wir 250-mal die Kodierung eines Stentretreivers gefunden; zwar nur 30-mal diesen spezifischen OPS-Code; die anderen sind dann wahrscheinlich Off-label-Devices, die eben nicht die Zweckbestimmung dafür haben. Nur damit Sie ein Gefühl haben, also wenn man grob gesprochen sagt: 20 000 SAB, 2 000 Vasospasmen und 200-mal Stentretreiver sind heute schon im Einsatz.

Herr Prof. Dr. Weber (DGNR): Darf ich einmal kurz zwischenfragen, Herr Wilke?

Herr Prof. Dr. Wilke (inspiring-health): Ja, gerne.

Herr Prof. Dr. Weber (DGNR): Weil wir von SAB sprechen: Haben Sie da die Traumatischen mit drin oder nur Aneurysma? Denn die Zahl kommt mir ein bisschen hoch vor.

Herr Prof. Dr. Wilke (inspiring-health): Ja, das kann sein. Da müsste ich noch einmal nachschauen.

Das ist halt im ICD ein bisschen blöd, weil das heißt „Subarachnoidalblutungen von der Arteria communicans anterior ausgehend, von dem media cerebri“ ausgehend. Dann gibt es noch eine Kodierung „sonstige Subarachnoidalblutungen“. Die Subarachnoidalblutung im ICD ist leider nicht nach traumatisch und – – Doch traumatische sind da drin, aber ganz wenige. Das ist die S06.6. Die müsste man noch abziehen. Das sind aber jetzt nicht viele gewesen in meiner Liste hier. Aber das kann ich gerne noch einmal nachrechnen.

Herr Prof. Dr. Weber (DGNR): Da kommt immer so eine Unschärfe rein.

Herr Prof. Dr. Wilke (inspiring-health): Die Traumatischen kann man gerne herausrechnen. Das ist ja ein ganz anderes Krankheitsbild.

Herr Prof. Dr. Weber (DGNR): Ich sehe das nur immer bei den Zertifizierungen für die neurovaskulären Netzwerke, wenn man die Daten vom Controlling hat, dass da häufig die Sachen so ein bisschen vermischt werden und macht dann einfach eine Planung oder Überlegungen auf einer anderen Datenbasis.

Also die rein aneurysmatische Subarachnoidalblutung – ich weiß nicht, was die anderen Kollegen aus der Neuroradiologie oder Neurochirurgie sagen – 25 000 kommt mir ein bisschen hoch vor.

Moderatorin: Die Patientenvertretung hat noch eine Frage zu den Zahlen?

Patientenvertretung: Nein.

Moderatorin: Die DKG hatte ja noch die Frage nach dem Endpunkt gestellt.

Patientenvertretung: Das war auch meine Frage gewesen.

Moderatorin: Ja, welchen Endpunkt würden Sie denn – –.

Patientenvertretung: Ich hatte nochmal eine andere Frage, vielleicht vorab dann zum Endpunkt.

Patientenvertretung: Dann die Patientenvertretung vorab zum Endpunkt. – Dann komme ich aber noch einmal darauf zurück.

Patientenvertretung: Noch einmal zur Frage von der DKG zur Ballondilatation: Mir ist auch nicht ganz klar, ob das eigentlich die gleichen Patienten sind, die für die gleichen Verfahren infrage kommen.

Ich habe den Kommentar der DKG im Chat gelesen, dass ja eigentlich – so habe ich es auch verstanden – der Stentretreiver woanders eingesetzt wird, also in einem anderen Areal als eigentlich der Ballon. Deswegen noch einmal die Frage. Sie haben ja gerade das Interesse daran, endovaskuläre Verfahren zu überprüfen versus der Standardtherapie, also der medikamentösen Therapie. Aber wir müssen ja hier herausbekommen, ob der Stentretreiver eine Überlegenheit hat. Nur wenn natürlich jetzt für den Ballon andere Patienten eigentlich infrage kommen, ist die Frage: Was ist denn dann der Vergleich eigentlich?

Und die Frage zum Endpunkt wäre auch nochmal: Wären das dann kardiovaskuläre Ereignisse oder Tod? Ich nehme eher an kardiovaskuläre Ereignisse. Vielleicht noch einmal die Frage: Sind das eigentlich die gleichen Patienten oder sind das andere Patienten?

Moderatorin: Wer mag dazu etwas sagen?

Herr Prof. Dr. Weber (DGNR): Es sind erst einmal die gleichen Patienten mit Subarachnoidalblutung. Aber die technische Erreichbarkeit unterschiedlicher Gefäßsegmente im Gehirn ist abhängig von dem entsprechenden Device. Normalerweise werden ja Compliant-Ballons eingesetzt. Damit werden Sie sehr viel schwieriger und mit sehr viel mehr Komplikationen ins vordere Stromgebiet, also ins Anteriorstromgebiet hereinkommen als mit einem kleinen Mikrokatheter, über den Sie einen Mikrodrahtretreiver oder einen Stentretreiver einführen. Das sind die gleichen Patienten.

Aber das, was ich eingangs sagte, ist das mit den Gefäßterritorien. Und es ist durchaus denkbar, dass wir Patienten haben – ich konstruiere jetzt vielleicht ein bisschen –, wo eine Ballondilatation sinnvoll ist und im gleichen Zug, in der gleichen Sitzung vielleicht auch ein Stentretreiver noch eingesetzt wird in einem anderen Territorium. Deswegen kann man es auch nicht trennen, meine ich.

Moderatorin: Können Sie auch etwas zum Endpunkt sagen, Herr Weber?

Herr Prof. Dr. Weber (DGNR): Viele Patienten sterben an einer SAB. Sicherlich ist der Endpunkt Tod. Aber man kann auch einen positiven Endpunkt vielleicht definieren: unabhängiges Überleben, also Modified Rankin Scale 0 bis 2.

Moderatorin: Danke schön! – Jetzt habe ich Herrn Berlis

Herr Prof. Dr. Berlis (Uniklinikum Augsburg): Ich hatte mich gemeldet, als Herr Weber noch nicht zu Ende gesprochen hatte. – Also ich kann das nur unterstützen. Es gibt Patienten, bei denen wir auch einen Ballon einsetzen und zusätzlich noch einen Stentretreiver für eine Stentoplastie, abhängig eben von dem Territorium. Das heißt, das sind zwei verschiedene Methoden. Das ist halt abhängig dann von dem Gefäß. Es gibt bestimmte Regionen, wo man beides einsetzen kann – Ballon oder einen Stentretreiver. Das ist eben natürlich abhängig vom Territorium.

Wenn man sich die VITAL-Studie beispielsweise anschaut, da sind in der mittleren Hirnarterie fast 60 Prozent dieser Stentoplastien durchgeführt worden. Das ist auch eine Region, wo man normalerweise eben auch einen Ballon durchaus einsetzen kann.

Zu den Endpunkten: Natürlich die Todesrate, da können wir natürlich auch bei SAB-Patienten schlechthin auch auf alte Daten zurückgreifen, und zwar auch auf verschiedene Territorien, auf die ISAT-Studie et cetera. Und es sollte natürlich immer Ziel sein, einen guten Outcome zu erzielen, das heißt, Unabhängigkeit wie beim Schlaganfall, dass man auf jeden Fall die Gruppe herausnimmt nach 90 Tagen allerdings, nicht nach 30 Tagen, so wie auch beim Schlaganfall, wenn die entsprechenden Reha-Maßnahmen schon greifen können, was ein Modified Rankin Scale von ≤ 2 betrifft.

Moderatorin: Danke schön! – Frau Lelgemann.

Frau Dr. Lelgemann (UPM): Ich bin noch einmal bei dieser Entscheidung Ballon oder Stentretreiver. Ich habe verstanden, es gibt bestimmte Patienten und Gegebenheiten, bei denen ein Stentretreiver zum Einsatz kommt, weil es mit dem Ballon nicht geht, sage ich mal. Ich habe jetzt aber auch Ihren Ausführungen entnommen, dass nicht der Plan ist, langfristig ganz auf den Stentretreiver umzustellen. Richtig? Das ist noch einmal wichtig für meine Frage.

Das heißt aber doch, die entsprechende Vergleichstherapie wäre: Ich mache alles inklusive dem Ballon, was ich normalerweise machen kann, und jetzt habe ich etwas Neues dazu, nämlich den Stentretreiver. Das heißt, ich vergleiche alles, was ich so bisher machen kann inklusive Ballon mit allem, was ich so bisher machen kann plus Stentretreiver. Das heißt, das Stöckchen, über das man springen müsste, wäre nur noch, dass ich bei Patienten, bei denen dann vielleicht ein Stentretreiver ginge, dass ich das bei denen nicht einsetze.

Also ich vergleiche alles, was ich machen kann, bis zum Punkt Stentretreiver versus alles, was ich machen kann plus Stentretreiver. Wenn es stimmt, dass Sie jetzt nicht grundsätzlich auf den Stentretreiver umstellen wollen. Aber das wäre doch dann das, was übrigbleibt. Richtig?

Herr Prof. Dr. Weber (DGNR): Man könnte darauf zunächst einmal auch wieder eine Antwort geben, indem man vielleicht eine Analogie ergreift.

Der G-BA hat sich ja in der Vergangenheit auch schon mit der Behandlung von intrakraniellen arteriosklerotischen Stenosen beschäftigt. Bei der Behandlung dieser Stenosen – und wenn wir uns die Analogie jetzt mal hier gestatten, wobei wir bei der Arteriosklerose ein schwer erkranktes, verkalktes Gefäß haben – ist ja ein sehr, sehr probates Mittel, wenn man es behandelt, bevor man den berühmten Stent einsetzt, dass man beispielsweise mit Ballons unterschiedlicher Größe eskalierend, beginnend mit klein nach groß das Gefäß ganz vorsichtig

aufdehnt. Da sind zum Teil Läsionen, wo Sie mit dem Katheter oder mit dem Stent gar nicht durchkommen.

Von daher würde ich nach meiner klinischen Erfahrung dafür plädieren, niemals mich darauf einlassen zu wollen, komplett auf den Stent umzuschwenken.

Frau Dr. Lelgemann (UPM): Okay. Aber dann wäre meine Frage: Ist die grundsätzliche Frage, ob nämlich die interventionelle Therapie besser ist als das, was wir vorhin als konventionell bezeichnet haben, noch nicht geklärt?

Herr Prof. Dr. Weber (DGNR): Ja.

Herr Prof. Dr. Berlis (Uniklinikum Augsburg): Prinzipiell haben Sie natürlich recht. Wir haben nur natürlich das Problem, dass wir ein exaktes Bild, was wir behandeln müssen, die Territorien in der Regel erst in der Angiographie sehen. Das heißt, das Ausmaß der betroffenen Gefäßsegmente können wir anhand der anderen Methoden vorab in der Regel gar nicht ausmachen.

Das heißt, der Patient verschlechtert sich klinisch. Wir machen eine Doppleruntersuchung, um zu schauen, ob er Spasmen hat. Wir sehen, dass bestimmte Gefäßsegmente betroffen sind. Aber das wahre Ausmaß sehen wir häufig erst in der Angiographie, wo alles und wie betroffen ist.

Das heißt, wenn wir dann schon randomisiert haben und wir haben jetzt aber gar kein Gefäßsegment, wo wir eigentlich eine Stentoplastie machen würden, wie gehen wir damit um? Das ist ja das nächste Problem. Wissen Sie, was ich meine?

Frau Dr. Lelgemann (UPM): Ja.

Herr Prof. Dr. Berlis (Uniklinikum Augsburg): Das kann auch sein, dass die Spasmen alle nur peripher liegen, wo wir weder mit einem Ballon hingehen noch mit einem Stent, sondern wo wir sie nur medikamentös lokal das eben behandeln würden. Das heißt, was wir haben: Wir haben immer eine Therapie, die wir abhängig machen von dem, was wir sehen, von dem morphologischen Bild. Das können Sie mit keiner Methode vorab soweit gut klären.

Oder Sie machen eine so gute Vorabdiagnostik. Und dann kommt wieder das Problem, das sind schwerkranke Patienten, wenn Sie die eine halbe Stunde oder eine Stunde noch zusätzlich ins MR legen, dann in die Angio und die dann vier Stunden oder fünf Stunden weg von der Intensivstation sind, dann gefährden Sie sie wirklich, weil sie müssen eigentlich schnell wieder zurück an den Platz, wo er am besten kontrolliert wird. Das ist dann auch wieder nicht der Sinn des Ganzen.

Frau Dr. Lelgemann (UPM): Gut. Ich würde ja keine Angiographie machen, die Sie nicht eh machen würden, weil für den Ballon brauchen Sie ja auch eine.

Herr Prof. Dr. Berlis (Uniklinikum Augsburg): Ja.

Frau Dr. Lelgemann (UPM): Wir müssen jetzt nur noch damit umgehen, wie wir mit den dann rausfallenden, mit den Drop-outs umgehen, weil sie im Prinzip dann die Indikation nicht erfüllen.

Herr Prof. Dr. Berlis (Uniklinikum Augsburg): Ja.

Moderatorin: Wir haben dazu jetzt noch weitere Meldungen. – Herr Wilke, Sie wollten noch etwas zum Endpunkt sagen.

Ich würde sagen, das schieben wir gerade noch einmal beiseite, weil es direkt zu der Diskussion hier, weitere Meldungen gab. – Erst einmal den Herrn Heddier und dann Herrn Niesen.

Herr Dr. Heddier (Klinikum Niederrhein): Also gut, Herr Berlis und Herr Weber haben jetzt im Grunde das auch schon einmal von der Seite beleuchtet. – Wenn man sich das jetzt anschaut, ist es ja nicht so, dass ich den Ballon erst nehme, wenn ich den Retriever nicht einsetzen kann oder umgekehrt. Es kommt halt da aufs Gefäßterritorium an, und was anfänglich gesagt wurde: Die Ballons, die ich benutze, ist das jetzt ein Remodelling-Ballon, ist das jetzt ein PTA-Ballon, oder ist der Retriever oder das Remodelling Mesh überhaupt zugelassen?

Es gibt natürlich auch kleinere Remodelling Meshs oder auch kleinere Retriever, die ich dann eben auch an Stellen einsetze. Und wenn ich sehe, dass, ich sage immer, das Crossing Profile des Devices ist mit zu groß; ich mache es mit einem Mikrokatheter; benutze dann vielleicht einen Retriever oder Remodelling Mesh als Off-label-Therapie und sehe dann vielleicht in der Kontrolle, das hat an der Stelle nichts gebracht, dann würde ich mich beispielsweise entscheiden, auch wenn das Risiko dann vielleicht größer ist, da mit einem Ballon hinzugehen, aber wenn wir da interdisziplinär entscheiden, das ist jetzt für den Patienten trotzdem sinnvoll, das zu versuchen, dann würde ich das auch andersherum einsetzen.

Insofern ist dieses Stufenschema, was auch mehrfach angesprochen wurde, glaube ich, auch je nach dem, in welchem Zentrum man arbeitet, wie man es gelernt hat, auch nicht gleich. Also ich glaube, der kleinste gemeinsame Nenner ist beispielsweise intraarterielle Gabe von Vasodilatoren, das meistens Nimodipin ist. Das geben aber auch nicht alle. Und dann sukzessive gibt es halt Zentren, die dilatieren gar nicht, die dilatieren oder benutzen halt Retriever on Top oder nur. Also das finde ich auch zu heterogen. Also ich glaube nicht, dass man sagen kann: Wir benutzen das eine oder das andere oder erst das eine, bevor wir das andere benutzen. Ich glaube, das ist individuell abhängig vom angiographischen und vom klinischen Befund des Patienten.

Moderatorin: Herr Niesen.

Herr PD Dr. Niesen (DGNI): Ich möchte jetzt mal gerne als konservativer Mediziner so ein bisschen den Ausführungen meiner Vorredner widersprechen, weil das, was Sie jetzt gerade auch hören, so ein bisschen die Problematik auch widerspiegelt, dass wir ein zunehmendes Arsenal in der Neuroradiologie an Möglichkeiten haben mit CE-zertifizierten Kathetern, Ballons, Stentretreivern et cetera und sich damit natürlich das Behandlungsspektrum erweitert.

Ich möchte aber auch an der Stelle sagen: Wenn wir bislang die Stentretreiver in der Behandlung nicht eingesetzt haben, jetzt aber sehen, dass es besser ist, so gab es ja vorher trotzdem Möglichkeiten. Entweder man hat gesehen: Es gibt Gefäße, die man dilatieren kann, und dann gibt es Gefäßabschnitte, die betroffen sind, die wir nicht dilatieren können. Dann wurde dort letztendlich intraarteriell möglicherweise etwas gegeben. Oder man hat gesagt: Das ist einfach nicht behandelbar.

Jetzt haben wir eine zunehmende Anzahl an Interventionsdevices, die uns aber mehr Möglichkeiten geben. Das ist so ein Stückweit auch die Problematik, dass wir immer mehr letztendlich an Interventionsdevices in diesen Interventionen dann auch eingesetzt werden.

Von daher finde ich den Ansatz, zu sagen: Warum kann man denn nicht randomisieren, alles was bisher gelaufen ist – und da gehörte der Stentretreiver eben nicht zu diesem Arsenal dazu – mit Ballondilatationen und intraarterieller Gabe von Medikamenten, oder auch zusagen: Nein, das geht nicht, das muss letztendlich konservativ behandelt werden versus: Okay, wir können mit dem Stentretreiver unser Spektrum der Behandlung für diesen Patienten weitertreiben. Ich finde, wenn es nur um diese Frage geht, sähe ich sicherlich den richtigen Ansatz. Und nicht zu sagen: Naja gut, aber damit reduziere ich ja meine

Möglichkeiten. Da möchte Herrn Berlis und Herrn Heddier zu ein bisschen widersprechen. Denn wir werden das immer weiter sehen. Es wird immer wieder neue Devices geben. Das passiert ja am laufenden Band.

Nichtsdestotrotz muss ich an der Stelle sagen: Die Kernfrage, ob ein Patient, ob das Gesamtkollektiv dieser Patienten wirklich von dieser interventionellen Therapie profitiert, ist damit nicht adressiert.

Aber um jetzt die Frage, diese eingeeengte Frage, die dem G-BA ja auch gestellt worden ist, zu beantworten ist: Das wäre tatsächlich auch der richtige Ansatz. Ich denke, da hätten wir auch weniger Probleme erstens mit den Ethikkommissionen; ich glaube, wir hätten auch wenig Probleme da einen „informed consent“ von irgendwelchen Betreuern zu bekommen. Denn diese Patienten bekämen in einem solchen Ansatz ja die Eskalationsstrategie, und zwar die, die bisher etabliert war, exklusive in den meisten Zentren zumindest ohne den Stentretreiver, mit intraarteriellem Nimodipin oder was man auch immer an Medikamenten intraarteriell gibt und der Ballondilatation versus den Stentretreiver. Wissenschaftlich gesehen, fände ich es schade.

Die andere Fragestellung wäre tatsächlich der größeren Sprung. Und das, was eigentlich aus medizinischer Sicht wichtig und sinnvoll wäre, hier einmal vorwärts zu kommen. Aber ich kann auch verstehen, dass das nicht die Fragestellung hier jetzt in diesem Gremium tatsächlich final dann ist

Moderatorin: Ich habe jetzt noch Herrn Berlis dazu. – Ich gucke jetzt gerade schon ein bisschen langsam auf die Zeit, denn wir haben ja vielleicht noch die eine oder andere Frage. Vieles von unseren Fragen ist jetzt schon angesprochen worden. Aber ich glaube, vielleicht gibt es doch einzelne Fragen, die wir noch adressieren wollen. – Erst einmal Herr Berlis dazu.

Herr Prof. Dr. Berlis (Uniklinikum Augsburg): Was Wolf Niesen jetzt hier ausgeführt hat, ist vollkommen richtig. Das kann man in der Tat so machen. Das ist ein Ansatz, wenn man das so machen möchte. Das Problem wird hier nur sein, dass wir durchaus wahrscheinlich auch wieder bei der Fallzahlberechnung dann natürlich eine höhere Fallzahl benötigen.

Ich nutze diese Stentoplastie in der vorderen Zirkulation für die vordere Hirnarterie vor allen Dingen und für die etwas peripheren Mediagefäße auch sehr gerne. Das heißt, da geht es beispielsweise um Anteriorinfarkte. Da kann es unter Umständen sein, dann bekommt der Patient seinen Anteriorinfarkt, seine Beinparese, das macht beim Tod-Outcome praktisch keine Differenz und was den MRS anbetrifft nur relativ geringe nach 90 Tagen und kann dann ganz gut trotzdem rehabilitiert sein.

Ich glaube, da werden wir auch Schwierigkeiten haben, um unter Umständen dann eine gute Differenz zu bekommen. Aber man muss es ausprobieren. Ich finde den Ansatz eigentlich gut. Ich habe Sie so verstanden, Sie wollen jetzt einfach den Stentretreiver natürlich entsprechend untersuchen, und dann wäre das eine Möglichkeit, dass man plus oder minus Stentretreiver gegenüber den sonstigen Eskalationsmethoden damit eben versucht zu vergleichen.

Moderatorin: Eine Meldung, die ist auch schon ein bisschen länger her, Herr Wilke, Sie wollten noch etwas zum Endpunkt sagen?

Herr Prof. Dr. Wilke (inspiring-health): Ja. – Herr Berlis, Sie haben es eigentlich gerade schon gesagt. Man muss einfach dann gut rechnen und sagen: Welchen Unterschied kann ich denn erwarten? Und aus der Effektstärke ergibt sich dann die Studienpopulation.

Vielleicht noch einmal zum Vorhergesagten, zum Thema der traumatischen SABs – wir haben es gerade noch einmal beim InEK-Browser recherchiert. In 2020/21 gab es 10 000 SABs, die nicht traumatisch waren. Und von denen hatten 2 000 einen Vasospasmus.

Herr Prof. Dr. Weber (DGNR): Das ist eine realistische Zahl.

Herr Prof. Dr. Wilke (inspiring-health): Jeder fünfte, 20 Prozent, haben einen Vasospasmus nach einer SAB.

Herr Prof. Dr. Weber (DGNR): Zumindest aus kodierten Zahlen.

Herr Prof. Dr. Wilke (inspiring-health): Die 2 500 von mir genannten Vasospasmen würden dann auf 2 000 runtergehen. Aber das sind doch 2 000 potentielle Patienten, halt leider über eine große Zahl von Zentren verteilt. Da muss man gucken, wie man das organisiert.

Herr Prof. Dr. Weber (DGNR): Also 10 000 aneurysmatische SABs?

Herr Prof. Dr. Wilke (inspiring-health): 10 000 aneurysmatische SABs, ganz genau.

Herr Prof. Dr. Weber (DGNR): Das ist eine Größenordnung, die stimmt.

Herr Prof. Dr. Wilke (inspiring-health): 2 000 davon haben einen kodierten Vasospasmus.

Herr Prof. Dr. Weber (DGNR): Ja.

Herr Prof. Dr. Wilke (inspiring-health): Und auf der Basis muss man eben dann anfangen loszulegen und muss dann Berechnungen durchführen und sagen: Wie viele kann ich in welcher Zeit einschließen? Wie viele brauche ich, um welchen Unterschied darzulegen? Welches Design ist angelegt? Aber das ist ja, glaube ich, die Frage des Designs, RCT oder nicht, wurde heute ausreichend diskutiert.

Moderatorin: Jetzt habe ich vom GKV-SV noch eine Meldung. – GKV-SV, bitte.

GKV-SV: Danke! – Ich würde noch einmal ganz kurz zu den endovaskulären Verfahren etwas fragen. Das ist ja jetzt klar geworden, dass es da ein großes Behandlungsspektrum gibt. Und es ist, glaube ich, auch ziemlich deutlich, dass es wenig Evidenz gibt. Eingangs hat Herr Vajkoczy sogar gesagt, dass eine Studie gibt, die generell den Nutzen der endovaskulären Verfahren infrage stellen könnte.

Meine Frage wäre an Sie jetzt noch einmal, ob Sie noch einmal differenzieren können aus klinischer Sicht, für welche Verfahren, die man jetzt angenommen alle anwenden könnte, sowohl in der Intervention als auch in der Kontrollgruppe, es denn die beste Evidenz gibt. Also gibt es irgendwie eine Hierarchie, was die Evidenz angeht für die endovaskulären Verfahren? Oder kann man die alle als gleichrangig einstufen? Es wurden ja jetzt schon die Ballons genannt, die Medikamente. Das würde uns noch einmal interessieren.

Herr Prof. Dr. Weber (DGNR): Also aus meiner Sicht, wenn ich da spontan antworten darf, ist es so, dass wir so vorgehen, dass wir die potentiell am risikoärmste Methode zuerst einsetzen und schauen, ob wir damit erfolgreich sind. Das ist die i.v. Nimodipin-Gabe auf der Intensivstation. Manche machen das systematisch bei allen Patienten; manche machen das später im Verlauf der Erkrankung. Denn die nächste Eskalationsstufe, das was am unproblematischsten für den Patienten ist und am einfachsten durchzuführen ist, ist dann die intraarterielle Gabe von diesen Vasodilatoren. Und dann käme der nächste Schritt, das mit Ballon oder mit Stent.

Wirkliche Evidenz gibt es meines Erachtens zu keinem dieser Verfahren. Ich glaube, zu oral Nimodipin gibt es eine Studie, die mal gemacht worden ist, dass es neuroprotektiv ist. Aber das ist das einzige, was mir bekannt ist. – Ansgar, weißt du da mehr?

Herr Prof. Dr. Berlis (Uniklinikum Augsburg): Nein, weiß ich nicht. – Ich würde auch sehen, dass alle Methoden, die wir im endovaskulären Spektrum anwenden, wir gehen auch den Weg, dass wir zuerst natürlich versuchen, das medikamentös zu behandeln, was am wenigsten komplikativ ist in der Regel. Und eskalieren dann auch wieder was die endovaskuläre Behandlung anbetrifft.

Und je komplexer es wird und je höher die Komplikationsschwelle ist, das nimmt man eigentlich erst zum Schluss, wenn man wirklich das Gefühl hat, dass man nicht hier vorankommt. Das ist bei den meisten, denke ich, so üblich. Deshalb kann man nicht eine Hierarchie aufsetzen, sondern das ist einfach wirklich abhängig.

Wir reagieren zum Beispiel anders, wenn ein Patient in diesen markierten Territorien schon einen Schlaganfall hat. Sie wissen aber *[Anmerkung GS: Tonstörung]* die Chance, dass der Rest und auch eventuell mit wichtigen Strukturen beinhaltete Territorium öffnen kann, dann machen Sie beispielsweise auch vielleicht eher das riskantere Manöver als das medikamentöse. Also das sind einfach Entscheidungen, die man vor Ort individuell trifft. Deshalb kann man keine Hierarchie machen, weil es immer wirklich individuell entschieden wird.

Moderatorin: Wir haben hier gerade so starke Hintergrundgeräusche. Ich weiß nicht, ob Sie das auch hören. Ich habe gerade gehört, dass Herr Vajkoczy etwas sagen wollte. Richtig, Herr Vajkoczy?

Herr Prof. Dr. Vajkoczy (DGNC): Ich wollte nur sagen, dass das oral Nimodipin natürlich in der Prävention eingesetzt wird. Und dafür gibt es Daten. So weit ich weiß, gibt es für die Therapie des akuten etablierten Vasospasmus – also das Reversal des Vasospasmus – für keine der von uns erwähnten Methoden Daten, die etwas belegen würden, also endovaskulär meine ich. Da stimme ich völlig zu. Deswegen wäre es einfach die wissenschaftlich spannendste Frage, aber ich sehe schon die Problematik.

