

**Beispiel 1:** B. Braun Melsungen AG, Sparte Aesculap: »Coroflex® Please«

# Medikamentenfreisetzendes Stützimplantat für Herzkranzgefäße

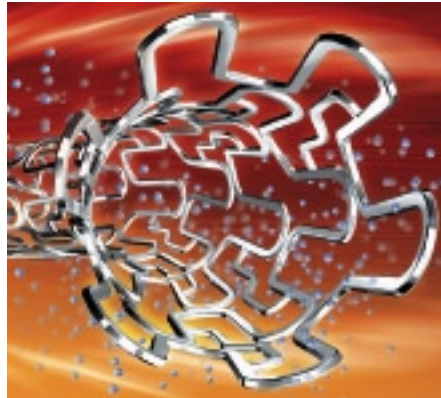


Abb. 1.1: Medikamentenfreisetzender Stent

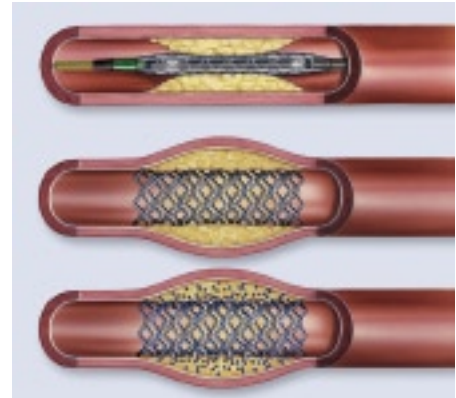


Abb. 1.2: Implantation eines Stents

## Übersicht/Produktbeschreibung

### Einleitung/Stellenwert

Die minimal-invasive Gefäßdilatation ist heute das Verfahren der Wahl zur Beseitigung krankhafter Verengungen der Herzkranzgefäße. Dabei wird der zylindrische Ballon eines dünnen Katheters vom Leistenband aus über die Aorta in die Kranzarterie bis zur Engstelle vorgeschoben und dort mit hohem Druck aufgeweitet. Um der natürlichen Rückfederung des Gefäßes nach der Aufweitung entgegenzuwirken, wird in der Regel im Zuge dieser Behandlung eine auf dem Ballon befestigte metallische Gefäßstütze, ein sog. Stent, implantiert (Abb. 1.2).

Die Wiederverengung (Restenose) eines Koronargefäßes nach zunächst erfolgreicher Dilatation ist ein häufiges (20-40 % der Fälle), bislang unzureichend gelöstes Problem der interventionellen Kardiologie mit bedeutenden gesundheitsökonomischen Auswirkungen. Medikamentenbeschichtete Stents (drug-eluting stents, DES) setzen nach ihrer Implantation Substanzen frei, die bekannte Mechanismen der Restenoseentstehung hemmen und somit einer Wiederverengung des Koronargefäßes entgegenwirken.

### Anwendungsbereich

Der Coroflex® Please ist ein ballonexpandierbares, medikamentabgebendes Stentsystem zur Behandlung von Verengungen in koronaren Gefäßen.

### Funktion

Stents werden bei Gefäßverengungen oder zur Vorbeugung einer erneut auftretenden Verengung (Restenose) in das Herzkranzgefäß implantiert. Das medikamentabgebende Stentsystem vermindert die Gefahr der Restenose durch unterstützende Abgabe von Substanzen, die bekannte Mechanismen der Restenoseentstehung (zelluläre Proliferation, Migration, Inflammation und Zellteilung) hemmen und somit einer Wiederverengung des Interventionsbereiches entgegenwirken.

**Besonderheiten**

Mit dem Cytostatikum Taxol (Paclitaxel) und mit dem Immunsuppressivum Rapamycin (Sirolimus) stehen heute bereits zwei Substanzgruppen zur Auswahl, deren Nutzen hinsichtlich angiographischer Restenoserate und klinischem Verlauf für ausgewählte Indikationen im Rahmen kontrollierter klinischer Studien (z. B. BSC Taxus II-VI/GD Deliver bzw. J&J Sirius/E-Sirius) nachgewiesen werden konnten.

Weitere Gründe zur Implantation eines Stents sind:

- Ein akuter Gefäßverschluss nach einer Herzkranzgefäß-Erweiterung (PTCA),
- Verengungen oder Wiederverengungen im Verlauf eines Venenbypasses,
- eine Abspaltung der Gefäßinnenwand während der PTCA, der so genannten Dissektion,
- die Beherrschung von unüberwindbaren elastischen Rückstellkräften während der PTCA.

**Technische Beschreibung der Innovation****Innovation**

Basierend auf aktuellen klinischen Erkenntnissen vereint der Coroflex® Please eine moderne Katheter- und Stenttechnologie mit einem sehr effektivem Wirkstoff. Der aktive Wirkstoff „Paclitaxel“ unterdrückt die Proliferation und Migration glatter Muskelzellen, zeigt eine selektive Wirkungsweise auf den Zellzyklus, unterstützt eine homogene Medikamentenverteilung aufgrund seines lipophilen Charakters, ist nachgewiesen sicher und unterdrückt überschießende Zellproliferation und Entzündungen.