Moderatorin: Ich wollte da noch einmal fragen: Diese intraarterielle Injektion von Nimodipin, da haben wir uns ja noch immer gefragt, ob das nicht ein Off-Label-Use ist eines Arzneimittels in dieser Indikation. Können Sie dazu noch einmal etwas sagen?

Herr Prof. Dr. Dörfler (Uniklinik Erlangen): Ist ein Off-Label-Use. Ich glaube, mehr können wir alle nicht dazu sagen.

Moderatorin: Gibt es denn noch andere Wirkstoffe für die intraarterielle Injektion, die jetzt kein Off-Label-Use in dieser Indikation darstellen?

Herr Prof. Dr. Weber (DGNR): Sind alles Off-label. Das ist ja das Vertrackte an der Vasospasmus-Behandlung, dass keine wirklich greifbare Therapie, die in Studien belegt ist, außer was Herr Vajkoczy gerade sagte in der Prävention mit den oralen Nimodipin.

Herr Prof. Dr. Berlis (Uniklinikum Augsburg): Selbst für die intervenöse Gabe von Nimodipin, die auf vielen Intensivstationen vorgenommen wird, gibt es keine Evidenz. Die einzige Evidenz ist für orale Gabe von Nimodipin. Da fängt es dann schon an, wenn der Patient intubiert ist, über die Magensonde zu geben mit verschlechterter Aufnahme, Resorption. Also das ist alles wirklich sehr, sehr dünn. Das einzige, was jetzt wirklich mit Evidenz versehen wird, ist die abgeschlossenen Clazosentan-Studien. Da ist zum ersten Mal eigentlich wirklich jetzt auch eine Evidenz zu erwarten, also wenn man vor allem die japanischen Daten nimmt.

Deshalb: Es ist ein seltenes Erkrankungsbild, was wir immer nur dann behandeln, wenn es eben zur Eskalation kommt und dann nutzen wir eben nach Good clinical practice letztlich die Erfahrungen, die wir halt in den letzten 25 Jahren, 30 Jahren gesammelt haben, bei der Gabe von intraarteriell Nimodipin, was hier die meisten auch durchführen. Es gibt auch noch andere

Wirkstoffe, die eingesetzt werden. Es werden Nitrate eingesetzt; es gibt Calciumantagonisten, die manche einsetzen; Papaverin et cetera. Also es gibt verschiedene Wirkstoffe, die da auch noch mit eingesetzt werden. Also es gibt ein Portfolio, einen riesigen Blumenstrauß an Medikamenten. Und da gibt es auch keine klare Linie.

Moderatorin: DKG.

DKG: Da wir uns dem Ende der Anhörung neigen, oute ich mich einmal. Ich bin diese Anhörung reingegangen und dachte RCT ist nicht möglich. Dann habe ich zwischendurch gedacht: Ja, gut. Ich lass mich überzeugen. Es scheint doch irgendwie möglich zu sein. Momentan bin ich wieder an dem Punkt, es ist doch nicht möglich.

Ich habe einmal eine Frage an Sie: Wie dramatisch wäre es, wenn Sie den Stentretreiver nicht zur Verfügung hätten?

Moderatorin: Gute Frage. Wer möchte dazu etwas sagen?

Herr Prof. Dr. Dörfler (Uniklinik Erlangen): Ich fange vielleicht mal an. – Was heißt denn dramatisch?

Ich fange mal so an: Es ist einfach eine dramatisch Erkrankung. Da kann jetzt der Peter Vajkoczy oder Ansgar das Aneurysma noch so gut neurochirurgisch oder endovaskulär behandeln, letztendlich bekommt ein Teil dieser Patienten lebensbedrohliche Vasospasmen. Es sind im klinischen Alltag leider oft die jungen Patienten und die jungen Patientinnen so wie Sie. Und für so jemand macht es einen erheblichen Unterschied, ob das eine sichere Behandlungsmethode ist, die diesen Vasospasmus in dem Einzelfall dann irgendwie gut überbrückt und vielleicht beseitigt, und der Patient das überlebt ohne große Behinderung oder im Idealfall ohne Behinderung. Insofern ist es im Einzelfall sehr, sehr dramatisch.

Auch wenn wir das jetzt herunterrechnen: Zehn Prozent der Subarachnoidalblutungen bekommen diese gefährlichen Vasospasmen; zehn Prozent werden endovaskulär behandelt. Also da haben Sie im G-BA natürlich mit ganz anderen Zahlen bei anderen Erkrankungen zu tun, aber wenn Sie konkret nach dramatisch suchen, dann kennen wir das im Tagesgeschäft und auch die Neurochirurgen jede Woche.

Moderatorin: DKG und dann Herr Niesen.

DKG: Darf ich nur ganz kurz zur kleinen Rechtfertigung: Ich möchte da nicht missverstanden werden. Natürlich ist die Erkrankung dramatisch. Das wollte ich nicht in Abrede stellen. Mir ging es um den Stellenwert des Stentretreivers, weil er doch teilweise so ein bisschen auch relativiert worden ist. Aber ich habe verstanden, dass insgesamt auf dem Gebiet die Evidenz einfach schwach ist und das auch viel damit zu tun hat. Nur noch einmal zur Erläuterung dieser Thematik.

Herr Prof. Dr. Dörfler (Uniklinik Erlangen): Wir sind völlig beieinander. Nur wir sehen das in Einzelfällen leider noch nicht in einer superbreiten Datenbasis, deshalb kommen wir ja hier zusammen, dass das schon das Spektrum ganz entscheidend ergänzen kann und die Medizin und die Behandlung da nach vorne bringen kann.

Moderatorin: Jetzt habe ich mehrere Meldungen. Erst einmal von Herrn Niesen, dann von Herrn Berlis, dann von Herrn Heddier und dann von Frau Lelgemann. – Erst einmal Herr Niesen.

Herr PD Dr. Niesen (DGNI): Ich würde ganz gerne den letzten Satz von Herrn Dörfler aufgreifen. Das kann möglicherweise die Behandlung verändern. Das ist, glaube ich, der entscheidende Punkt.

Es ist ein dramatisches Erkrankungsbild. Es gibt viele verschiedene Ansätze. Also die interventionelle Behandlung ist ja nicht der einzige Ansatz, der im Moment versucht wird, irgendwie überprüft zu werden. Da gibt es durchaus noch andere Ansätze. Hier in Freiburg haben wir auch einen – das will ich hier gar nicht ausführen. Darum geht es nicht. Sondern es geht letztendlich darum, dass wir bei diesem dramatischen Erkrankungsbild immer noch Strohhalm greifen, um diese Patienten vor einem drohenden schweren Defizit zu bewahren. Und das ist eigentlich die Problematik.

Nichtsdestotrotz, wenn Sie die Frage stellen, wie dramatisch das wäre, wieder aus Sicht des konservativen Behandlers, der viele SAB-Patienten auf seiner Intensivstation hat: Es begrenzt das Portfolio natürlich des Interventionalisten. Aber noch einmal an dieser Stelle: Es gibt durchaus auch eine ganze Menge Interventionalisten, die das für die Vasospasmen-Behandlung zum aktuellen Zeitpunkt nicht im Portfolio haben. Deswegen muss man das ein Stückweit relativieren und sagen: Ganz so dramatisch kann es nicht sein, wenn es noch nicht überall etabliert ist.

Moderatorin: Herr Heddier.

Herr Prof. Dr. Berlis (Uniklinikum Augsburg): Letztlich kann ich mich Wolf Niesen anschließen.

Moderatorin: Herr Berlis, ich hatte erst Herrn Heddier. Danach sind Sie dran

Herr Prof. Dr. Berlis (Uniklinikum Augsburg): Ach so, Entschuldigung.

Herr Dr. Heddier (Klinikum Niederrhein): Ich glaube, vieles ist schon gesagt worden. Herr Berlis, ich äußere mich nach Ihnen, wenn es noch nötig ist.

Herr Prof. Dr. Berlis (Uniklinikum Augsburg): Dadurch, dass die noch nicht an allen Häusern angewandt werden, heißt noch lange nicht, dass sie dadurch nicht notwendig wären.

Aus meiner Sicht ist so: Wenn ich eine Indikation sehe und die ist medizinisch gerechtfertigt und ich sehe keine andere Möglichkeit und halte die Stentoplastie für sinnvoll, dann würde ich die auch in Zukunft durchführen.

Das Problem ist nur, dass wir in einem System leben, wo Geschäftsführer natürlich vorgeben, ob irgendwelche Systeme angeschafft werden können oder nicht. Das heißt, diejenigen, die das noch nicht machen, sind teilweise auch diejenigen, die das gar nicht in ihrem Portfolio aufnehmen dürfen, weil es eben aus finanziellen Gründen kein Reimbursement gibt.

Das heißt, wir haben hier noch ein anderes Problem, mit dem wir arbeiten müssen, dass wir nämlich auch nicht unbedingt an allen Häusern über alle Möglichkeiten verfügen. Das sollte nicht der Stand sein, dass wir aus reinen materiellen Gründen eben auch eine gute Methode nicht anwenden. Umso wichtiger ist es natürlich, dass wir das auch auswerten, dass wir wirklich auch nachweisen, dass es sinnvoll ist.

Also deshalb: Volle Unterstützung, dass diese Daten gesammelt werden, gesichtet werden und auch die Sinnhaftigkeit ausgewertet wird. Aber so, dass man eben auch diese Systeme anwenden kann und nicht so wie im Moment, keine Reimbursement und dann restriktive Einkauf in den Kliniken, dass das gar nicht angeschafft wird. Ganz viele Kliniken sind davon betroffen.

Moderatorin: Herr Heddier, jetzt sind Sie dran.

Herr Dr. Heddier (Klinikum Niederrhein): Das meiste wurde jetzt schon gesagt. – Auf die Frage, ob es dramatisch wäre, wenn man diesen Retriever nicht benutzt, muss ich ganz klar sagen: Ich weiß es nicht, weil mit Stellen, an denen ich diese Retriever klassischerweise einsetze, setze ich dort ein, weil ich das Gefühl habe, dass ich dort mit weniger

Komplikationsraten oder mit einem geringeren Risiko, sage ich mal, das Gefäß dilatieren kann. Nur ob ich dieses Gefäß an dieser Stelle - weit distal et cetera - überhaupt dilatieren muss, diese grundsätzliche Frage ist, glaube ich, auch noch nicht wirklich geklärt.

An den proximalen Stellen, glaube ich, hat man mit den Ballons ein gutes Werkzeug zur Verfügung. Und ob dieser Retriever notwendig ist, kann ich ehrlich gesagt, noch nicht abschätzen. Ich habe aber das Gefühl, dass bei peripheren Veränderungen das Risiko der Benutzung gering ist. Und wenn dann durch diese Studie im Grunde gezeigt wird, dass das einen gewissen Nutzen hat, dann bin ich dafür, dass man ihn einsetzt. Aber aktuell bin ich auf die Ergebnisse gespannt. Denn dafür ist der Evidenzgrad zu gering, dass ich halt nicht weiß, ob ich das in einem Jahr oder in zwei Jahren überhaupt noch einsetzen werde oder sollte.

Moderatorin: Wir müssen langsam zum Ende kommen. – Erst einmal Frau Lelgemann und dann habe ich noch Herrn Wilke.

Frau Dr. Lelgemann (UPM): Ich wollte mich schon einmal bedanken. – Und ich wollte zur DKG sagen, ich bin weiter optimistisch. Denn ich finde, wir haben doch jetzt eine gute Fragestellung herausgearbeitet, wenngleich wir die Frage, wie viel besser ist interventionell als konventionell, das ist ja nicht das, was wir hier beantworten können. Herr Heddier hat es ja eben gesagt: Er weiß es nicht so genau, ob es gut ist oder nicht. Das ist doch die optimale Voraussetzung eigentlich für genau unsere Studie. Also ich finde, wir sollten es mal probieren.

Vielen Dank auf jeden Fall meinerseits schon mal. Ich werde mich jetzt gleich verabschieden müssen. Und dann gucken wir mal, ob wir nicht doch eine gute Studie konzipiert bekommen. Aber ich will die Anhörung jetzt nicht abbrechen.

Moderatorin: Herr Wilke.

Herr Prof. Dr. Wilke (inspiring-health): Es ist jetzt auch schon von Herrn Berlis gesagt worden. Ich glaube, die Tatsache, dass es noch nicht überall angewendet wird, liegt auch darin begründet, dass es eben Devices, die auch eine Zweckbestimmung haben – wir haben vorhin über Off-label geredet –, noch gar nicht so lange gibt. Es gibt meines Wissens, wenn ich nicht ganz falsch informiert bin, auch nur zwei Devices, die eine Zweckbestimmung haben zur expliziten Vasospasmus-Behandlung. Und vorher waren es individuelle Heilversuche von verzweifelnden Neuroradiologen, die so einen Stentretreiver einsetzten, der ansonsten für Thrombektomie gedacht ist. Ich will mich auch Herrn Heddier anschließen: Deswegen sitzen wir ja hier. Wir wissen es eben noch nicht.

Auch Frau Lelgemann kann ich nur beipflichten: Wir haben eine gute Fragestellung erarbeitet, die sich in jeder Art von Untersuchung lohnt, ob das jetzt RCT sein muss oder nicht, das werden wir sicherlich noch auf der Strecke dann sehen. Das muss dann der G-BA letztlich entscheiden.

Moderatorin: Herr Berlis meldet gerade: Es sind vier Stentretreiver, Herr Berlis?

Herr Prof. Dr. Wilke (inspiring-health): Ich kenne zwei, aber egal. Vielleicht sind es auch mehr, die eine Zulassung haben. Aber lange Zeit hat keiner eine Zulassung. Das heißt, deswegen können diese Geräte auch noch nicht besonders verbreitet sein.

Moderatorin: Ich glaube, dass wir jetzt viele, viele neue Informationen von Ihnen bekommen haben, worüber wir auch sehr viel noch einmal nachdenken werden. Aber ich glaube, dass wir jetzt eine gute Vorstellung haben, in welche Richtung es gehen könnte.

In dem Sinne möchte ich mich auch von meiner Seite und auch von meinen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Geschäftsstelle noch einmal ganz herzlich bedanken, ich glaube auch im der Sinne der Gäste aus dem Unterausschuss Methodenbewertung, für die umfangreichen Informationen, die wir hier bekommen haben. Mal schauen, wie wir weitermachen.

Danke, dass Sie sich heute die Zeit genommen haben. Und wir schauen dann mal, wie wir weitermachen. Alles Gute Ihnen und noch einmal einen ganz großen Dank an Sie. – Auf Wiedersehen!

Schluss der Anhörung: 15:31 Uhr

Beschlussentwurf

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V: Stentretreiver zur Behandlung des Vasospasmus zerebraler Arterien nach Subarachnoidalblutung

Vom T. Monat JJJJ

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am T. Monat JJJJ die folgende Erprobungs-Richtlinie beschlossen.

I. Die Richtlinie wird wie folgt gefasst:

„Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Erprobung des Stentretreivers zur Behandlung des Vasospasmus zerebraler Arterien nach Subarachnoidalblutung (Erprobungs-Richtlinie Stentretreiver bei Vasospasmus)

§ 1 Zielsetzung

¹Um den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens des Stentretreivers zur Behandlung des Vasospasmus zerebraler Arterien nach Subarachnoidalblutung (SAB) durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 und 137c des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) in Verbindung mit den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. ²Die für die Beantwortung dieser Frage in ihrer Konkretisierung nach § 2 notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. ³Die Ausgestaltung des Studiendesigns ist – soweit nicht im Folgenden näher bestimmt – von der UWI auf der Basis des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse vorzunehmen und zu begründen. ⁴Bei der Erstellung des Studienprotokolls ist das Wirtschaftlichkeitsprinzip zu beachten.

§ 2 Fragestellung

Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB, bei denen eine systemische medikamentöse Therapie entweder eine unzureichende Wirkung aufweist oder kontraindiziert ist und bei denen eine mechanische Vasodilatation mittels Stentretreiver infrage kommt, die Behandlung mittels Stentretreiver, die in Ergänzung zur bestmöglichen Behandlung erfolgt, im Vergleich zur alleinigen bestmöglichen Behandlung zu patientenrelevanten Vorteilen führt.

§ 3 Population

¹In die Erprobungsstudie einzuschließen sind Patientinnen und Patienten mit symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB, bei denen eine systemische medikamentöse Therapie entweder eine unzureichende Wirksamkeit aufweist oder kontraindiziert ist und bei denen nach angiografischer Bildgebung eine mechanische Vasodilatation mittels eines Stentretreivers aufgrund von Lokalisation, anatomischen Gegebenheiten oder Durchmesser des betroffenen Gefäßes in mindestens einem Gefäß infrage kommt. ²Das zusätzliche Vorliegen eines Vasospasmus in einem anderen Gefäßsegment, der mit einem Ballonkatheter behandelbar ist, steht dem Einschluss in die Erprobungsstudie nicht entgegen. ³Die weiteren Ein- und Ausschlusskriterien (z. B. Alter, Komorbiditäten, Vorerkrankungen) sind so festzulegen, dass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Zielpopulation gemäß Satz 1 ermöglicht wird.

§ 4 Intervention und Vergleichsintervention

- (1) Die Prüfintervention ist die Angioplastie mittels Stentretreiver, die in Ergänzung zur bestmöglichen Behandlung erfolgt.
- (2) Die Vergleichsintervention ist die bestmögliche Behandlung ohne Angioplastie mittels Stentretreiver.
- (3)

DKG	GKV-SV
-	¹ Die bestmögliche Behandlung umfasst ausschließlich die systemische medikamentöse Therapie und den Einsatz einer Angioplastie mittels Ballonkatheter, sofern die jeweilige Indikation vorliegt. ² Eine Behandlung der Vasospasmen mittels intraarterieller Gabe von Vasodilatoren ist sowohl bei der Intervention als auch bei der Vergleichsintervention nicht zulässig.

§ 5 Endpunkte

- (1) ¹Der primäre Endpunkt ist der mRS-Score (modifizierte Ranking Skala) 90 Tage nach der Behandlung. ²Im Rahmen der Studienplanung ist zu prüfen, ob der mRS-Score besser als ordinale anstatt als dichotomisierte Variable analysiert werden kann.
- (2) ¹Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erfassen:
 - Gesamt- und zerebrovaskuläre Mortalität
 - Endpunkte zur Morbidität (zum Beispiel Schlaganfall)
 - Krankenhausverweildauer
 - gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - weitere UEs sowie SUEs.

²Die Operationalisierung der Endpunkte sowie die Erhebung und die Operationalisierung weiterer Endpunkte sind jeweils zu begründen.

- (3) Sofern vorhanden, sind für alle Endpunkte validierte Erhebungsinstrumente zu verwenden.

§ 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum

- (1) ¹Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zu konzipieren und durchzuführen. ²Die Studie soll multizentrisch durchgeführt werden. ³Im Rahmen der konkreten Studienplanung kann die Verwendung eines gruppensequenziellen oder adaptiven Studiendesigns in Betracht gezogen werden. ⁴Die konkrete Ausgestaltung des Studiendesigns ist entsprechend zu begründen.
- (2) Die patientenindividuelle (Nach-)Beobachtungszeit ist so zu bestimmen, dass die Gewinnung hinreichender Informationen zu Langzeiteffekten der Intervention sichergestellt ist, und soll mindestens

DKG	GKV-SV
6	3

Monate nach Intervention betragen.

- (3) ¹Die Personen, die die Endpunkte erheben und auswerten, sollen gegen die Intervention verblindet sein. ²Es ist zu prüfen, ob Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer gegen die Intervention verblindet werden können.
- (4) Der Zeitpunkt des Therapiebeginns der Prüf- und Vergleichsintervention nach Symptombeginn des Vasospasmus sowie die Art und Anzahl weiterer therapeutischer und diagnostischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollen dokumentiert werden.

§ 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung

Es ist in jedem Studienzentrum sicherzustellen, dass die Behandlung gemäß dem Studienprotokoll unter Berücksichtigung aller erforderlichen, anerkannten, nach ethischen und wissenschaftlichen Gesichtspunkten aufgestellten Regeln für die Durchführung von klinischen Studien erfolgt.

§ 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung

- (1) Im Auftrag an die UWI ist diese – unabhängig davon, ob die Erprobung durch den G-BA oder Hersteller oder Unternehmen durchgeführt wird – insbesondere zu verpflichten,
- a) ein Studienprotokoll zu erstellen und dieses sowie gegebenenfalls die Amendments unverzüglich nach Fertigstellung an den G-BA zur weitergehenden Information zu übersenden,
 - b) die Konformität des Studienprotokolls mit den Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie und bei Abweichungen gegenüber diesen Vorgaben eine Begründung bei Übersendung des Studienprotokolls darzulegen,

- c) die Studie in einem einschlägigen, von der World Health Organization akkreditierten Register klinischer Studien zu registrieren und den Eintrag regelmäßig zu aktualisieren und den G-BA hierüber zu informieren,
 - d) zur Durchführung der Erprobung nach den Anforderungen der Richtlinie und nach Maßgabe des Auftrags, einschließlich der datenschutzkonformen Erhebung, Speicherung und Nutzung der Daten und der Einholung von erforderlichen Genehmigungen,
 - e) Bericht zu erstatten an den G-BA bei Abweichungen von den Vorgaben in der Erprobungs-Richtlinie,
 - f) zur Auswahl der Leistungserbringer, Festsetzung und Auszahlung der angemessenen Aufwandsentschädigung an diese,
 - g) zur Auswertung der Studie,
 - h) unverzüglich nach Abschluss der Studie den Studienbericht, der entsprechend der International Council for Harmonisation (ICH)-E3-Richtlinie zu erstellen ist, zusammen mit dem statistischen Analyseplan an den G-BA zu übermitteln,
 - i) dem G-BA das Recht einzuräumen, ihm auf seine Kosten eine nachträgliche Datenauswertung zur Verfügung zu stellen und
 - j) dem G-BA das Recht zur Veröffentlichung zumindest der Synopse des Studienberichts sowie weitergehender für seine Entscheidung relevanter Informationen aus dem Studienbericht und aus den nachträglichen Datenauswertungen einzuräumen.
- (2) ¹Wird die Studie vom G-BA durchgeführt, ist die UWI in diesem Fall zu verpflichten, an den G-BA zu festgelegten Meilensteinen Bericht zu erstatten. ²Außerdem ist die UWI in Ergänzung der Verpflichtung nach Absatz 1 Buchstabe j) zu beauftragen, dass sie die Studienergebnisse spätestens 3 Monate nach Abnahme des Studienberichts durch den G-BA zur Veröffentlichung in einer Fachzeitschrift mit wissenschaftlichem Begutachtungsprozess einreicht und dem G-BA das Recht einräumt, im Anschluss an deren Veröffentlichung oder nach Ablauf eines Jahres nach Einreichung der Studienergebnisse den Studienbericht zu veröffentlichen. ³Die wissenschaftliche Institution arbeitet vertrauensvoll mit der mit dem Projektmanagement beauftragten Stelle zusammen und hat dieser die zur Ausübung ihrer Aufgabe erforderlichen Informationen und Unterlagen zur Verfügung zu stellen.
- (3) ¹Wird die Studie durch Medizinproduktehersteller oder Unternehmen durchgeführt, sind diese verpflichtet, die Anforderungen dieser Richtlinie an die Durchführung und Auswertung der Erprobung zu beachten. ²Um sicherzustellen, dass eine durchgeführte Studie den Anforderungen dieser Richtlinie entspricht und geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse des Nutzens der Methode zu gewinnen, haben die durchführenden Medizinproduktehersteller und Unternehmen dem G-BA das Studienkonzept zur Prüfung vorzulegen und zu erklären, dass der Vertrag mit der UWI den Anforderungen nach Absatz 1 entspricht und eine Einflussnahme durch den Sponsor auf das Ergebnis der Studie vertraglich ausgeschlossen ist. ³Bei positivem Ergebnis der Überprüfung bescheinigt der G-BA die Konformität des vorgelegten Studienkonzepts mit den Anforderungen dieser Richtlinie und dass damit die im

Rahmen der Erprobung erbrachten Leistungen von der GKV übernommen werden; andernfalls teilt er die bestehenden Defizite mit.“

II. Die Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V:
Stentretreiver zur Behandlung des Vasospasmus zerebraler
Arterien nach Subarachnoidalblutung

Vom TT.MM.JJJJ

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Hintergrund.....	2
2.2	Zu § 1 Zielsetzung.....	3
2.3	Zu § 2 Fragestellung.....	3
2.4	Zu § 3 Population.....	3
2.5	Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention.....	4
2.6	Zu § 5 Endpunkte.....	6
2.7	Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum.....	7
2.8	Zu § 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringer im Rahmen der Erprobung.....	8
2.9	Zu § 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung.....	8
2.10	Würdigung der Stellungnahmen.....	10
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	10
4.	Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Absatz 2 Satz 4 Verfo..	10
5.	Verfahrensablauf.....	11
6.	Fazit.....	12

1. Rechtsgrundlage

Stellt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in einer Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) fest, dass für die zu bewertende Methode weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist (§ 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V), entscheidet er innerhalb von sechs Monaten nach dem Beschluss nach § 137h Absatz 1 Nummer 3 SGB V über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V, um die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode zu gewinnen.

Der G-BA regelt in der Richtlinie nach § 137e Absatz 1 Satz 1 SGB V die in die Erprobung einbezogenen Indikationen und die sächlichen, personellen und sonstigen Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung. Er legt zudem Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung fest (§ 137e Absatz 2 Satz 1 und 2 SGB V).

Ist zu erwarten, dass in naher Zukunft Studien vorliegen werden, die geeignet sind, die notwendigen Erkenntnisse für eine abschließende Nutzenbewertung zu liefern, kann der G-BA gemäß 2. Kapitel § 37 Absatz 4 Satz 7 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung aussetzen. Für den Aussetzungsbeschluss gilt nach 2. Kapitel § 37 Absatz 4 Satz 8 VerfO das Stellungnahmerecht nach § 92 Absatz 7d SGB V.

2. Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Hintergrund

Der G-BA hat im Rahmen einer Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V mit Beschluss vom 21. April 2022 festgestellt, dass für die Methode Stentretreiver zur Behandlung des Vasospasmus zerebraler Arterien nach Subarachnoidalblutung (SAB) weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit der Methode als belegt anzusehen ist¹, und das Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V der vorgenannten Methode eingeleitet. Zuvor hatte sich der G-BA versichert, dass keine weiteren abgeschlossenen oder laufenden Studien vorlagen, die grundsätzlich geeignet wären, derzeit oder in naher Zukunft einen Nachweis des Nutzens dieser Methode zu liefern.

Im Rahmen der Beratungen zur Fragestellung, die die Erprobungsstudie beantworten soll und in die die Erkenntnisse aus dem Einschätzungsverfahren gemäß 2. Kapitel § 6 VerfO einzubeziehen waren, stellten sich dem G-BA Fragen u. a. bezüglich der derzeitigen Behandlungsoptionen für die gegenständliche Patientengruppe, der Indikationsstellung für die Behandlung mit einem Stentretreiver sowie in Bezug auf die Machbarkeit einer Erprobungsstudie im gegenständlichen Anwendungsgebiet.

DKG	GKV-SV
-	Diese Fragen stellten sich insbesondere, da nach aktuellem Kenntnisstand des G-BA keine hinreichend belastbare Evidenz hinsichtlich des Nutzens

¹ Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über das Bewertungsergebnis nach § 137h Absatz 1 Satz 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Stentretreiver zur Behandlung des Vasospasmus zerebraler Arterien nach Subarachnoidalblutung vom 21.04.2022 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2022. [Zugriff: 02.12.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/beschluesse/5393/>.

	endovaskulärer Verfahren für die gegenständliche Indikation existiert. Gemäß der aktuell verfügbaren – jedoch seit 2017 abgelaufenen – deutschen S1-Leitlinie zur SAB kann eine endovaskuläre Therapie vasospasmusbedingter ischämischer Defizite „erwogen und durchgeführt“ werden, mangels Evidenz aus kontrollierten Studien wird diese „aber nicht generell empfohlen“.
--	---

Vor diesem Hintergrund führte der G-BA am 8. September 2022 eine Sachverständigenanhörung durch (s. dazu Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation, dort Kapitel X).

2.2 Zu § 1 Zielsetzung

Die in Satz 1 formulierte Zielsetzung dieser Erprobungs-Richtlinie verdeutlicht, dass die entsprechend den Vorgaben dieser Erprobungs-Richtlinie zu konzipierende Erprobungsstudie geeignet sein muss, die in § 2 konkretisierte Fragestellung beantworten zu können. Damit wird dem G-BA eine Bewertung des Nutzens dieser Methode auf einem für eine spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlaubt.

Mit Satz 2 wird vorgeschrieben, dass eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) mit der Planung, Durchführung und Auswertung einer Studie beauftragt werden soll, die den Vorgaben dieser Erprobungs-Richtlinie entspricht.

Die UWI wird mit Satz 3 verpflichtet, aus Gründen der Objektivierbarkeit und Nachvollziehbarkeit sämtliche Festlegungen der Parameter des Studiendesigns nach wissenschaftlichen Kriterien zu treffen; damit wird sichergestellt, dass die Zielsetzung nach Satz 1 erreicht werden kann.

Das Wirtschaftlichkeitsprinzip ist gemäß Satz 4 bereits bei der Erstellung des Studienprotokolls zu beachten, da sich die späteren Studienkosten unmittelbar oder mittelbar aus den im Studienprotokoll spezifizierten Eckdaten und Parametern (z. B. der benötigten Patientenzahl, der Studiendauer, der Anzahl der Studienzentren, der Studienvisiten und der Qualitätssicherung) ergeben. Darüber hinaus ist gemäß 2. Kapitel § 25 Absatz 3 Spiegelstrich 3 VerfO neben der fachlichen Eignung sowie der Geeignetheit des Angebots der angebotene Preis der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung ein Kriterium für die Beauftragung der UWI.

2.3 Zu § 2 Fragestellung

Die hier definierte Fragestellung ergibt sich aus dem Ergebnis der Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V sowie aus den ersten Einschätzungen zur Erprobungs-Richtlinie und der Sachverständigenanhörung. Ziel der Erprobung ist es, den Einsatz der Angioplastie mittels Stentretreiver zusätzlich zur bestmöglichen Behandlung mit der alleinigen bestmöglichen Behandlung zu vergleichen.

Die Begründungen zu den einzelnen Komponenten der Fragestellung (Population, Intervention, Vergleichsintervention, Endpunkt) sind in den nachfolgenden Kapiteln abgebildet.

2.4 Zu § 3 Population

Zu Satz 1

Die Studienpopulation baut auf der in der Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 SGB V durch das Krankenhaus definierten Patientenpopulation auf. In dieser Erprobungs-Richtlinie werden Patientinnen und Patienten mit symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB adressiert, bei denen eine systemische medikamentöse Therapie nicht (ausreichend) wirksam oder kontraindiziert ist, sodass eine endovaskuläre Intervention erwogen wird. Der G-BA geht davon aus, dass der Stentretreiver dann Anwendung finden soll, wenn eine Indikation für eine mechanische Vasodilatation gestellt wurde und nach angiografischer Bildgebung der Einsatz eines Stentretreivers aufgrund von Lokalisation, anatomischen Gegebenheiten oder Durchmesser des betroffenen Gefäßes in mindestens einem Gefäß infrage kommt.

Zu Satz 2

Da das Erkrankungsbild oft zu mehreren Vasospasmen in verschiedenen Hirnarterien führen kann, kann in Ergänzung zur Behandlung mittels Stentretreiver auch eine Behandlung eines anderen betroffenen Gefäßsegments mit einem Ballonkatheter erfolgen.

Zu Satz 3

Bei der Studienplanung können weitere Ein- oder Ausschlusskriterien, wie z. B. Alter, Komorbiditäten und Vorerkrankungen, durch die UWI festgelegt werden. Dabei ist gemäß Satz 3 darauf zu achten, dass die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Zielpopulation gemäß Satz 1 nicht gefährdet wird.

2.5 Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention

Zu Absatz 1

Zu Satz 1

Für das für die Prüfintervention eingesetzte Medizinprodukt muss eine Verkehrsfähigkeit vorliegen und die Studienpopulation von der Zweckbestimmung umfasst sein. Die Intervention ist die Angioplastie mittels Stentretreiver, welche auf einer endovaskulären Akutbehandlung mittels intrakranieller, mechanischer Vasodilatation beruht. Sie erfolgt in Ergänzung zur bestmöglichen Behandlung.

DKG	GKV-SV
<p>Zur Ausgestaltung der bestmöglichen Behandlung im Vergleichs- und Prüfarm erfolgt keine konkrete Vorgabe. Neben interventionellen Behandlungsmöglichkeiten (Bsp. Ballonkatheter) kommen hier auch medikamentöse Verfahren infrage. Zudem kann es Situationen geben, bspw. bei Bestehen von Kontraindikationen, in denen dem Patienten oder der Patientin keine der Therapiealternativen angeboten werden kann. Auch dies kann als bestmögliche Behandlung definiert werden. Im Studienprotokoll ist a priori begründet festzulegen, welche Therapieformen als bestmögliche</p>	<p>-</p>

Behandlung innerhalb der Studie infrage kommen.	
---	--

Zu Absatz 2

Die Vergleichsintervention ist die bestmögliche Behandlung wie in

DKG	GKV-SV
der Begründung zu Absatz 1 beschrieben.	Absatz 3 definiert.

Die Angioplastie mittels Stentretreiver darf im Rahmen der bestmöglichen Behandlung nicht zur Anwendung kommen.

Zu Absatz 3

DKG	GKV-SV
-	<p>Zu Satz 1</p> <p>Die Ausgestaltung der bestmöglichen Behandlung erfolgt individuell ausgerichtet an der jeweiligen klinischen Situation und umfasst ausschließlich, sofern indiziert, systemisch medikamentöse Therapieansätze (z. B. die intravenöse Gabe von Vasodilatoren, induzierte Hypertension) sowie, sofern indiziert, als endovaskulär mechanischen Therapieansatz den Einsatz einer Angioplastie mittels Ballonkatheter. Entsprechend können im Rahmen der bestmöglichen Behandlung beide Therapieansätze sowohl allein als auch kombiniert angewendet werden. Es kann sich auch die Situation ergeben, dass keiner der beiden Therapieansätze zur Anwendung kommen kann. Die Angioplastie mittels Ballonkatheter soll nur zur Behandlung von Vasospasmen, die nicht ausschließlich mit der Angioplastie mittels Stentretreiver behandelbar sind, eingesetzt werden.</p> <p>Zu Satz 2</p> <p>Die intraarterielle Gabe von Vasodilatoren zur Behandlung eines Vasospasmus stellt eine zulassungsüberschreitende Anwendung dar. Sie ist deshalb, aber insbesondere aus studien-spezifischen Erwägungen heraus, sowohl bei der Intervention als auch bei der Vergleichsintervention nicht zulässig, da von einer effektmodifizierenden Auswirkung bei Anwendung dieses Therapieansatzes auf das</p>

	<p>Studienergebnis ausgegangen wird. So hat sich auch im Rahmen der vom G-BA durchgeführten Sachverständigenanhörung zur Erprobung der gegenständlichen Methode gezeigt, dass die intraarterielle Gabe von Vasodilatoren bei Vasospasmen in den Behandlungszentren keinen einheitlichen Regeln folgt, unter anderem hinsichtlich Behandlungszeitpunkt und Behandlungsort.</p> <p>Bei einer frei wählbaren Anwendung der intraarteriellen Vasodilatation wäre es daher insbesondere bei Zentren, welche die intraarterielle Gabe von Vasodilatoren anstelle einer mechanischen Vasodilatation anwenden, zu erwarten, dass sie bei den Patientinnen und Patienten in der Kontrollgruppe regelhaft diesen therapeutischen Ansatz zur Anwendung brächten, um den fehlenden Einsatz der Angioplastie mittels Stentretreiver auszugleichen.</p>
--	---

2.6 Zu § 5 Endpunkte

Zu Absatz 1

Der primäre Endpunkt ist der mRS-Score (modifizierte Ranking Skala) 90 Tage nach der Behandlung. Die mRS ist ein im Indikationsgebiet der gegenständlichen Methode etabliertes Instrument bzw. Maß zur Beurteilung des neurologischen Zustands.² Wenn der mRS-Score als ordinale Variable analysiert werden kann, könnte dies zu einer Reduktion der notwendigen Fallzahl führen und sollte daher vorzugsweise verwendet werden.

Zu Absatz 2

Die gewählten sekundären Endpunkte ergänzen den primären Endpunkt durch weitere patientenrelevante Endpunkte und dienen zur weiteren Beurteilung möglicher Effekte. Die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte wie auch die Festlegung zusätzlicher Endpunkte obliegt der UWI, die diese jeweils zu begründen hat.

Zu Absatz 3

Grundsätzlich sind, wo immer möglich, validierte Instrumente zur Erhebung der Endpunkte einzusetzen. Von besonderer Bedeutung ist dies bei subjektiven Endpunkten, d. h. solchen, die auf Befragung von Studienteilnehmenden, an der Behandlung beteiligten Personen oder Dritten beruhen.

² van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. Stroke. 1988 May;19(5):604-7.

2.7 Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum

Zu Absatz 1

In Satz 1 ist geregelt, dass die Erprobungsstudie als eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zu konzipieren und durchzuführen ist, da jedenfalls dieser Studientyp ein ausreichend sicheres Erkenntnisniveau für eine spätere Methodenbewertung bietet. In Satz 2 wird festgelegt, dass die Studie multizentrisch durchgeführt werden soll. Die Aussagekraft multizentrischer Studien ist im Allgemeinen höher als bei monozentrischen Studien. Das liegt vornehmlich daran, dass der Einfluss lokaler Besonderheiten auf das Ergebnis reduziert wird. Zudem können schneller höhere Patientenzahlen rekrutiert werden. Weitere Konkretisierungen des Designs sollen von der UWI vorgenommen werden.

Aufgrund der relativ hohen Fallzahl und der unsicheren Datenlage bezüglich der zu erwartenden Effektstärke kann die Verwendung eines gruppensequenziellen oder adaptiven Studiendesigns in Betracht gezogen werden. Die Gründe für das gewählte Vorgehen sowie die dabei zugrunde gelegten Annahmen bzgl. Effektgröße, Ereigniszahlen, resultierender Fallzahl und Studiendauer sind ausreichend zu begründen und nach Möglichkeit mit Literatur zu belegen. Insbesondere können Interimsanalysen vorgesehen werden, die dazu dienen, dass die Studie im Falle großer Gruppenunterschiede in Bezug auf Wirksamkeit und Schädlichkeit der gegenständlichen Intervention frühzeitig abgebrochen werden kann.

Aufgrund der eingereichten Unterlagen und Begründungen wird entschieden, welches Studiendesign das geeignetste ist.

Zu Absatz 2

Dieser Absatz regelt, dass eine ausreichend lange patientenindividuelle (Nach-)Beobachtungszeit für die Studie eingeplant werden soll, um hinreichende Informationen zu den Langzeiteffekten der Intervention zu erhalten. Nach Einschätzung des G-BA ist dies jedenfalls nicht bei einer patientenindividuellen (Nach-)Beobachtungszeit von weniger als

DKG	GKV-SV
6	3

Monaten gewährleistet.

Zu Absatz 3

Die Studie ist mit angemessenen Maßnahmen zur Verblindung zu konzipieren und durchzuführen. Auch wenn eine Verblindung des die Intervention durchführenden medizinischen Fachpersonals (aufgrund der Art der Prüfintervention) nicht möglich ist, sollen Personen, die die Endpunkte erheben, nicht über die Gruppenzugehörigkeit informiert sein. Auch bei denjenigen Personen, die die Endpunkte auswerten, soll eine vollständige Verblindung gewährleistet werden, um mögliche Verzerrungen des Studienergebnisses, die aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit entstehen können, zu vermeiden. Es ist zudem zu prüfen, ob eine Verblindung der Studienteilnehmenden gegen die Intervention möglich ist. Die Verblindung soll bis zum Ende der Studie aufrechterhalten werden.

Zu Absatz 4

Um eine mögliche Verzerrung bzw. das Ausmaß der Verzerrung auf den Effekt in beiden Gruppen abschätzen zu können, sollen der Zeitpunkt des Therapiebeginns der Prüf- und Vergleichsintervention nach Symptombeginn des Vasospasmus sowie die Art und Anzahl

weiterer therapeutischer und diagnostischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte dokumentiert werden.

2.8 Zu § 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringer im Rahmen der Erprobung

Bei der Durchführung von Erprobungsstudien des G-BA mit Medizinprodukten soll die Gute Klinische Praxis gemäß ISO 14155 (Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen – Gute Klinische Praxis) angewendet werden.

Die Gute Klinische Praxis ist ein internationaler ethischer und wissenschaftlicher Standard für Planung, Durchführung, Dokumentation und Berichterstattung von klinischen Studien am Menschen. Die Einhaltung dieses Standards schafft öffentliches Vertrauen, dass die Rechte, die Sicherheit und das Wohl der Prüfungsteilnehmenden gemäß der Deklaration von Helsinki geschützt werden und die bei der klinischen Studie erhobenen Daten glaubhaft sind.

2.9 Zu § 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung

Zu Absatz 1

Absatz 1 beschreibt die notwendigen Inhalte des Auftrags an die UWI. Die in Absatz 1 aufgeführten Auftragsinhalte gelten sowohl für die durch Hersteller oder Unternehmen als auch durch den G-BA beauftragte wissenschaftliche Begleitung und Auswertung der Erprobung. Nur bei Vorliegen eines den Anforderungen dieses Absatzes genügenden Vertrages mit der UWI ist die Erprobung als konform mit der Erprobungs-Richtlinie anzusehen und kann damit als Erprobung im Sinne des § 137e SGB V gewertet und im Leistungsanteil von der GKV finanziert werden.

Nach Buchstabe a) soll die Übersendung des Studienprotokolls und der Amendements die rasche Abklärung von Zweifelsfragen ermöglichen; eine Gesamtprüfung auf Konformität des Studienprotokolls mit den Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie wird vom G-BA nicht von Amts wegen vorgenommen.

In Buchstabe b) wird die UWI verpflichtet, die Konformität des Studienprotokolls mit den Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie gegenüber dem G-BA zur weitergehenden Information mit Übersendung des Studienprotokolls darzulegen. Zeitgleich hat die wissenschaftliche Institution Abweichungen von den Vorgaben zu begründen. Dies eröffnet nicht die Möglichkeit, von der Erprobungs-Richtlinie abzuweichen.

Nach Buchstabe c) ist die Studie in einem einschlägigen, von der World Health Organization (WHO) akkreditierten Register klinischer Studien zu registrieren und der Eintrag regelmäßig zu aktualisieren. Der G-BA ist hierüber zu informieren. Zu den akkreditierten Registern zählen derzeit insbesondere das Deutsche Register Klinischer Studien (DRKS) und das [ClinicalTrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov); eine vollständige Übersicht findet sich auf der Homepage der WHO (<https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/network/data-providers>). Durch die Registrierung wird der weltweite Überblick über laufende Studien unterstützt, der für die Transparenz der Studiendurchführung und auch für den G-BA insbesondere bei Methodenbewertungen wichtig ist.

Nach Buchstabe e) ist vorgesehen, dass Abweichungen von den Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie im Laufe der Erprobung durch die UWI dem G-BA mitzuteilen sind.

Nach den Buchstaben f) und g) ist die UWI verpflichtet, die Leistungserbringer auszuwählen, die angemessene Aufwandsentschädigung festzusetzen und an diese auszuzahlen sowie die Studie auszuwerten.

Nach Buchstabe h) ist nach Abschluss der Studie der Studienbericht zusammen mit dem statistischen Analyseplan an den G-BA ohne schuldhaftes Zögern zu übermitteln. Es wird zwingend vorgegeben, dass dieser entsprechend der International Council for Harmonisation (ICH)-E3-Richtlinie zu erstellen ist.

Gemäß Buchstabe i) ist dem G-BA die Möglichkeit einzuräumen, auf eigene Kosten Datenauswertungen bei der UWI durchführen zu lassen. Die Datenhoheit verbleibt bei den durch Unternehmen und Hersteller durchgeführten Erprobungen grundsätzlich bei diesen Sponsoren. Da jedoch gesichert sein muss, dass die Bewertung der Studie durch den G-BA dadurch nicht beeinträchtigt wird, muss er die durch den Studienbericht nicht eindeutig beantworteten relevanten Fragen aufklären können.

Synopse im Sinne des Buchstaben j) meint eine der ICH-E3-Leitlinie Annex I entsprechende Übersicht zu den wesentlichen Eckdaten und Ergebnissen der Studie. Durch die in Buchstabe j) vorgesehene Regelung sichert der G-BA die Verwertbarkeit der Erprobungsstudie, weil die Qualität der Studie sowie Einzelfragen unter Umständen nur mit den angeforderten Daten oder deren spezifischer Auswertung geprüft werden können. Der G-BA geht davon aus, dass die Studienergebnisse zeitnah nach der Übermittlung des Studienberichts an den G-BA zur Veröffentlichung in einer referenzierten Fachzeitschrift eingereicht werden.

Zu Absatz 2

Absatz 2 legt erweiterte Verpflichtungen für die UWI fest, die gelten, wenn die Beauftragung der UWI durch den G-BA erfolgt:

Die UWI hat über die vereinbarten Meilensteine dem G-BA gegenüber Bericht zu erstatten. Über Absatz 1 Buchstabe j) hinausgehend, hat der G-BA im Auftrag mit der UWI festzulegen, dass diese die Studienergebnisse spätestens 3 Monate nach Abnahme des Studienberichts zur Veröffentlichung in einer Fachzeitschrift mit wissenschaftlichem Begutachtungsprozess einreicht. Sie hat dem G-BA im Anschluss an deren Veröffentlichung oder nach Ablauf eines Jahres nach Einreichung der Studienergebnisse das Recht zur Veröffentlichung des Studienberichts einzuräumen. Satz 3 legt fest, dass die wissenschaftliche Institution vertrauensvoll mit der mit dem Projektmanagement beauftragten Stelle zusammenzuarbeiten und dieser die zur Ausübung ihrer Aufgabe erforderlichen Informationen und Unterlagen zur Verfügung zu stellen hat. Die Verpflichtung ist ebenso im Vertrag mit der UWI zu regeln.

Zu Absatz 3

Absatz 3 stellt klar, dass die beteiligten Hersteller und Unternehmen sämtliche Anforderungen der Erprobungs-Richtlinie zu beachten haben, damit ihre Studie als Erprobung im Sinne des § 137e SGB V gewertet und im Leistungsanteil von der GKV finanziert wird.

Die Regelungen sehen vor, dass Medizinproduktehersteller und Unternehmen gehalten sind, in Abstimmung mit dem G-BA sicherzustellen, dass die Vorgaben nach § 137e Absatz 2 Satz 2 SGB V beachtet werden. Dem G-BA ist daher nach Absatz 3 Satz 2 das Studienkonzept und eine Erklärung, dass der Vertrag mit der UWI den Anforderungen nach Absatz 1 entspricht und eine Einflussnahme durch den Sponsor auf das Ergebnis der Studie vertraglich ausgeschlossen ist, vor Beauftragung einer UWI in deutscher Sprache vorzulegen. Damit erfolgt nicht erst nach Studienabschluss eine Prüfung der Konformität von Inhalt der Erprobungs-Richtlinie und Studiendurchführung und die Finanzierung im Leistungsanteil von der GKV wird bestätigt. Der G-BA bescheinigt nach positivem Prüfergebnis die Konformität. Weisen die vorgelegten Unterlagen hingegen noch Defizite auf, weil die Studie ausweislich der vorgelegten Unterlagen

den Anforderungen der Richtlinie nach § 137e Absatz 1 Satz 1 SGB V nicht entspricht oder nicht geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse des Nutzens der Methode zu gewinnen, wird dies dem vorliegenden Unternehmen oder Hersteller mitgeteilt, das beziehungsweise der daraufhin die verbesserten Unterlagen erneut zur Prüfung einreichen kann.

2.10 Würdigung der Stellungnahmen

Wird nach dem Stellungnahmeverfahren ergänzt.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Absatz 2 Satz 4 VerFO

Die Kostenschätzung wurde beispielhaft auf Basis eines nicht-gruppensequenziellen oder adaptiven Studiendesigns vorgenommen.

Für die Fallzahl sind die Größe des nachzuweisenden Effekts sowie die erwarteten Ereignisraten in der Interventions- und Kontrollgruppe maßgeblich. Es liegen dazu jedoch keine belastbaren Studiendaten vor, so dass im Folgenden verschiedene Szenarien für eine orientierenden Schätzung der benötigten Fallzahl aufgestellt werden.

Die Größe des nachzuweisenden Effekts hängt maßgeblich von der Operationalisierung des primären Endpunkts (hier beispielhaft: Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem mRS-Score von 0 bis 2 90 Tage nach der Behandlung) ab.

Das erste Szenario erfolgt auf Grundlage der Angaben zur Effektstärke in der Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 SGB V:

Unter Annahme eines Odds Ratios (OR) von 1,5 (60 % der Patientinnen und Patienten in der Interventionsgruppe erreichen 90 Tage nach der Intervention einen mRS-Score von 0 bis 2, 50 % in der Kontrollgruppe) und unter Zugrundelegung eines konventionellen Signifikanzniveaus von $\alpha = 5\%$ sowie einer Power von $[1-\beta] = 80\%$ ergibt sich als grobe Approximation eine Fallzahl in der Kategorie einer Studie von etwa 800 Patientinnen und Patienten. Die Power wurde aufgrund der erwartbar schwierigen Rekrutierung niedriger als die üblichen 90 % gewählt.

Da Unsicherheit darüber besteht, ob eine Studie mit einer Fallzahl von 800 Personen in Deutschland machbar sei, wurden die beiden folgenden Szenarien erstellt, die darstellen, wie sich die Verminderung der Fallzahl auch auf die Höhe des Effektes auswirkt.

Denkbar wäre demnach eine Studiengröße von rund 200 (Szenario 2) oder rund 500 Personen (Szenario 3). Damit wäre es möglich (bei Zugrundelegung eines Signifikanzniveaus von 5 % bei 2-seitiger Testung, einer Power von 80 % sowie eines Basisrisikos von 20 %), einen statistisch signifikanten Vorteil zu zeigen, wenn der wahre Effekt eine Größe von OR = 2,3 (Szenario 2: 70 % der Patientinnen und Patienten in der Interventionsgruppe erreichen 90 Tage nach der Intervention einen mRS-Score von 0 bis 2, 50 % in der Kontrollgruppe) bzw. von OR = 1,7 (Szenario 3: 63 % der Patientinnen und Patienten in der Interventionsgruppe erreichen 90 Tage nach der Intervention einen mRS-Score von 0 bis 2, 50 % in der Kontrollgruppe) besäße.

Eine konkrete Fallzahlkalkulation und resultierende Kostenschätzung kann erst im Rahmen der genauen Studienplanung durch die UWI erfolgen.

Im Ergebnis von Informationen der Koordinierungszentren für Klinische Studien, dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen sowie dem DLR Projektträger (Projektmanagement für Erprobungen des G-BA) schätzt der G-BA die Kosten pro Teilnehmenden auf Basis der Studiengröße und des studienbezogenen Mehraufwands (s. nachstehende Tabelle).

Studiengröße (n)	studienbezogener Mehraufwand		
	gering	normal	hoch
klein (< 100)	8.000 €	10.000 €	12.000 €
mittel (100 bis < 500)	4.000 €	5.500 €	7.000 €
groß (≥ 500)	2.000 €	3.000 €	4.000 €

Entsprechend der o. g. beispielhaften Fallzahlschätzung handelt es sich bei Szenario 1 und 3 um eine große Studie (n > 500) und bei Szenario 2 um eine mittlere Studie (100 bis < 500). Der studienbezogene Mehraufwand wird bei allen Szenarien als normal (hier etwa 3.000 € bzw. 5.500 € je Studienteilnehmenden) eingeschätzt. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 1,1 Millionen € (Szenario 2), 1,5 Millionen € (Szenario 3) und 2,4 Millionen € (Szenario 1) berechnen.

Die Zahlen zur Kostenschätzung haben orientierenden Charakter und sind nicht als Grundlage für vertragliche Kostenvereinbarungen geeignet.

5. Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand/ Verfahrensschritt
01.11.2021		Eingang der Informationsübermittlung
20.01.2022	Plenum	Beschlussfassung über die Durchführung der Bewertung nach § 137h SGB V
21.04.2022	Plenum	Beschluss über das Bewertungsergebnis und Einleitung des Beratungsverfahrens über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e Absatz 1 SGB V sowie des Einschätzungsverfahrens nach 2. Kapitel § 6 Verfo
28.04.2022		Ankündigung des Beratungsverfahrens im Bundesanzeiger zur strukturierten Einholung von ersten Einschätzungen sowie zur Ermittlung weiterer betroffener Medizinproduktehersteller
08.09.2022		Durchführung einer Sachverständigenanhörung
22.09.2022	UA MB	Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
TT.MM.JJJJ	UA MB	Mündliche Anhörung
TT.MM.JJJJ	UA MB	Würdigung der Stellungnahmen und abschließende Beratung der Beschlussempfehlung
TT.MM.JJJJ	Plenum	Abschließende Beratung und Beschlussfassung

6. Fazit

Der G-BA beschließt die Richtlinie zur Erprobung des Stentretreivers zur Behandlung des Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB.

Berlin, den TT.MM.JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



Bundesärztekammer
Arbeitsgemeinschaft der deutschen Ärztekammern

Berlin, 23.02.2023

Bundesärztekammer
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin
www.baek.de

Dezernat 3
Qualitätsmanagement,
Qualitätssicherung und
Patientensicherheit

Fon +49 30 400 456-430
Fax +49 30 400 456-455
E-Mail dezernat3@baek.de

Diktatzeichen: Zo/Wd/Gr
Aktenzeichen: 872.010

Bundesärztekammer | Postfach 12 08 64 | 10598 Berlin

per E-Mail

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung und
veranlasste Leistungen
Frau Dr. Stefanie Herda
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

Stellungnahme der Bundesärztekammer gem. § 91 Abs. 5 SGB V zur Richtlinie zur Erprobung: Stentretreiver zur Behandlung des Vasospasmus zerebraler Arterien nach Subarachnoidalblutung

Ihr Schreiben vom 26.01.2023

Sehr geehrte Frau Dr. Herda,

vielen Dank für Ihr Schreiben vom 26.01.2023, in welchem der Bundesärztekammer Gelegenheit zur Stellungnahme gem. § 91 Abs. 5 SGB V zum Thema „Stentretreiver zur Behandlung des Vasospasmus zerebraler Arterien nach Subarachnoidalblutung“ (Erp-RL) gegeben wird.