Die Katheterplattform „Coroflex® – flexibles, koronares Stentsystem“ ermöglicht einen einfachen Zugang selbst zu komplexen Läsionen. Die optimierte Zellgröße des Coroflex® Stents sichert eine homogene Medikamentenabgabe sowie einen ungehinderten Seitenastzugang. Das multizellulare Ringdesign des Stents ermöglicht eine gleichförmige Stentverteilung und gezielte Anpassung des Stents an die Gefäßwand. Die Beschichtungsmatrix aus Polysulfon gewährleistet eine gleichmäßige und präzise Medikamentenabgabe von 1 µg/mm<sup>2</sup> Stentoberfläche, hat eine gute Thermostabilität und sichert eine vollständige Ballonentfaltung sowie ein einfaches Entfernen des Trägerkatheters nach der Stentimplantation. Ein asymmetrisches Beschichtungsprofil sichert die gezielte Medikamentenabgabe zur Gefäßseite.

## Neuheitsgehalt der Lösung

Coroflex® Please verwendet Paclitaxel als Medikament und grenzt sich somit nicht von Produkten anderer Hersteller ab. Die Menge der wirksamen Substanz auf dem Stent sowie die Abgabekinetik und Dosierung sind ebenfalls equivalent. Der Hauptunterschied von Coroflex® Please liegt im Stentdesign und der verwendeten Beschichtungstechnologie (Polymer + Medikament) für eine bestmögliche physiologische Verträglichkeit des implantierten Stents. Ferner ist die bessere Temperaturstabilität des Polymers sowie ihre fehlerfreie Oberflächenbeschaffenheit zu nennen. Die mechanischen Stenteigenschaften (Flexibilität, Dimensionen) des montierten Coroflex® Please Stents ermöglichen eine einfachere Passierbarkeit selbst von schwierigen Stenosen. Durch diese optimierten Produkteigenschaften ließen sich die Applizierbarkeit und das Handling deutlich verbessern.

## Verbesserung zu bestehenden Lösungen

Mark J. Eisenberg (Jewish General Hospital/McGill University, Montreal, Canada) und seine Kollegen führten eine Meta-Analyse (gepoolte Analyse) von elf randomisierten Studien durch, in denen einfache Metall-Stents (BMS) und Stents verglichen wurden, welche die Medikamente Sirolimus oder Paclitaxel freisetzen. Über 5000 Patienten nahmen an den elf Studien teil. Die Zahl der schweren koronaren Komplikationen lag nur halb so hoch wie bei Patienten mit einem BMS-Stent (8 Prozent verglichen mit 16 Prozent). Der Anteil der Patienten mit einer Restenose (Wiederkehren der Verengung der Koronararterie innerhalb von 6-12 Monaten nach Implantation des Stents) lag deutlich höher - beinahe 30 % – als bei Patienten mit einem DES-Stent (etwa 9 %). Die heutige Datenlage ermöglicht die Aussage, dass DES kurz- und mittelfristig sicher zu sein scheinen. Die Daten reichen jedoch für weitere Schlussfolgerungen bisher noch nicht aus. Das Risiko eines erneuten Gefäßverschlusses bei Implantation eines DES ist gegenüber den BMS statistisch signifikant reduziert, wenn gleich immer noch keine allgemeingültigen Aussagen zu Hochrisikopatienten gemacht werden können.

Eisenberg et al: A hierarchical Bayesian meta analysis of randomised clinical trails of DES, Lancet2004; 364:583

Die Sicherheit und Wirksamkeit des Coroflex® Please Konzeptes, wurde im Rahmen einer klinische Studie überprüft. Die angiographischen Ergebnisse dieser Studie (PECOPS I) sind den veröffentlichten Daten des Hauptwettbewerbers (Taxus II) gegenübergestellt worden und zeigen für den Coroflex® Please die identische Wirksamkeit in der Verringerung von Wiederverengungen nach 6 Monaten in einem Patientenkollektiv, das medizinisch als deutlich schwieriger zu bewerten ist.

Catheterization and Cardiovascular Interventions 67:703-710 Ausgabe April 2006

## Qualitativer Nutzen

Eine übergreifende Analyse von elf bisher veröffentlichten Studien zeigt, dass Medikamente freisetzende Stents gegenüber einfachen Metall-Stents die Notwendigkeit einer späteren Revaskularisierung und auch das Risiko für koronare Komplikationen

reduzieren. Die Studien zeigten jedoch kein vermindertes Risiko für Todesfälle oder Herzinfarkte im Vergleich mit Metall-Stents. Der Patient wird durch die seltener notwendigen Nachbehandlungen weniger belastet, die Kosten hierfür werden eingespart.

### Kosten-/Nutzen-Analyse

#### Beschreibung

Der Nutzen medikamentenbeschichteter Stents ist nachgewiesen. Medikamentenbeschichtete Stents senken die Restenoserate, die Zahl der Zweiteingriffe und Bypass-Operationen und erhöhen somit die Lebensqualität der Patienten. Dieser Vorteil kann durch die Segmentierung von Gruppen, für die dieses Verfahren nutzbringend ist, noch verbessert werden.