Die Bundesärztekammer wird in dieser Angelegenheit von ihrem Stellungnahmerecht keinen Gebrauch machen.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. rer. nat. Ulrich Zorn, MPH
Leiter Dezernat 3



Geschäftsstelle der
Bundesärztekammer
in Berlin



Stellungnahme zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Stentretreiver zur Behandlung des Vasospasmus zerebraler Arterien nach Subarachnoidalblutung

Universitätsklinikum der LMU – Standort Großhadern
Institut für interventionelle und diagnostische Neuroradiologie
Marchioninistraße 15
81377 München

23. Februar 2023

Zu § 1 Zielsetzung

Stellungnahme / Änderungsvorschlag

Begründung

Stellungnahme

Wir stimmen der Zielsetzung zu. Allerdings ist der Titel des Verfahrens irreführend: Stentretreiver sind Werkzeuge, um Thromben aus Gefäßen zu bergen. In der Behandlung von Vasospasmen sollte ein dedizierter Vasospasmusstent Verwendung finden. Der OPS nennt die Methode: *Temporäre Stent-Angioplastie bei zerebrovaskulären Vasospasmen*.

Änderungsvorschlag

Wir schlagen vor, die Erprobungsrichtlinie im Titel anzupassen: *Temporäre Stent-Angioplastie bei zerebrovaskulären Vasospasmen nach Subarachnoidalblutung*.

Hinweis:

In dieser Stellungnahme wird der Begriff „Vasospasmusstent“ verwendet, weil er die Methode am treffendsten beschreibt.

Stentretreiver sind derzeit nicht zugelassen für die Therapie von Vasospasmen nach Subarachnoidalblutung (SAB).

Derzeit gibt es nur zwei Stents, die in der Zweckbestimmung die Anwendung bei zerebralen Vasospasmen haben.

Deshalb erscheint der Begriff aus dem OPS oder die Kurzform „Vasospasmusstent“ am besten geeignet.

Zu § 2 Fragestellung und Studientyp	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Wir unterstützen die Fragestellung dem Grunde nach. Es wird jedoch zu diskutieren sein, was als „bestmögliche Behandlung“ definiert wird.	Die Begriffswahl deutet unseres Erachtens bereits darauf hin, dass hier ein gewisses Spektrum an Therapiemaßnahmen umfasst wird. Es ist allerdings (siehe dazu auch unserer Ausführungen zu §4) darauf zu achten, dass zentrumsbezogene, häufige Maßnahmen mit umfasst, bzw. erlaubt sind, auch wenn diese nicht nach AMG oder MPG für die Anwendung zugelassen sind.

Zu § 3 Population	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p><i>Stellungnahme</i> Die Definition der Population ist zunächst einmal korrekt formuliert worden, da der Nutzen des Vasospasmus-Stents untersucht werden soll und dies schlichtweg nur bei Patienten möglich ist, bei denen diese Methode prinzipiell durchführbar ist.</p> <p>Allerdings geben wir zu bedenken, dass die gegenständliche Frage des Einschlusses in die Erprobung erst nach Gefäßdarstellung, sprich in der Angiographie beantwortet werden kann. Dort ist jedoch eine aktive Zustimmung des Patienten in aller Regel nicht möglich.</p> <p><i>Änderungsvorschlag</i> Wir schlagen daher vor, ein Verfahren zum Einschluss und zur Selektion der Population zu wählen, das zeitlich bereits vor Transport des Patienten in die Angiographie angesiedelt wird. Stellt sich dort heraus, dass die Symptomatik des Patienten nicht auf Spasmen größerer Gefäßsegmente beruht und somit also ein Stent-basiertes Behandlungsverfahren unnötig oder technisch unmöglich erscheint, fallen diese Patienten als so genannte</p>	<p>Erst anhand der Gefäßdarstellung z.B. durch Angiographie und somit notwendiger Weise nach einem Transport kann tatsächlich festgestellt werden, ob ein Patient durch ein mechanisches angiografisches Verfahren behandelbare segmentale Spasmen aufweist und somit prinzipiell für eine Vasospasmus-Stent-PTA in Frage kommt.</p> <p>Allerdings sind diese Patienten in aller Regel nicht geschäftsfähig. Deshalb schlagen wir vor, Patienten mit einer SAB zum frühestmöglichen Zeitpunkt bereits in eine Behandlungsgruppe zu randomisieren. Dies erlaubt bei einigen Patienten die selbstständige Einwilligung in die Studienteilnahme, bei anderen können Angehörige ggf. auch nach Einrichtung einer Betreuung einwilligen. Details zur Vorgehensweise sollten auf jeden Fall zwischen uWI und zuständiger Ethikkommission geklärt werden.</p> <p>Die so randomisierten Patienten werden bei neu aufgetretenen Defiziten gescreent und bei Verdacht auf Vasospasmus (ermittelt über transcраниellen Doppler – TCD) in die Angiografie gebracht.</p>

Zu § 3 Population	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>„Screening failures“ aus der Population heraus. Diese Patienten kommen auch nicht für ein ballonbasiertes Verfahren in Betracht.</p> <p>Adäquater Umgang mit Patienten, die aufgrund der Entscheidung der Behandler nicht in die Angiographie gebracht werden. Auch dies wird von einigen Experten durchaus als „bestmögliche Behandlung“ angesehen. Es wird argumentiert, dass bereits der Transport der Patienten belastend und somit potentiell schädlich sei.</p>	<p>Als „Screening failures“ zählen dann Patienten, die keinen Verdacht auf oder angiografisch keinen Vasospasmus haben oder ausschließlich M2- M3-Vasospasmen (periphere Spasmen), die mit Katheter basierten mechanischen Verfahren nicht erreicht werden können.</p> <p>Bei geeigneten Patienten erfolgen dann die jeweiligen Interventionen mit bestmöglicher Behandlung (mit oder ohne Anwendung eines Vasospasmus-Stents).</p> <p>Wie mit randomisierten Patienten umgegangen wird, deren bestmögliche Behandlung darin besteht, dass sie nicht in die Angiographie gebracht werden und die Eingangsfrage „Eignung für Vasospasmus-Stent“ nie beantwortet wird, muss ebenfalls geklärt werden. Nachdem der Verzicht auf die Angiographie und eine stattdessen rein konservative Therapie mitunter auch als eine „bestmögliche Behandlung“ angesehen wird, muss im Rahmen der konkreten Studienplanung darauf eine Antwort gefunden werden. Da wie bereits ausgeführt früh randomisiert werden sollte, ist in Zentren in denen der Verzicht auf eine Angiographie Teil einer praktizierten „bestmöglichen Behandlung“ ist, ggf. 2-stufig randomisieren:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Angiografie ja / nein (falls TCD den Verdacht auf Vasospasmus ergibt) und wenn JA, dann... 2) Bestmögliche Behandlung MIT Stent, bestmögliche Behandlung OHNE Stent <p>Somit ergäben sich folgende Gruppen:</p> <p>- bestmögliche aber rein konservative Behandlung ohne Angiografie und also OHNE Vasospasmus-Stent oder Ballon → hier bleibt die Frage offen, ob die Patienten für einen Vasospasmusstent geeignet gewesen wären.</p>

Zu § 3 Population	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
	<p>Dies sollte im Rahmen der Studienplanung geklärt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> - bestmögliche Behandlung mit Angiografie (inklusive zentrumseigener Standardbehandlung) UND Vasospasmus-Stent - bestmögliche Behandlung mit Angiografie (inklusive zentrumseigener Standardbehandlung) OHNE Vasospasmusstent <p>Über diese Vorschläge hinaus weisen wir darauf hin, dass wir prinzipiell große Zweifel (aus Gründen der Praktikabilität) haben, dass eine RCT in dieser Patientengruppe wirklich sinnvoll ist. Wir haben dies in der Anhörung bereits zum Ausdruck gebracht und ergänzen weitere Aspekte im Abschnitt „zu §6 Studientyp und Beobachtungszeitraum“.</p>

Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p><i>Stellungnahme</i></p> <p>In Punkt 3 des Beschlussentwurfs fordert die GKV-SV, die intraarterielle Gabe von Vasodilatoren auszuschließen. Begründet wird dies (siehe TrG) damit, dass dies eine zulassungsüberschreitende Anwendung sei und überdies eine effektverzerrende Wirkung nicht auszuschließen sei. Zentren könnten hier – gerade in der Vergleichsgruppe – häufiger die intraarterielle Gabe anwenden und es könnte sich somit eine Verzerrung der Ergebnisse ergeben.</p> <p>Diese Begründung ist nachvollziehbar. Dennoch sind wir der Auffassung, dass</p>	<p>Häufig erfolgen die Interventionen in Kombination. Liegen zum Beispiel zentrale und periphere Vasospasmen vor, so erfolgt eine mechanische Angioplastie zentral und danach eine intraarterielle Gabe, um die peripheren Vasospasmen zu erreichen. Würde man die intraarterielle Gabe ausschließen, dürfte bei Patienten in dieser Erprobungsstudie diese Intervention nicht durchgeführt werden. Dies stünde im deutlichen Widerspruch zur gelebten klinischen Praxis.</p> <p>Dazu aktuelle Zahlen aus dem InEK-Datenbrowser:</p>

Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>jede Erprobungsstudie neben methodischen auch auf der Basis von pragmatischen Überlegungen ausgestaltet werden sollte. Ein generelles Verbot des derzeit am häufigsten gewählten Behandlungsverfahrens würde die Durchführung der Studie gefährden.</p> <p>Außerdem sollte aufgrund der Schwere des Krankheitsbildes und der weitreichenden Konsequenzen ein Eskalation der Behandlungsstrategien sowie ein „cross over“ erlaubt sein, nachdem ein Untersucher nach einer „bestmöglichen Therapie“ zu dem Schluss kommen kann, ein Vasospasmus-Stent sei für die optimale Versorgung zusätzlich noch erforderlich oder es liegen neben den mechanisch mit Stent oder Ballon erreichbaren Hauptstammspasmen auch distale Spasmen vor, die von einer intraarteriellen Nimodipingabe profitieren könnten.</p> <p><i>Änderungsvorschlag</i> Wir schlagen vor, die intraarterielle Gabe von Vasodilatoren in beiden Gruppen als Bestandteil der „bestmöglichen Therapie“ zuzulassen.</p> <p>Wir schlagen weiter vor, in Interimsanalysen festzustellen, ob sich diese Therapie in den Gruppen gleich verteilt und somit von einer geringen Verzerrung auszugehen ist. Schließlich schlagen wir vor, die Therapie mit dem Vasospasmus-Stent als so genannte „bail-out“ Variante auch in der Vergleichsgruppe zuzulassen sowie die Verwendung eines Ballons als bail-out in der Stent-Gruppe zuzulassen. Dies müsste jeweils erfasst und bewertet werden.</p>	<p><i>Subarachnoidalblutungen (ICD: I60.*, S06.6)</i> wurden im Jahr 2022 bei insgesamt 28.020 Fällen als Hauptdiagnose kodiert. Bei insgesamt 2.198 von diesen Fällen wurde die Nebendiagnose <i>Vasospasmen bei Subarachnoidalblutung (ICD: I67.80!)</i> kodiert. Von den 2.198 Patienten mit der Nebendiagnose I67.80! erhielten 1.281 Fälle eine medikamentöse Spasmolyse intraarteriell über einen Mikrokatheter im betroffenen Gefäßabschnitt (OPS: 8-83c.6*). Bei diesen Fällen wurden insgesamt 2.555 Interventionen durchgeführt). Weiter wurden bei insgesamt 75 Fällen 106 Interventionen mit einer Angioplastie mittels Vasospasmus-Stent (OPS: 8-83c.h0) durchgeführt. Bei 208 Fällen wurden 280 Interventionen mit Ballonangioplastie intrakranieller Gefäße (OPS: 8-836.00) durchgeführt.</p> <p>In 63 Fällen wurde allerdings sowohl die intraarterielle Spasmolyse UND die Anwendung eines Vasospasmus-Stents kodiert. Außerdem wurde bei 175 Fällen sowohl die Ballonangioplastie intrakranieller Gefäße als auch die intraarterielle Spasmolyse kodiert.</p> <p>Zusammenfassend ist also festzustellen, dass die intraarterielle Gabe von Vasodilatoren mit fast 1.300 Fällen als die mit Abstand häufigste Intervention gilt. Sie wird bei rd. 60% der studiengegenständlichen Fälle durchgeführt.</p> <p>Zudem kommt sie bei min. 84% der studiengegenständlichen Population in Kombination mit Intervention oder möglicher Vergleichsintervention vor.</p> <p><i>Zu den weiteren Ausführungen der GKV:</i> Wie viele Zentren hauptsächlich die intraarterielle Gabe von Vasodilatoren immer ohne weitere Angioplastie einsetzen</p>

Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>In der Analyse der Daten wären diese Patienten in beiden Gruppen dann in der Intention-to-treat (ITT) Population aber nicht mehr in der per-protocol (PP) Population.</p>	<p>ist schwer zu beurteilen. Zumindest sagen die aktuellen Zahlen, dass die intraarterielle Gabe von gefäßerweiternden Medikamenten heute die häufigste und oft auch die einzige Therapie des Vasospasmus darstellt und damit die „bestmögliche Behandlung“ aus Sicht dieser Zentren.</p> <p>Im Rahmen der Studie käme aber aus unserer Sicht der Vasospasmus-Stent dort allenfalls als Ergänzung zur „bestmöglichen Therapie“ vor (die ja dann die intraarterielle Gabe bereits beinhaltet). Somit wird das Verzerrungspotenzial minimiert, da bereits sehr viele Patienten die Spasmolyse als „Basistherapie“ erhalten.</p> <p>Würde man die intraarterielle Gabe von Vasodilatoren hingegen in einer Erprobungsstudie ausschließen, ist zu befürchten, dass wenige Zentren einschließen werden und man nahezu keine Patienten rekrutieren kann.</p> <p>Die Kombination von Vasospasmus-Stent und Ballonangioplastie wurde schließlich in 32 Fällen (11,3% der möglichen Studienpopulation) kodiert. Das spricht für unseren Vorschlag, den Vasospasmus-Stent als „bail-out“ zuzulassen, weil die Studienpopulation dadurch nicht allzu sehr verkleinert würde und den Untersuchern noch eine Behandlungsoption bleibt, falls sie diese anwenden wollen.</p>

Zu § 5 Endpunkte	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p><i>Stellungnahme</i> Wir stimmen dem primären Endpunkt zu, haben aber Änderungsvorschläge zu sekundären Endpunkten.</p> <p><i>Änderungsvorschläge</i> 1) Wir schlagen vor, die Krankenhaus-Verweildauer als sekundären Endpunkt zu streichen 2) Wir schlagen vor, einige radiologisch/angiografische Ergebnisse, z.B. das Infarktvolume auf CT/MRT bei Entlassung als sekundäre Endpunkte aufzunehmen 3) Wir schlagen vor, interventionsbezogene Komplikationen aufzulisten</p>	<p>Zu 1): Alle Patienten mit Subarachnoidalblutung und Vasospasmus haben lange Krankenhausaufenthalte mit nachfolgender Reha. Aufgrund Faktoren wie Sterblichkeit, kann eine erfolgreiche Intervention mittels Vasospasmus-Stent die Sterblichkeit senken und die mittlere KH Verweildauer sogar verlängern. Somit halten wir die Verweildauer nicht für einen aussagekräftigen Parameter</p> <p>Zu 2): Es gibt eine Reihe von Befunden, die bisher nicht oder nur unzureichend mit Outcomes korreliert werden können. Ein Beispiel sind die „Infarktvolumina“ im CT oder MRT.</p> <p>Zu 3): Interventionsbezogene Komplikationen wie Dissektionen, Blutungen aber auch ein Schlaganfall / Hirninfarkt können sich in Interventions- und Vergleichsintervention durchaus unterscheiden und sollten erfasst werden. Die Richtlinie spricht hier nur von UE/SUE. Wir bitten um Konkretisierung.</p>

Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p><i>Stellungnahme</i> Zu (1), Satz 1: Wir verstehen, dass der G-BA bestrebt ist, das höchstmögliche Niveau der Ergebnissicherheit bei Erprobungsstudien zu erreichen. Dies ist zweifelsfrei die RCT. Wir haben auf die erheblichen Aufwände und Komplikationen bei der Randomisierung bereits hingewiesen und dazu bei §3 Stellung genommen und halten eine RCT immer noch für ein Design mit vielen praktischen Herausforderungen. Zu (2): Wir unterstützen den Vorschlag der GKV-SV. Der primäre Endpunkt wird nach</p>	<p>Zu (1), Satz 1: Würde man die Erprobungsstudie als Register konzipieren, ließen sich – eine breite Beteiligung von Zentren ist hier fast sicher – in kurzer Zeit viele Daten zum Vergleich der bestmöglichen Behandlung mit bestmöglicher Behandlung + Vasospasmus-Stent sammeln. Für eine gute Vergleichbarkeit mit Minimierung von Verzerrungspotential und Störgrößen können ohne weiteres – gerade in einem großen Register – Verfahren wie</p>

Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>90 Tagen erhoben. Es gibt aus unserer Sicht keine Gründe, den Nachbeobachtungszeitraum zu verlängern.</p> <p>Zu (4): Die Zeit zwischen Symptomerkenkung und Therapiebeginn ist aus unserer Sicht ein der größten Confounder in bisherigen Studien zu der Erkrankung und verschiedenen Interventionen.</p> <p><i>Änderungsvorschlag</i></p> <p>(1), Satz 1 wird wie folgt gefasst: „Die Erprobungsstudie ist als prospektives, vergleichendes Register zu konzipieren und durchzuführen.“</p> <p>(2) wird wie folgt gefasst: „Die patientenindividuelle (Nach-) Beobachtungszeit ist so zu bestimmen, dass die Gewinnung hinreichender Informationen zu Langzeiteffekten der Intervention sichergestellt ist, und soll mindestens 3 Monate betragen.“</p> <p>In (4) wird konkretisiert: <i>Die Zeit zwischen neu aufgetretenen Symptomen und Therapie ist kritisch für den Behandlungserfolg. Sie muss daher unbedingt dokumentiert werden. Es bedarf durch die uWI und ein Expertengremium der Festlegung, welche diagnostischen Maßnahmen für den Symptombeginn herangezogen werden können (z.B. Flussbeschleunigung im TCD, Monitoringevents) und welche Zeit generell als erfolgversprechend für angiografische Interventionen gilt. Patienten in der Studie, die diese Zeit überschreiten sind zwar Bestandteil der ITT Population sollten aber nicht in PP Analysen eingehen. Alternativ kann die uWI auch andere Methoden zur Exklusion dieser Patienten beschreiben.</i></p>	<p>Propensity Score Matching angewendet werden.</p> <p>Auch die Bewertung, ob ein Patient dem Grunde nach für den Vasospasmus-Stent geeignet ist, kann miterfasst werden, so dass die in §3 erwähnte Population sehr leicht aus den Registerdaten gebildet und die beiden Interventionen gut verglichen werden können.</p> <p>Die Randomisierung (siehe unsere Vorschläge zu §3) ist möglich, jedoch sehr, sehr aufwändig. Angesichts der sehr kleinen Population bitten wir den G-BA hier aus Überlegungen der Machbarkeit und des pragmatischen Vorgehens, die Notwendigkeit einer RCT intensiv zu überdenken. Nur weil eine RCT theoretisch möglich ist, heißt das nicht, dass man sie auch praktisch durchführen kann. Bei einer Population von maximal 2.400 Patienten in Deutschland (falls die Methode „standard-of-care“ würde und alle Vasospasmen behandelbar wären) kann man unseres Erachtens von der Forderung Evidenz mit maximaler Ergebnissicherheit zu generieren abrücken, ohne für Patienten oder Kostenträger unkalkulierbare Risiken einzugehen.</p> <p>Zu (2): der primäre Endpunkt liegt bei 90 Tagen nach der Intervention. Bis dahin sind die meisten der zu erwartenden Effekte eingetreten.</p> <p>Eine längere Nachbeobachtungszeit verlängert die Studiendauer und erhöht die Kosten unnötig.</p> <p>Zu (4): Wie ausgeführt, stellt die Zeit einen kritischen Erfolgsfaktor dar. Durch die Vasospasmen kommt es zur akuten Unterversorgung des Gehirns und es droht ein schwerer Schlaganfall mit potentiell irreversiblen Folgen. Gelingt es, die</p>

Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
	<p>Vasospasmen zu bekämpfen bevor eine irreversible Schädigung eintritt, sind die langfristigen Ergebnisse der Patienten deutlich besser.</p> <p>Neben der Notwendigkeit, diese Zeiten gut und standardisiert zu erfassen muss dann diskutiert werden, ob die Überschreitung einer kritischen Zeitspanne – diese sollte von Experten definiert werden – nicht zum Ausschluss aus der Analyse bzgl. Des primären Endpunktes führt, da das neurologische Outcome im Falle einer irreversiblen Schädigung immer schlecht ist.</p> <p>Man kann diese über Analysen hinsichtlich der ITT und der PP Population lösen, aber nur, wenn die Bewertung der Erreichung nach PP Population erfolgt. Alternativ kann man auch die Fälle aus der Population komplett ausschließen oder Analysen mit und ohne diese Fälle machen.</p> <p>In jedem Fall ist dieser Faktor so kritisch und ein signifikanter Confounder, dass sowohl bei der Datenerfassung als auch bei der Auswertung darauf eingegangen werden muss.</p>

Zu § 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>Stellungnahme: Kein Änderungsvorschlag</p>	

Zu § 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung

Stellungnahme / Änderungsvorschlag

Begründung

Stellungnahme:
Wie in §6 zu (4) ausgeführt, müssen die Zeit von Symptombeginn bis Eingriff dokumentiert sein und Fälle mit Überschreiten einer kritischen Grenze getrennt betrachtet werden.

Dies kann betont werden, indem die uWI explizit verpflichtet wird ein Studienprotokoll und einen statistischen Analysenplan zu erstellen.

Änderungsvorschlag:
§8 (1) a: „[...] Studienprotokoll und einen statistischen Analysenplan [...]“
§8 (1) b: „[...] Studienprotokoll und den statistischen Analysenplan [...]“

Begründung siehe Begründung zu §6, (4).

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Univ.-Prof. Dr. Thomas Liebig, Direktor der Neuroradiologie, LMU-Klinikum München

Die Anhörung findet voraussichtlich am 23.03.2023 statt

Teilnahmeoptionen

Einladung

Ihre Rückmeldung zur Teilnahme

Ich kann an dem geplanten
Termin für die Anhörung nicht
teilnehmen. Bei einer
Terminänderung bitte ich um
Nachricht.



Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Liebig
Klinikum der Universität München
Direktor des Instituts für Neuroradiologie
Marchioninstr. 15, 81377 München
Tel. 089 4400-72501, Fax 089 4400-72509

23. Feb. 2023



Stellungnahme zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Stentretreiver zur Behandlung des Vasospasmus zerebraler Arterien nach Subarachnoidalblutung

DGNER - Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie
Prof. Dr. Ansgar Berlis, Universitätsklinikum Augsburg (Präsident DGNER)
Prof. Dr. Arnd Dörfler, Universitätsklinikum Erlangen (Vorsitzender AG Entgelte DGNER)

2. März 2023

Zu § 2 Fragestellung und Studientyp

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Wir unterstützen die Fragestellung dem Grunde nach. Es wird jedoch zu diskutieren sein, was als „bestmögliche Behandlung“ definiert wird.	Die Begriffswahl deutet unseres Erachtens bereits darauf hin, dass hier ein gewisses Spektrum an Therapiemaßnahmen umfasst wird. Es ist allerdings (siehe dazu auch unserer Ausführungen zu §4) darauf zu achten, dass zentrumsbezogene, häufige Maßnahmen mit umfasst, bzw. erlaubt sind, auch wenn diese nicht nach AMG oder MPG für die Anwendung zugelassen sind.

Zu § 3 Population

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p><i>Stellungnahme</i></p> <p>Die Definition der Population ist zunächst einmal korrekt formuliert worden, da der Nutzen der Stentretreiver bei zerebralen Vasospasmen untersucht werden soll und dies schlichtweg nur bei Patienten möglich ist, bei denen diese Methode prinzipiell durchführbar ist.</p> <p>Allerdings geben wir zu bedenken, dass die gegenständliche Frage des Einschlusses in die Erprobung erst nach Gefäßdarstellung, sprich in der Angiographie beantwortet werden kann. Dort ist jedoch eine aktive Zustimmung des Patienten in aller Regel nicht möglich.</p>	<p>Erst anhand der Gefäßdarstellung z.B. durch Angiographie und somit notwendiger Weise nach einem Transport kann tatsächlich festgestellt werden, ob ein Patient durch ein mechanisches angiografisches Verfahren behandelbare segmentale Spasmen aufweist und somit prinzipiell für eine Vasospasmus-Stent-PTA in Frage kommt.</p> <p>Allerdings sind diese Patienten in aller Regel nicht geschäftsfähig. Deshalb schlagen wir vor, Patienten mit einer SAB zum frühestmöglichen Zeitpunkt bereits in eine Behandlungsgruppe zu randomisieren. Dies erlaubt bei einigen Patienten die selbstständige Einwilligung in die</p>

Zu § 3 Population

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p><i>Änderungsvorschlag</i></p> <p>Wir schlagen daher vor, ein Verfahren zum Einschluss und zur Selektion der Population zu wählen, das zeitlich bereits vor Transport des Patienten in die Angiographie angesiedelt wird. Stellt sich dort heraus, dass die Symptomatik des Patienten nicht auf Spasmen größerer Gefäßsegmente beruht und somit also ein Stent-basiertes Behandlungsverfahren unnötig oder technisch unmöglich erscheint, fallen diese Patienten als so genannte „Screening failures“ aus der Population heraus. Diese Patienten kommen auch nicht für ein ballonbasiertes Verfahren in Betracht.</p> <p>Adäquater Umgang mit Patienten, die aufgrund der Entscheidung der Behandler nicht in die Angiographie gebracht werden. Auch dies wird von einigen Experten durchaus als „bestmögliche Behandlung“ angesehen. Es wird argumentiert, dass bereits der Transport der Patienten belastend und somit potentiell schädlich sei.</p>	<p>Studienteilnahme, bei anderen können Angehörige ggf. auch nach Einrichtung einer Betreuung einwilligen. Details zur Vorgehensweise sollten auf jeden Fall zwischen Studienzentrum und zuständiger Ethikkommission geklärt werden.</p> <p>Die so randomisierten Patienten werden bei neu aufgetretenen Defiziten gescreent und bei Verdacht auf Vasospasmus (ermittelt über transcraniellen Doppler – TCD) in die Angiografie gebracht.</p> <p>Als „Screening failures“ zählen dann Patienten, die keinen Verdacht auf oder angiografisch keinen Vasospasmus haben oder ausschließlich M2- M3-Vasospasmen (periphere Spasmen), die mit Katheter basierten mechanischen Stentverfahren nicht erreicht werden können.</p> <p>Bei geeigneten Patienten erfolgen dann die jeweiligen Interventionen mit bestmöglicher Behandlung (mit oder ohne Anwendung eines Stentretreivers).</p> <p>Wie mit randomisierten Patienten umgegangen wird, deren bestmögliche Behandlung darin besteht, dass sie nicht in die Angiographie gebracht werden und die Eingangsfrage „Eignung für Stentretreiver bei zerebralen Vasospasmen“ nie beantwortet wird, muss ebenfalls geklärt werden. Nachdem der Verzicht auf die Angiographie und eine stattdessen rein konservative Therapie mitunter auch als eine „bestmögliche Behandlung“ angesehen wird, muss im Rahmen der konkreten Studienplanung darauf eine Antwort gefunden werden. Da wie bereits ausgeführt früh randomisiert werden sollte, ist in Zentren in denen der Verzicht auf eine Angiographie Teil einer praktizierten „bestmöglichen Behandlung“ ist, ggf. 2-stufig randomisieren:</p>

Zu § 3 Population	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
	<p>1) Angiografie ja / nein (falls TCD den Verdacht auf Vasospasmus ergibt) und wenn JA, dann...</p> <p>2) Bestmögliche Behandlung MIT Stent, bestmögliche Behandlung OHNE Stent</p> <p>Somit ergäben sich folgende Gruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - bestmögliche aber rein konservative Behandlung ohne Angiografie und also OHNE Stentretreiver oder Ballon → hier bleibt die Frage offen, ob die Patienten für einen Stentretreiver geeignet gewesen wären. Dies sollte im Rahmen der Studienplanung geklärt werden. - bestmögliche Behandlung mit Angiografie (inklusive zentrumseigener Standardbehandlung) UND Stentretreiver - bestmögliche Behandlung mit Angiografie (inklusive zentrumseigener Standardbehandlung) OHNE Stentretreiver <p>Über diese Vorschläge hinaus weisen wir darauf hin, dass wir prinzipiell große Zweifel (aus Gründen der Praktikabilität) haben, dass eine RCT in dieser Patientengruppe wirklich sinnvoll ist. Wir haben dies in der Anhörung bereits zum Ausdruck gebracht und ergänzen weitere Aspekte im Abschnitt „zu §6 Studientyp und Beobachtungszeitraum“.</p>

Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p><i>Stellungnahme</i> In Punkt 3 des Beschlusentwurfs fordert die GKV-SV, die intraarterielle Gabe von Vasodilatoren auszuschließen. Begründet wird dies (siehe TrG) damit, dass dies eine zulassungsüberschreitende Anwendung sei und überdies eine effektverzerrende Wirkung nicht auszuschließen sei. Zentren könnten hier – gerade in der Vergleichsgruppe – häufiger die intraarterielle Gabe anwenden und es könnte sich somit eine Verzerrung der Ergebnisse ergeben.</p> <p>Diese Begründung ist nachvollziehbar. Dennoch sind wir der Auffassung, dass jede Erprobungsstudie neben methodischen auch auf der Basis von pragmatischen Überlegungen ausgestaltet werden sollte. Ein generelles Verbot des derzeit am häufigsten gewählten Behandlungsverfahrens würde die Durchführung der Studie gefährden.</p> <p>Außerdem sollte aufgrund der Schwere des Krankheitsbildes und der weitreichenden Konsequenzen ein Eskalation der Behandlungsstrategien sowie ein „cross over“ erlaubt sein, nachdem ein Untersucher nach einer „bestmöglichen Therapie“ zu dem Schluss kommen kann, ein Stentretreiver sei für die optimale Versorgung zusätzlich noch erforderlich oder es liegen neben den mechanisch mit Stent oder Ballon erreichbaren Hauptstammspasmen auch distale Spasmen vor, die von einer intraarteriellen Nimodipingabe profitieren könnten.</p> <p><i>Änderungsvorschlag</i> Wir schlagen vor, die intraarterielle Gabe von Vasodilatoren in beiden Gruppen</p>	<p>Häufig erfolgen die Interventionen in Kombination. Liegen zum Beispiel zentrale und periphere Vasospasmen vor, so erfolgt eine mechanische Angioplastie zentral und danach eine intraarterielle Gabe, um die peripheren Vasospasmen zu erreichen. Würde man die intraarterielle Gabe ausschließen, dürfte bei Patienten in dieser Erprobungsstudie diese Intervention nicht durchgeführt werden. Dies stünde im deutlichen Widerspruch zur gelebten klinischen Praxis.</p> <p>Dazu aktuelle Zahlen aus dem InEK-Datenbrowser:</p> <p><i>Subarachnoidalblutungen (ICD: I60.*, S06.6)</i> wurden im Jahr 2022 bei insgesamt 28.020 Fällen als Hauptdiagnose kodiert. Bei insgesamt 2.198 von diesen Fällen wurde die Nebendiagnose <i>Vasospasmen bei Subarachnoidalblutung (ICD: I67.80!)</i> kodiert. Von den 2.198 Patienten mit der Nebendiagnose I67.80! erhielten 1.281 Fälle eine medikamentöse Spasmolyse intraarteriell über einen Mikrokatheter im betroffenen Gefäßabschnitt (OPS: 8-83c.6*). Bei diesen Fällen wurden insgesamt 2.555 Interventionen durchgeführt). Weiter wurden bei insgesamt 75 Fällen 106 stentbasierte Interventionen mit einer Angioplastie mittels Stentretreiver (OPS: 8-83c.h0) durchgeführt. Bei 208 Fällen wurden 280 Interventionen mit Ballonangioplastie intrakranieller Gefäße (OPS: 8-836.00) durchgeführt.</p> <p>In 63 Fällen wurde allerdings sowohl die intraarterielle Spasmolyse UND die Anwendung eines Stentretreivers kodiert. Außerdem wurde bei 175 Fällen sowohl die Ballonangioplastie intrakranieller Gefäße als auch die intraarterielle Spasmolyse kodiert. Im SAMEDI Register (freiwilliges Register der Fachgesellschaften DeGIR und DGNR) wurden 2022 insgesamt 1628</p>

Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>als Bestandteil der „bestmöglichen Therapie“ zuzulassen.</p> <p>Wir schlagen weiter vor, in Interimsanalysen festzustellen, ob sich diese Therapie in den Gruppen gleich verteilt und somit von einer geringen Verzerrung auszugehen ist. Schließlich schlagen wir vor, die Therapie mit dem Stentriever als so genannte „bail-out“ Variante auch in der Vergleichsgruppe zuzulassen sowie die Verwendung eines Ballons als bail-out in der Stent-Gruppe zuzulassen. Dies müsste jeweils erfasst und bewertet werden.</p> <p>In der Analyse der Daten wären diese Patienten in beiden Gruppen dann in der Intention-to-treat (ITT) Population aber nicht mehr in der per-protocol (PP) Population.</p>	<p>Vasospasmusbehandlungen erfasst. In den Jahren 2018-2021 wurden in diesem Register 3584 Patienten mit 7628 Eingriffen eingegeben. Die Angioplastie mit Ballon erfolgte in 9.9% der Fälle und andere mechanische Rekanalisationsverfahren zu den die „Stentoplastie“ zählt in lediglich 2% der Fälle. Demgegenüber kristallisiert sich als Standard of care die intraarterielle Nimodipingabe in 6835 Eingriffen (90%) heraus (Daten zur Publikation eingereicht, Neumann A. et al., 2023). Da die intraarterielle Vasospasmusbehandlung in der Regel erst dann erfolgt, wenn unter konservativer Therapie eine neurologische Verschlechterung bei wachem oder TCD Verschlechterung bei intubiertem Patienten auftritt, wäre die Gruppe mit konservativer und versagender „best medical treatment“ als Plazebo Gruppe vs. Therapie ohne oder mit Stentoplastie zu sehen.</p> <p>Zusammenfassend ist also festzustellen, dass die intraarterielle Gabe von Vasodilatoren mit 90% als die mit Abstand häufigste Intervention gilt.</p> <p><i>Zu den weiteren Ausführungen der GKV:</i> Wie viele Zentren hauptsächlich die intraarterielle Gabe von Vasodilatoren immer ohne weitere Angioplastie einsetzen ist schwer zu beurteilen. Zumindest sagen die aktuellen Zahlen, dass die intraarterielle Gabe von gefäßerweiternden Medikamenten heute die häufigste und oft auch die einzige Therapie des Vasospasmus darstellt und damit die „bestmögliche Behandlung“ aus Sicht dieser Zentren.</p> <p>Im Rahmen der Studie käme aber aus unserer Sicht der Stentriever dort allenfalls als Ergänzung zur „bestmöglichen Therapie“ vor (die ja dann die intraarterielle Gabe bereits beinhaltet). Somit wird das</p>

Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
	<p>Verzerrungspotenzial minimiert, da bereits sehr viele Patienten die Spasmolyse als „Basistherapie“ erhalten.</p> <p>Würde man die intraarterielle Gabe von Vasodilatoren hingegen in einer Erprobungsstudie ausschließen, ist zu befürchten, dass wenige Zentren einschließen werden und man nahezu keine Patienten rekrutieren kann.</p> <p>Die Kombination von Stentbehandlung (Stentretreiver) und Ballonangioplastie wurde schließlich in 32 Fällen (11,3% der möglichen Studienpopulation) kodiert. Das spricht für unseren Vorschlag, den Stentretreiver als „bail-out“ zuzulassen, weil die Studienpopulation dadurch nicht allzu sehr verkleinert würde und den Untersuchern noch eine Behandlungsoption bleibt, falls sie diese anwenden wollen.</p>

Zu § 5 Endpunkte

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p><i>Stellungnahme</i> Wir stimmen dem primären Endpunkt zu, haben aber Änderungsvorschläge zu sekundären Endpunkten.</p> <p><i>Änderungsvorschläge</i> 1) Wir schlagen vor, die Krankenhaus-Verweildauer als sekundären Endpunkt zu streichen 2) Wir schlagen vor, einige radiologisch/angiografische Ergebnisse, z.B. das Infarktolumen auf CT/MRT bei Entlassung als sekundäre Endpunkte aufzunehmen 3) Wir schlagen vor, interventionsbezogene Komplikationen aufzulisten</p>	<p>Zu 1): Alle Patienten mit Subarachnoidalblutung und Vasospasmus haben lange Krankenhausaufenthalte mit nachfolgender Reha. Aufgrund Faktoren wie Sterblichkeit, kann eine erfolgreiche Intervention mittels Stentretreiver die Sterblichkeit senken und die mittlere KH Verweildauer sogar verlängern. Somit halten wir die Verweildauer nicht für einen aussagekräftigen Parameter Zu 2): Es gibt eine Reihe von Befunden, die bisher nicht oder nur unzureichend mit Outcomes korreliert werden können. Ein Beispiel sind die „Infarktolumina“ im CT oder MRT. Zu 3):</p>

Zu § 5 Endpunkte	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
	Interventionsbezogene Komplikationen wie Dissektionen, Blutungen aber auch ein Schlaganfall / Hirninfarkt können sich in Interventions- und Vergleichsintervention durchaus unterscheiden und sollten erfasst werden. Die Richtlinie spricht hier nur von UE/SUE. Wir bitten um Konkretisierung.

Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p><i>Stellungnahme</i> Zu (1), Satz 1: Wir verstehen, dass der G-BA bestrebt ist, das höchstmögliche Niveau der Ergebnissicherheit bei Erprobungsstudien zu erreichen. Dies ist zweifelsfrei die RCT. Wir haben auf die erheblichen Aufwände und Komplikationen bei der Randomisierung bereits hingewiesen und dazu bei §3 Stellung genommen und halten eine RCT immer noch für ein Design mit vielen praktischen Herausforderungen. Zu (2): Wir unterstützen den Vorschlag der GKV-SV. Der primäre Endpunkt wird nach 90 Tagen erhoben. Es gibt aus unserer Sicht keine Gründe, den Nachbeobachtungszeitraum zu verlängern. Zu (4): Die Zeit zwischen Symptomererkennung und Therapiebeginn ist aus unserer Sicht ein der größten Confounder in bisherigen Studien zu der Erkrankung und verschiedenen Interventionen.</p> <p><i>Änderungsvorschlag</i> (1), Satz 1 wird wie folgt gefasst: „Die Erprobungsstudie ist als prospektives, vergleichendes Register zu konzipieren und durchzuführen.“ (2) wird wie folgt gefasst: „Die patientenindividuelle (Nach-)</p>	<p>Zu (1), Satz 1: Würde man die Erprobungsstudie als Register konzipieren, ließen sich – eine breite Beteiligung von Zentren ist hier fast sicher – in kurzer Zeit viele Daten zum Vergleich der bestmöglichen Behandlung mit bestmöglicher Behandlung + Stentretreiver sammeln. Für eine gute Vergleichbarkeit mit Minimierung von Verzerrungspotential und Störgrößen können ohne weiteres – gerade in einem großen Register – Verfahren wie Propensity Score Matching angewendet werden. Auch die Bewertung, ob ein Patient dem Grunde nach für den Stentretreiver geeignet ist, kann miterfasst werden, so dass die in §3 erwähnte Population sehr leicht aus den Registerdaten gebildet und die beiden Interventionen gut verglichen werden können. Die Randomisierung (siehe unsere Vorschläge zu §3) ist möglich, jedoch sehr, sehr aufwändig. Angesichts der sehr kleinen Population bitten wir den G-BA hier aus Überlegungen der Machbarkeit und des pragmatischen Vorgehens, die Notwendigkeit einer RCT intensiv zu überdenken. Nur weil eine RCT theoretisch möglich ist, heißt das nicht, dass man sie</p>

Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>Beobachtungszeit ist so zu bestimmen, dass die Gewinnung hinreichender Informationen zu Langzeiteffekten der Intervention sichergestellt ist, und soll mindestens 3 Monate betragen.</p> <p>In (4) wird konkretisiert: <i>Die Zeit zwischen neu aufgetretenen Symptomen und Therapie ist kritisch für den Behandlungserfolg. Sie muss daher unbedingt dokumentiert werden. Es bedarf durch die uWI und ein Expertengremium der Festlegung, welche diagnostischen Maßnahmen für den Symptombeginn herangezogen werden können (z.B. Flussbeschleunigung im TCD, Monitoringevents) und welche Zeit generell als erfolgversprechend für angiografische Interventionen gilt. Patienten in der Studie, die diese Zeit überschreiten sind zwar Bestandteil der ITT Population sollten aber nicht in PP Analysen eingehen. Alternativ kann die uWI auch andere Methoden zur Exklusion dieser Patienten beschreiben.</i></p>	<p>auch praktisch durchführen kann. Bei einer Population von maximal 2.400 Patienten in Deutschland (falls die Methode „standard-of-care“ würde und alle Vasospasmen behandelbar wären) kann man unseres Erachtens von der Forderung Evidenz mit maximaler Ergebnissicherheit zu generieren abrücken, ohne für Patienten oder Kostenträger unkalkulierbare Risiken einzugehen.</p> <p>Zu (2): der primäre Endpunkt liegt bei 90 Tagen nach der Intervention. Bis dahin sind die meisten der zu erwartenden Effekte eingetreten. Eine längere Nachbeobachtungszeit verlängert die Studiendauer und erhöht die Kosten unnötig.</p> <p>Zu (4): Wie ausgeführt, stellt die Zeit einen kritischen Erfolgsfaktor dar. Durch die Vasospasmen kommt es zur akuten Unterversorgung des Gehirns und es droht ein schwerer Schlaganfall mit potentiell irreversiblen Folgen. Gelingt es, die Vasospasmen zu bekämpfen bevor eine irreversible Schädigung eintritt, sind die langfristigen Ergebnisse der Patienten deutlich besser.</p> <p>Neben der Notwendigkeit, diese Zeiten gut und standardisiert zu erfassen muss dann diskutiert werden, ob die Überschreitung einer kritischen Zeitspanne – diese sollte von Experten definiert werden – nicht zum Ausschluss aus der Analyse bzgl. Des primären Endpunktes führt, da das neurologische Outcome im Falle einer irreversiblen Schädigung immer schlecht ist.</p> <p>Man kann diese über Analysen hinsichtlich der ITT und der PP Population lösen, aber nur, wenn die Bewertung der Erreichung</p>

Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
	<p>nach PP Population erfolgt. Alternativ kann man auch die Fälle aus der Population komplett ausschließen oder Analysen mit und ohne diese Fälle machen.</p> <p>In jedem Fall ist dieser Faktor so kritisch und ein signifikanter Confounder, dass sowohl bei der Datenerfassung als auch bei der Auswertung darauf eingegangen werden muss.</p>

Zu § 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>Stellungnahme: Kein Änderungsvorschlag</p>	

Zu § 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>Stellungnahme: Wie in §6 zu (4) ausgeführt, müssen die Zeit von Symptombeginn bis Eingriff dokumentiert sein und Fälle mit Überschreiten einer kritischen Grenze getrennt betrachtet werden.</p> <p>Dies kann betont werden, indem die uWI explizit verpflichtet wird ein Studienprotokoll und einen statistischen Analysenplan zu erstellen.</p> <p>Änderungsvorschlag:</p>	<p>Begründung siehe Begründung zu §6, (4).</p>

Zu § 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
§8 (1) a: „[...] Studienprotokoll und einen statistischen Analysenplan [...]“ §8 (1) b: „[...] Studienprotokoll und den statistischen Analysenplan [...]“	

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Univ.-Prof. Dr. Ansgar Berlis, Präsident der DGNR e.V. und Direktor Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Universitätsklinikum Augsburg

und ggf.

Univ.-Prof. Dr. Arnd Dörfler, Vorsitzender AG Entgelte DGNR, Vorstandsmitglied der DRG und Direktor Neuroradiologisches Institut, Universitätsklinikum Erlangen

Die Anhörung findet voraussichtlich am 23.03.2023 statt

Teilnahmeoptionen

Einladung

Ihre Rückmeldung zur Teilnahme

Ich kann an dem geplanten Termin für die Anhörung zwischen 15:00 und 17:00 Uhr nicht teilnehmen. Ansonsten wäre eine Teilnahme an diesem Tag möglich.



Stellungnahme zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung:

Stentretreiver zur Behandlung des Vasospasmus zerebraler Arterien nach Subarachnoidalblutung

femtos GmbH

23. Februar 2023

Zu § 1 Zielsetzung

Stellungnahme / Änderungsvorschlag

Begründung

Stellungnahme

Wir stimmen der Zielsetzung zu. Allerdings könnte der Titel des Verfahrens hier irreführend sein: Stentretreiver sind – wie der Name sagt – Werkzeuge, um Thromben aus Gefäßen zu bergen. In der Behandlung von Vasospasmen sprechen wir von einem Vasospasmusstent. Der OPS nennt die Methode: *Temporäre Stent-Angioplastie bei zerebrovaskulären Vasospasmen*.

Änderungsvorschlag

Wir schlagen vor, die Erprobungsrichtlinie im Titel anzupassen: *Temporäre Stent-Angioplastie bei zerebrovaskulären Vasospasmen nach Subarachnoidalblutung*.

Hinweis:

Wir werden in dieser Stellungnahme den Begriff „Vasospasmusstent“ verwenden, weil er am kürzesten die Methode beschreibt.

Stentretreiver sind nicht zugelassen für die Therapie von Vasospasmen nach Subarachnoidalblutung (SAB).

Derzeit gibt es nur zwei – modifizierte – Stents, die in der Zweckbestimmung die Anwendung bei zerebralen Vasospasmen haben.

Deshalb erscheint der Begriff aus dem OPS oder die Kurzform „Vasospasmusstent“ am besten geeignet.

Zu § 2 Fragestellung und Studientyp	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Wir unterstützen die Fragestellung dem Grunde nach. Es wird jedoch zu diskutieren sein, was als „bestmögliche Behandlung“ definiert wird.	Die Begriffswahl deutet unseres Erachtens bereits darauf hin, dass hier ein gewisses Spektrum an Therapiemaßnahmen umfasst wird. Es ist allerdings (siehe dazu auch unserer Ausführungen zu §4) darauf zu achten, dass zentrumsbezogene, häufige Maßnahmen mit umfasst, bzw. erlaubt sind, auch wenn diese nicht nach AMG oder MPG für die Anwendung zugelassen sind.

Zu § 3 Population	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p><i>Stellungnahme</i> Die Definition der Population ist zunächst einmal korrekt formuliert worden, da der Nutzen des Vasospasmus-Stents untersucht werden soll und dies schlichtweg nur bei Patienten möglich ist, bei denen diese Methode prinzipiell durchführbar ist.</p> <p>Allerdings geben wir zu bedenken, dass die gegenständliche Frage des Einschlusses in die Erprobung erst nach Gefäßdarstellung, sprich in der Angiographie beantwortet werden kann. Dort ist jedoch eine aktive Zustimmung des Patienten in aller Regel nicht möglich.</p> <p><i>Änderungsvorschlag</i> Wir schlagen daher vor, ein Verfahren zum Einschluss und zur Selektion der Population zu wählen, das zeitlich bereits vor Transport des Patienten in die Angiographie angesiedelt wird. Stellt sich dort heraus, dass die Symptomatik des Patienten nicht auf Spasmen größerer Gefäßsegmente beruht und somit also ein Stent-basiertes Behandlungsverfahren unnötig oder technisch unmöglich erscheint, fallen diese Patienten als so genannte</p>	<p>Erst anhand der Gefäßdarstellung z.B. durch Angiographie und somit notwendiger Weise nach einem Transport kann tatsächlich festgestellt werden, ob ein Patient durch ein mechanisches angiografisches Verfahren behandelbare segmentale Spasmen aufweist und somit prinzipiell für eine Vasospasmus-Stent-PTA in Frage kommt.</p> <p>Allerdings sind diese Patienten in aller Regel nicht konsentierungsfähig. Deshalb schlagen wir vor, Patienten mit einer SAB zum frühestmöglichen Zeitpunkt bereits in eine Behandlungsgruppe zu randomisieren. Dies erlaubt bei einigen Patienten die selbstständige Einwilligung in die Studienteilnahme, bei anderen können Angehörige ggf. auch nach Einrichtung einer Betreuung einwilligen. Details zur Vorgehensweise sollten auf jeden Fall zwischen uWI und zuständiger Ethikkommission geklärt werden.</p> <p>Die so randomisierten Patienten werden bei neu aufgetretenen Defiziten gescreent und bei Verdacht auf Vasospasmus (ermittelt über transcraniellen Doppler – TCD) in die Angiografie gebrecht.</p>

Zu § 3 Population	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>„Screening failures“ aus der Population heraus. Diese Patienten kommen auch nicht für ein ballonbasiertes Verfahren in Betracht.</p> <p>Adäquater Umgang mit Patienten, die aufgrund der Entscheidung der Behandler nicht in die Angiographie gebracht werden. Auch dies wird von einigen Experten durchaus als „bestmögliche Behandlung“ angesehen. Es wird argumentiert wird, dass bereits der Transport der Patienten belastend und somit potentiell schädlich sei.</p>	<p>Als „Screening failures“ zählen dann Patienten, die keinen Verdacht auf oder angiografisch keinen Vasospasmus haben oder ausschließlich M2- M3-Vasospasmen (periphere Spasmen), die mit Katheter basierten mechanischen Verfahren nicht erreicht werden können.</p> <p>Bei geeigneten Patienten erfolgen dann die jeweiligen Interventionen mit bestmöglicher Behandlung (mit oder ohne Anwendung des Vasospasmus-Stent).</p> <p>Wie mit randomisierten Patienten umgegangen wird, deren bestmögliche Behandlung darin besteht, dass sie nicht in die Angiographie gebracht werden und die Eingangsfrage „Eignung für Vasospasmus-Stent“ nie beantwortet wird, muss ebenfalls geklärt werden. Nachdem der Verzicht auf die Angiographie und eine rein konservative Therapie durchaus auch nicht selten als „bestmögliche Behandlung“ angesehen wird muss im Rahmen der konkreten Studienplanung darauf eine Antwort gefunden werden. Nachdem man – wie bereits ausgeführt – sehr früh randomisieren muss, sollte man in Zentren, in denen der Verzicht auf eine Angiographie Teil einer praktizierten „bestmöglichen Behandlung“ ist, ggf. 2-stufig randomisieren:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Angiografie ja / nein (falls TCD den Verdacht auf Vasospasmus ergibt) 2) Bestmögliche Behandlung UND Stent, bestmögliche Behandlung OHNE Stent <p>Somit ergäben sich folgende Gruppen:</p> <p>- bestmögliche aber rein konservative Behandlung ohne Angiografie und also OHNE Vasospasmus-Stent oder Ballon → hier bleibt die Frage offen, ob die Patienten für einen Vasospasmusstent geeignet gewesen wären.</p>

Zu § 3 Population	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
	<p>Dies sollte im Rahmen der Studienplanung geklärt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> - bestmögliche Behandlung mit Angiografie (inklusive zentrumseigener Standardbehandlung) UND Vasospasmus-Stent - bestmögliche Behandlung mit Angiografie (inklusive zentrumseigener Standardbehandlung) OHNE Vasospasmusstent <p>Über diese Vorschläge hinaus <i>weisen wir darauf hin, dass wir prinzipiell große Zweifel (aus Gründen der Praktikabilität) haben, dass eine RCT in dieser Patientengruppe wirklich sinnvoll ist.</i> Wir haben dies in der Anhörung bereits zum Ausdruck gebracht und ergänzen weitere Aspekte im Abschnitt „zu §6 Studientyp und Beobachtungszeitraum“.</p>

Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p><i>Stellungnahme</i></p> <p>In Punkt 3 des Beschlussentwurfs fordert die GKV-SV, die intraarterielle Gabe von Vasodilatoren auszuschließen. Begründet wird dies (siehe TrG) damit, dass dies eine zulassungsüberschreitende Anwendung sei und überdies eine effektverzerrende Wirkung nicht auszuschließen sei. Zentren könnten hier – gerade in der Vergleichsgruppe – häufiger die intraarterielle Gabe anwenden und es könnte sich somit eine Verzerrung der Ergebnisse ergeben.</p> <p>Diese Begründung ist nachvollziehbar. Dennoch sind wir der Auffassung, dass</p>	<p>Häufig erfolgen die Interventionen in Kombination. Liegen zum Beispiel zentrale und periphere Vasospasmen vor, so erfolgt eine mechanische Angioplastie zentral und danach eine intraarterielle Gabe, um die peripheren Vasospasmen zu erreichen. Würde man die intraarterielle Gabe ausschließen, dürfte bei Patienten in dieser Erprobungsstudie diese Intervention nicht durchgeführt werden. Dies stünde im deutlichen Widerspruch zur gelebten klinischen Praxis.</p> <p>Dazu aktuelle Zahlen aus dem InEK-Datenbrowser:</p>

Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>jede Erprobungsstudie neben methodischen auch auf der Basis von pragmatischen Überlegungen ausgestaltet werden sollte. Ein generelles Verbot des derzeit am häufigsten gewählten Behandlungsverfahrens würde die Durchführung der Studie gefährden.</p> <p>Außerdem sollte aufgrund der Schwere des Krankheitsbildes und der weitreichenden Konsequenzen ein Eskalation der Behandlungsstrategien sowie ein „cross over“ erlaubt sein, nachdem ein Untersucher nach einer „bestmöglichen Therapie“ zu dem Schluss kommen kann, ein Vasospasmus-Stent sei für die optimale Versorgung zusätzlich noch erforderlich oder es liegen neben den mechanisch mit Stent oder Ballon erreichbaren Hauptstammspasmen auch distale Spasmen vor, die von einer intraarteriellen Nimodipinagabe profitieren könnten.</p> <p><i>Änderungsvorschlag</i> Wir schlagen vor, die intraarterielle Gabe von Vasodilatoren in beiden Gruppen als Bestandteil der „bestmöglichen Therapie“ zuzulassen.</p> <p>Wir schlagen weiter vor, in Interimsanalysen festzustellen, ob sich diese Therapie in den Gruppen gleich verteilt und somit von einer geringen Verzerrung auszugehen ist. Schließlich schlagen wir vor, die Therapie mit dem Vasospasmus-Stent als so genannte „bail-out“ Variante auch in der Vergleichsgruppe zuzulassen sowie die Verwendung eines Ballons als bail-out in der Stent-Gruppe zuzulassen. Dies müsste jeweils erfasst und bewertet werden.</p>	<p><i>Subarachnoidalblutungen (ICD: I60.*, S06.6)</i> wurden im Jahr 2022 bei insgesamt 28.020 Fällen als Hauptdiagnose kodiert. Bei insgesamt 2.198 von diesen Fällen wurde die Nebendiagnose <i>Vasospasmen bei Subarachnoidalblutung (ICD: I67.80!)</i> kodiert. Von den 2.198 Patienten mit der Nebendiagnose I67.80! erhielten 1.281 Fälle eine medikamentöse Spasmolyse intraarteriell über einen Mikrokatheter im betroffenen Gefäßabschnitt (OPS: 8-83c.6*). Bei diesen Fällen wurden insgesamt 2.555 Interventionen durchgeführt. Weiter wurden bei insgesamt 75 Fällen 106 Interventionen mit einer Angioplastie mittels Vasospasmus-Stent (OPS: 8-83c.h0) durchgeführt. Bei 208 Fällen wurden 280 Interventionen mit Ballonangioplastie intrakranieller Gefäße (OPS: 8-836.00) durchgeführt.</p> <p>In 63 Fällen wurde allerdings sowohl die intraarterielle Spasmolyse UND die Anwendung eines Vasospasmus-Stents kodiert. Außerdem wurde bei 175 Fällen sowohl die Ballonangioplastie intrakranieller Gefäße als auch die intraarterielle Spasmolyse kodiert.</p> <p>Zusammenfassend ist also festzustellen, dass die intraarterielle Gabe von Vasodilatoren mit fast 1.300 Fällen als die mit Abstand häufigste Intervention gilt. Sie wird bei rd. 60% der studiengegenständlichen Fälle durchgeführt.</p> <p>Zudem kommt sie bei min. 84% der studiengegenständlichen Population in Kombination mit Intervention oder möglicher Vergleichsintervention vor.</p> <p><i>Zu den weiteren Ausführungen der GKV:</i> Wie viele Zentren hauptsächlich die intraarterielle Gabe von Vasodilatoren immer ohne weitere Angioplastie einsetzen</p>

Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>In der Analyse der Daten wären diese Patienten in beiden Gruppen dann in der Intention-to-treat (ITT) Population aber nicht mehr in der per-protocol (PP) Population.</p>	<p>ist schwer zu beurteilen. Zumindest sagen die aktuellen Zahlen, dass die intraarterielle Gabe von gefäßerweiternden Medikamenten heute die häufigste und oft auch die einzige Therapie des Vasospasmus darstellt und damit die „bestmögliche Behandlung“ aus Sicht dieser Zentren.</p> <p>Im Rahmen der Studie käme aber aus unserer Sicht der Vasospasmus-Stent dort allenfalls als Ergänzung zur „bestmöglichen Therapie“ vor (die ja dann die intraarterielle Gabe bereits beinhaltet). Somit wird das Verzerrungspotenzial minimiert, da bereits sehr viele Patienten die Spasmolyse als „Basistherapie“ erhalten.</p> <p>Würde man die intraarterielle Gabe von Vasodilatoren hingegen in einer Erprobungsstudie ausschließen, ist zu befürchten, dass wenige Zentren einschließen werden und man nahezu keine Patienten rekrutieren kann.</p> <p>Die Kombination von Vasospasmus-Stent und Ballonangioplastie wurde schließlich in 32 Fällen (11,3% der möglichen Studienpopulation) kodiert. Das spricht für unseren Vorschlag, den Vasospasmus-Stent als „bail-out“ zuzulassen, weil die Studienpopulation dadurch nicht allzu sehr verkleinert würde und den Untersuchern noch eine Behandlungsoption bleibt, falls sie diese anwenden wollen.</p>

Zu § 5 Endpunkte	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p><i>Stellungnahme</i> Wir stimmen dem primären Endpunkt zu, haben aber Änderungsvorschläge zu sekundären Endpunkten.</p> <p><i>Änderungsvorschläge</i> 1) Wir schlagen vor, die Krankenhausverweildauer als sekundären Endpunkt zu streichen 2) Wir schlagen vor, einige radiologisch/angiografische Ergebnisse, z.B. das Infarktvolume auf CT/MRT bei Entlassung als sekundäre Endpunkte aufzunehmen 3) Wir schlagen vor, interventionsbezogene Komplikationen aufzulisten</p>	<p>Zu 1): Alle Patienten mit Subarachnoidalblutung und Vasospasmus haben lange Krankenhausaufenthalte mit nachfolgender Reha. Aufgrund Faktoren wie Sterblichkeit, kann eine erfolgreiche Intervention mittels Vasospasmus-Stent die Sterblichkeit senken und die mittlere KH Verweildauer sogar verlängern. Somit halten wir die Verweildauer nicht für einen aussagekräftigen Parameter</p> <p>Zu 2): Es gibt eine Reihe von Befunden, die bisher nicht oder nur unzureichend mit Outcomes korreliert werden können. Ein Beispiel sind die „Infarktvolumina“ im CT oder MRT .</p> <p>Zu 3): Interventionsbezogene Komplikationen wie Dissektionen, Blutungen aber auch ein Schlaganfall / Hirninfarkt können sich in Interventions- und Vergleichsintervention durchaus unterscheiden und sollten erfasst werden. Die Richtlinie spricht hier nur von UE/SUE. Wir bitten um Konkretisierung.</p>

Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p><i>Stellungnahme</i> Zu (1), Satz 1: Wir verstehen, dass der G-BA bestrebt ist, das höchstmögliche Niveau der Ergebnissicherheit bei Erprobungsstudien zu erreichen. Dies ist zweifelsfrei die RCT. Wir haben auf die erheblichen Aufwände und Komplikationen bei der Randomisierung bereits hingewiesen und dazu bei §3 Stellung genommen und halten eine RCT immer noch für ein Design mit vielen praktischen Herausforderungen. Zu (2): Wir unterstützen den Vorschlag der GKV-SV. Der primäre Endpunkt wird nach</p>	<p>Zu (1), Satz 1: Würde man die Erprobungsstudie als Register konzipieren, ließen sich – eine breite Beteiligung von Zentren ist hier fast sicher – in kurzer Zeit viele Daten zum Vergleich der bestmöglichen Behandlung mit bestmöglicher Behandlung + Vasospasmus-Stent sammeln. Für eine gute Vergleichbarkeit mit Minimierung von Verzerrungspotential und Störgrößen können ohne weiteres – gerade in einem großen Register – Verfahren wie</p>

Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>90 Tagen erhoben. Es gibt aus unserer Sicht keine Gründe, den Nachbeobachtungszeitraum zu verlängern.</p> <p>Zu (4): Die Zeit zwischen Symptomerkenkung und Therapiebeginn ist aus unserer Sicht ein der größten Confounder in bisherigen Studien zu der Erkrankung und verschiedenen Interventionen.</p> <p><i>Änderungsvorschlag</i></p> <p>(1), Satz 1 wird wie folgt gefasst: „Die Erprobungsstudie ist als prospektives, vergleichendes Register zu konzipieren und durchzuführen.“</p> <p>(2) wird wie folgt gefasst: „Die patientenindividuelle (Nach-) Beobachtungszeit ist so zu bestimmen, dass die Gewinnung hinreichender Informationen zu Langzeiteffekten der Intervention sichergestellt ist, und soll mindestens 3 Monate betragen.“</p> <p>In (4) wird konkretisiert: <i>Die Zeit zwischen neu aufgetretenen Symptomen und Therapie ist kritisch für den Behandlungserfolg. Sie muss daher unbedingt dokumentiert werden. Es bedarf durch die uWI und ein Expertengremium der Festlegung, welche diagnostischen Maßnahmen für den Symptombeginn herangezogen werden können (z.B. Flussbeschleunigung im TCD, Monitoringevents) und welche Zeit generell als erfolgversprechend für angiografische Interventionen gilt. Patienten in der Studie, die diese Zeit überschreiten sind zwar Bestandteil der ITT Population sollten aber nicht in PP Analysen eingehen. Alternativ kann die uWI auch andere Methoden zur Exklusion dieser Patienten beschreiben.</i></p>	<p>Propensity Score Matching angewendet werden.</p> <p>Auch die Bewertung, ob ein Patient dem Grunde nach für den Vasospasmus-Stent geeignet ist, kann mit erfasst werden, so dass die in §3 erwähnte Population sehr leicht aus den Registerdaten gebildet und die beiden Interventionen gut verglichen werden können.</p> <p>Die Randomisierung (siehe unsere Vorschläge zu §3) ist möglich, jedoch sehr, sehr aufwändig. Angesichts der sehr kleinen Population bitten wir den G-BA hier aus Überlegungen der Machbarkeit und des pragmatischen Vorgehens, die Notwendigkeit einer RCT intensiv zu überdenken. Nur weil eine RCT theoretisch möglich ist, heißt das nicht, dass man sie auch praktisch durchführen kann. Bei einer Population von maximal 2.400 Patienten in Deutschland (falls die Methode „standard-of-care“ würde und alle Vasospasmen behandelbar wären) kann man unseres Erachtens von der Forderung Evidenz mit maximaler Ergebnissicherheit zu generieren abrücken, ohne für Patienten oder Kostenträger unkalkulierbare Risiken einzugehen.</p> <p>Zu (2): der primäre Endpunkt liegt bei 90 Tagen nach der Intervention. Bis dahin sind die meisten der zu erwartenden Effekte eingetreten.</p> <p>Eine längere Nachbeobachtungszeit verlängert die Studiendauer und erhöht die Kosten unnötig.</p> <p>Zu (4): Wie ausgeführt, stellt die Zeit einen kritischen Erfolgsfaktor dar. Durch die Vasospasmen kommt es zur akuten Unterversorgung des Gehirns und es droht ein schwerer Schlaganfall mit potentiell irreversiblen Folgen. Gelingt es, die</p>

Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
	<p>Vasospasmen zu bekämpfen bevor eine irreversible Schädigung eintritt, sind die langfristigen Ergebnisse der Patienten deutlich besser.</p> <p>Neben der Notwendigkeit, diese Zeiten gut und standardisiert zu erfassen muss dann diskutiert werden, ob die Überschreitung einer kritischen Zeitspanne – diese sollte von Experten definiert werden – nicht zum Ausschluss aus der Analyse bzgl. Des primären Endpunktes führt, da das neurologische Outcome im Falle einer irreversiblen Schädigung immer schlecht ist.</p> <p>Man kann diese über Analysen hinsichtlich der ITT und der PP Population lösen, aber nur, wenn die Bewertung der Erreichung nach PP Population erfolgt. Alternativ kann man auch die Fälle aus der Population komplett ausschließen oder Analysen mit und ohne diese Fälle machen.</p> <p>In jedem Fall ist dieser Faktor so kritisch und ein signifikanter Confounder, dass sowohl bei der Datenerfassung als auch bei der Auswertung darauf eingegangen werden muss.</p>

Zu § 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Stellungnahme: Kein Änderungsvorschlag	

Zu § 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>Stellungnahme: Wie in §6 zu (4) ausgeführt, müssen die Zeit von Symptombeginn bis Eingriff dokumentiert sein und Fälle mit Überschreiten einer kritischen Grenze getrennt betrachtet werden.</p> <p>Dies kann betont werden, indem die uWI explizit verpflichtet wird ein Studienprotokoll und einen statistischen Analysenplan zu erstellen.</p> <p>Änderungsvorschlag: §8 (1) a: „[...] Studienprotokoll und einen statistischen Analysenplan [...]“ §8 (1) b: „[...] Studienprotokoll und den statistischen Analysenplan [...]“</p>	<p>Begründung siehe Begründung zu §6, (4).</p>

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

femtos GmbH – Hersteller, vertreten durch inspiring-health GmbH		
Die Anhörung findet voraussichtlich am 23.03.2023 statt		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	



**Stellungnahme zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine
Richtlinie zur Erprobung:**

**Stentretreiver zur Behandlung des Vasospasmus zerebraler Arterien nach
Subarachnoidalblutung**

Rapid Medical GmbH
23.02.2023

Zu § 1 Zielsetzung	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Kein Änderungsvorschlag.	

Zu § 2 Fragestellung und Studientyp	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Kein Änderungsvorschlag.	

Zu § 3 Population

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>Wir stimmen der aktuellen Definition der Population "Patientinnen und Patienten mit symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach Subarachnoidalblutung (SAB)" zu.</p>	<p>Ein angiografischer Vasospasmus kann bei bis zu 70 % der Patienten auftreten und wird in der Regel zwischen 5 und 14 Tagen nach Auftreten der SAB beobachtet. Ein symptomatischer Vasospasmus, definiert als eine klinische Verschlechterung nach Ausschluss anderer möglicher Ursachen, tritt jedoch nur bei etwa 30 % der Patienten auf. Verzögerte ischämische neurologische Defizite (Delayed ischemic neurologic deficits (DINDs)) treten bei etwa 50 % der Patienten mit angiographischem Vasospasmus auf, die trotz maximaler Therapie zu Schlaganfall oder Tod führen können.</p> <p>Referenzen:</p> <p>Fisher, C. M., Roberson, G. H., & Ojemann, R. G. (1977). Cerebral vasospasm with ruptured saccular aneurysm—the clinical manifestations. <i>Neurosurgery</i>, 1(3), 245-248.</p> <p>Heros, R. C., Zervas, N. T., & Varsos, V. (1983). Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: an update. <i>Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society</i>, 14(6), 599-608.</p> <p>Haley Jr, E. C., Kassell, N. F., & Torner, J. C. (1992). The international cooperative study on the timing of aneurysm surgery. The north american experience. <i>Stroke</i>, 23(2), 205-214.</p> <p>Longstreth, W. T., Nelson, L. M., Koepsell, T. D., & van Belle, G. (1993). Clinical course of spontaneous subarachnoid hemorrhage: A population-based study in King County, Washington. <i>Neurology</i>, 43(4), 712-712.</p>

Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Die Ballonangioplastie sollte als möglicher Eingriff für die "bestmögliche Behandlung" ausgeschlossen werden.	<p>Die Angioplastie mittels Stentretreiver sollte als Erstbehandlung getestet werden. Es wurde berichtet, dass Ballons vielversprechende Ergebnisse in Bezug auf angiographische Erfolge liefern. Es bestehen jedoch weiterhin Bedenken bezüglich der hohen Raten an schwerwiegenden Verfahrenskomplikationen, darunter Gefäßperforationen, Dissektionen und thromboembolische Komplikationen, die zwischen 5 und 15 % liegen.</p> <p>Referenzen: Adami D, Berkefeld J, Platz J, et al. Complication rate of intraarterial treatment of severe cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage with nimodipine and percutaneous transluminal balloon angioplasty: worth the risk? J Neuroradiol 2019;46:15–24.</p> <p>Hoh BL, Ogilvy CS. Endovascular treatment of cerebral vasospasm: transluminal balloon angioplasty, intra-arterial papaverine, and intra-arterial nicardipine. Neurosurg Clin N Am 2005;16:vi:501–16.</p> <p>Terry A, Zipfel G, Milner E, et al. Safety and technical efficacy of over-the-Wire balloons for the treatment of subarachnoid hemorrhage-induced cerebral vasospasm. Neurosurg Focus 2006;21:1–7.</p>
Intra-arteriell verabreichte Vasodilatoren sollten als mögliche Intervention für die "bestmögliche Behandlung" zugelassen werden.	Stentretreiver (Comaneci) sind Instrumente zur mechanischen Erweiterung der vasospastischen Gefäße und ermöglichen bei Bedarf auch die Verabreichung von Vasodilatoren für eine bessere Behandlung. Der Stentretreiver (Comaneci) ist so konzipiert, dass er den Blutfluss nicht blockiert und somit eine optimale Behandlung der Patienten ermöglicht.

Zu § 5 Endpunkte	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>Der primäre Endpunkt "mRS-Score 90 Tage nach der Behandlung" ist für die definierte Population nicht geeignet. Der primäre Endpunkt sollte besser "mRS-Score 30 Tage nach der Behandlung" oder "mRS-Verschiebung" sein.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Der mRS 90 Tage nach der Behandlung ist der Goldstandard für Schlaganfallstudien (Mayank Goyal, et al, Lancet 2016; 387: 1723-31). - Die gegenständliche Population befindet sich jedoch im Allgemeinen in einem ernsteren klinischen Zustand als Schlaganfallpatienten (Gupta R, et al. J NeuroIntervent Surg 2021;0:1-6. doi:10.1136/neurintsurg-2021-017859).
<p>Die folgenden sekundären Endpunkte sollten hinzugefügt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Erfolg des Verfahrens (definiert als 50 % oder mehr Gefäßkaliber auf der DSA im Vergleich zum Ausgangswert, wie vom Labor für jedes behandelte Segment bestimmt) - Delta in der NIHSS-Skala (National Institutes of Health Stroke Scale) (Ausgangswert bis 24 Stunden oder Entlassung) - Glasgow Coma Scale (Bewertung der Bewusstseinsstörungen und des Komas mit Hilfe der Glasgow Coma Scale (GCS), von der Vorbehandlung bis 24 (-6/+12) Stunden nach der Behandlung) 	<p>Die genannten zusätzlichen sekundären Endpunkte sind Standard für die gegenständliche Population (Gupta R, et al. J NeuroIntervent Surg 2021;0:1–6. doi:10.1136/neurintsurg-2021-017859) und sollten daher bewertet werden.</p>

Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>Eine einarmige Beobachtungsstudie sollte ausreichen, um den Nutzen der jeweiligen Methode zu belegen.</p>	<p>Die Patienten, die in die Studie aufgenommen werden sollen, haben bereits die maximale medikamentöse Behandlung ausgeschöpft. Durch die Zuordnung dieser Patienten zum Kontrollarm "bestmögliche Behandlung" wird verhindert, dass sie die zugelassene endovaskuläre Therapie mit Geräten wie Stentretreivern (wie Comaneci) erhalten. Wir halten es für unethisch diesen Patienten nach dem Zufallsprinzip eine weiterführende</p>

Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
	<p>Therapie, für die eine Effektivität nachgewiesen ist (Salem MM, et al. J NeuroIntervent Surg 2022;0:1–8. doi: 10.1136/jnis-2022-019272; Thiery L, et al. J NeuroIntervent Surg 2022;0:1–6. doi: 10.1136/neurintsurg-2022-018699; Gupta R, et al. J NeuroIntervent Surg 2021;0:1–6. doi: 10.1136/neurintsurg-2021-017859) vorzuenthalten, nachdem die systemische medikamentöse Therapie bereits fehlgeschlagen / kontraindiziert ist.</p>
<p>Wenn ein RCT unvermeidlich ist, sollte die Randomisierung 2:1 oder 3:1 sein (Interventions- zu Kontrollgruppe).</p>	<p>Siehe den vorherigen Punkt. Wenn eine Randomisierung erforderlich ist, sollte sie aus den oben genannten ethischen Gründen 2:1 oder 3:1 sein.</p>

Zu § 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>Es wird ein qualifizierendes Training angeboten.</p>	

Zu § 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Es sollte sichergestellt werden, dass die Daten zu den wichtigsten Sicherheits- und Wirksamkeitsendpunkten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überwacht werden.	

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Rapid Medical		
Die Anhörung findet voraussichtlich am 23.03.2023 statt		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	

Wortprotokoll



Gemeinsamer
Bundesausschuss

einer Anhörung zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V: Stentretreiver zur Behandlung des Vasospasmus zerebraler Arterien nach Subarachnoidalblutung (BVh-21-003)

Vom 23. März 2023

Stellv. Vorsitzender:	Herr Dr. Vogel
Beginn:	12:10 Uhr
Ende:	12:55 Uhr
Ort:	Gemeinsamer Bundesausschuss Gutenbergstraße 13, 10587 Berlin (Hybridsitzung)

Teilnehmerinnen und Teilnehmer der Anhörung

Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie e. V. (DGNR):
Herr Prof. Dr. Berlis

Inspiring Health – femtos GmbH (femtos):
Herr Prof. Dr. Wilke
Frau Dr. Brockfeld

Inspiring Health – Rapid Medical GmbH (Rapid Medical):
Frau Schafberg

Beginn der Anhörung: 12:10 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer und Teilnehmerinnen sind der Videokonferenz beigetreten.)

Herr Dr. Vogel (stellv. Vorsitzender): Einen wunderschönen guten Morgen! – Ich darf Sie zu unserer heutigen dritten Anhörung zum Thema „Stentretreiver zur Behandlung des Vasospasmus zerebraler Arterien nach Subarachnoidalblutung“ begrüßen.

Ehe wir ins Thema einsteigen, darf ich zunächst einmal die Teilnehmerliste abfragen, dann haben wir einen Überblick, wer von den Gästen anwesend ist: Ist Herr Professor Dr. Dörfler für die Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie anwesend?

Herr Prof. Dr. Berlis (DGNR): Herr Dörfler, hat sich, glaube ich, entschuldigt. Er weiß nicht, ob er es schafft.

Herr Dr. Vogel (stellv. Vorsitzender): Okay, dann bleibt er noch offen. – Herrn Professor Berlis habe ich schon gesehen und gerade gehört.

Ist Herr Professor Wilke da?

Herr Prof. Dr. Wilke (femtos): Ich bin anwesend.

Herr Dr. Vogel (stellv. Vorsitzender): Okay, danke. Guten Tag. – Frau Dr. Brockfeld habe ich auch schon gesehen.

Frau Dr. Brockfeld (femtos): Ja, ich bin auch hier.

Herr Dr. Vogel (stellv. Vorsitzender): Danke. – Von der durch Inspiring Health vertretenden Rapid Medical GmbH ist Frau Tina Schafberg noch nicht anwesend. Ich denke, wir können trotzdem schon einmal in die Thematik einsteigen.

Ich würde vorher noch ein paar Vorbemerkungen machen: Mein Name ist Claus Vogel. Ich bin der Vertreter von Frau Dr. Lelgemann, die den Unterausschuss Methodenbewertung beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) leitet. Sie ist heute krankheitsbedingt nur per Video als Teilnehmerin dabei. Sie wird sich aber gegebenenfalls in die Diskussion mit einbringen.

Wie Sie vielleicht auch schon wissen, erstellen wir von dieser Anhörung ein Wortprotokoll. Diese Anhörung wird deshalb aufgezeichnet. Wir müssen diesbezüglich um Ihr Einverständnis bitten. Sie könnten jetzt aber auch vehement widersprechen, wenn Sie das nicht wollen. – Das scheint nicht der Fall zu sein. Wortmeldungen bitten wir über den Chat auszulösen, dann haben wir den besseren Überblick.

Sie können auch versichert sein, dass wir Ihre schriftlichen Stellungnahmen ausführlich gelesen und auch gewürdigt haben, sodass wir Sie bitten möchten, dass Sie sich jetzt nur noch auf wesentliche Knackpunkte konzentrieren beziehungsweise auf wesentliche mögliche Änderungen, die seit den schriftlichen Stellungnahmen bis zum heutigen Tag noch erwähnenswert wären. – Ich gehe zunächst nach unserer Teilnehmerliste und frage Herrn Professor Berlis, ob er mit seinen Ausführungen beginnen möchte.

Herr Prof. Dr. Berlis (DGNR): Das kann ich gerne machen. – Vielen Dank für die Möglichkeit, dass wir uns bei Ihnen noch einmal zu dem Thema äußern durften. Ich vertrete dieses Mal die Fachgesellschaft als Präsident der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie.

In meiner Stellungnahme habe ich noch einmal darauf hingewiesen, dass wir bei der Vasospasmusbehandlung bei Patienten mit einer Subarachnoidalblutung normalerweise dann eine Behandlung induzieren, wenn die konservative Standardtherapie versagt.

Deshalb suchen wir eine additive Möglichkeit, um die Gefäßkrämpfe bei den Patienten entsprechend zu behandeln und die Situation der Durchblutung des Gehirns in dieser Situation zu verbessern. Damit gibt es natürlich ein gewisses Problem mit der Studie, so wie Sie sie uns angeboten haben, weil standard-of-care eigentlich die Standardtherapie ist, die durchgeführt wird und die Methode der endovaskulären, also durch das Gefäßsystem durchzuführende Methode, eigentlich eine Bail-out-Behandlung ist, die wir durchführen, wenn die normale Standard-of-care-Behandlung versagt.

Hierzu gibt es zwei wichtige Punkte:

Bei unseren Daten, die wir in dem freiwilligen Register eingeben – das SAMEDI Register der Deutschen Gesellschaft für Interventionelle Radiologie und der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie –, haben wir die Zeiträume nachuntersucht. Das wird gerade auch zur Publikation eingereicht. Wir haben dort sehen können, dass in 90 Prozent der Fälle, wenn eine solche Behandlung durchgeführt wird, Nimodipin intraarteriell verabreicht wird und in anderen Fällen andere Medikamente und dass die additiven Methoden, wie einen Stentriever einzusetzen, der dafür speziell modifiziert wurde oder einen Ballon einzusetzen doch insgesamt in einer relativ seltenen Anzahl durchgeführt oder erfasst wird, sodass der Einsatz des Stentriervers, um den es jetzt hier in dem Falle geht, die Aufdehnung des Stentriervers, wirklich nur in besonderen Fällen vorkommt, nur an einer bestimmten Gefäßstelle, einem Gefäßsegment. Wir haben aber häufig doch generalisierte Veränderungen, die man nicht alle mit einem solchen System erfassen kann. Sondern wir können nur Teile behandeln und würden ansonsten auf diese medikamentöse interarterielle Gabe auch nicht verzichten wollen.

Deshalb ist es schwierig, die von Ihnen vorgeschlagene Studie in dieser Weise umzusetzen, weil man nur ein Gefäßsegment behandelt. Das kann nicht ausreichend sein. In den meisten Fällen ist es auch nicht ausreichend. Und in den durchaus wenigen Fällen, wo diese Methode zum Tragen kommt – die meisten Patienten werden, wie gesagt, nicht mit diesem System behandelt, sondern rein mit Medikamenten –, ist es wirklich schwierig, eine Studie aufzulegen, die das in dieser Weise verfolgt und dann mit Ausschließlichkeit nur das System zum Einsatz bringt und das andere, was wir in der täglichen Benutzung als standard-of-care einsetzen, nicht einsetzen können. Also das ist die Schwierigkeit bei dieser Art der Studie, die wir im Vorfeld auch schon einmal diskutiert hatten bei der Anhörung, die letztes Jahr oder Anfang dieses Jahres stattfand.

Die weitere Schwierigkeit bei der Studie, wie Sie sie formuliert haben, ist, wann wir Patienten randomisieren würden, also die Frage des Zeitpunktes. Der Zeitpunkt der Randomisierung wäre im Prinzip bei Patienten, die eine relativ wenig ausgeprägte klinische Symptomatik haben, also die aufklärungsfähig sind. Man teilt die Subarachnoidalblutung in fünf Schweregrade ein, und im Prinzip wären nur diejenigen mit Grad I und Grad II aufklärungsfähig, und Grad III bis V sind die Patienten in einem Zustand, der nicht adäquat ist, um sie aufzuklären.

So eine Aufklärung müsste, dann auch praktisch zu Beginn nach der Blutung, nach dem akuten Ereignis und der Behandlung des Aneurysma passieren, weil die Vasospasmen in der Regel erst um den vierten, fünften Tag herum auftreten und dann über einen Zeitraum bis zum vierzehnten, fünfzehnten Tag häufig nachzuweisen sind. Ausnahmen gibt es natürlich in beide Richtungen. Es gibt auch Patienten, die erst am zwanzigsten Tag Spasmen entwickeln, die dann konservativ nicht mehr beherrschbar sind.