Schlüsselkriterium ist die Kosteneffizienz: d.h., ab welchem Schwellwert Mehraufwendungen für medikamentenbeschichtete Stents effektiv in einem positiveren Behandlungsverlauf resultieren. Nach derzeit geltender Meinung ist der Einsatz von medikamentenbeschichteten Stents vor allem in Risikogruppen kosteneffektiv. Nachfolgende Kosten-/Nutzen Analyse zeigt eine erste Hochrechnung beispielhaft anhand der Risikogruppe Diabetiker. Der Kosten-Nutzen-Effekt der Stents ergibt sich aus den seltener notwendigen Nachbehandlungen, wodurch der Patient weniger belastet wird.

Patientenbeispiel.: Insulinpflichtiger Diabetiker, starker Raucher, mit Bluthochdruck, langstreckige LAD < 3,0 mm, Gefäßdurchmesser < 3,0 mm, Restenosewahrscheinlichkeit bei vorheriger Verwendung von BMS ca. 40–50 %.

Kosten-/Nutzen-Effekt	Metallischer Stent	Med. besch. Stent	Potenzial
Kosten/Stent	€ 200	€ 1000	
Prozedurkosten DRG <sup>1</sup>	€ 3100	€ 3100	
Wahrscheinlichkeit der Restenose	50%	7%	
Zusätzliche Prozedurkosten bei Restenose <sup>2</sup>	€ 1550	€ 287	
Zusätzliche Materialkosten bei Restenose	€ 100	€ 14	
<b>Gesamtkosten</b>	<b>€ ~4950</b>	<b>€ ~4401</b>	<b>€ ~549</b>
Anzahl Eingriffe gesamt p.a.	230 000	230 000	230 000
Davon Diabetiker (ca. 20 %)	46 000	46 000	46 000
<b>Gesamtjahreseffekt</b>	<b>Mio. € ~228</b>	<b>Mio. € ~202</b>	<b>Mio. € ~26</b>

<sup>1</sup> Annahme: Stark vereinfacht, Behandlungskosten fix

<sup>2</sup> Wahrscheinlichkeit einer Restenose bei Diabetikern: ~50 % für rein metallische Stents und ~7 % für medikamentenbeschichtete Stents

### Derzeitige Abrechnungssituation

Bei einem patientenorientierten Einsatz vom DES ist ein Kostenvorteil klar ersichtlich. In Summe ergibt sich für das ausgewählte Verfahren ein Einsparpotenzial von ~26 Mio. Euro p.a.

Krankenhaus: keine grundsätzliche Finanzierung von DES vorhanden/kein Sonderentgelt, für das Krankenhaus budgetneutraler DRG für DES (ZE2006-19/OPS-Code 8-837.m) individuelles Zusatzentgelt nach § 6 Abs. 1 Satz 1 Nr. 2 des Krankenhausentgeltgesetzes, regionale integrierte Versorgungsverträge.

Niedergelassene interventionelle Kardiologen (ca. 15 % der Gesamtleistung Deutschland): KAV/EBM derzeit kein Sonderentgelt, Finanzierung bei privaten Kassen gesichert, Abrechnung als Belegpraxis über das Krankenhaus nach DRG.

### Fazit

#### Zweck

Der medikamentenbeschichtete Stent Coroflex Please wird zur Behandlung von Patienten mit koronarer Herzkrankheit eingesetzt. Mit einem Katheter kann dieses Implantat in die Einengung des Herzkranzgefäßes eingebracht und dort aufgeweitet werden, um dauerhaft die Gefäßwand zu stützen. Diese Operationstechnik der interventionellen Kardiologie belastet den Patienten weitaus weniger als eine klassische koronare Bypassoperation.

#### Innovation

Bisher verwendete Stents sind als metallische Implantate Fremdkörper im Blutgefäß und durch ihre mechanische Aufweitung kommt es zu einer starken Beanspruchung der Gefäßwand. Die Folge sind bei zahlreichen Patienten überschießende Wachstumsreaktionen, die zu einer erneuten Gefäßeinengung führen können. Medikamentenfreisetzende Stents behindern dieses starke Wachstum von Zellen der Gefäßwand und sorgen dafür, dass erneute Verschlüsse behandelter Koronargefäße seltener auftreten.

#### Einsparungseffekt

Obwohl aufgrund höherer Einkaufspreise die Prozedurkosten mit medikamentenfreisetzenden Stents gegenüber rein metallischen Gefäßstützen steigen, ergeben sich Einspareffekte durch die geringere Anzahl notwendiger Nachbehandlungen. Die größten Einsparungen können in Risikogruppen mit einer hochgradigen Neigung zur Bildung erneuter Verschlüsse, wie bei vorhandener Zuckerkrankheit, realisiert werden. Zusätzlich werden den Patienten die Belastungen und Risiken einer erneuten Behandlung erspart.