Also wir haben verschiedene Probleme: Einmal die Aufklärung, die Randomisierung – das ist das eine. Ich weiß nicht, ob wir eine Ethikkommission finden, die das mitgehen, mittragen würde, dass wir eine aus unserer Sicht Standard-of-care-Behandlung durchführen, wenn eine konservative Behandlung versagt – denn das wäre im Prinzip eine Placebo-Behandlung – und dem zustimmen würde, dass eine versagende Therapie weiter fortgeführt wird, obwohl sie an sich alleine nicht ausreichend ist.

Das heißt, der Patient würde dadurch eigentlich gesichert in Infarkte hineingehen. Man würde dann in einem weiteren Studienarm vergleichen, wo man ausschließlich nur einen Stentretreiver einsetzt, der letztlich nur ein Gefäßsegment oder mehrere Gefäßsegmente betrifft, aber die generalisierten Gefäßspasmen, gerade in der Peripherie, unbeeinflusst lässt.

Ich glaube, da werden wir auch keine entsprechenden Ergebnisse erzielen. Sodass ich der festen Überzeugung bin, dass, wenn diese Studie aufgelegt werden würde, wir davon ausgehen müssen, dass sich die meisten Interventionalisten, Neurochirurgen und Neurologen, wo die Patienten betreut werden, gegen diese Studie entscheiden würden und die Patienten gar nicht randomisieren. Sodass wir eigentlich gar nicht entsprechende Patienten akquirieren können, um das letztlich zu testen.

Herr Dr. Vogel (stellv. Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Berlis. – Herr Professor Wilke, möchten Sie noch etwas ergänzen?

Herr Prof. Dr. Wilke (femtos): Herr Berlis hat es eigentlich sehr schön und rund ausgeführt. Ich habe nicht mehr viel dazu zu sagen. Nur noch einmal zum Problem der kleinen Zahl, die Herr Berlis schon genannt hat: Wir haben auch eine Analyse auf DRG-Daten gemacht und festgestellt, dass ungefähr 2 500 SAB-Patienten – – *[Anm. GS: TONSTÖRUNG]*

Herr Dr. Vogel (stellv. Vorsitzender): Entschuldigung, Herr Professor Wilke, Sie sind ganz schlecht zu verstehen. Können Sie eventuell Ihr Bild ausschalten, sodass es dann vielleicht besser ist?

Herr Prof. Dr. Wilke (femtos): Ja, ich schalte einmal das Bild aus. Ich hoffe, Sie können mich jetzt ein bisschen besser hören? Ich bin in einem Zug, muss ich gestehen.

Herr Dr. Vogel (stellv. Vorsitzender): Jetzt klingt es besser.

Herr Prof. Dr. Wilke (femtos): Sehr gut. – Noch einmal zu der kleinen Zahl: Deutschlandweit werden ungefähr 250 Patienten interventionell behandelt. 2 500 Patienten entwickeln Vasospasmen. Die überwiegende Zahl wird mit intraarterieller Spasmolyse behandelt. Das heißt, auch da wird es schwierig, Zentren zu allokiieren und dann noch dazu für eine randomisierte Studie. Ich glaube, wenn man ein breit angelegtes Register macht, wie wir es auch schon in unserer allerersten Stellungnahme vorgeschlagen haben, dass man da eigentlich besser fährt und überhaupt die Chance hat, vernünftige Daten zu generieren. – Mehr kann ich jetzt nicht sagen, denn den Rest hat schon alles Herr Berlis gesagt, was die intraarterielle Spasmolyse als Standardtherapie angeht.

Herr Dr. Vogel (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. Es war trotzdem wieder schwer zu verstehen. Aber vielen Dank, Herr Professor Wilke. – Frau Dr. Brockfeld, möchten Sie noch etwas ergänzen?

Frau Dr. Brockfeld (femtos): Ja, auch nur ganz kurz, weil Herr Professor Berlis schon vieles erwähnt hat: Wenn wir über die Randomisierung nachdenken – das ist natürlich die höchste Evidenzstufe und deshalb auch wünschenswert; auch wir als Hersteller führen randomisierte Studien durch –, muss man aber immer gucken, wie die Machbarkeit der Studie gegeben ist.

Da hätte ich in diesem Fall Sorge, weil die Patientenzahl recht klein ist, die überhaupt für diese Behandlung infrage kommt oder wo die Behandlung im Moment durchgeführt wird. Dann zusätzlich noch eine Randomisierung einzuführen, verlängert natürlich die Studiendauer und macht das Ganze wenig praktikabel. Das wäre ein Punkt, den ich gerne hervorheben würde. – Vielen Dank.

Herr Dr. Vogel (stellv. Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Ich darf nachträglich noch Frau Schafberg begrüßen. Möchten Sie noch etwas ergänzen?

Frau Schafberg (Rapid Medical): Nein, ich denke, wir haben alle unsere Kommentare schriftlich zugesandt. Das ist genau das, was Herr Professor Berlis auch gesagt hat.

Herr Dr. Vogel (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Dann schaue ich jetzt in die Runde und frage, ob es aus den Reihen des Unterausschusses Fragen dazu gibt. – Die DKG, bitte.

DKG: Vielen Dank. – Ich habe noch eine Frage an Herrn Berlis zum Register: Können Sie ein bisschen etwas zu diesem Register ausführen, zu den Ergebnissen und was genau erfasst wird und vielleicht noch einmal etwas auf die Zahlen eingehen?

Herr Prof. Dr. Berlis (DGNR): Ich habe die direkten Zahlen momentan nicht vorliegen. Aber ich habe sie in meiner schriftlichen Begründung niedergelegt. Ich glaube, die Daten wurden über einen Zeitraum von fünf Jahren erfasst. Es sind ungefähr 3 000 Patienten, die dort erfasst wurden.

Das SAMEDI Register ist ein Register der Interventionellen Radiologie und Interventionellen Neuroradiologie, das seit weit über zwanzig Jahren geführt wird. Wir haben vor ungefähr zwölf Jahren auch die Neurointervention dort mit eingefügt. Das heißt, in diesem Register werden alle Patienten erfasst, die am Schlaganfall behandelt werden, die Aneurysmabehandlungen haben. Wir haben unterschiedliche Rubriken. Dazu gehört unter anderem auch die Vasospasmusbehandlung. Das Register ist auf freiwilliger Basis. Wir können nur analysieren, indem wir schauen, wie viele Daten wir generieren und wie viele Daten es letztlich über das Bundesamt für Statistik zu den einzelnen Behandlungen gibt.

Wir sehen, dass wir in der Aneurysmabehandlung eine sehr gute Datenakquise haben und die Kolleginnen und Kollegen sehr viel eingeben, genauso auch beim Schlaganfall. Beim akuten Schlaganfall mit mechanischer Thrombektomie haben wir ungefähr 85 Prozent der Eingaben bundesweit in unserem Register. Das heißt, wir hatten im letzten Jahr über 18 000 Eingaben bei ungefähr knapp 20 000 durchgeführten Eingriffen. Das heißt, wir sind da eigentlich sehr gut präsent. Wir wissen auch, dass vor allen Dingen die ganzen High Volume-Center eingeben. Und die Daten, die uns verlustig gehen, sind eher von kleineren Häusern.

Wir haben mit diesem Register eine Zertifizierung verbunden. Die Kollegen können für ihre Ausbildung für die Schlaganfall-, aber auch für die Aneurysmabehandlung ein Zertifikat erlangen. Das hat auch einen integrativen Bestandteil beispielsweise für die neurovaskulären Zentren, neurovaskulären Netzwerke, überregionale Schlaganfall-Stroke-Units et cetera. Das heißt, wir haben durch dieses Ausbildungssystem, das wir vor elf Jahren, also 2012, begonnen haben, im Moment beispielsweise 580 Schlaganfall-Experten, um sie mal so zu nennen, die die entsprechende Akquise haben, um das auch entsprechend adäquat durchzuführen. Das heißt, wir haben ein System, in dem man Daten eingeben muss. Auf diese Daten greifen wir zurück und können dann auch entsprechende Zertifikate für Zentren und so weiter weitergeben. Und das ist bundesweit akzeptiert.

Diese Datenbank ist natürlich freiwillig; diese Datenbank wird nicht überprüft. Wir haben also kein TÜV-Zertifikat. Das heißt, wir haben natürlich Schwachpunkte in diesem Register. Aber diese Schwachpunkte sind so, dass durch unsere Datenanalyse, die wir jetzt für Vasospasmus gemacht haben – das ist führend von der Universität Lübeck von Professor Schramm und Herrn Neumeyer durchgeführt worden –, wir natürlich erkennen konnten, was man besser erfassen muss; wie man das besser erfassen muss und welche Erweiterungen wir durchführen können. Deshalb wäre unser Vorschlag: Wenn man diese Daten in diese Datenbank verpflichtend eingeben muss, dass man natürlich spezifische Fragen, die man beantwortet haben möchte, natürlich in den Fragenkatalog, der dort abgefragt wird, auch hineinnimmt.

Außerdem könnte man sich durchaus beispielsweise überlegen, ob man, um die Wertigkeit dieses Registers auch zu verbessern, natürlich die ein oder andere Klinik theoretisch sogar besucht, auditiert, um Daten, die erfasst worden sind, auch noch einmal zu überprüfen. So etwas wäre beispielsweise eine denkbare Möglichkeit, um das zu verbessern. Aber es wäre

halt eine Plattform, in die man eingeben kann und wo wir auch erfassen können, wie häufig das eingesetzt wird.

Der Einsatz von den Stentretreivern im Speziellen, weil die Datenbank nur bis 2021 ausgewertet wurde, war verschwindend gering. Ich glaube, er lag bei 1,5 Prozent oder zwei Prozent. Also es ist so, dass man das nicht in einer hohen Fallzahl gehabt hätte. Aber natürlich ist es ein neues System, ein junges System, das auch vermehrt eingesetzt wird, wenn die Verfügbarkeit auch entsprechend vorhanden ist. – Das wäre der Vorschlag. Ist ihre Frage ausreichend beantwortet?

DKG: Ja, insbesondere das Letzte war noch einmal interessant. – Vielen Dank.

Herr Dr. Vogel (stellv. Vorsitzender): Die Patientenvertretung, bitte.

PatV: Ich habe auch eine kurze Frage an Herrn Berlis: Können Sie etwas dazu sagen, welche Endpunkte in dem Register erhoben werden? Erheben Sie so etwas wie die Mortalität, oder was wird erfasst? – Nur ganz kurz vielleicht.

Herr Prof. Dr. Berlis (DGNR): Die Enddaten, die wir haben, erfassen natürlich nur den stationären Aufenthalt. Das ist ein Problem des Datenschutzes, den wir im Moment haben, dass die Maske, die wir öffnen, danach, weil es anonymisiert ist, geschlossen wird und wir dann keinen Zugriff auf diese Daten mehr haben.

Das heißt, der Eingriff wird erfasst mit periprozeduralen Komplikationen. Und wenn der etwas zeitversetzt erfasst wird, haben wir natürlich auch die Komplikationen, die nachträglich aufgetreten sind. Das heißt, wir haben auch eine Mortalität, die dort angegeben ist, mit der Schwierigkeit, dass man vorgeben müsste, wenn solche Daten erfasst werden, wann die erfasst werden, dass der Patient sozusagen erst erfasst werden darf, wenn er entlassen wird. Wenn es jemanden direkt nach dem Eingriff erfasst, haben wir nur die periprozedurale Sterblichkeit und Komplikation.

Sie sehen, das Register hat seine Schwachpunkte, die auch der Datenschutz mit vorgibt. Man müsste aber, wenn man diese Datenbank als solche nutzen würde, Kriterien schaffen, wie die Daten eingegeben werden und zu welchem Zeitpunkt, damit man dann auch entsprechende Endpunkte definitiv auch erfassen kann.

Herr Dr. Vogel (stellv. Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Patientenvertretung, ist die Frage ausreichend beantwortet?

PatV: Ja, vielen Dank.

Herr Dr. Vogel (stellv. Vorsitzender): Gibt es weitere Fragen? – GKV-SV, bitte.

GKV-SV: Sie haben jetzt schon mehrere Punkte genannt, die gegen die Durchführung einer randomisierten kontrollierten Studie sprechen.

Ich würde gerne noch einmal einen bestimmten Punkt aufgreifen: In Ihrer Stellungnahme führen Sie unter anderem an, dass insbesondere ein Verbot des derzeit am häufigsten gewählten Behandlungsverfahrens, die interarterielle Gabe von Vasodilatoren, wie Sie es gerade auch ausgeführt haben, die Durchführung der Studie gefährden würde. Vor dem Hintergrund würden wir gerne heute noch einmal in die andere Richtung fragen. Und zwar: Wie schätzen Sie die Erfolgsaussicht der Studie ein, wenn die interarterielle Gabe von Vasodilatoren nicht ausgeschlossen wird? – Danke.

Herr Prof. Dr. Berlis (DGNR): Ich soll darauf antworten, oder? Herr Vogel?

Herr Dr. Vogel (stellv. Vorsitzender): Ich gehe davon aus.

Herr Prof. Dr. Berlis (DGNR): Ich glaube, dass die Studie dann eher durchgeführt werden kann, weil wir das normale Setting der Behandlung aufnehmen können und die zusätzliche Verwendung dieses Stentretreivers dann entsprechend auch mit den ganzen Problemen und so weiter vermerkt werden kann.

Es ist natürlich klar, dass wird dann die Ergebnisse nicht in dieser Weise herunterbrechen können und das einzig und allein für den Stentretreiver nutzen. Aber es wäre – also von dem her ist es natürlich schwieriger in der Auswertung, auch bei der geringen Fallzahl – wünschenswert, dass wir die normale Standard-of-care-Behandlung durchführen und dass der Stentretreiver dazu genommen werden kann oder nicht. Das könnte man vorher versuchen zu randomisieren. Man müsste sich rein aus ethischen Gesichtspunkten dann überlegen, inwieweit wir randomisieren können, ob man jeden Patienten, der ein Vasospasmus bekommt, in dieser Studie randomisieren kann, weil man standard of care randomisieren würde gegen Stentretreiver ja oder Stentretreiver nein. Das heißt, dann könnte praktisch jeder Patient, der ein Vasospasmus entwickelt, eingeschlossen werden, wenn man dafür eine Vorgabe bekommen würde. – Verstehen Sie, was ich meine?

Der Patient hat Vasospasmen und die normale konservative Behandlung versagt. Das heißt, wir kommen zu dem Punkt, dass wir den Patienten behandeln. Das ist eine interdisziplinäre gemeinsame Entscheidung, dass das jetzt die sinnvolle Therapie ist. Und mit dieser Entscheidung, dass der Patient zur Behandlung gebracht wird, könnten wir sagen: Okay, jetzt machen wir eine Randomisierung; entweder dürfen wir ihn einsetzen, oder wir dürfen ihn nicht einsetzen. Das wäre verblindet und wir wissen das noch nicht.

Denn das Problem ist auch: Wenn wir Vasospasmen haben, die in der Peripherie sind, also eigentlich wirklich nur an der Oberfläche, weit weg von den Hauptgefäßen, dann würden wir den Stentretreiver gar nicht einsetzen. Das heißt, er würde zwar dann randomisiert werden für den Stentretreiver, aber wir würden ihn aus medizinischer Sicht gar nicht einsetzen, weil er nicht zum Einsatz kommen kann. Das heißt, wir haben auch dort noch einmal einen Bias. Das heißt, diese Fälle fallen alle raus. Aber man könnte im Vorfeld sagen: Wenn ein entsprechendes Gefäß betroffen ist, ein Gefäßsegment, wo dieses System zum Einsatz kommt, haben wir die Gruppe mit Stentretreiver und wir haben die Gruppe ohne Stentretreiver. Aber wie bleiben beim standard of care.

Herr Dr. Vogel (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Berlis. – GKV-SV, reicht Ihnen die Antwort?

GKV-SV: Ja, vielen Dank.

Herr Dr. Vogel (stellv. Vorsitzender): Gibt es weitere Fragen? – Fachberatung Medizin der Geschäftsstelle des G-BA (FBMed).

FBMed: Das schließt sich sehr gut an, an das, was Sie gerade gesagt haben, Herr Professor Berlis, weil ich Sie nämlich auch noch einmal zu Ihren Ausführungen zum Thema cross over und bail-out befragen wollte. Da bin ich so ein Stück weit hängengeblieben. – Jetzt haben Sie es gerade so formuliert, wie es mir als Methodikerin am liebsten wäre, nämlich: Wir randomisieren in Stentretreiver ja oder nein und bleiben auch dabei.

Sie hatten aber davon gesprochen, dass Sie ein cross over erlauben wollen würden. Da war mir noch nicht ganz klar, wer da wohin sozusagen crossen soll. Ich hatte das fast so verstanden, dass man nach Ihrem Vorschlag auch in der Kontrollgruppe dann doch den Stentretreiver erlauben soll.

Weiter unten sprechen Sie dann von der Bail-out-Strategie, dass man eigentlich im Endeffekt in beiden Gruppen dann alles zulässt. Den Ballon hätten wir ja sowieso in beiden Armen jetzt schon vorgesehen. Könnten Sie dazu noch einmal etwas ausführen? Oder hat sich das jetzt

auch mit Ihren jetzigen Ausführungen wieder erledigt, indem Sie sagen, eigentlich müsste man das im Stentretreiver sauberer randomisieren, und zwar ja oder nein?

Herr Prof. Dr. Berlis (DGNR): Ich kann es gerne noch einmal wiederholen. Denn es ist natürlich sehr komplex, wenn man nicht in dieser Materie ist.

Also: Von meiner Seite wäre es so, dass wir im Prinzip alle Patienten randomisieren können, um die Methode zu vergleichen. Das heißt, der Patient, der Vasospasmen hat und zu einer Behandlung kommt, wird im Vorfeld, ohne dass wir genau wissen, wo die Spasmen überhaupt sind, einer Gruppe zugeordnet werden, entweder Stentretreiver ja oder nein. Das heißt, in der Gruppe, wo der Stentretreiver ist, wird der Stentretreiver eingesetzt werden; in der anderen Gruppe machen wir unsere übliche Behandlung. Das heißt aber nicht, dass in der Stentretreiver-Gruppe die übliche Behandlung, beispielsweise medikamentös, eben nicht verwendet wird.

Man könnte sich überlegen, ob wir in dieser Gruppe, wo wir den Stentretreiver nicht erlauben, auch sagen: auch keine PTA [Anm. GS: *perkutane transluminale Angioplastie*]. Denn sonst könnten wir da natürlich ein schlechtes Ergebnis haben, weil es zwei mechanische Systeme sind, die in Gefäßsegmente einführen. Es wäre sinnvoller dann zu sagen: In einer Gruppe ist der Stentretreiver erlaubt, in der anderen Gruppe ist eigentlich dann nur die medikamentöse Behandlung erlaubt. Da könnten wir zwei Mal zwei Gruppen bilden, mit denen wir auch in dieser Situation leben könnten. Denn Fakt ist: Der Patient verschlechtert sich, hat eine klinische Symptomatik; er wird in die Angio gebracht; wir sehen Vasospasmen und diese Segmente, die man behandeln kann, sind überhaupt nicht für uns in der Weise mit diesem System erreichbar, weil sie viel weiter hinten oder oben sind. Das heißt, wir würden sie dort gar nicht einsetzen, weil es aus Sicherheitsgründen dort einfach nicht zulässig ist.

Das heißt, auch wenn wir randomisiert haben, werden wir in der Gruppe, wo wir Stentretreiver randomisiert haben, natürlich keinen Stentretreiver einsetzen, wenn es nicht indiziert ist. Das heißt, wir haben in der Gruppe, die für Stentretreiver randomisiert würde, immer noch die Patienten, die natürlich herausfallen, weil sie sich gar nicht für eine Stentretreiver-Behandlung generieren, weil sie einfach nicht dort die Spasmen haben, wo wir sie behandeln würden. – Haben Sie verstanden? Habe ich es jetzt verständlich ausgeführt?

Herr Dr. Vogel (stellv. Vorsitzender): Ich denke schon, FBMed?

FBMed: Jein. Denn nach unserer Richtlinie ist es ja gerade vorgesehen, dass wir nach dem Angiographie-Befund randomisieren wollen. Also wenn wir Patienten haben, wo wir gesehen haben, die haben ein Segment, was so behandelt werden soll und nicht schon vorher. Das hatten Sie in Ihrer Stellungnahme auch anders ausgeführt. Aber bei uns ist es eben ein späterer Zeitpunkt. Spricht aus Ihrer Sicht etwas dagegen?

Herr Prof. Dr. Berlis (DGNR): Da spricht auch nichts dagegen, dass man den Stentretreiver in dem Moment, wo man sieht, hier wäre ein Gefäßsegment, zusätzlich zu dem anderen einsetzt und dass wir dann sagen: Okay, jetzt wird schnell geschaut, in welche Gruppe er kommt und ob wir ihn einsetzen oder nicht. Das können wir auch machen. Wenn es ein einfacher Randomisierungsprozess ist, wo es einfach um ja oder nein geht, dann habe ich damit auch überhaupt kein Problem, dass man das in diesem Moment macht. Aber es wäre sicherlich sinnvoller und würde die Gruppe natürlich vereinfachen, da wir von denen – nehmen wir jetzt einmal eintausend im Jahr –, die jetzt kommen würden, natürlich schon mal auf nur 250 zusammenschumpfen könnten. Wir hätten dann eine definierte Gruppe, die wir in 125 hier und 125 dort platzieren könnten. Das würde die Auswertung viel einfacher machen.

Aber das würde voraussetzen, dass wir praktisch kein Votum für eine Randomisierung benötigen, sondern dass wir das so durchbekommen, weil wir das testen und das im Prinzip ein Verfahren ist, in dem man sagt: Okay, der eine ja, der andere nein, und weil wir auch nicht

wissen. Das müsste die Voraussetzung sein, dass man das wirklich in der Angiographie dann bei allen Patienten durchführen kann, die ein Vasospasmus haben.

FBMed: Danke schön.

Herr Dr. Vogel (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Berlis. – Ich habe jetzt Frau Dr. Lelgemann und Herrn Professor Wilke auf der Liste. Ich weiß jetzt nicht, ob Herr Professor Wilke direkt etwas dazu sagen wollte oder ob wir erst nach der Rednerliste gehen mit Frau Dr. Lelgemann.

Herr Prof. Dr. Wilke (femtos): Ja, gerne nach der Rednerliste.

Frau Dr. Lelgemann: Wobei, meine Frage hat sich schon fast erübrigt. – Es ist ja hinlänglich bekannt, dass wir zu diesem Thema schon viele Anhörungen und Austausch mit Ihnen hatten. Ich bin ein großer Fan davon, früh zu randomisieren, auch um den Preis, dass dann Patienten nicht mit einbezogen werden. Aber das kann man so oder so sehen. In jedem Fall wird ja die Patientenmenge nicht mehr. Also die bleibt sozusagen gleich. Da muss man die Pros und Contras noch einmal abwägen.

Herr Dr. Vogel (stellv. Vorsitzender): Okay. – Dann Herr Professor Wilke, bitte.

Herr Prof. Dr. Wilke (femtos): Vielen Dank. – Im Grunde möchte ich das gleiche sagen wie Frau Dr. Lelgemann.

Auch wenn wir Wege finden zu randomisieren, ist die Patientenmenge einfach klein. Die Frage ist: Könnte bei so einer kleinen Patientenmenge so eine Studie überhaupt laufen? Ich halte es nach wie vor für schwierig, diese Patienten zu einem randomisierten Design zu rekrutieren. Denn, wie Herr Berlis sagte, entweder machen wir es ganz, ganz, ganz früh, da weiß ich aber noch gar nicht, ob die dann jemals für diese Therapie infrage kommen. Also ich schließe wahnsinnig viele Leute theoretisch ein und brauche sie dann überhaupt nicht. Oder wegen dem Zeitpunkt, wo er in der Angiographie liegt und sediert ist, kann man sowieso nicht mit ihm kommunizieren. Das heißt, der Patient kann nicht mehr ja oder nein sagen beziehungsweise, dass er jetzt einverstanden ist. Ich glaube, das Teilnahmeeinverständnis ist hier echt eine super komplexe Frage bei einer sehr kleinen Menge von Patienten. Deswegen glaube ich nach wie vor, wenn man ein vergleichendes, prospektiv vergleichendes Design macht, welches vorhandene Register aufbohrt und dann zwei, drei Jahre die Behandlungen vergleicht und vielleicht mit Matched-Pair versucht, die Confounder zu kontrollieren, hat man eigentlich etwas, was wahrscheinlich viel, viel machbarer ist und tatsächlich zu einem Erfolg oder zu Ergebnissen führt.

Herr Dr. Vogel (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Wilke, Sie sind nach wie vor leider sehr schlecht zu verstehen. Aber ich hoffe trotzdem, dass die Botschaft angekommen ist. – Ich habe jetzt noch die DKG auf der Rednerliste.

DKG: Noch einmal an Herrn Berlis, bitte: Über eine Randomisierungssequenz kann man sprechen; man kann auch über den Zeitpunkt der Einholung einer Einwilligung oder der Randomisierung sprechen. Was aber wirklich aus unserer Sicht natürlich kritisch ist, ist, dass Sie gesagt haben, das ist eigentlich die letzte Wiese und unethisch, den Patienten nicht so weiterzubehandeln, so wie bisher, denn wir brauchen da jetzt eine therapeutische Lösung. Welche Erfahrungen haben Sie denn mit dem Stentretreiver in dem Zusammenhang gemacht? Also hält er das ein, was er verspricht, dass er gerade für die Patienten der letzten Wiese auch wirklich eine Lösung sein kann?

Herr Prof. Dr. Berlis (DGNR): Das ist eine sehr gute Frage. – Meine Erfahrung in der Verwendung dieses speziellen Stentretreivers mit einer erhöhten Radialkraft ist limitiert. Ich

weiß es jetzt nicht ganz genau, aber ich schätze mal, dass ich über einen Erfahrungshaushalt von vielleicht 30 bis maximal 40 Fällen verfüge, wo ich ihn eingesetzt habe.

Es ist in der Tat so, dass man aus diesen Erfahrungen heraus schon sagen kann: Wo kann ich ihn einsetzen? Wo macht er Sinn, und wo macht er keinen Sinn? Und wo muss möglicherweise auch der Stentretreiver in seinen Eigenschaften verbessert werden? Beispielsweise in einem relativ geraden Gefäßsegment kann sich dieser Stentretreiver sehr gut entfalten und kann auch seine Radialkraft gleichförmig auf das Gefäß abgeben. Wenn Sie ihn aber in einem gebogenen Gefäßsegment einsetzen, dann knickt er in der Regel in dem Bogen ein. Das heißt, dort ist er nicht besonders gut. Also das sind so Erfahrungen, die wir in der Anwendung jetzt in den letzten zweieinhalb, drei Jahren, seitdem er zum Einsatz kommt, haben. Entsprechend wird er dann natürlich auch eingesetzt, um genau diese Situation, von der wir wissen, dass er da eigentlich nichts bringt, ihn dort nicht einsetzen.

Aber das sind, wie gesagt, limitierte Erfahrungen. Wie bei jeder Studie müsste man fragen: Was sind die Bedingungen? Wo soll er eingesetzt werden? Wie soll er eingesetzt werden? Das sind alles die Vorgaben, die man auch machen muss. Und dadurch, dass im Moment die Verbreitung natürlich noch relativ gering ist, die Verfügbarkeit des Devices noch nicht überall vor Ort auch vorhanden ist, müsste man das theoretisch vorgeben. Dann wäre die Studie natürlich gut. Oder man macht es wirklich ohne eine Vorgabe, sondern einfach mit der Frage: Setzt man ihn ein, oder setzt man ihn nicht ein? Das wäre auch denkbar.

Verstehen Sie: Je differenzierter Sie eine Studie machen und je klarer Sie sagen, wo er wie eingesetzt wird, desto eher können Sie bei einer reduzierten Patientenzahl erwarten, dass Sie zu einer klaren Aussage kommen. Das ist die Schwierigkeit.

Herr Dr. Vogel (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Berlis. – Ist die Frage beantwortet? – Noch eine Frage vom GKV-SV.

GKV-SV: Ich habe eine Frage an Frau Schafberg: Ist es vielleicht möglich, dass Sie uns Ihre Erfahrungen mit der SAVEBRAIN-Studie mitteilen könnten? Das ist nach unserer Information im Prinzip eine randomisierte Studie, genau in dem Bereich, wo es um den Vergleich von einem speziellen Stentretreiver mit der Ballonangioplastie geht. Liegen Ihnen da jetzt schon Zwischenergebnisse vor? Und wann ist die Studie eventuell abgeschlossen?

Frau Schafberg (Rapid Medical): Mir liegen noch keine Ergebnisse vor. Wir stellen tatsächlich auch fest, dass es länger dauert, Patienten zu rekrutieren, als wir am Anfang dachten. Also wir schwimmen da auch noch. Das bestätigt auch die Aussage von Herrn Professor Berlis, dass nicht so wahnsinnig viele Patienten im Grunde genommen infrage kommen. Also ich kann leider dazu noch nichts sagen.

Herr Dr. Vogel (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Schafberg. – Jetzt stelle ich noch einmal die Frage in die Runde: Gibt es noch Fragen vonseiten der Bänke? – Herr Professor Berlis, Sie haben sich noch einmal gemeldet?

Herr Prof. Dr. Berlis (DGNR): Ja, ich wollte zu dieser SAVEBRAIN-Studie auch noch eine Anmerkung machen, die vielleicht interessant ist: Wir haben natürlich Gefäßsegmente, in denen wir wissen, dass der Ballon exzellent ist. Und wir haben Gefäßsegmente, wo wir den Ballon mit einem hohen Risiko einsetzen. Das habe ich ja schon einmal bei der ersten Anhörung vermittelt. Der Stentretreiver ist in Gefäßsegmenten, wo ein Ballon durchaus Komplikationen bergen kann, natürlich eine wunderbare Alternative, die wesentlich weniger traumatisch für die Gefäße ist und wo auch die Gefahren für eine Komplikation geringer sind.

Deshalb ist es schwierig, zwei Systeme miteinander zu vergleichen, die zwar vom Mechanismus gleich sind, aber die durchaus andere Einsätze haben. Das macht natürlich diese Studie auch schwieriger, denn dort soll es natürlich an gleichen Gefäßsegmenten verglichen

werden. Insofern dauert diese Studie noch länger. Ich weiß nicht, wie lange sie noch benötigt, um wirklich einzuschließen. Denn das ist alles nicht so einfach miteinander zu vergleichen.

Herr Dr. Vogel (stellv. Vorsitzender): Ist die Frage ausreichend beantwortet? – Danke schön. – Jetzt noch einmal die DKG.

DKG: Ja, eine letzte Frage von uns: Herr Berlis, wenn Sie noch einmal den Blick über den Tellerrand hinaus erlauben, können Sie etwas zu Clazosentan sagen? Das ist ja ein Wirkstoff, der gerade in der EMA-Zulassung ist, SAB verhindern könnte und in Japan ja schon eine Zulassung hat. Könnte das perspektivisch die Patientenzahl noch weiter reduzieren? Wie sehen Sie das?

Herr Prof. Dr. Berlis (DGNR): Die Studiendaten aus Japan sind exzellent. Da ist die Zulassung auch schon erbracht worden.

Wir haben als Teilnehmer der REACT-Studie, an der wir mitgemacht haben, jetzt gerade vor wenigen Tagen erfahren, dass die Ergebnisse leider in Deutschland beziehungsweise in der REACT-Studie – das war europäisch – nicht in derselben Weise sind wie die in Japan. Es werden da im Moment Subgruppenanalysen gemacht. Aber die Hoffnung, dass wir dort ein sehr gutes Medikament haben, hat sich leider bei den Studienzentren, die jetzt mitgemacht haben, ein zweites Mal zerschlagen. Wir hatten in der ersten Phase schon an der Studie teilgenommen.

Ich persönlich kann sagen: Den Patienten, die wir hier in Augsburg eingeschlossen haben, habe ich es angesehen, ob sie das Verum bekommen haben oder das Placebo, weil dieses Medikament den Patienten einfach ein richtig rotes Gesicht gemacht hat. Man kam an das Bett und wusste eigentlich gleich, die haben das Verum bekommen. Wir haben auch sehr gute Ergebnisse bei uns. Aber insgesamt muss man sagen, dass hier die REACT-Studie diese Ergebnisse leider nicht hat. Wünschenswert wäre es, dass Clazosentan auf den Markt kommt, weil es sicherlich die beste Methode wäre, diese Patienten, die wir alle nicht lieben, weil es wirklich mit den Schlaganfällen auch schlimme Verläufe gibt. Also wir reißen uns nicht darum als Neurointerventionalisten. Wir haben immer gerne gute Ergebnisse. Da ist der spontane Verlauf ja auch mit unserer Therapie letztlich nicht immer sicher.

Also das ist ja das nächste Problem. Die Sterblichkeit ist sehr hoch. Wenn Sie an der mittleren Hirnarterie ein Aneurysma haben und die Patienten bekommen relevante Spasmen, haben Sie eine zwanzigprozentige Sterblichkeit bei diesen Patienten. In anderen Bereichen liegt sie geringer, bei ungefähr zehn Prozent. Aber wir kämpfen hier wirklich um Leben und Tod bei den Patienten, die diese Spasmen haben, wo wir versuchen, das wirklich noch hinzubekommen. Auch da ist es so, dass wir, wenn man es fünf, sechs, sieben Mal behandelt hat, trotzdem frustriert sind, wenn der Patient dann stirbt, obwohl wir alles versucht haben und gemacht haben.

Das ist auch die Schwierigkeit bei einer Studie, dieses Outcome richtig gut zu messen. Denn wir können nur dazu beitragen, es zu versuchen, können es vielleicht reduzieren und im Outcome etwas verbessern. Aber das ist sicherlich kein Unterschied so wie bei einer Schlaganfallbehandlung, die wir haben, dass wir das in ähnlicher Weise gut machen können. Also das ist einfach ein anderes Krankheitsbild.

Also ich würde mich freuen, wenn wir Clazosentan bekommen würden. Ich glaube auch, dass wir vielleicht noch an der Dosierung etwas ändern müssen. Ich weiß nicht, ob die Japaner in der Studie eine andere Dosierung hatten. – Ich würde mich sehr freuen. Und wenn wir weniger Spasmolyse-Patienten hätten, die wir endovaskulär versorgen müssen, würde ich das sehr, sehr begrüßen.

Herr Dr. Vogel (stellv. Vorsitzender): Herzlichen Dank noch einmal, Herr Professor Berlis. – Ich denke, wenn es keine weiteren Fragen oder Anregungen aus der Runde gibt, war das ein sehr

gelungenes Schlusswort. Ich bedanke mich ganz herzlich bei Ihnen allen, ganz besonders bei Ihnen, Herr Professor Berlis. Dann beende ich jetzt diese Anhörung.

Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Tag. Und vielen Dank noch mal für Ihre Teilnahme.

Schluss der Anhörung: 12:55 Uhr

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einstellung der Beratung über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):

Stentretreiver zur Behandlung des Vasospasmus zerebraler Arterien nach Subarachnoidalblutung

Vom 21. September 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 21. September 2023 folgenden Beschluss gefasst:

Die Beratungen über eine Richtlinie zur Erprobung des Stentretreivers zur Behandlung des Vasospasmus zerebraler Arterien nach Subarachnoidalblutung gemäß § 137e SGB V werden eingestellt.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 21. September 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
die Einstellung der Beratung über eine Richtlinie zur
Erprobung gemäß § 137e des Fünften Buches
Sozialgesetzbuch:
Stentretreiver zur Behandlung des Vasospasmus zerebraler
Arterien nach Subarachnoidalblutung

Vom 21. September 2023

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Anlass und Gegenstand der Entscheidung	2
2.2	Beschreibung der Methode.....	2
2.3	Vorliegende Daten	3
2.4	Laufende Studien	3
2.5	Einschätzungsverfahren.....	3
2.6	Sachverständigenanhörung	4
2.7	Stellungnahmeverfahren	5
2.8	Zusammenfassende Bewertung	6
3.	Bürokratiekostenermittlung	7
4.	Verfahrensablauf	7
5.	Fazit	7

1. Rechtsgrundlage

Stellt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in einer Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) fest, dass für die zu bewertende Methode weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist (§ 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V), entscheidet er innerhalb von sechs Monaten nach dem Beschluss nach § 137h Absatz 1 Nummer 3 SGB V im Anschluss über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V, um die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode zu gewinnen.

Der G-BA regelt in der Richtlinie nach § 137e Absatz 1 Satz 1 SGB V die in die Erprobung einbezogenen Indikationen sowie die sächlichen, personellen und sonstigen Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung. Er legt zudem Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung fest (§ 137e Absatz 2 Satz 1 und 2 SGB V).

2. Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Anlass und Gegenstand der Entscheidung

Mit Einreichung von Unterlagen nach Anlage V des 2. Kapitels Verfo hat ein Krankenhaus dem G-BA Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse sowie zu der Anwendung eines Medizinproduktes gemäß § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V übermittelt.

Anlass der Informationsübermittlung ist ausweislich der eingereichten Unterlagen die NUB Anfrage des Krankenhauses zur „Therapie intrakranieller Vasospasmen durch kontrollierte, nicht-okklusive endovaskuläre Stent-Dilatation“. Der Hersteller des bei dieser Methode zum Einsatz kommenden Medizinproduktes, das in dem übermittelnden Krankenhaus zur Anwendung kommt, hat das Einvernehmen mit der Übermittlung der Informationen erklärt.

Im Rahmen seiner Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V beschloss der G-BA am 21. April 2022, dass für die Methode Stentretreiver zur Behandlung des Vasospasmus zerebraler Arterien nach Subarachnoidalblutung (SAB) weder der Nutzen, noch die Schädlichkeit oder Unwirksamkeit als hinreichend belegt anzusehen ist (§ 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V), und leitete ein Beratungsverfahren für eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V ein.¹

2.2 Beschreibung der Methode

Bei der gegenständlichen Methode handelt es sich um ein angioplastisches Verfahren mittels eines Stentretreivers, welches bei Patientinnen und Patienten mit einem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB zur Anwendung kommen soll, um eine Minderdurchblutung oder eine vollständige Ischämie des von dem betroffenen Gefäß versorgten Gewebes zu vermeiden. Hierfür werde ein Stentretreiver mit Hilfe eines Mikrokatheters endovaskulär in eine zerebrale Arterie eingebracht, die von einem Vasospasmus infolge einer SAB betroffen ist. Nach Freisetzen des Stentretreivers im Bereich des Vasospasmus übe der Stentretreiver

¹ Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über das Bewertungsergebnis nach § 137h Absatz 1 Satz 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Stentretreiver zur Behandlung des Vasospasmus zerebraler Arterien nach Subarachnoidalblutung vom 21.04.2022 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2022. [Zugriff: 02.12.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/beschluesse/5393/>.

durch Selbstexpansion eine mechanische Radialkraft auf die Gefäßwand ohne Okklusion des zu behandelnden Gefäßabschnitts aus. Dies führe zu einer mechanischen Dilatation und löse dadurch die Verkrampfung des Gefäßes, ohne die Wand zu beschädigen.

Zielpopulation der Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V waren Patientinnen und Patienten mit medikamentenrefraktärem, symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB, bei denen eine systemische medikamentöse Behandlung mittels oraler oder intravenöser Vasodilatoren und / oder hämodynamischer Therapie mittels (modifizierter) „Triple-H“-Therapie kontraindiziert oder nicht (ausreichend) wirksam ist, sodass eine endovaskuläre Intervention als Zweitlinientherapie erwogen wird.

2.3 Vorliegende Daten

Gemäß der mit der Informationsübermittlung eingereichten Literatur umfasst in der Praxis die endovaskuläre Zweitlinientherapie die intraarterielle Gabe von Vasodilatoren (bspw. Nimodipin, Nicardipin oder Papaverin) oder Ballonangioplastie, jeweils allein oder in Kombination.

Zur Bewertung der gegenständlichen Methode nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V wurden Ergebnisse aus sechs nicht-vergleichenden Studien der Evidenzstufe IV herangezogen (siehe auch Tragende Gründe zum Beschluss über das 137h-Bewertungsergebnis²).

2.4 Laufende Studien

Bei einer systematischen Überprüfung der Evidenz zu der gegenständlichen Methode durch das IQWiG³ konnte der G-BA über die bereits in der Bewertung gemäß § 137h SGB V berücksichtigten Studien hinaus keine weiteren laufenden Studien identifizieren, die grundsätzlich geeignet wären, in naher Zukunft den Nachweis von Nutzen, Unwirksamkeit oder Schädlichkeit dieser Methode zu liefern. Demnach war es dem G-BA nicht auf andere Weise als durch eine Erprobung gemäß § 137e SGB V möglich, die gegenständliche Methode der nach den gesetzlichen Vorgaben zum Bewertungsverfahren nach § 137h SGB V vorgesehenen abschließenden Nutzenbewertung zuzuführen.

2.5 Einschätzungsverfahren

Die Ankündigung des Beratungsverfahrens über eine Richtlinie zur Erprobung des Stentretreivers zur Behandlung des Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB erfolgte am 28. April 2022 im Bundesanzeiger. Zeitgleich wurde das Einschätzungsverfahren gemäß 2. Kapitel § 6 VerfO eingeleitet.⁴ Eine einschlägige Fachgesellschaft, sechs Kliniken und zwei

² Siehe Referenz 1

³ <https://www.iqwig.de/projekte/h22-01.html>

⁴ Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Bekanntmachung des Gemeinsamen Bundesausschusses 1. über die Aufnahme von Beratungen über eine Richtlinie zur Erprobung über den Stentretreiver zur Behandlung des Vasospasmus zerebraler Arterien nach Subarachnoidalblutung sowie 2. zur Ermittlung weiterer betroffener Medizinproduktehersteller und 3. zur Aufforderung der betroffenen Medizinproduktehersteller, die Sicherheitsberichte sowie weitere klinische Daten einzureichen vom: 21.04.2022 [online]. BAnz AT 28.04.2022 B3 Köln (GER): Bundesanzeiger. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: <https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0&year=2022&edition=BAnz+AT+28.04.2022>.

Hersteller des maßgeblichen Medizinprodukts gaben erste Einschätzungen ab (vgl. auch Zusammenfassende Dokumentation zum Beschluss).

Vor dem Hintergrund der akuten Notfallsituation und fehlenden aktuellen Leitlinienempfehlungen für endovaskuläre Interventionen in der Indikation wurden in Hinblick auf die Konzeption einer Richtlinie zur Erprobung grundlegende Fragen, insbesondere bezüglich der aktuellen Versorgungssituation und der grundsätzlichen Machbarkeit einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) in das Einschätzungsverfahren gegeben⁵.

2.6 Sachverständigenanhörung

Im Rahmen der unter Einbeziehung der Erkenntnisse aus dem Einschätzungsverfahren durchgeführten Beratungen zur Fragestellung, die die Erprobungsstudie beantworten soll, stellten sich dem G-BA Fragen zu der Machbarkeit einer Erprobungsstudie im gegenständlichen Anwendungsgebiet sowie dem Design und den Eckpunkten einer möglichen Erprobungsstudie. Vor diesem Hintergrund führte der G-BA am 8. September 2022 eine Sachverständigenanhörung durch (s. dazu Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation, dort Kapitel 2).

In der Sachverständigenanhörung wurde seitens der Sachverständigen vorgetragen, dass Patientinnen und Patienten mit Vasospasmus zerebraler Arterien zunächst mittels hämodynamischer „Triple-H“-Therapie oder – i.d.R. – oraler Gabe von Vasodilatoren behandelt werden. Bei einer kleinen Subpopulation träten therapierefraktäre, symptomatische Vasospasmen auf, so dass in den meisten – jedoch nicht allen – Zentren endovaskuläre Interventionen erwogen würden. Die Zweitlinientherapie werde i.d.R. mit der intraarteriellen Gabe vasoaktiver Substanzen wie z.B. Nimodipin begonnen; hierbei handle es sich um eine off-Label Anwendung. In Abhängigkeit verschiedener Faktoren (z. B. Lokalisation, anatomischer Gegebenheiten oder Durchmesser des betroffenen Gefäßes) könne eine Angioplastie mittels eines Ballons oder eines Stentretreivers erfolgen. In Einzelfällen könne das betroffene Gefäß zuerst mittels Angioplastie mechanisch aufgedehnt werden und anschließend eine intraarterielle Vasodilatation erfolgen. Für die Zweitlinientherapie gäbe es jedoch keine aktuellen Leitlinienempfehlungen oder Evidenz aus RCTs. Aus Sicht der Sachverständigen müssten zunächst weitere Daten zum Nutzen und zur Sicherheit der endovaskulären Interventionen generiert werden; erst dann könne man sinnvoll die Fragestellung einer geplanten randomisierten Erprobungsstudie formulieren.

Laut der Sachverständigen handelt es sich bei den gegenständlichen Patientinnen und Patienten um eine sehr heterogene Patientenpopulation. Patientinnen und Patienten mit Vasospasmen an den proximalen und gut zu erreichenden Gefäßen, z.B. an der Endstrecke der Halsschlagader, der proximalen mittleren Hirnarterie und der Basilararterie, würden primär eine Angioplastie mittels eines Ballons erhalten. Eine Angioplastie mittels eines Stentretreivers käme hingegen bei Patientinnen und Patienten mit Vasospasmen in der vorderen Hirnarterie, den distaleren Abschnitten der mittleren Hirnarterie in der vorderen Zirkulation und der hinteren Hirnarterie infrage. Zudem gäbe es Patientinnen und Patienten mit mehreren Vasospasmen in verschiedenen Hirnarterien, so dass die Behandlung im Einzelfall auch mehrfache und verschiedenartige endovaskuläre Interventionen umfassen kann.

⁵Die ins Einschätzungsverfahren gegebene Fragestellung ist in der unter www.g-ba.de abrufbaren Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation enthalten.

2.7 Stellungnahmeverfahren

Das Stellungnahmeverfahren gemäß § 91 Absatz 5 sowie § 92 Absatz 7d SGB V vor einer abschließenden Entscheidung über eine Richtlinie zur Erprobung der gegenständlichen Methode wurde am 26. Januar 2023 eingeleitet.⁶

Mit dem in das Stellungnahmeverfahren gegebenen Beschlussentwurf sollte eine als RCT konzipierte Erprobungsstudie die Frage beantworten, ob bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB, bei denen eine systemische medikamentöse Therapie entweder eine unzureichende Wirkung aufweist oder kontraindiziert ist und bei denen eine mechanische Vasodilatation mittels Stentretreiver infrage kommt, die Behandlung mittels Stentretreiver in Ergänzung zur bestmöglichen Behandlung im Vergleich zur alleinigen bestmöglichen Behandlung zu patientenrelevanten Vorteilen führt. Hinsichtlich der Ausgestaltung der bestmöglichen Behandlung innerhalb der Erprobungsstudie wurden zwei Varianten in das Stellungnahmeverfahren gegeben. In Variante A erfolgten keine konkreten Vorgaben zur bestmöglichen Behandlung. In Variante B umfasste die bestmögliche Behandlung ausschließlich die systemische medikamentöse Therapie und den Einsatz einer Angioplastie mittels Ballonkatheter; die intraarterielle Gabe von Vasodilatoren wurde insbesondere aus studienspezifischen Erwägungen heraus explizit ausgeschlossen.

Insgesamt gaben eine einschlägige Fachgesellschaft und zwei Hersteller des maßgeblichen Medizinprodukts eine schriftliche Stellungnahme ab und nahmen am 23. März 2023 an der zugehörigen mündlichen Anhörung im Unterausschuss Methodenbewertung des G-BA teil (vgl. auch Zusammenfassende Dokumentation zum Beschluss).

Die Kernaussagen aus den schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen sind nachfolgend dargestellt.

Mit Blick auf die in das Stellungnahmeverfahren gegebene Variante A gaben die Stellungnehmenden an, dass es sich bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit therapierefraktären Vasospasmen zerebraler Arterien um eine patientenindividuelle Eskalationstherapie in einer akuten Notfallsituation handelt, bei der endovaskuläre Interventionen erst dann durchgeführt werden, wenn die systemische medikamentöse Erstlinientherapie versagt hat. Dabei sei die intraarterielle Gabe von Vasodilatoren - meist mit Nimodipin - die häufigste und derzeit oft auch die einzige Intervention zur Behandlung therapierefraktärer Vasospasmen; weitere endovaskuläre Interventionen wie die Angioplastie mittels eines Ballons oder eines Stentretreivers seien eher seltener. Wie schon in der Sachverständigenanhörung trugen die Stellungnehmenden ergänzend vor, dass es für die endovaskulären Verfahren keine aktuellen Leitlinienempfehlungen oder Evidenz aus RCTs gäbe und es sich bei der intraarteriellen Gabe von Nimodipin um eine off-label Anwendung handle.

Hinsichtlich der in das Stellungnahmeverfahren gegebenen Variante B gaben die Stellungnehmenden zu Bedenken, dass bei einem Ausschluss der intraarteriellen Gabe von Vasodilatoren den sich in einer lebensbedrohlichen Situation befindlichen Patientinnen und Patienten eine in der Versorgung größtenteils angewendete Behandlung verwehrt bliebe.

⁶Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens gemäß § 91 Absatz 5 sowie § 92 Absatz 7d des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) vor einer abschließenden Entscheidung über eine Richtlinie zur Erprobung: Stentretreiver zur Behandlung des Vasospasmus zerebraler Arterien nach Subarachnoidalblutung vom 26. Januar 2023 [online]. Berlin (GER): G-BA. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5849/2023-01-26_Einleitung-SNV_Stentretreiver-Vasospasmus_BVh-21-003.pdf

Daher wäre die Studie aus ethischen Gründen nicht machbar. Vor diesem Hintergrund sei auch von einer mangelnden Teilnahmebereitschaft seitens der Studienzentren und Patientinnen und Patienten auszugehen.

2.8 Zusammenfassende Bewertung

Basierend auf der Auswertung der bislang vorliegenden Daten (Kapitel 2.3) und der Sachverständigenanhörung (Kapitel 2.6) sowie der durch das Stellungnahmeverfahren gewonnenen Erkenntnisse (Kapitel 2.7) hat der G-BA entsprechend der in § 137h Absatz 4 Satz 1 SGB V geregelten Vorgabe zur Entscheidung über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V beschlossen, die Beratung zur Erprobungs-Richtlinie gemäß § 137e SGB V des Stentretreivers zur Behandlung des Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB einzustellen.

Bei den Patientinnen und Patienten mit therapierefraktären Vasospasmen zerebraler Arterien handelt es sich um eine sehr heterogene Gruppe deren bestmögliche Behandlung mittels einer patientenindividuellen Eskalationstherapie erfolgt. Für die in der Versorgung größtenteils angewendeten endovaskulären Verfahren (intraarterielle Gabe von Vasodilatoren, Angioplastie mittels Ballon oder Stentretreiver) gibt es weder eine aktuelle Leitlinienempfehlung noch Evidenz aus RCTs.

Eine Erprobungsstudie, in der der Stentretreiver in Ergänzung zu den anderen in der Versorgung größtenteils etablierten endovaskulären Verfahren mit der alleinigen Durchführung endovaskulärer Verfahren verglichen wird (Variante A), erscheint daher medizinisch-wissenschaftlich nicht mit nur einer Studie bzw. innerhalb einer angemessenen Studiendauer gemäß § 137h Absatz 4 Satz 9 SGB V umsetzbar.

Wird jedoch ein Teil der in der Versorgung größtenteils angewendeten endovaskulären Verfahren aus der Erprobungsstudie aus den vorgenannten Gründen ausgeschlossen (Variante B), wird die medizinisch-wissenschaftliche Sinnhaftigkeit sowie die Erfolgsaussicht einer Erprobungsstudie zum Stentretreiver in Ergänzung zur systemischen medikamentösen Therapie im Vergleich zur alleinigen systemischen medikamentösen Therapie als äußerst gering bewertet. Hierzu hatte das IQWiG bereits in seinem Bericht zur Bewertung gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V angemerkt, dass eine Nichtberücksichtigung von in der Versorgung angewendeten endovaskulären Verfahren für den Erfolg einer Erprobungsstudie als kritisch gesehen wird. Grundsätzlich geeignete Studienzentren hätten mit hoher Wahrscheinlichkeit kein Interesse mehr an einer Studienteilnahme oder würden gegebenenfalls Verletzungen des Studienprotokolls in Kauf nehmen, um eine dem derzeitigen Versorgungsstandard entsprechende, bestmögliche Behandlung der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu gewährleisten.

Somit erscheint es nach derzeitigem Kenntnisstand weder tatsächlich umsetzbar noch angemessen oder in sonstiger Weise sinnvoll, eine Erprobungsstudie für die gegenständliche Methode auf den Weg zu bringen. Die Beratungen über eine Erprobungs-Richtlinie werden daher eingestellt.

Eine Änderung des Leistungs- oder Leistungserbringungsrechts ist mit diesem Einstellungsbeschluss ausdrücklich nicht verbunden. Die Einstellung der Beratungen zu der Erprobungs-Richtlinie lässt die Leistungserbringung bei Vorliegen der im Leitsatz des Beschlusses des Bundesverfassungsgerichts vom 6. Dezember 2005 (Az. 1 BvR 347/98) aufgeführten Voraussetzungen unberührt.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand/ Verfahrensschritt
01.11.2021		Eingang der Informationsübermittlung
20.01.2022	Plenum	Beschlussfassung über die Durchführung der Bewertung nach § 137h SGB V
21.04.2022	Plenum	Beschluss über das Bewertungsergebnis und Einleitung des Beratungsverfahrens über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e Absatz 1 SGB V sowie des Einschätzungsverfahrens nach 2. Kapitel § 6 VerFO
28.04.2022		Ankündigung des Beratungsverfahrens im Bundesanzeiger zur strukturierten Einholung von ersten Einschätzungen sowie zur Ermittlung weiterer betroffener Medizinproduktehersteller
08.09.2022		Durchführung einer Sachverständigenanhörung
26.01.2023	UA MB	Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
23.03.2023	UA MB	Mündliche Anhörung
24.08.2023	UA MB	Würdigung der Stellungnahmen und abschließende Beratung der Beschlussempfehlung
21.09.2023	Plenum	Abschließende Beratung und Beschlussfassung

5. Fazit

Die Beratung über eine Richtlinie zur Erprobung des Stentretreiers zur Behandlung des Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB gemäß § 137e SGB V wird eingestellt.

Eine Änderung des Leistungs- oder Leistungserbringungsrechts ist mit diesem Einstellungsbeschluss ausdrücklich nicht verbunden.

Berlin, den 21. September 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken