

Mechanische perkutane transluminale Verfahren zur Entfernung von intrazerebralen Blutgerinnseln bei akutem ischämischen Schlaganfall

Systematischer Review



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Decision Support Document Nr. 46
ISSN online 1998-0469

Mechanische perkutane transluminale Verfahren zur Entfernung von intrazerebralen Blutgerinnseln bei akutem ischämischen Schlaganfall

Systematischer Review



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Wien, März 2011

Projektteam

Projektleitung: DI Dr. Stefan Mathis-Edenhofer
Projektbearbeitung: DI Dr. Stefan Mathis-Edenhofer
Tim Johansson, MSc; Institut für Allgemein-, Familien- und
Präventivmedizin/ Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg

Projektbeteiligung

Systematische Literatursuche: Tarquin Mittermayr, BA
Externe Begutachtung: Prof. Peter Arthur Ringleb; Neurologische Klinik
der Ruprecht Karls Universität Heidelberg
Interne Begutachtung: Dr. med. Philipp Mad

Korrespondenz

Stefan Mathis-Edenhofer, stefan.mathis@hta.lbg.ac.at

Dieser Bericht soll folgendermaßen zitiert werden:

Mathis-Edenhofer S., Johansson T., Mad P., Mittermayr T.: Mechanische perkutane transluminale Verfahren zur Entfernung von intrazerebralen Blutgerinnseln bei akutem ischämischen Schlaganfall, Systematischer Review. Decision Support Document. 2011; 46.

Interessenskonflikt

Alle beteiligten AutorInnen erklären, dass keine Interessenskonflikte im Sinne der Uniform Requirements of Manuscripts Statement of Medical Journal Editors (www.icmje.org) bestehen.

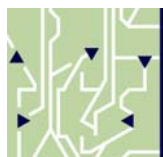
Im **Auftrag des österreichischen Gesundheitsministeriums** wurde unter anderen die in diesem Manuskript beschriebene Intervention als Entscheidungsgrundlage zur Aufnahme in den Leistungskatalog systematisch bewertet.

IMPRESSUM

Medieninhaber und Herausgeber:

Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH
Nußdorferstr. 64, 6 Stock, A-1090 Wien
<http://www.lbg.ac.at/de/lbg/impressum>

Für den Inhalt verantwortlich:



Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA)
Garnisongasse 7/20, A-1090 Wien
<http://hta.lbg.ac.at/>

Die Decision Support Documents des LBI-HTA erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessments.

Die Decision Support Documents des LBI-HTA erscheinen ausschließlich online und werden der Öffentlichkeit über den Dokumentenserver „<http://eprints.hta.lbg.ac.at>“ zur Verfügung gestellt.

Decision Support Document Nr. 46
ISSN online 1998-0469

<http://eprints.hta.lbg.ac.at/view/types/dsd.html>

© 2011 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

Inhalt	3
Zusammenfassung	5
Summary.....	7
1 Technologie/Verfahren.....	9
1.1 Hintergrund	9
1.2 Beschreibung der Leistung	11
1.3 Indikation und therapeutisches Ziel.....	12
1.4 Geschätzter Leistungsumfang und Kosten.....	13
2 Literatursuche und –auswahl.....	15
2.1 Fragestellung	15
2.2 Einschlusskriterien.....	15
2.3 Literatursuche.....	15
2.4 Literaturauswahl	17
3 Beurteilung der Qualität der Studien.....	19
4 Datenextraktion	19
4.1 Darstellung der Studienergebnisse	19
4.2 Wirksamkeit.....	27
4.3 Sicherheit	27
5 Qualität der Evidenz.....	29
6 Diskussion	33
7 Empfehlung.....	36
8 Literaturverzeichnis.....	37
8.1 Literatursuche.....	41
8.2 Ausgeschlossene Studien.....	43
8.3 Bewertung der Studienqualität der eingeschlossenen Studien	48
8.4 Zukünftige Studien	50

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram).....	17
--	----

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.2-1, Auswahl katheterbasierter mechanischer Verfahren	11
Tabelle 2.2-1, Einschlusskriterien	15
Tabelle 4.1-1 Outcomes of benefit and harm	21
Tabelle 4.1-2: Results from studies of mechanical percutaneous transluminal clot removal in acute stroke patients (Part I)	22
Tabelle 4.1-3 Results from studies of mechanical percutaneous transluminal clot removal in acute stroke patients (Part II).....	24
Table 4.3-1: Evidence profile: Efficacy of mechanical percutaneous transluminal devices to remove clots in acute stroke	30
Table 4.3-2 Safety of mechanical percutaneous transluminal devices to remove clots in acute stroke.....	31
Tabelle 7-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage.....	36

Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung

Der akute ischämische Schlaganfall ist eine häufige und schwerwiegende Erkrankung, bei der die Blutversorgung des Gehirns unterbrochen wird. Da in vielen Fällen ein Arterienverschluss durch ein Blutgerinnsel die Ursache ist, besteht ein vielversprechender Behandlungsansatz darin, das Blutgerinnsel medikamentös aufzulösen. Eine intravenöse Gabe, aber auch katheterbasierte intraarterielle Injektionen von lysierenden Wirkstoffen werden derzeit in spezialisierten Zentren bzw. zum Teil in Stroke Units eingesetzt.

In dieser Arbeit soll im Vergleich dazu die Evidenz zu neuen mechanischen perkutanen transluminalen (katheterbasierten) Verfahren zur Thrombusentfernung untersucht werden. Bei den mechanischen Verfahren wird das Gerinnsel endovaskulär über Saug-, Fang- oder Aufspreizwerkzeuge entfernt. Ziel dieses Assessments ist die Beantwortung der Fragestellung, ob mechanische katheterbasierte Verfahren - basierend auf klinischen Studien - eine bessere Bilanz von Nutzen und Schaden für betroffene PatientInnen zeigen, als die bestehenden alternativen Behandlungsansätze.

Methode

In einer systematischen Literaturrecherche und einer ergänzenden Recherche zu mechanischen katheterbasierten Behandlungsverfahren bei akutem Schlaganfall wurden 1270 bibliografische Zitate identifiziert und 1018 Artikel anhand der Abstracts nach vordefinierten Einschlusskriterien gescreent. Daraus wurden für 128 Zitate die Volltexte zur näheren Beurteilung angefordert. Die Qualität der einzelnen Studien sowie die Qualität der gesamten vorliegenden Evidenz hinsichtlich der Bilanz von Nutzen und Schaden wurde mittels GRADE Methodik bewertet. Aus der Darstellung der Evidenz wurde eine Empfehlung abgeleitet.

Ergebnisse

Keine der identifizierten Arbeiten erfüllten die methodischen Voraussetzungen dafür, einen *Nachweis* für Wirksamkeit und Sicherheit zu demonstrieren. Um die vorhandene Evidenz zusammenzufassen und tendenzielle Aussagen zu treffen, wurden daher auch Studien zusammengefasst, die *Hinweise* zur Wirksamkeit und Sicherheit dieser Verfahren liefern und den Stand der besten Evidenz darstellen.

Drei prospektive einarmige Studien mit größeren Fallzahlen (über 100) und 5 kleinere Fallserien im Vorher-Nachher-Design werden dargestellt. Indirekte Vergleiche zwischen den verschiedenen Ansätzen untereinander, aber auch indirekte Vergleiche mit aktuellen Therapieformen sind problematisch, da sich die Studiengruppen zum Teil deutlich in ihren Basismerkmalen unterscheiden, da die mechanischen Interventionen oft mit anderen Behandlungsformen gemischt wurden, da als primäre Endpunkte oftmals nicht jene mit der größten PatientInnenrelevanz ausgewählt wurden und die Fallzahlen zum Teil sehr klein sind.

häufig und schwerwiegende Folgen: akuter ischämischer Schlaganfall
Lyse als erfolgversprechender Ansatz
mechanische endovaskuläre Verfahren als Alternative zur Lyse?
mechanische Verfahren besser als Alternativen?

systematische Literaturrecherche und screening anhand definierter Einschlusskriterien
Evidenzbewertung mittels GRADE

keine Arbeit erfüllte die Einschlusskriterien

indirekte Vergleiche aus vielen Gründen problematisch

schwache Hinweise auf gute Nutzen-Schaden-Bilanz bei Stent-basierten Verfahren

Zwei Studien (mit Studienlimitationen und geringer Fallzahl) zu Stent-basierten Systemen zeigen einen Hinweis auf eine gute Bilanz von Nutzen und Schaden. Es werden hohe vollständige Rekanalisationsraten (60% in Levy 2009 [27]; 85% in Castano 2010 [10]), aber auch vergleichsweise „gute“ klinisch-neurologische Erfolgsraten (modified Ranking Scale: 2 oder besser) (Levy 2009: 45%; Castano 2010: 45%) berichtet. Die 3 Studien mit den größeren Fallzahlen ([8, 9, 20]) zeigen im (aus den oben genannten Gründen) problematischen indirekten Vergleich zur intraarteriellen Lyse in einer RCT-Studie von 1999 (PROACT II [6]) keine bessere Nutzen-Schaden-Bilanz.

Schlussfolgerung und Empfehlung

**zu wenig Evidenz für Beurteilung des PatientInnennutzens
spätere Neubewertung empfohlen**

Die vorhandene Evidenz ist nicht ausreichend, um Wirksamkeit und Sicherheit der mechanischen Intervention im Vergleich zu konventionellen Schlaganfallbehandlungen beurteilen zu können. Eine neuerliche Evaluierung wird empfohlen. Inzwischen soll die Teilnahme an offenen randomisierten Studien angestrebt und behandelte Fälle in multizentrischen Registern gesammelt werden, damit eine baldige Neubewertung der Evidenz möglich ist.

Summary

Background and objective

Acute ischemic stroke is a common and serious disease in which the blood supply to the brain is interrupted. Since the cause is often an arterial occlusion by a blood clot, a promising treatment approach is to dissolve the clot by lytic medication. Applied intravenously, but also by catheter-based intra-arterial injections, thrombolytic therapy is currently used in specialized centres or in part in stroke units.

In this assessment new mechanical percutaneous transluminal (catheter-based) methods for the break up of occlusions are investigated by being compared to current treatment options. Mechanical devices work by removing the clot by suction, capture constructions or removable stents. The purpose of this assessment is to answer the question whether mechanical catheter-based procedures show a better balance of benefits and harms for affected patients in comparison to the existing alternative treatment approaches - based on clinical studies.

Method

By a systematic literature review and a supplementary search according to mechanical catheter-based treatments for acute stroke we identified 1270 bibliographic citations and screened 1018 abstracts of articles based on predefined inclusion criteria. For 128 references the full text was requested for a more detailed assessment. The quality of individual studies as well as the quality of all of the available evidence regarding the balance of benefits and harm was assessed using GRADE methodology. From the presentation of the evidence, a recommendation was derived.

Results

None of the identified work met the methodological requirements to clearly demonstrate efficacy and safety. To summarize the available evidence and to show trends towards statements, we included the studies that constitute the best available evidence.

Three single-arm prospective studies with larger case numbers (over 100) and 5 smaller case series in before-after design are presented. Indirect comparisons between different approaches with each other, but also with current therapies are problematic because the study groups differ partly significantly in their basic characteristics. Additionally the mechanical interventions were often combined with other treatments and the selected primary endpoints were often not those with the greatest patient relevance. At last the number of cases in a great number of studies is small.

Two studies (with study limitations and a low case numbers) of stent-based systems demonstrate an indication to a good balance of benefit and harm. They show a high rate of complete recanalization (60% in Levy, 2009 [27], 85% in Castano 2010 [10]), in addition also a relatively "good" clinical neurological success rate (modified Ranking Scale: 2 or better) (Levy 2009: 45%; Castano 2010: 45%). The 3 studies with larger sample sizes ([8, 9, 20]) show in a (for the reasons mentioned above) problematic indirect comparison to intra-arterial lysis in a RCT of 1999 (PROACT II [6]) no superior balance of benefit and harm.

acute ischemic stroke is frequent and has serious consequences lysis as a promising approach

mechanical catheter-based intervention an alternative?

systematic literature search and screening using defined inclusion criteria

quality of evidence assessed via GRADE

no study met the inclusion criteria

indirect comparisons are problematic for many reasons

weak indications of good benefit-harm balance for stent-based methods

Conclusion and Recommendation

**too little evidence to
assess patients' net
benefits

subsequent re-
evaluation is
recommended**

The available evidence is insufficient to assess efficacy and safety of mechanical interventions in comparison to conventional stroke care. A renewed evaluation after the completion of important ongoing studies is recommended. Meanwhile, patients should be asked to participate in open randomized studies and treated cases should be collected in multicenter registries, so that an early reevaluation of the evidence is possible.

1 Technologie/Verfahren

1.1 Hintergrund

Der akute Schlaganfall ist der häufigste Grund für schwere Behinderungen und die dritt-häufigste Todesursache in den USA [1]. Bei bleibender Unterbrechung der Blutversorgung eines Gehirnareals können schwere neurologische Ausfälle als motorische, sensorische oder kognitive Behinderungen, wie beispielsweise Halbseitenlähmungen, auftreten. Diese Ausfälle führen zu massiven Einschränkungen der Lebensqualität.

Es werden zwei Formen des Schlaganfalls unterschieden. Die häufigere Form ist der ischämische Schlaganfall, der als Durchblutungsstörung des Gehirns definiert ist. Im Gegensatz dazu beschreibt der hämorrhagische Schlaganfall eine intrazerebrale Blutung.

Ein reversibles ischämisches Defizit liegt vor, wenn sich die Symptome innerhalb von 24 Stunden wieder zurückbilden (transitorische ischämische Attacke (TIA)). Eine länger dauernde Symptomatik, die sich jedoch wieder zurückbildet, wird als prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit (PRIND) bezeichnet.

Das Schlaganfallrisiko steigt mit dem Alter. Weitere Risikofaktoren sind Rauchen, Übergewicht, erhöhte Blutfettwerte, Hypertonie, Diabetes mellitus sowie Vorhofflimmern und Stenosen hirnversorgender Arterien.

In der Akutphase ist ein schneller Behandlungsbeginn essentiell. Acetylsalicylsäure kann in der Dosis von 100-300 mg verabreicht werden [2].

Zur Prophylaxe werden kardiovaskuläre Risikofaktoren beseitigt, blutverdünnende Medikamente eingesetzt und Ursachen wie beispielsweise Stenosen endovaskulär oder chirurgisch beseitigt.

Die konservative Behandlung von PatientInnen mit ischämischem Schlaganfall besteht in der Intensivüberwachung, der Senkung von Bluthochdruck, Blutzuckerüberwachung und in der Fiebersenkung. Gegebenenfalls muss ein Gehirnödem behandelt werden. Zum Teil werden neurochirurgische Maßnahmen eingesetzt. Eine frühe Rehabilitation wird angestrebt.

Als bedeutende empfohlene Behandlungsmethode wird die intravenöse systemische Lysetherapie durchgeführt. Das Funktionsprinzip der Lysetherapie besteht darin, das Blutgerinnsel aufzulösen, welches die gestörte Versorgung im korrespondierenden Gehirnareal verursacht.

Die Lysetherapie wirkt umso besser, je früher sie angewendet wird. Während die Anwendung innerhalb der ersten 3 Stunden als weitgehend etabliert gilt, zeigen gepoolte Analysen [3, 4] und eine randomisiert kontrollierte Studie [5], dass eine Anwendung auch in einem Intervall von 3 bis 4,5 Stunden einen positiven Nutzen-Schadenbilanz haben kann. Über dieses Zeitintervall hinaus wird eine intravenöse Lysetherapie z.B. von der European Stroke Organization nur in Ausnahmefällen empfohlen. Ein Grund dafür ist, dass danach keine positive Nutzen-Risiko-Balance mehr besteht [4]. In einer anderen (bislang unbestätigten) randomisiert kontrollierten Studie [6] konnte gezeigt werden, dass eine intraarterielle Lysetherapie auch bis zu 6 Stunden nach einem Schlaganfall für bestimmte PatientInnen von Vorteil sein kann.

Schlaganfall ist häufige Todesursache und häufigste Ursache für schwere Behinderungen

Formen: ischämisch und hämorrhagisch

reversible Attacken

Risikofaktoren

Akutbehandlung

Prophylaxe

konservative Behandlung

Lysetherapie als „Goldstandard“

enges Zeitfenster für Lysetherapie

Ziel mechanischer Verfahren: mechanische Okklusionsentfernung ohne erhöhtes Risiko von Blutungen	Mechanischen katheterbasierten Verfahren haben beim akuten Schlaganfall das Ziel, okkludierte Gehirngefäße direkt zu rekanalisieren. Die erwarteten Vorteile gegenüber der Lysetherapie bestehen darin, eine bessere Rekanalisationsrate zu erreichen [7] und ein geringeres Risiko für systemische oder intrazerebrale Blutungen zu haben [1]. Durch das geringere Blutungsrisiko der mechanischen perkutanen transluminalen („katheterbasierten“) Verfahren soll eine Behandlung auch über die Zeitfenster der lytischen Therapien hinaus möglich sein.
Ziel der Arbeit: Evidenzanalyse und Empfehlung zur Refundierung	Das Ziel dieser Arbeit ist es die Ergebnisse von Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von mechanischen katheterbasierten Verfahren zusammenzufassen und darauf basierend eine Empfehlung hinsichtlich einer Aufnahme in den österreichischen Krankenhausleistungskatalog zu geben.

1.2 Beschreibung der Leistung

Bei all diesen katherbasierten Verfahren muss zunächst ein Führungsdraht und nachfolgend ein Katheter in die verschlossene Arterie platziert werden. Dazu wird nach Punktion zumeist der Arteria femoralis (Oberschenkel-schlagader) ein Katheter durch die Bauch-, Brust-, und Halsschlagader bis in das Schädelinnere vorgeführt. Wegen der kleinen Dimensionen dieser Gefäße und ihrem oft gewundenen Verlauf, bedarf dieser Eingriff ein erhebliches Maß an Expertise. Vor Ort wird das Gerinnsel mechanisch entfernt.

Die konkrete Entfernung des Blutgerinnsels gestaltet sich bei vielen der mechanisch perkutanen transluminalen Verfahren unterschiedlich. In der Tabelle 1.2-1 sind einige der in der Literatur beschriebenen Verfahren angeführt.

Erreichung der Okklusion über den arteriellen Zugangsweg

unterschiedliche mechanische katheterbasierte Verfahren zur Entfernung der Blutgerinnsel

Tabelle 1.2-1, Auswahl katheterbasierter mechanischer Verfahren

Produktbezeichnung	Firma	Funktionsprinzip
Merci Retriever	Concentral Medical	„Korkenzieher“: Das Gerinnsel wird dadurch entfernt, dass es von der korkenzieherartigen Werkzeugspitze „aufgeladen“ wird und anschließend gegen die Fließrichtung zurückgezogen wird [8].
Penumbra System	Penumbra inc.	Sauger und Fangring: Das primäre Funktionsprinzip ist eine gezielte Aspiration von Thrombusbruchstücken, in welche der Thrombus zuvor mit einem nadelartigen Zerstückelungsinstrument („debulking seperator“) zerkleinert wurde. Für verbleibende Thrombusreste wird ein zusätzlicher Extraktionsring („thrombus removal ring“) eingesetzt [9].
Solitaire FR Stent	EV3	Wieder entfernbarer Stent: Das Gerinnsel wird mittels Führungskatheter in der gesamten Länge vom zusammengefalteten Stent durchbohrt. Anschließend wird der Stent für 1-2 min aufgestülpt. Dies führt zu einer sofortigen Rekanalisation. Schließlich werden alle Elemente unter Negativdruck zurückgezogen [10].
Trevo	Concentral Medical	Wieder entfernbarer Stent: Vergleichbares Funktionsprinzip wie Solitaire FR Stent [11].
Phenox	Phenox	„Zylindrische Bürste“: Die zirkuläre Bürste wird über einen Mikrokatheter durch den Thrombus hindurchmanövriert und hinter diesen positioniert. Anschließend wird der von den Bürstenhaaren aufgeladene Thrombus zurückgezogen [12].
Alligator retrieval device	Chestnut medical	„Fasszange“: Greifzangenartige Werkzeugspitze [13].
Snare	ev3	„Gebogene Schlinge“ [14]
NeuroWave catheter	EKOS Corporation	Mikrokatheter mit integriertem Ultraschallemitter [15].
EPAR	Endovaxix Inc.	Lasergenerierte Vibration durch Mikrobläschen [16].

**besondere
Ausstattungsmerkmale
nötig für
katheterbasierte
Verfahren**

Katheterbasierte Verfahren werden in Katheterlabors durchgeführt. Für diese katheterbasierten Verfahren sind spezielle diagnostische und therapiebegleitende Spezialgeräte erforderlich. Während für die Diagnostik zumeist angiographische CTs und/oder die digitale Subtraktionsangiographie eingesetzt werden, sind auch während der Behandlung zur Positionskontrolle und zur Messung des Durchflusses Angiogramme nötig. Auch für die Nachbetreuung dieser PatientInnen ist eine spezialisierte Ausstattung, wie z.B. eine vaskuläre Intensivstation oder eine Stroke Unit, vorausgesetzt. Da eine solche Ausstattung nur in wenigen neurologischen Abteilungen und auch nur in wenigen Stroke-Units vorhanden sind, wird in der Literatur auch die Durchführung durch Kardiologen diskutiert [17, 18].

Ziel dieser Arbeit ist es, geeignete Studien über die hier aufgezählten und andere mechanische Verfahren zu identifizieren und zusammenzufassen, um **Aussagen zur Wirksamkeit und Sicherheit** dieser neuen mechanischen Verfahren treffen zu können.

1.3 Indikation und therapeutisches Ziel

**Indikation: Durch
Okklusionen bedingte
akute Schlaganfälle
Hauptindikation nach
erfolgloser intravenöser
Lysetherapie
als Alternative zu
intraarterieller Lyse**

Die Indikation für in den USA zugelassene mechanische katheterbasierte Verfahren sind akute ischämische Schlaganfälle, die auf einer Okklusion einer intrazerebralen Arterie basieren. Da mechanische Verfahren noch nicht als primäre Behandlungsmaßnahmen nach akutem Schlaganfall etabliert sind, werden sie zumeist in Situationen eingesetzt, in denen eine intravenöse Lysetherapie nicht indiziert ist (primäre Therapie mit thrombusauflösenden Enzymen (zum Beispiel tPA) kontraindiziert) oder wenn die Lysetherapie keinen Erfolg brachte. Zum Teil werden mechanische Verfahren alternativ oder ergänzend zu intraarteriellen Lysebehandlungen eingesetzt.

**Zeitfenster bis zu 8
Stunden nach
Symptomeintritt**

Da bei mechanischen Verfahren von einem geringeren Blutungsrisiko als bei lytischen Therapien ausgegangen wird, ergibt sich dadurch ein (von mehreren Studienautoren zu mechanischen Verfahren gewähltes) Zeitfenster für mechanische Behandlungen von bis zu 8 Stunden nach Symptombeginn. In Diskussion steht auch der Nutzen einer späten (>8 h) Revaskularisation [19]. Es wird postuliert, dass Randbereiche des Infarkts („Penumbra“) mit grenzwertiger Blutversorgung auch noch später von einer Revaskularisation profitieren können. Vereinzelt werden daher PatientInnen auch nach diesem Zeitfenster noch mit mechanischen Methoden behandelt.

**Ziel: Demonstration
einer wirksamen und
sicheren Rekanalisation**

**mechanische Verfahren
sollen Ziel durch direkte
Thrombusentfernung
erreichen**

Das therapeutische Ziel mechanischer katheterbasierter Verfahren besteht darin, über den Mechanismus der Rekanalisation bei bestimmten SchlaganfallpatientInnen (nach dem therapeutischen Fenster für die Lyse oder bei Kontraindikation oder fehlendem Erfolg der Lysetherapie) durch die Rekanalisation das Krankheitsgeschehen positiv zu beeinflussen. Dabei wird durchaus auch postuliert, dass mechanische Verfahren als Alternativen zur Lysetherapie etabliert werden könnten. Die erste größere Studie (MERCY Retriever) hatte konkret das Ziel zu zeigen, dass eine sichere und wirksame Rekanalisation bei PatientInnen auch noch bis zu 8 Stunden nach dem ischämischen Infarkt erreichbar ist [20]. Den historischen Vergleich sollte dabei die spontane Rekanalisationsrate (18%) des Placebo-Arm einer RCT-Studie [6] zur intraarteriellen Lysetherapie liefern. Folgestudien hatten - gemäß dem FDA Marktzulassungsprozesses - das Ziel, funktionelle und sicherheitstechnische Gleichwertigkeit zum (im Jahr 2005 zugelassenen)

MERCY Retriever zu zeigen, um Markzugang zu erlangen. Der direkte klinische Erfolg anhand des klinisch-neurologischen Status oder der Mortalität sind dabei in einigen Studien nicht primäre Studienendpunkte.

Entscheidende klinische Endpunkte

Als entscheidender patientInnenrelevanter klinischer Endpunkt wird in diesem Assessment der klinisch-neurologische Status (Unabhängigkeit im Alltag) nach 3 Monaten betrachtet.

Zu weiteren entscheidenden Endpunkten zählen auch der klinisch-neurologische Status nach 1 Monat und die Überlebensrate (1-Monat oder 3-Monate), die als Sterblichkeitsrate im Allgemeinen als Sicherheitsoutcome gewertet wird.

Eine erfolgreiche Rekanalisation ist nicht gleichbedeutend mit einer wiederhergestellten Durchblutung von funktionsfähigem Gewebe. Daher ist die Aussage, ob eine erfolgreiche Rekanalisation erreicht wurde, nur bedingt aussagekräftig. Die Relevanz der Rekanalisation hängt von der bereits erfolgten Gewebszerstörung, der resultierenden (Re-)Perfusion [21] des Infarktgebietes und auch von der Größe und der funktionalen Relevanz des Schlaganfallgebietes ab. Rekanalisation gilt als bedeutender prognostischer Faktor, ist jedoch als Surrogat-Outcome nur bedingt nützlich [22]. (Siehe auch in Kapitel 6 „Diskussion“)

Als bedeutende Nebenwirkungen werden die Rate symptomatischer intrazerebraler Blutungen sowie jene aller klinisch relevanten gerätebedingten Komplikationen gewertet.

1.4 Geschätzter Leistungsumfang und Kosten

Gemäß der Angaben aus dem Einreichvorschlag könnten in Österreich 4 Zentren katheterbasierte mechanische Behandlungen bei akutem Stroke durchführen (Salzburg: K528, Wien: K903; Oberösterreich: K425, Kärnten: K204).

Angaben über die Kosten wurden von den Vorschlagenden nicht übermittelt. In einer Projektankündigung der australischen HTA Organisation ANZHSN fallen für eine PatientInnenbehandlung mit dem Penumbra-System 8.000 – 10.000 AUD (1 AUD = 0,72 EUR) an (exklusive der Personalkosten für die Durchführung und die Anästhesie). Stückkosten für Katheter und Separatoren sind 1560 AUD und 3275 AUD. Ein Basissystem kann für ca. 30.000 AUD erworben werden. Das Penumbra-System ist ca. 10 mal so teuer, wie das MERCY System¹.

klinisch-neurologischer Status als wesentlicher Outcome

Überleben

bedingte Relevanz durch den Surrogatparameter Rekanalisation

symptomatische intrazerebrale Blutungen und klinisch relevante gerätebedingte Nebenwirkungen

vier durchführende Krankenhäuser in Österreich genannt

**Kosten einer Einzelbehandlung mit Penumbra-System: ca. 6000 EUR
Kosten des MERCY Systems ein Zehntel davon**

¹ <http://www.euroscan.org.uk/technologies/technology/view/1702>

2 Literatursuche und –auswahl

2.1 Fragestellung

Sind bei PatientInnen mit akutem Schlaganfall durch Verschlüsse von zerebralen Arterien mechanische perkutane transluminale Behandlungen wirksamer und sicherer im Vergleich zu bestehenden Behandlungsoptionen im Hinblick auf das Überleben, die klinische Effektivität und die Sicherheit?

PIKO-Frage

2.2 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien für relevante Studien sind in Tabelle 2.2-1 zusammengefasst.

Einschlusskriterien für Studien

Tabelle 2.2-1, Einschlusskriterien

Population	PatientInnen mit
Intervention	- Merci Retriever - Penumbra System - Andere mechanische perkutane transluminale Geräte
Kontrollintervention	- Intravenöse Lyse - Intraarterielle Lyse - Konservative Behandlung
Outcomes (Zielvariablen)	a) klinische Effekte b) Komplikationen
Studiendesign	n ≥ 20 Patienten Für Wirksamkeit: Prospektive kontrollierte Studien Für Sicherheit: Prospektive Studien

2.3 Literatursuche

Die systematische Literatursuche wurde am 8.02.2011 in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- ✿ Medline via Ovid
- ✿ Embase
- ✿ The Cochrane Library

**systematische
Literatursuche in
Datenbanken und
Websites**

- ✿ NHS EED-CRD-HTA (INAHTA)
- ✿ MedPilot

Darüber hinaus wurde am 09.02.2011 auf folgenden Websites nach Assessments gesucht:

- ✿ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (<http://www.cadth.ca/index.php/en/home>)
- ✿ NIHR Health Technology Assessment programme (<http://www.hta.ac.uk/>)
- ✿ NHS Institute for Health and Clinical Excellence (<http://www.nice.org.uk/>)
- ✿ WHO Health Evidence Network (<http://www.euro.who.int/en/what-we-do/data-and-evidence/health-evidence-network-hen>)

1119 Zitate aus systematischer Suche

219 Zitate aus ergänzender Suche

**Suchstrategie:
Synonyme,
Produktbezeichnungen
und Wörter aus
kontrollierten
Schlagwort-
verzeichnissen**

Den Einschlusskriterien entsprechend, wurde nur Literatur aus dem Zeitraum 2004 bis 01/2011 zur Durchsicht herangezogen. Nach Entfernung der Duplikate lagen insgesamt 1119 bibliographische Zitate vor. Eine ergänzende Suche (Handsuche, Ad-Hoc Recherche, Anfrage an Hersteller) brachte weitere 219 bibliografische Zitate hervor. Nach Vereinigung aller Referenzen und anschließender Deduplizierung lagen 1018 Zitate für das Screening vor.

Als Suchstrategie wurden die Konzepte "acute ischemic stroke" und "mechanical thrombo-embolectomy devices", die mittels Synonymen, Produktbezeichnungen von Herstellern und kontrolliertem Vokabular (MeSH bzw. Emtree Terms) gebildet wurden, miteinander verknüpft. Die Suchstrategie ist exemplarisch für Medline im Anhang angeführt. Die Suchstrategien weiterer Datenbanken können auf Anfrage beim LBI-HTA angefordert werden.

2.4 Literatursauswahl

Insgesamt standen 1424 Quellen für die Literatursauswahl zur Verfügung. Die Literatur wurde von zwei Personen unabhängig voneinander begutachtet. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Der Auswahlprozess ist in Abb. 2.4-1 dargestellt:

Literatursauswahl

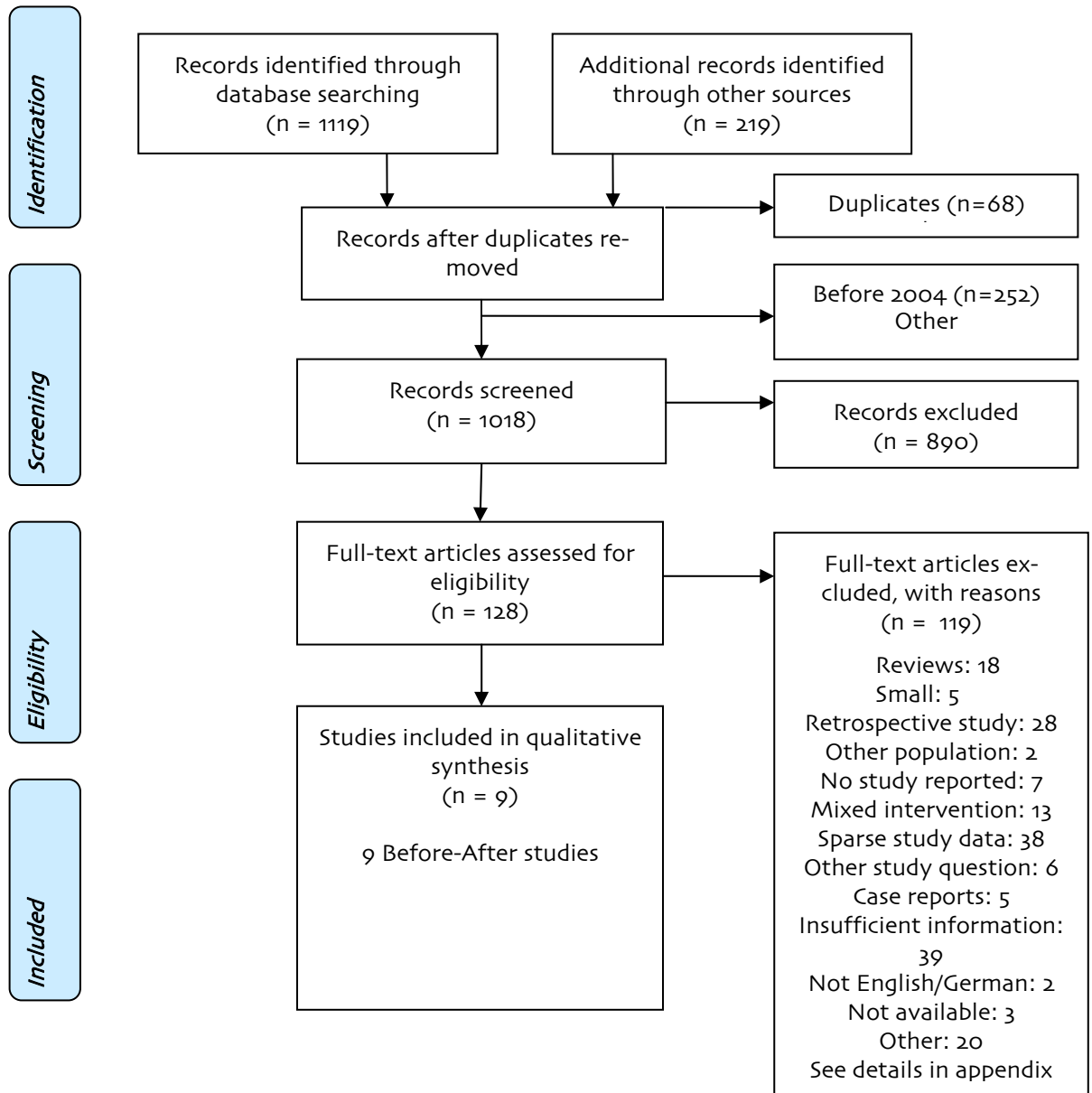


Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram)

3 Beurteilung der Qualität der Studien

Die Beurteilung der internen Validität der Studien erfolgte durch zwei WissenschaftlerInnen, unabhängig voneinander. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Die Qualität der eingeschlossenen Studien wurde nach den Kriterien des internen Manuals des Ludwig Boltzmann Instituts für HTA [23] bewertet.

Eine nach den klinischen Endpunkten aufgeschlüsselte aggregierte Gesamtbewertung der Evidenzstärke findet sich in den Tabellen des Kapitels 5. Gemäß der GRADE-Methodik wird für die aggregierten Outcomes aus RCTs von der höchsten Stufe der Evidenzstärke (High) ausgegangen und nach Abwägung der Limitationen im Studiendesign – unter Angabe der Begründung - fallweise niedriger gestuft. Kontrollierte Beobachtungsstudien erhalten zunächst die Stufe 3 (Low). Fallberichte und Fallserien, die sich nicht zum Nachweis von Wirksamkeit eignen, werden als sehr niedrig (Very low) eingestuft.

Qualitätsbeurteilung der Studien: Peer Kontrolle und definierte Kriterien

Evidenzstufen nach GRADE

4 Datenextraktion

Die Datenextraktion wurde von einer Person durchgeführt. Eine zweite, unabhängige Person überprüfte die Vollständigkeit und Korrektheit der extrahierten Daten.

Datenextraktion

4.1 Darstellung der Studienergebnisse

Die Studiencharakteristika und wichtige Outcomes der ausgewählten Einzelstudien sind in Tabelle 4.1-2 (Einzelstudien zu Mercy Retriever) und Tabelle 4.1-2 (Einzelstudien zu anderen mechanischen Verfahren) dargestellt. In den Tabellen werden in den ersten Zeilen Angaben zum Autor, zur Studienfinanzierung, zum Land (in dem die Studie durchgeführt wurde) und zum Studiendesign gemacht.

Basisdaten der Studien

Im dritten Teil der Tabelle sind die berichteten Studienergebnisse dargestellt. Es wurden folgende Outcomes aus den Studien extrahiert:

**eingeschlossene Population
Basischarakteristika
wichtige Outcomes**

- ✿ Überleben (30-/90-Tage)
- ✿ Klinisch-Neurologischer Status mRS) (30/90 Tage)
- ✿ Erfolgreiche Einbringung des Katheters (“success to deploy catheter in situ“)
- ✿ Rekanalisation anhand TIMI Einstufung
- ✿ Symptomatische intrazerebrale Blutungen
- ✿ Asymptomatische intrazerebrale Blutungen
- ✿ Gerätebedingte Komplikationen

Mortalität/Überleben	<p>In den Studien wird überwiegend die 1-Monats- oder 3-Monat-All-Cause-Mortalität berichtet. Die Mortalitätsrate wurde im Rahmen der Datenextraktion in die Überlebensrate umgerechnet. Als Ausgangswert (Nenner) wurde für dieses Assessment bevorzugt die Anzahl aller PatientInnen herangezogen, für die eine Behandlung vorgesehen war (engl.: attempted to intervention) im Sinne des intention-to-treat-Prinzips.</p>
klinisch-neurologischer Status 1 oder 3 Monate nach Schlaganfall	<p>Der klinisch-neurologische Status wird den eingeschlossenen Studien überwiegend als Anteil jener PatientInnen beschrieben, die einen „guten“ klinisch-neurologischen Zustand erreichen. Der klinische Zustand wird zu meist in mittels NIHSS (National Institute of Health stroke scale) dargestellt oder als Punktwert des mRS Score definiert².</p> <p>Folgende Schweregrade des Schlaganfalls sind mittels NIHSS definiert³:</p> <ul style="list-style-type: none">✿ 0 = No stroke✿ 1-4 = Minor stroke✿ 5-15 = Moderate stroke✿ 15-20 = Moderate/severe stroke✿ 21-42 = Severe stroke <p>Die mRS zeigt, inwieweit Unabhängigkeit nach einem Schlaganfall besteht. Die Skala reicht von 0 bis 6 mit folgenden Definitionen:</p> <ul style="list-style-type: none">✿ 0 No symptoms at all✿ 1 No significant disability despite symptoms; able to carry out all usual duties and activities✿ 2 Slight disability; unable to carry out all previous activities, but able to look after own affairs without assistance✿ 3 Moderate disability; requiring some help, but able to walk without assistance✿ 4 Moderately severe disability; unable to walk without assistance and unable to attend to own bodily needs without assistance✿ 5 Severe disability; bedridden, incontinent and requiring constant nursing care and attention✿ 6 Dead
Rekanalisation	<p>Der Rekanalisationserfolg gilt als wichtiger Prädiktor für patientInnenrelevante Endergebnisse („Recanalization is strongly associated with improved functional outcomes and reduced mortality“ [7]. Vollständige Rekanalisation wird mittels TIMI Grad III oder TICI Grad 3 notiert. Die Abstufungen im TIMI Score sind wie folgt definiert⁴:</p> <ul style="list-style-type: none">✿ O Keine Perfusion. Das Kontrastmittel dringt nicht über den Verschluss hinaus.✿ I Penetration ohne Perfusion. Das Kontrastmittel dringt über den Verschluss hinaus in das Koronargefäß ein, bleibt aber dort liegen. Das Gefäßbett distal des Verschlusses wird während der Filmszene nicht vollständig angefärbt.

² <http://www.strokecenter.org/trials/scales/rankin.html>

³ http://stroke.about.com/od/glossary/f/NIH_Scale.htm

⁴ <http://flexikon.doccheck.com/TIMI-Klassifikation>

- ✱ II Partielle Perfusion. Das Kontrastmittel passiert die Stenose und färbt das dahinter gelegene Gefäßbett vollständig an. Die Geschwindigkeit des Kontrastmitteleinstroms in das distale Gefäßbett oder die Auswaschgeschwindigkeit oder beide sind jedoch deutlich langsamer als in den nicht-obstruierten Gefäßabschnitten.
- ✱ III Vollständige Perfusion. Das Kontrastmittel strömt mit der gleichen Geschwindigkeit in das Gefäßbett distal der Obstruktion ein, wie proximal. Der Ausstrom des Kontrastmittels aus dem betroffenen Gefäßabschnitt erfolgt mit der gleichen Geschwindigkeit wie in nicht-obstruierten Gefäßabschnitten.

Die meisten Studien nutzen die aus der Kardiologie übernommene TIMI Skala. Dabei wird zumeist primär der Anteil an TIMI II *oder* TIMI III Rekanalisationen genannt. Den meisten Studienpublikationen kann aber auch der Anteil der TIMI III Rekanalisationen entnommen werden.

Direkte Hinweise auf die Sicherheit der Therapie liefert der Anteil an gerätebedingte Komplikationen. In vielen Studien werden die Gesamtzahlen von gerätebedingten Komplikationen und der Anteil an klinisch relevanten Komplikationen getrennt dargestellt.

Ein wichtiges Sicherheitsoutcome ist die Häufigkeit von aufgetretenen intrazerebralen Blutungen. Hier werden klinisch symptomatische intrazerebrale Blutungen und asymptomatischen Blutungen unterschieden.

Als Grundlage zu der Empfehlung wurden folgende *entscheidende* Outcomes herangezogen:

TIMI Rekanalisation

gerätebedingte (klinisch relevante) Ereignisse

intrazerebrale Blutungen

entscheidende Outcomes

Tabelle 4.1-1 Outcomes of benefit and harm

Benefit (Efficacy)	Harm (Safety)
<ul style="list-style-type: none"> • Clinical status/independence (mRS) 90 days • Clinical status/independence (mRS) 30 days • Survival (30/90-day) • Recanalisation TIMI = 3 	<ul style="list-style-type: none"> • Symptomatic intracranial haemorrhage • Asymptomatic intracranial haemorrhage • Clinically significant device related events • Procedural complications

Für die Gesamtbeurteilung der Evidenz werden klinischer Nutzen und Schaden gegeneinander abgewogen. Diese Bilanz kann jedoch durch niedrige Qualität der zugrundeliegenden Studien geringe Relevanz besitzen.

Tabelle 4.1-2: Results from studies of mechanical percutaneous transluminal clot removal in acute stroke patients (Part I)

	Author, year, reference number	Smith 2008 [8]	Devin 2007 [24]	Smith 2005 [20]	Gobin 2004 [25]
1.	Country	USA	USA	USA	USA
2.	Sponsor, conflict of interests	Funded by Concentric Medical, Inc.	Declared as none	Funded by Concentric Medical, Inc.	Funded by Concentric Medical, Inc.
3.	Product	Merci Retriever ^A	Merci Retriever ^B	Merci Retriever ^C	Mercy Retriever
4.	Comparative intervention	None	None	None	None
5.	Study design	Prospective, multicenter	Prospective	Prospective, multicenter	Prospective, multicenter
6.	Inclusion window	Within 8 h	Within 8 h	Within 3 and 8h or iv tPA ci	Within 3 and 8h or iv tPA ci
7.	Inclusion NIHSS	≥8	≥8	≥8	≥ 10
8.	Inclusion: iv tPA status	Failed iv tPA or iv tPA-ineligible	Failed iv tPA or iv tPA-ineligible ^D	Within 3h if iv tPA ci	Within 3h if iv tPA ci
9.	Inclusion: occlusion status in acute stroke	Angiographically confirmed	Angiographically confirmed	Angiographically confirmed	Angiographically confirmed
10.	Number of patients screened	1088	n.i.	1809	n.i.
11.	Number of patients attempted to intervention	177	25	151	30 enrolled, 28 treated
12.	Median age of patients	68±16 (mean ± SD)	63	67±16 (mean ± SD)	68 (mean)
13.	Median baseline NIHSS	19 (14-23 IQR)	18 (14-20 IQR)	20±7 (mean ± SD)	22
14.	Median time to treatment	4.3 (3.2 – 5.2 ICR)	5.2 (4.3 - 6.3 ICR)	4.3±1.7 (mean ± SD)	~5 ^E
15.	Follow up	3 months	3 months	3 months	1 months
	Outcome				
16.	Failure to deploy device	13	n.i.	10	1
17.	90-day-survival	66% (108/164)	64% (16/25)	57% (78/138)	n.i.
18.	30-day-survival	n.i.	n.i.	60% (91/151)	64% (18/28)
19.	Neurological status (independence ^F , 90 days)	36% (59/164)	24% (6/25)	28% (6/130)	n.e.

20.	Neurological status (independence ^C , 30 days)	36% (59/164)	n.i.	36% (91/151)	21% (6/28)
21.	Recanalisation TIMI = 3	n.i.	56% (14/25)	23% (34/151)	25% (7/28)
22.	Recanalisation TIMI ≥ OR 3	55% (90/164)	56% (14/25)	45% ^H (69/151)	43% (12/28)
23.	Clinically significant procedure complications or device related serious adverse events	8% ^I (14/164)	0% (0/25)	7% (10/141)	0% (0/28)
24.	Procedural complications	16% (27/164) ^J	4% (1/25)	13% (18/141)	0% (0/28)
25.	Symptomatic intracranial haemorrhage	10% (16/163)	4% (1/25)	8% (11/141)	0% (0/28)
26.	asymptomatic intracranial haemorrhage	31% (50/163)	28% (7/25)	28% (39/141)	43% (12/28)

Legend:

Ø ... mean; ci ... contraindicated; comp. ... comparative i.e. controlled; IQR ... interquartile range; ia ... intra-arterial; iv tPA ... intravenous Tissue Plasminogen Activator; M ... median; mRS ... modified Rankin scale; n.a. ... not applicable; n.e.: not evaluated; n.i. ... not indicated; NIHSS ... National Institute of Health Stroke Scale; r ... range; RCT ... Randomised controlled trial; SD ... standard deviation

^A i.v. tPA premedication in 20%

^B Partially prior tPA was administered, 15 patients received postprocedural intraarterial tPA

^C In 51 out of 151 cases adjuvant intraarterial tPA was used

^D 9 patients within the 3-h window

^E Symptom onset to completed treatment: 6:15' (median); groin puncture to completion of treatment: 1:15' (median); raw difference (5 h) in table

^F mRS: 0 or 1 or 2

^G mRS: 0 or 1 or 2

^H Revascularisation achieved in 69 out of 151 enrolled

^I Including 5.5% clinically significant procedure complications and 2.4% device related severe adverse events

^J Including clinically significant cases

Tabelle 4.1-3 Results from studies of mechanical percutaneous transluminal clot removal in acute stroke patients (Part II)

	Author, year, reference number	The Penumbra Trial Investigators 2009 [9]	Bose 2008 [26]	Levy 2009 [27]	Berlis 2004 [16]	Castano 2010 [10]
1.	Country	USA	USA	USA	Europe and North America	Spain
2.	Sponsor, conflict of interests	Funded by Penumbra Inc.	n.i. interest conflicts ^A	Funded by Boston Scientific Corporation	supported by Endovasix Inc, Belmont, Calif	n.i.
3.	Product	Penumbra reperfusion catheters and thrombus removal ring	Penumbra reperfusion catheters and thrombus removal ring	Wingspan Intracranial SES System ^B	EPAR	Solitaire FR ^C
4.	Comparative intervention	None	None	None	None	None
5.	Study design	Prospective, multicenter	Prospective, multicenter	Prospective	Prospective, multicenter	Prospective
6.	Inclusion window	within 8h	within 8h	within 8h	within 6h	within 8h
7.	Inclusion NIHSS	NIHSS \geq 8	n.i.	NIHSS \geq 8	NIHSS \geq 4	NIHSS \geq 8
8.	Inclusion: iv tPA status	if < 3h: ineligible or refractory to iv lysis	Ineligible or refractory to iv lysis	Failed iv tPA or contraindicated iv tPA	Not defined	Not defined ^D
9.	Inclusion: occlusion status in acute stroke	Confirmed vessel occlusion	Confirmed vessel occlusion	Confirmed vessel occlusion	Confirmed vessel occlusion	Confirmed vessel occlusion
10.	Number of patients screened	856	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.
11.	Number of patients attempted to intervention	125 ^E	23	20	34	20
12.	Age of patients	63,5 (mean)	60 (mean)	63 (mean)	67,6 (mean)	65
13.	Median baseline NIHSS	18 (mean)	21 (mean)	14 (mean)	19	19 (15 – 23 IQR)
14.	Median time to treatment in hours	4.3 \pm 1.5 (mean \pm SD)	n.i.	4:52' (mean)	6.4 \pm 4.0 (mean \pm SD)	5.9 (3.5 – 6.6 SD)
15.	Follow up	3 months	1 months	1 months	1 months	3 months

	Outcome					
16.	Failure to deploy device	Cases with failed deployment were not defined as to be enrolled	3 ^F	3 ^G	n.i.	n.i.
17.	90-day-survival	67% (84/125)	n.i.	n.i.	n.i.	80% (16/20)
18.	30-day-survival	74% (92/124)	55% (12/21)	75% (15/20)	62% (21/34)	n.i.
19.	Neurological status (independence ^H , 90 days)	25% (31/125)	n.i.	n.i.	n.i.	45% (9/20)
20.	Neurological status (independence ^I , 30 days)	24% (30/125) ^J	35% (7/20)	~ ^K 45% (9/20)	14% (5/35)	n.i.
21.	Recanalisation TIMI = 3	27% (34/125)	52% (11/21)	60% (12/20)	n.i.	85% (17/20) ^L
22.	Recanalisation TIMI ≥ OR 3	82% (102/125)	100% (21/21)	100% (20/20)	41% (14/34)	~90% (18/20) ^M
23.	Clinically significant procedure complications or device related serious adverse events	2% (3/125)	10% (2/20)	n.i.	3% (1/34)	n.e.
24.	Overall device related complications	13% (16/125)	10% (2/20)	n.i.	47% (16/34) ^N	n.e.
25.	Symptomatic intracranial haemorrhage	11% (14/125)	10% (2/20)	5% (1/20)	6% (2/34)	10% (2/20)
26.	Asymptomatic intracranial haemorrhage	17% (21/125)	40% (8 ^O /20)	10% (2/20)	6% (2 ^P /34)	30% (6/20)

Legend:

Ø ... mean; ci ... contraindicated; comp. ... comparative i.e. controlled; IQR ... interquartile range; ia ... intra-arterial; iv tPA ... intravenous Tissue Plasminogen Activator; M ... median; mRS ... modified Rankin scale; n.a. ... not applicable; n.e.: not evaluated; n.i. ... not indicated; NIHSS ... National Institute of Health Stroke Scale; r ... range; RCT ... Randomised controlled trial; SD ... standard deviation

^A Bose and S. Po Sit are strongly related to Penumbra Inc. (See: [9])

^B 12 cases with additional ia interventions

^C 10 cases with additional iv tPA

^D 10 patients were treated iv tPA before treatment

^E Deployment success was needed for defining enrolment

^F In 3 cases the lesion was inaccessible; these cases were not enrolled (Definition of enrolment: „When reperfusion catheter was deployed...“)

^G Out of these: 2 cases with tortuous vessel

^H mRS: 0 or 1 or 2

^I mRS: 0 or 1 or 2

^J Composite measure; inconsistent; no direct reporting

^K 9 Patients with mRS= 0 or 1; no information for number of cases with mRS= 0 or 1 or 2

^L TICI III

^M TICI 2b – 3 was used to describe good clinical-neurological outcome

^N 16 cases of incompleted treatments

^O Including 2 cases of clinical significant bleedings

^P 2 cases with subarachnoidal bleeding

4.2 Wirksamkeit

Derzeit sind keine randomisiert kontrollierten Studien verfügbar, die den Standard der akuten Schlaganfallbehandlung mit neu verfügbaren Methoden zur mechanischen Thrombektomie vergleichen. Des weitern liegen auch keine anderen prospektive Studien vor, die den Wirksamkeitsaspekt von mechanischen Verfahren mit Hilfe eines Kontrollgruppendesigns untersuchen. Aufgrund der somit nicht vorhandenen Evidenz zur Wirksamkeit können dazu keine gesicherten Aussagen gemacht werden.

Um aber den Status der Evidenz zu veranschaulichen, werden in folgenden Tabellen als best verfügbare Evidenz jedoch die Ergebnisse von 9 Studien präsentiert, die als unsicher einzustufende Hinweise auf Wirksamkeit geben.

Beim Merci Retriever (MER) wird bei ca. einem Drittel der PatientInnen aus der Studienpopulation [8, 20, 24, 25] von einem „guten“ *klinisch-neurologischem Outcome* nach 1 Monat sowie 3 Monaten berichtet. Als „gutes“ Outcome wird eine Einstufung in der mRS Skala von 0 bis 2 Punkten definiert. In der Population der Penumbra (PEN) Studien [26] hat ein Viertel der PatientInnen nach 3 Monaten ein „gutes“ klinisch-neurologisches Outcome und einen leicht größeren Anteil nach einem Monat. Bei den zwei kleineren Studien [10, 27] mit Stent-basierten Systemen liegen die Anteile bei ca. 45%

Die *Überlebenswahrscheinlichkeit* liegt in drei MERCY Retriever Studien [8, 24, 25] nach 3 Monaten bei ca. 57% bis 66%, bei einer Penumbra Studie [9] bei 67%. Die 1-Monats-Überlebenswahrscheinlichkeit ist jeweils um ca. 5% höher. Bei den Stent-basierten Systemen liegt die Überlebenswahrscheinlichkeit bei mindestens 75%.

Eine *vollständige Revaskularisation* (TIMI III) zeigt sich bei den PatientInnen der größeren MERCY Studien sowie auch bei der größeren Penumbra Studie bei ca. einem Viertel, kleinere Studien zum Mercy Retriever und Penumbra System zeigen diese in ca. der Hälfte der TeilnehmerInnen. Bis auf die EPAR Studie zeigen die kleineren Stent-basierten Studien hohe Anteile (60%, 85%) von vollständig rekanalisierten PatientInnen.

4.3 Sicherheit

Die eingeschlossen Studien zeigen ein Risiko für Komplikationen, die durch die eingesetzten Geräte verursacht werden.

Direkt durch das Verfahren verursachte *Komplikationen* oder Ereignisse sind beispielsweise abgebrochene Gerätespitzen oder Brüche der Geräte. Andere Ereignisse, die durch das Gerät verursacht werden, sind Perforationen oder Dissektionen der Gefäßwand. So kann beispielsweise der Führungskatheter beim Versuch, die Okklusion zu erreichen, die Gefäßwand durchbohren und zu einer Subarachnoidalblutung führen. Es werden auch induzierte Gefäßspasmen, neu provozierte Thrombo-Embolisierung oder Punktionsvorfälle als gerätbedingt angesehen. Die Ereignisse werden als klinisch signifikant gewertet, wenn sie zu einer Verschlechterung in der NIHSS Skala zum neurologischen Status von 4 oder mehr Punkten führen.

keine Studien zur Wirksamkeit verfügbar

Darstellung der „best“ verfügbaren Evidenz

„gutes“ klinisch-neurologisches Outcome in 1/4 bis 1/3 der PatientInnen mit MER/PEN, in kleinen Stent-basierten Studien bei ca. 45%

Überleben mit Mercy Retriever oder Penumbra System: 60-70%; mit Stent-basierten Systemen \geq 75%

vollständige Revaskularisation in großen Studien: in 25%, in kleinen Studien (MER/PEN) 50%, in Stent-basierten Systemen bei ca. 75%

gerätebedingte (klinisch relevante) Ereignisse

klinisch relevante gerätebedingte Komplikationen	Während die größeren Studienpopulationen zum MERCY Retriever [8, 20, 24, 25] und zum Penumbra Systems [9, 26] zusammengefasst <i>klinisch relevante gerätebedingte Komplikationen</i> von durchschnittlich 6% (MER) und 3% (PEN) berichten, zeigen Einzelstudien von zwei der weiteren Technologien mit geringer Fallzahlen keine klinisch relevanten Komplikationsraten [10, 27] und die dritte Studie eine klinisch relevante Komplikationsrate von 3% [16].
klinisch relevante intrazerebrale Blutungen	Zusätzlich zeigen Studien zum MERCY Retriever [8, 20, 24, 25] zusammengefasst einen durchschnittlichen Anteil an klinisch relevanten (ebenso als NIHSS-Verschlechterung um 4 Stufen definiert) <i>intrazerebralen Blutungen</i> von 8%, und die zusammengefassten Studienergebnisse [9, 26] zum Penumbra System 11% klinisch relevante intrazerebrale Blutungen. Blutungen gelten als klinisch relevant, wenn sie zu einer Verschlechterung des klinischen Zustandes um 4 NIHSS Stufen führen. Bei drei weiteren kleineren Studien [10, 16, 27] zu anderen Geräten zeigen sich Anteile von 5% bis 10%.
gerätebedingte Komplikationen und asymptomatische Blutungen	Die Häufigkeit <i>aller gerätebedingten Komplikationen</i> und asymptomatischen Blutungen liegt in großen Studien [8, 9, 20] bei 9%-13% (Komplikationen) und 20%-30% (Blutungen).

5 Qualität der Evidenz

Zur Beurteilung der Qualität der Evidenz wird das Schema der GRADE Working Group verwendet [28]. GRADE benutzt folgende Klassifizierungen und Definitionen, um die Qualität der Evidenz zu beurteilen:

- ✿ Hoch: Es ist unwahrscheinlich, dass neue Studien einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben werden
- ✿ Mittel: Neue Studien werden möglicherweise einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben
- ✿ Niedrig: Neue Studien werden sehr wahrscheinlich einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben
- ✿ Sehr niedrig: Jegliche Einschätzung des Effektes ist sehr unsicher

Die Anwendung des GRADE-Schemas für die vorliegende Fragestellung ist in den Tabellen 5.1 und 5.2 dargestellt. Insgesamt ist die Evidenzstärke für die Effektivität und Sicherheit der mechanischen perkutanen transluminalen Verfahren sehr niedrig.

**Qualität der Evidenz
nach GRADE**

Table 4.3-1: Evidence profile: Efficacy of mechanical percutaneous transluminal devices to remove clots in acute stroke

No of studies/patients	Design	Limitations (see appendix)	Consistency of results	Directness	Effect size	Other modifying factors	Quality of evidence
90-day-mRS ≤2					Outcome: Good neurological outcome: Proportion with 90-day-mRS ≤2		
MER: 3/327 PEN: 1/125 WIN: 0/0 EPA: 0/0 SOL: 1/20	Before-After Before-After Before-After Before-After Before-After	Some limit. Some limit. - - Some limit.	Some incons. Only 1 study - - Only 1 study	Indirect Indirect - - Indirect	Range: 24% - 36% 24% (6/25) A ; 28% (36/130) C ; 36% (59/164) D 25% 31/125 E Not measured G Not measured H 45% 9/20 I Over all Range: 24% - 45%	No	Very low Very low Very low Very low Very low Very low
30-day-mRS ≤2					Outcome: Good neurological outcome: Proportion with 30-day-mRS ≤2		
MER: 3/333 PEN: 2/145 WIN: 1/20 EPA: SOL: Range	Before-After Before-After Before-After Before-After Before-After	Some limit. Some limit. Some limit. Some limit. -	Some incons. Some incons. Only 1 study Only 1 study -	Indirect Indirect Indirect Indirect -	Range: 21% - 36% 21% (6/28) B ; 23% (32/141) C ; 36% (59/164) D Range 24% - 35% 24% (30/125) E ; 35% (7/20) F ~45% ~9/20 G 14% 5/35 H Not measured I Over all Range: 14% - 45%	No	Very low Very low Very low Very low Very low Very low
90-day-survival					Outcome: 90-day-survival		
MER: 3/327 PEN: 1/125 WIN: 1/20 EPA: 1/ SOL: 1/	Before-After Before-After Before-After Before-After Before-After	Some limit. Some limit. - - Some limit.	Consistent Only 1 study - - Only 1 study	Indirect Indirect - - Indirect	Range: 57% - 66% 57% (78/138) C ; 64% (16/25) A ; 66% (108/164) D 67% 84/125 E Not measured G Not measured H 80% 16/20 I Over all Range: 57% - 80%	No	Very low Very low Very low Very low Very low Very low
30-day-survival					Outcome: 30-day-survival		
MER: 2/179 PEN: 2/145 WIN: 1/20 EPA: 1/1/34 SOL: 0/0	Before-After Before-After Before-After Before-After Before-After	Some limit. Some limit. Some limit. Some limit. -	Consistent Some incons. Only 1 study Only 1 study -	Indirect Indirect Indirect Indirect -	Range: 60% - 64% 60% (91/151) C ; 64% (18/28) B Range: 55% - 74% 55% (12/21) F ; 74% (92/124) E 75% 15/20 G 62% 21/34 H Not measured I Over all Range: 55% - 75%	No	Very low Very low Very low Very low Very low Very low
TIMI III					Outcome: Proportion with revascularisation TIMI III		
MER: 3/204 PEN: 2/146 WIN: 1/20 EPA: 0/0 SOL: 1/20	Before-After Before-After Before-After Before-After Before-After	Some limit. Some limit. Some limit. - Some limit.	Some incons. Some incons. Only 1 study - Only 1 study	Indirect Indirect Indirect - Indirect	Range: 23% - 56% 23% (34/151) C ; 25% (7/28) B ; 56% (14/25) A Range: 27% - 52% 27% (34/125) E ; 52% (11/21) F 60% 12/20 G Not measured H 85% 17/20 I Over all Range: 23% - 85%	No	Very low Very low Very low Very low Very low Very low
TIMI III or TIMI II					Outcome: Proportion with revascularisation TIMI III or TIMI II		
MER: 4/368 PEN: 2/146 WIN: 1/20 EPA: 1/34 SOL: 0/0	Before-After Before-After Before-After Before-After Before-After	Some limit. Some limit. Some limit. Some limit. -	Consistent Consistent Only 1 study Only 1 study -	Indirect Indirect Indirect Indirect -	Range: 43%-56% 43% (12/28) B ; 45% (69/151) C ; 55% (90/164) D ; 56% (14/25) A Range: 82% - 100% 82% (102/125) E ; 100% (21/21) F 100% 20/20 G 4.1% 14/34 H ~90% ~18/20 I Over all Range: 41% - 100%	No	Very low Very low Very low Very low Very low Very low

Legend: MER ... Mercy Retriever; Pen ... Penumbra System; WIN ... Winspang; EPA ... EPAR; SOL ... Solitare FR

A ... Devin 2007 [24] **B** ... Gobin 2004 [25] **C** ... Smith 2005 [20] **D** ... Smith 2008 [8] **E** ... The Investigators 2009 [9] **F** ... Bose 2008 [26] **G** ... Levy 2009 [27] **H** ... Berlis 2004 [16] **I** ... Castano 2010 [10]

Table 4.3-2 Safety of mechanical percutaneous transluminal devices to remove clots in acute stroke

No of studies/patients	Design	Limitations (see appendix)	Consistency of results	Directness	Effect size	Other modifying factors*	Quality of evidence
Clinically significant procedure complications or severe device-related AE					Outcome:	Clinically significant procedure complications or severe device-related adverse events	
MER: 4/358 PEN: 2/145 WIN: 0/0 EPA: 1/34 SOL: 0/0	Before-After Before-After Before-After Before-After Before-After	Some limit. Some limit. - Some limit. -	Consistent. Some incons. - Only 1 study -	Direct Direct - Direct -	Pooled: (∅) 6% Pooled: (∅) 3% Not indicated 3% Not evaluated Over all range: 3%-6%	0% (0/25) A ; 0% (0/28) B ; 7% (10/141) C ; 8% (13/164) D 2% (3/125) E ; 10% (2/20) F ; G 1/34H I	No Very low Very low Very low Very low Very low
Procedure complications					Outcome:	Procedure complications	
MER: 4/358 PEN: 2/145 WIN: 0/0 EPA: 1/34 SOL: 0/0	Before-After Before-After Before-After Before-After Before-After	Some limit. Some limit. - Some limit. -	Some incons. Consistent - Only 1 study -	Direct Direct - Direct -	Pooled: (∅) 9% Pooled: (∅) 12% Not indicated 47% Not evaluated Over all range: 9%-47%	0% (0/28) B ; 4% (1/25) A ; 9% (14/164) D ; 13% (18/141) C 10% (2/20) F ; 13% (16/125) E G 16/34H I	No Very low Very low Very low Very low Very low
SICH					Outcome:	SICH	
MER: 4/357 PEN: 2/45 WIN: 1/20 EPA: 1/34 SOL: 1/20	Before-After Before-After Before-After Before-After Before-After	Some limit. Some limit. Some limit. Some limit. Some limit.	Consistent Some incons. Only 1 study Only 1 study Only 1 study	Indirect Indirect Indirect Indirect Indirect	Pooled: (∅) 8% Pooled: (∅) 11% 5% 5% 10% Over all range: 5%-11%	0% (0/28) B ; 4% (1/25) A ; 8% (11/141) C ; 10% (16/163) D 10% (2/20) F ; 11% (14/125) E G 2/34H 2/20I	No Very low Very low Very low Very low Very low
AICH					Outcome:	AICH	
MER: 4/357 PEN: 2/145 WIN: 1/20 EPA: 1/34 SOL: 1/20	Before-After Before-After Before-After Before-After Before-After	Some limit. Some limit. Some limit. Some limit. -	Some incons. Some incons. Only 1 study Only 1 study Only 1 study	Indirect Indirect Indirect Indirect -	Pooled: (∅) 30% Pooled: (∅) 20% 10% 6% 30% Over all range: 6%-30%	28% (7/25) A ; 28% (39/141) C ; 31%(50/163) D ;43%(12/28) B 17% (21/125) E ; 40% (8/20) F G 2/34H 6/20I	No Very low Very low Very low Very low Very low

Legend: MER ... Mercy Retriever; Pen ... Penumbra System; WIN ... Winspang; EPA ... EPAR; SOL ... Solitare FR

A... Devin 2007 [24] **B**... Gobin 2004 [25] **C**... Smith 2005 [20] **D**... Smith 2008 [8] **E**... The Investigators 2009 [9] **F**... Bose 2008 [26] **G**... Levy 2009 [27] **H**... Berlis 2004 [16] **I**... Castano 2010 [10]

AE ... adverse events; **AICH** ... asymptomatic intracerebral hemorrhage; **SICH** ... symptomatic intracerebral hemorrhage

6 Diskussion

Mechanische Verfahren versus intravenöse Lyse, intraarterielle Lyse oder konservative Therapie

Im Rahmen dieser Evidenzanalyse wurden hinsichtlich der Studienfrage dieses Assessments keine geeigneten Studien zu mechanischen perkutanen transluminalen intrazerebralen Verfahren identifiziert. So thematisierten bisher keine vergleichenden Studien direkt die Frage, ob ein mechanisches Verfahren als Alternative zur intravenösen Therapie bei Kontraindikationen, oder als Alternative zur konservativen Therapie nach dem verstrichenen Zeitfenster für die intravenöse Lyse wirksam und sicher ist. Es sind auch keine Studien vorhanden, die einen direkten Vergleich zur intraarteriellen Lyse führen.

keine
Wirksamkeitsstudien

Indirekter Vergleich mit der intraarteriellen Lyse

Ein indirekter Vergleich (im Sinne eines head-to-head Vergleiches) der (in diesem Assessment vorliegenden) Studienergebnisse mechanischer Verfahren mit der intraarteriellen Lysetherapie gestaltet sich problematisch, da nahezu alle Studien die intraarterielle Lyse oftmals als additive Therapie bei Versagen der mechanischen Methode einsetzen. Zudem unterscheiden sich die Einschlusskriterien und damit die Verteilung der Basischarakteristika zum Teil stark von der bisher einzigen Studie zur intraarteriellen Lysetherapie mit hoher Evidenzstufe – der PROACT II Studie [6]. Sie bietet folgende Ergebnisse im Interventionsarm:

indirekter Vergleich
problematisch

- ✿ 40% 90-Tage-mRS-Status von ≤ 2
- ✿ 75% Überleben
- ✿ TIMI III oder TIMI II Rekanalisation: 66%
- ✿ 10% symptomatische intrazerebrale Blutungen

Im indirekten Vergleich des *mRS Scores* und dem *Überleben* geben weder die Ergebnisse zum Penumbra System noch jene des MERCY Retrievers Hinweise auf eine Überlegenheit dieser mechanischen Verfahren. Nur bei der TIMI II oder III *Rekanalisation* zeigt sich (mit 82%-100%) ein Hinweis auf Überlegenheit des Penumbra Systems. Die Raten an *symptomatischen Blutungen* sind wiederum bei beiden Verfahren insgesamt nicht auffällig verschieden von jener der intraarteriellen Lyse. Auch wenn die Studien zu den mechanischen Verfahren vorwiegend PatientInnen mit zum Teil „schwierigerer“ Ausgangssituation“ (i.v. Lyse ergebnislos oder kontraindiziert) einschlossen haben, zeigt sich kein deutlicher Hinweis auf einen klaren Vorteil des MERCY Retrievers und des Penumbra System im Vergleich zur intraarteriellen Lyse.

keine deutlichen
Hinweise auf größeren
Nutzen durch MERCY
Retriever und
Penumbra System

Möglicherweise könnten mechanische Verfahren aber indiziert sein, wenn die Lysetherapie generell kontraindiziert ist. Auch zeigen sich zahlreiche Hinweise in der Literatur, dass ein kombinierter Ansatz von Vorteil sein kann [29-34].

Hinweise auf Nutzen in
speziellen Subgruppen

Im indirekten Vergleich anderer mechanischer Verfahren mit der intraarteriellen Lyse geben Studien mit kleinen Fallzahlen zu Stent-basierten Systemen [10, 27] Hinweise auf PatientInnenrelevanz. Diese Studien zeigen die deutlichsten Hinweise auf eine bessere Bilanz von Nutzen und Schaden im Vergleich zur intraarteriellen Lysetherapie. Kleine Fallzahlen und Studien-

vielversprechende
Hinweise in Stent-
basierten Studien

limitation schränken aber die Vergleichbarkeit und Aussagestärke deutlich ein.

Fortschritt in der intraarteriellen Lysetherapie?

Es muss auch berücksichtigt werden, dass die PROACT II Studie bereits 12 Jahre her ist und mittlerweile Therapieoptimierungen existieren. In rezenten Studien konnten Hinweise dafür gefunden werden, dass die Effizienz der intraarteriellen Lysetherapie durch Ultraschallelemente (EKOS Primo) noch gesteigert werden kann [35].

MERCY vs. Penumbra

leichte Vorteile hinsichtlich der Rekanalisationsrate beim Penumbra System, fragliche klinische Relevanz

Von zwei Systemen (MERCY Retriever und Penumbra System) sind *größere Fallzahlen* verfügbar. Vor dem Hintergrund von Unschärfen (bei den Einschlusskriterien, den im Studienprotokoll erlaubten Zusatztherapien und den Outcomedefinitionen) ergeben sich keine auffälligen Unterschiede im *Überleben* und im *klinisch-neurologischen Outcome*. Bei der *Rekanalisationsrate* gibt es Hinweise auf einen Vorteil des Penumbra Systems. Bei den gerätebedingten Nebenwirkungen und den intrazerebralen Blutungen sind deutliche Unterschiede nicht ersichtlich.

Aussagekraft des Outcomes TIMI II oder III Rekanalisation

Subjektivität und Auslegungsvariabilität in TIMI Stufe II

Da TIMI II sehr weitläufig definiert ist, ist die Aussagekraft dieses Parameters limitiert [36, 37]. Insbesondere hängt die Bewertung des Outcomes von der konkreten Definition der jeweiligen Studie bzw. der Auslegung der Definition durch den Beurteiler ab. Die MERCY Studie [20] wurde beispielsweise kritisiert, weil eine entsprechende Definition nicht klar ersichtlich war und die Beurteilung nicht verblindet oder von einer externen Instanz durchgeführt wurde [21].

klinische Relevanz der Rekanalisation geringer als für Reperfusion

Eine weitere Limitation der Messung der Rekanalisation ist die unklare klinische Relevanz. Im Idealfall bedeutet die Rekanalisation die wünschenswerten Wiederherstellung der Reperfusion des hypoxischen (aber noch vitalen) Infarktgewebes. Eine Rekanalisation kann aber auch nur auf den gemessenen Abschnitt beschränkt sein und der Verschluss ist lediglich in weiter peripher liegende Gefäße verschoben worden (Embolisation oder Thrombus-Migration). Auch eine erfolgreiche Reperfusion in das Infarkt-areal kann sich klinisch unterschiedlich auswirken. Während davon ausgegangen wird, dass eine Reperfusion auch in Gebiete mit bereits devitalen Bereichen durch die Versorgung der umliegenden Grenzzone (Penumbra) Vorteile bringt, kann im negativen Fall aber auch beispielsweise ein Einblutung induziert werden [37].

kurzfristiger Effekt?

Schließlich kann die Rekanalisation möglicherweise nur ein kurzfristiger Erfolg sein. So können fallweise bleibende ursächliche Faktoren (arteriosklerotische Gefäßbereiche, Emboliequellen) womöglich zu einer raschen Re-Okklusion führen. Als patientInnenrelevante Outcomes sind daher Überleben und der klinisch-neurologische Status zu bevorzugen.

Marktzulassung in den USA

umstrittene Marktzulassung von mechanischen Verfahren

Die 510k Zulassungen der FDA im Jahr 2005 des MERCY Retrievers wurde zum Teil deutlich kritisiert [38]. So wird kritisiert, dass der Vergleich für die Effektivität mit der 18%igen Rekanalisationsrate aus dem *Placebo-Arm* der PROACT II Studie als primäres Vergleichskriterium inadäquat wäre. Zudem wurden nicht deren primäre klinischen Endpunkte Überleben und klinisch-neurologischer Status zum Vergleich als eigene primäre Endpunkte herangezogen, sondern die Rekanalisationsrate [21].

Während also diese Erstzulassung mechanischer Geräte bereits kritisiert wurde und auf (hinsichtlich eines patientInnenrelevanten Wirkungsnachweises) schwacher Evidenzgrundlage beruht, scheint es auch diskutabel, dass sich die nachfolgenden 510k Zulassungen (zum Beispiel jene für das Penumbra System) wiederum auf die MERCY Erstzulassung, deren Rekanalisationsraten und damit auch auf die selbe schwache Evidenzbasis (hinsichtlich der funktionelle Gleichwertigkeit und Sicherheit) beziehen.

Zulassungen auf umstrittener Evidenzbasis

Ganz deutlich wird daher von vielen Studienautoren auf die Bedeutung zukünftiger Studien hingewiesen, die als randomisiert kontrollierte Studien konzipiert sind. Eine Liste von laufenden Studien findet sich im *Anhang*. Darunter sind mehrere RCTs, die die derzeitige Evidenzbasis entscheidend prägen werden. Zusätzlich wurde uns im Zuge der ergänzenden Suche von der Firma Phenox Inc. mitgeteilt, dass eine Studie im Jahr 2012 geplant ist.

Notwendigkeit von Wirksamkeitsstudien

Andere Übersichtsarbeiten

Die mangelnde Evidenz an Studien mit ausreichender methodischer Qualität für Wirksamkeits- und Sicherheitsnachweise zeigt auch ein kürzlich durchgeführtes Cochrane-Review [39]. Die Autoren identifizierten als Evidenz zur Fragestellung der akuten Schlaganfallbehandlung zwar 4 Studien, von denen jedoch keine ein mechanisch perkutan transluminale Verfahren untersucht.

Bestätigung der mangelnden Evidenz in Cochrane Review

Eine andere Übersichtsarbeit des Amerikanischen Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) [40] fasst die Evidenz von Studien zu mechanischen katheterbasierten Verfahren zusammen. Die Autoren subsumieren hier, dass ihre Übersicht lediglich als technischer Bericht interpretiert werden kann, da für eine Evidenzanalyse zur Wirksamkeit und Sicherheit keine Evidenz vorliegt.

Bestätigung der mangelnden Evidenz in AHRQ Report

In ihrem Konsensusstatement⁵ kommen im November 2010 die TeilnehmerInnen der „Karolinska Stroke Update Consensus Statement“-Tagung der Europäischen Schlangenanfallgesellschaft (European Stroke Association) zum Ergebnis, dass es angesichts der fehlenden head-to-head Vergleiche nicht möglich ist, festzustellen, ob ein endovaskulärer Behandlungsansatz besser als ein anderer oder besser als die konservative medizinische Therapie allein ist.

Konsensusstatement sieht keine Studienevidenz, die Überlegenheit endovaskulärer Therapien beweisen

Zusammenfassung:

Für eine fundierte Bilanzierung von Wirksamkeit und Sicherheit im Sinne der PIKO Frage liegen keine geeigneten Studien vor. Indirekte Vergleiche sind mit Unsicherheiten verbunden. Die Studien bieten gewisse Einblicke in den Stand der Entwicklung endovaskulärer mechanischer Verfahren. Starke Argumente für eine pauschale Refundierung in österreichischen Krankenanstalten kann der Autor daraus jedoch nicht ableiten. Die Verfahren sollten jedoch im Rahmen der Forschung in speziellen Zentren mit entsprechender Expertise bzw. in Studien weiter erforscht werden. Indessen sollten die Ergebnisse aus laufenden Studien zum Thema abgewartet werden.

⁵ http://www.strokeupdate.org/Cons_Thrombectomy_2010.aspx

7 Empfehlung

In Tabelle 7-1 ist das Schema dargestellt, auf das sich diese Empfehlung stützt. Die gewählte Option ist markiert.

Tabelle 7-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage

		Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird empfohlen .
		Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird mit Einschränkung empfohlen .
X		Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird <i>derzeit nicht empfohlen</i> .
		Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird nicht empfohlen .

Eine **Aufnahme** in den Leistungskatalog wird *derzeit nicht empfohlen*.

Die vorhandene Evidenz ist nicht ausreichend, um Wirksamkeit und Sicherheit der mechanischen Intervention im Vergleich zu konventionellen Schlaganfallbehandlungen beurteilen zu können. Eine neuerliche Evaluierung wird empfohlen.

Die Teilnahme an offenen randomisierten Studien sollte angestrebt werden und behandelte Fälle sollten in multizentrischen Registern gesammelt werden, damit – wie gefordert – eine baldige Neubewertung der Evidenz möglich ist.

8 Literaturverzeichnis

- [1] Fields JD, Lindsay K, Liu KC, Nesbit GM, Lutsep HL. Mechanical thrombectomy for the treatment of acute ischemic stroke. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2011 Apr;8(4):581-92.
- [2] Diener H-C, Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Kommission Leitlinien. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie : 237 Tabellen. 4., überarb. Aufl. ed. Stuttgart [u.a.]: Thieme 2008.
- [3] Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet.* 2004 Mar 6;363(9411):768-74.
- [4] Lansberg MG, Schrooten M, Bluhmki E, Thijs VN, Saver JL. Treatment time-specific number needed to treat estimates for tissue plasminogen activator therapy in acute stroke based on shifts over the entire range of the modified Rankin Scale. *Stroke.* 2009 Jun;40(6):2079-84.
- [5] Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *The New England journal of medicine.* 2008 Sep 25;359(13):1317-29.
- [6] Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism.* *Jama.* 1999 Dec 1;282(21):2003-11.
- [7] Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: A meta-analysis. *Stroke.* 2007;38(3):967-73.
- [8] Smith WS, Sung G, Saver J, Budzik R, Duckwiler G, Liebeskind DS, et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke.* 2008 Apr;39(4):1205-12.
- [9] The Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators. The penumbra pivotal stroke trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke.* 2009 Aug;40(8):2761-8.
- [10] Castano C, Dorado L, Guerrero C, Millan M, Gomis M, Perez de la Ossa N, et al. Mechanical thrombectomy with the Solitaire AB device in large artery occlusions of the anterior circulation: a pilot study. *Stroke.* 2010 Aug;41(8):1836-40.
- [11] Nogueira R, Levy E, Gounis M, Siddiqui A, Duckwiler G. O-025-The Trevo device: preclinical data of a novel stroke thrombectomy device in two different animal models of arterial thrombo-occlusive disease. 2010:A11-5.
- [12] Killer M, Ladurner G, Kunz AB, Kraus J. Current endovascular treatment of acute stroke and future aspects. *Drug discovery today.* 2010 Aug;15(15-16):640-7.
- [13] Lee R, Lui WM, Cheung RT, Leung GK, Chan KH, Lee R, et al. Mechanical thrombectomy in acute proximal middle cerebral artery thrombosis with the alligator retrieval device. *Cerebrovasc Dis.* 2007;23(1):69-71.

- [14] Gonzalez A, Mayol A, Martinez E, Gonzalez-Marcos JR, Gil-Peralta A. Mechanical thrombectomy with snare in patients with acute ischemic stroke. *Neuroradiology*. 2007 Apr;49(4):365-72.
- [15] Tsivgoulis G, Alexandrov AV, Tsivgoulis G, Alexandrov AV. Ultrasound-enhanced thrombolysis in acute ischemic stroke: potential, failures, and safety. *Neurother*. 2007 Jul;4(3):420-7.
- [16] Berlis A, Lutsep H, Barnwell S, Norbash A, Wechsler L, Jungreis CA, et al. Mechanical thrombolysis in acute ischemic stroke with endovascular photoacoustic recanalization. *Stroke*. 2004 May;35(5):1112-6.
- [17] Abelson M, Roos J, Abelson M, Roos J. Mechanical embolectomy for large vessel ischemic strokes: a cardiologist's experience. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010 Sep 1;76(3):309-15.
- [18] Heuser RR, Heuser RR. We are ready, willing, and able: the interventional cardiology community: but we have two hands tied behind our back. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2009 Apr 1;73(5):699-700.
- [19] Liebeskind DS, Kim D, Starkman S, Changizi K, Ohanian AG, Jahan R, et al. Collateral failure? Late mechanical thrombectomy after failed intravenous thrombolysis. *J Neuroimaging*. 2010 Jan;20(1):78-82.
- [20] Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin YP, et al. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke*. 2005 Jul;36(7):1432-8.
- [21] Tomsick TA, Tomsick TA. Mechanical embolus removal: a new day dawning. *Stroke*. 2005 Jul;36(7):1439-40.
- [22] Khatri P, Neff J, Broderick JP, Khoury JC, Carrozzella J, Tomsick T. Revascularization end points in stroke interventional trials: Recanalization versus reperfusion in IMS-I. *Stroke*. 2005;36(11):2400-3.
- [23] Gartlehner G. Internes Manual. Abläufe und Methoden. Teil 2. HTA-Projektbericht 06. 2007.
- [24] Devlin TG, Baxter BW, Feintuch TA, Desbiens NA. The Merci Retrieval System for acute stroke: the Southeast Regional Stroke Center experience. *Neurocrit Care*. 2007;6(1):11-21.
- [25] Gobin YP, Starkman S, Duckwiler GR, Grobelny T, Kidwell CS, Jahan R, et al. MERCI 1: a phase 1 study of Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia. *Stroke*. 2004 Dec;35(12):2848-54.
- [26] Bose A, Henkes H, Alfke K, Reith W, Mayer TE, Berlis A, et al. The Penumbra System: a mechanical device for the treatment of acute stroke due to thromboembolism. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008 Aug;29(7):1409-13.
- [27] Levy EI, Siddiqui AH, Crumlish A, Snyder KV, Hauck EF, Fiorella DJ, et al. First food and drug administration-approved prospective trial of primary intracranial stenting for acute stroke: SARIS (Stent-Assisted Recanalization in Acute Ischemic Stroke). *Stroke*. 2009;40(11):3552-6.
- [28] Brozek JL, Akl EA, Alonso-Coello P, Lang D, Jaeschke R, Williams JW, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines. Part 1 of 3. An overview of the GRADE approach and grading quality of evidence about interventions. *Allergy*. 2009 May;64(5):669-77.

- [29] Kim D, Jahan R, Starkman S, Abolian A, Kidwell CS, Vinuela F, et al. Endovascular mechanical clot retrieval in a broad ischemic stroke cohort. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006 Nov-Dec;27(10):2048-52.
- [30] Qureshi AI, Janjua N, Kirmani JF, Harris-Lane P, Suri MF, Zhou J, et al. Mechanical disruption of thrombus following intravenous tissue plasminogen activator for ischemic stroke. *J Neuroimaging*. 2007 Apr;17(2):124-30.
- [31] Menon BK, Hill MD, Eesa M, Modi J, Bhatia R, Wong J, et al. Initial experience with the Penumbra Stroke System for recanalization of large vessel occlusions in acute ischemic stroke. *Neuroradiology*. 2010:1-6.
- [32] Mayer TE, Hamann GF, Schulte-Altdorneburg G, Bruckmann H, Mayer TE, Hamann GF, et al. Treatment of vertebrobasilar occlusion by using a coronary waterjet thrombectomy device: a pilot study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005 Jun-Jul;26(6):1389-94.
- [33] Burns TC, Rodriguez GJ, Patel S, Hussein HM, Georgiadis AL, Lakshminarayan K, et al. Endovascular interventions following intravenous thrombolysis may improve survival and recovery in patients with acute ischemic stroke: A case-control study. *American Journal of Neuro-radiology*. 2008;29(10):1918-24.
- [34] Sharma VK, Ahmad A, Hui F, Ong BK, Chan BP, Teoh HL. Multimodal therapeutic approach in acute ischaemic stroke with real-time neurovascular monitoring. *Annals of the Academy of Medicine Singapore*. 2010;39(10):803-5.
- [35] Tomsick T, Broderick J, Carrozella J, Khatri P, Hill M, Palesch Y, et al. Revascularization results in the Interventional Management of Stroke II trial. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008 Mar;29(3):582-7.
- [36] Tomsick T. TIMI, TIBI, TICI: I came, I saw, I got confused. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007 Feb;28(2):382-4.
- [37] Soares BP, Tong E, Hom J, Cheng SC, Bredno J, Boussel L, et al. Reperfusion is a more accurate predictor of follow-up infarct volume than recanalization: a proof of concept using CT in acute ischemic stroke patients. *Stroke*. 2011 Jan;41(1):e34-40.
- [38] Becker KJ, Brott TG. Approval of the MERCI clot retriever: a critical view. *Stroke*. 2005 Feb;36(2):400-3.
- [39] O'Rourke K, Berge E, Walsh Cathal D, Kelly Peter J. Percutaneous vascular interventions for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd 2010.
- [40] Baker WL, Colby JA, Tongbram V, Talati R, Silverman IE, White CM, et al. Neurothrombectomy Devices for the Treatment of Acute Ischemic Stroke: State of the Evidence. *Annals of internal medicine*. 2011 Jan 17.
- [41] Felten RP, Ogden NR, Pena C, Provost MC, Schlosser MJ, Witten CM. The Food and Drug Administration medical device review process: clearance of a clot retriever for use in ischemic stroke. *Stroke*. 2005 Feb;36(2):404-6.

Anhang

8.1 Literatursuche

Database: Ovid MEDLINE(R) <1948 to January Week 4 2011>, Ovid MEDLINE(R) In-Process Other Non-Indexed Citations <February 02, 2011>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <February 02, 2011>, Ovid OLDMEDLINE(R) <1946 to 1965>

Search Strategy:

```
-----  
1      exp Stroke/ (61171)  
2      acute stroke.mp. (6561)  
3      exp Brain Ischemia/ (67971)  
4      (brain adj2 isch?emia).mp. (33645)  
5      exp Hypoxia-Ischemia, Brain/ (2636)  
6      exp Brain Infarction/ (24774)  
7      exp "Intracranial Embolism and Thrombosis"/ (16578)  
8      exp Intracranial Embolism/ (2250)  
9      exp Intracranial Thrombosis/ (3681)  
10     exp Cerebral Arterial Diseases/ (9045)  
11     1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 (116609)  
12     mechanical clot disruption*.mp. (22)  
13     mechanical clot retrieval.mp. (11)  
14     loop-shaped tool*.mp. (2)  
15     clot fragmentation.mp. (19)  
16     thrombus device*.mp. (7)  
17     Endovascular Photoacoustic Recanalization.mp. (1)  
18     laser thrombolysis.mp. (10)  
19     clot busting.mp. (14)  
20     endovascular thromboaspiration.mp. (2)  
21     Suction thrombectomy.mp. (10)  
22     *Suction/is, mt (2036)  
23     exp Thrombectomy/ (2230)  
24     exp Embolectomy/ (797)  
25     intra-arterial thrombectomy.mp. (1)  
26     intra-arterial embolectomy.mp. (0)  
27     endovascular thrombectomy.mp. (16)  
28     *Endovascular Procedures/ (128)  
29     MERCI.mp. (102)  
30     Phenox.mp. (9)  
31     EKOS.mp. (16)  
32     Amplatz Gooseneck.mp. (20)  
33     Amplatz Goose-neck.mp. (21)  
34     (Amplatz adj microsnares).mp. (2)  
35     Microvena.mp. (20)  
36     AngioJet.mp. (159)
```

37 EPAR.mp. (11)
38 Neuronet.mp. (7)
39 Possis.mp. (37)
40 LaTIS.mp. (11)
41 Trevo.mp. (2)
42 Balt Extrusion.mp. (4)
43 NeuroFlo.mp. (7)
44 Standard microcatheter*.mp. (8)
45 Snarelike.mp. (1)
46 snare-like.mp. (18)
47 microsnare*.mp. (26)
48 X-Sizer.mp. (39)
49 EndiCor.mp. (8)
50 Brite Tip.mp. (4)
51 microguidewire*.mp. (37)
52 micro-guidewire*.mp. (5)
53 Neuronet.mp. (7)
54 Abbot Vascular.mp. (2)
55 Alligator Retrieval*.mp. (4)
56 In-Time Retriever.mp. (0)
57 Neuroform.mp. (103)
58 (Enterprise adj stent*).mp. (22)
59 (LEO adj stent*).mp. (14)
60 ev3 Endovascular.mp. (2)
61 (Wingspan adj stent*).mp. (26)
62 Solitaire.mp. (513)
63 limit 62 to french (287)
64 62 not 63 (226)
65 Solitaire AB.mp. (6)
66 (solitaire adj2 device*).mp. (5)
67 Chestnut Medical.mp. (5)
68 (Penumbra adj5 (system* or device*)).mp. (36)
69 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21
or 22 or 23 or 24 or 25 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33
or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43
or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or
54 or 55 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 64 or 65 or 66 or 67
or 68 (5780)
70 11 and 69 (393)

03.02.2011

8.2 Ausgeschlossene Studien

Year	First author	Title	PMID	Inclusion?, Exclusion reason
2010	Abelson, M.	Mechanical embolectomy for large vessel ischemic strokes: a cardiologist's experience	20506287	No, retrospective, discussion
2008	Abelson, M.	Mechanical thrombo-embolectomy in acute ischaemic stroke: a local experience	18776966	No, case report
2010	Abelson, M. J.	Mechanical embolectomy for large vessel ischemic strokes		No, small; mixed intervention discussion: cardiologist
2010	Abou-Chebl, A.	Endovascular treatment of acute ischemic stroke may be safely performed with no time window limit in appropriately selected patients		No, retrospective
2009	Ali, L. K.	Antithrombotic use in patients with contrast staining post mechanical embolectomy		No, insufficient study data reported in available article
2009	Andersson, T.	Vertebrobasilar thrombectomy using the merci-system: The karolinska experience		No, insufficient study data reported in available article
2010	Bang, J. S.	Intracranial stent placement for recanalization of acute cerebrovascular occlusion in 32 patients		No, retrospective
2010	Barnes, E.	Good stroke outcomes seen after forced suction thrombectomy		No, insufficient study data reported in available article
2008	Barreto, A. D.	Thrombus burden is associated with clinical outcome after intra-arterial therapy for acute ischemic stroke	18772444	No, retrospective
2009	Belisle, J. G.	Intraarterial therapy for acute ischemic strokes.[Erratum appears in J Vasc Interv Radiol. 2010 Apr;21(4):596]	19157897	No, retrospective
2006	Bergui, M.	Mechanical thrombolysis in ischemic stroke attributable to basilar artery occlusion as first-line treatment		No, mixed intervention small
2004	Berlis, A.	Endovascular therapy of acute ischemic stroke with EPAR (endovascular photoacoustic recanalization). Technique and single-center experience		No, newer publication with same patients? available #482
2010	Bonafe, A.	Solitairefr stent used as a revascularization device in acute ischemic stroke. Acute results. Montpellier preliminary experience		No, insufficient study data reported in available article
2010	Bonvin, C.	Comparison of two bridging procedures using alteplase in acute ischemic stroke: Combined venous and arterial thrombolysis versus combined venous thrombolysis and mechanical therapy		No, insufficient study data reported in available article
2009	Brekenfeld, C.	Stent placement in acute cerebral artery occlusion: use of a self-expandable intracranial stent for acute stroke treatment	19182080	No, retrospective
2009	Brekenfeld, C.	Placement of as self-expandable intracranial stent for acute stroke treatment		No, insufficient study data reported in available article
2008	Brekenfeld, C.	Mechanical thromboembolectomy for acute ischemic stroke: comparison of the catch thrombectomy device and the Merci Retriever in vivo	18309173	No, animal study
2010	Brinkmann, M. J.	A new mechanical thrombectomy system (phenoxdevice) in a multimodal treatment of patients suffering from an acute ischemic stroke		No, small discussion?
2004	Bruckmann, H. J.	Endovascular Therapy of Vertebrobasilar Thrombosis		No, no study, review
2008	Burns, T. C.	Endovascular interventions following intravenous thrombolysis may improve survival and recovery in patients with acute ischemic stroke: A case-control study		No, mixed intervention other intervention discussion
2010	Charvat, F.	Mechanical embolectomy by means of the merci retriever in patients with acute occlusion of brain arteries		No, insufficient study data reported in available article
2010	Chen, S.	Intra-arterial thrombolysis following full dose (0.9 mg/kg) intravenous thrombolytic therapy for acute ischemic stroke		No, insufficient study data reported in available article
2010	Dorado, L.	Mechanical thrombectomywith the solitaire ab device in large artery occlusions of the anterior circulation. A pilot study		No, insufficient study data reported in available article

Mechanische perkutane transluminale Verfahren zur Entfernung von intrazerebralen Blutgerinnseln bei akutem ischämischen Schlaganfall

2010	Felber, S.	Experiences with three generations of intracranial clot retrievers from a single manufacturer (PHENOX) for the treatment of acute ischemic stroke		No, insufficient study data reported in available article; discussion: Phenox; planned study (letter)
2009	Fesl, G.	Mechanical recanalization of MCA- and carotis T-occlusions - A single center retrospective study		No, insufficient study data reported in available article
2007	Flint, A. C.	Mechanical thrombectomy of intracranial internal carotid occlusion: pooled results of the MERCI and Multi MERCI Part I trials	17332445	No, retrospective analysis discussion
2009	Frei, D.	Mechanical thrombectomy in acute stroke patients who were refractory to intravenous thrombolytic therapy		No, insufficient study data reported in available article
2010	Gilchrist, I. C.	Cardiac brain attack	20333669	No, other population
2010	Goldemund, D.	Safety and efficacy of rescue interventional therapy for persistent arterial occlusion after IV thrombolysis		No, insufficient study data reported in available article; discussion: confirm Mercy results?
2007	Gonzalez, A.	Mechanical thrombectomy with snare in patients with acute ischemic stroke	17262195	No, small discussion
2011	Goyal, M.	Effect of baseline CT scan appearance and time to recanalization on clinical outcomes in endovascular thrombectomy of acute ischemic strokes	21088240	No, retrospective analysis
2009	Grunwald, I. Q.	Revascularization in acute ischaemic stroke using the penumbra system: the first single center experience	19659754	No, mixed intervention
2009	Guerrero, C.	Evaluation of patient eligibility for acute endovascular treatment after acute ischemic stroke		No, insufficient study data reported in available article
2009	Guerrero, C.	Needs of hyperacute endovascular treatment in acute ischemic stroke: A prospective hospital based population study		No, insufficient study data reported in available article
2009	Guimaraens-Martinez, L.	Arterial recanalisation in acute stroke by means of a self-expanding stent		No, not english/german
2010	Haring, H. P.	Interventional stroke management in an austrian non-academic teaching hospital - A quality-analysis of the first 50 patients		No, insufficient study data reported in available article
2009	Hauck, E. F.	Temporary endovascular bypass: a novel treatment for acute stroke	19279279	No, case report
2009	Henkes, H.	Endovascular acute ischemic stroke treatment using the self-expanding and fully retrievable Solitaire stent		No, insufficient study data reported in available article
2007	Horiuchi, T.	Emergency embolectomy for treatment of acute middle cerebral artery occlusion	17410709	No, retrospective; other intervention; case reports
2009	Josephson, S. A.	Comparison of mechanical embolectomy and intraarterial thrombolysis in acute ischemic stroke within the MCA: MERCI and multi merci compared to proact II		No, retrospective analysis discussion
2010	Kang, D. H.	Direct thrombus retrieval using a reperfusion catheter of the penumbra system: Forced suction thrombectomy in acute ischemic stroke		No, insufficient study data reported in available article discussion: alternative: Forced suction thrombectomy
2008	Kidwell, C. S.	Thrombolytic toxicity: blood brain barrier disruption in human ischemic stroke	18303253	No, retrospective
2006	Kim, D.	Endovascular mechanical clot retrieval in a broad ischemic stroke cohort	17110664	No, mixed intervention discussion: caution to combine iv tPA and MERCI; not associated with improved clinical outcome!!! Siehe Ausdruck
2009	Kobayashi, K.	Impact of age on clinical outcome in intra-arterial acute stroke therapy		No, insufficient study data reported in available article
2010	Krajina, A.	Endovascular recanalization in the treatment of acute occlusion of the brain arteries		No, retrospective small
2010	Kulcsar, Z.	Penumbra system: a novel mechanical thrombectomy device for large-vessel occlusions in acute stroke	20019113	No, retrospective discussion
2010	Kulcsar, Z.	Multiple coaxial catheter system for reliable access in interventional stroke therapy		No, no study report

2007	Lee, R.	Mechanical thrombectomy in acute proximal middle cerebral artery thrombosis with the alligator retrieval device	17108676	No, case report
2009	Lee, W.	The MERCI Retrieval System for the management of acute ischaemic stroke--the NNI Singapore experience	19816632	No, small discussion
2009	Leker, R. R.	Penumbra and reperfusion in acute ischaemic stroke: What's in a name?		No, no study report discussion
2009	Leker, R. R.	Multi-modal reperfusion therapy for patients with acute anterior circulation stroke in Israel		No, mixed intervention
2009	Liebeskind, D.	No reflow: Open arteries without tissue perfusion in acute ischemic stroke		No, retrospective
2009	Lin, R.	Mechanical approaches combined with intra-arterial pharmacological therapy are associated with higher recanalization rates than either intervention alone in revascularization of acute carotid terminus occlusion	19390066	No, other population(carotid) discussion?
2010	Loh, Y.	Recanalization rates decrease with increasing thrombectomy attempts	20075091	No, other study question; discussion
2009	Loh, Y.	Basal ganglionic infarction before mechanical thrombectomy predicts poor outcome	19661477	No, other study question
2010	Loh, Y.	Higher rates of mortality but not morbidity follow intracranial mechanical thrombectomy in the elderly	20395387	No, other study question
2008	Lutsep, H. L.	Vertebrobasilar Revascularization Rates and Outcomes in the MERCI and Multi-MERCI Trials		No, retrospective analysis
2009	Lutsep, H. L.	Effects of gender on mechanical embolectomy outcomes		No, retrospective analysis
2008	Lutsep, H. L.	Mechanical endovascular acute stroke treatment: here to stay	18452374	No, no study report
2004	Martinez, H.	Mechanical thrombectomy of the internal carotid artery and middle cerebral arteries for acute stroke by using the retriever device	15569753	No, case report
2009	Masjuan, J.	Endovascular treatment of acute ischaemic stroke: initial experience		No, insufficient study data reported in available article
2009	Mathews, M. S.	Safety, effectiveness, and practicality of endovascular therapy within the first 3 hours of acute ischemic stroke onset	19834397	No, mixed intervention
2005	Mayer, T. E.	Treatment of vertebrobasilar occlusion by using a coronary waterjet thrombectomy device: a pilot study	15956504	No, mixed intervention discussion
2010	Menon, B. K.	Initial experience with the Penumbra Stroke System for recanalization of large vessel occlusions in acute ischemic stroke		No, mixed intervention discussion
2007	Meyer, F. B.	Emergency embolectomy for treatment of acute middle cerebral artery occlusion	17436469	No, no study report discussion
2011	Mpotsaris, A.	Mechanical thrombectomy in severe acute stroke: Preliminary results of the Solitaire stent		No, mixed intervention
2010	Nanda, A.	P-009-Trend towards using mechanical thrombectomy devices in stroke interventions in recent years		No, retrospective
2005	National Institute for Clinical Excellence	Rheolytic thrombectomy (angiojet) in the treatment of acute thrombosis		No, no study report
2010	Nayak, S.	Treatment of acute middle cerebral artery occlusion with a Solitaire AB stent: preliminary experience	21088087	No, case series discussion
2009	Nogueira, R. G.	Safety and efficacy of endovascular thrombectomy in patients with abnormal hemostasis pooled analysis of the MERCI and multi MERCI trials		No, retrospective analysis discussion
2009	Nogueira, R. G.	Predictors of clinical outcomes in acute ischemic stroke patients undergoing thrombectomy: Pooled analysis of the MERCI and Multi MERCI Trials		No, retrospective analysis discussion

Mechanische perkutane transluminale Verfahren zur Entfernung von intrazerebralen Blutgerinnseln bei akutem ischämischen Schlaganfall

2009	Nogueira, R. G.	Predictors of good clinical outcomes, mortality, and successful revascularization in patients with acute ischemic stroke undergoing thrombectomy: pooled analysis of the Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCI) and Multi MERCI Trials	19875740	No, other study question
2009	Paolucci, A.	Endovascular treatment of acute ischemic stroke with mechanical device for thrombus aspiration: Our experience of 19 cases		No, insufficient study data reported in available article
2010	Papanagiotou, P.	Stent-assisted mechanical recanalization for treatment of acute intracerebral artery occlusion		No, small
2009	Patil, C. G.	Cost-effectiveness analysis of mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke	19025358	No, hypothetical model data discussion
2010	Pereira, V. M.	Novel hybrid reperfusion device (solitaire fr) that aligns the benefits of immediate flow restoration and revascularization in acute stroke		No, insufficient study data reported in available article, discussion: Solitaire fr 25 Patients
2007	Qureshi, A. I.	Mechanical disruption of thrombus following intravenous tissue plasminogen activator for ischemic stroke	17441833	No, mixed intervention discussion
2009	Restrepo, L.	Impact of hyperlipidemia and statins on ischemic stroke outcomes after intra-arterial fibrinolysis and percutaneous mechanical embolectomy	19713698	No, retrospective
2010	Rhim, J.	The better outcome thorough the mechanical thrombolysis compared with the pharmacological thrombolysis		No, insufficient study data reported in available article
2010	Ritte, M. A.	Collateralization, time, mismatch and grade of recanalization as predictors of tissue and clinical outcome. Results after mechanical recanalization of large anterior circulation stroke		No, insufficient study data reported in available article
2010	Roth, C.	Stent-assisted mechanical recanalization for treatment of acute intracerebral artery occlusions	20947848	No, retrospective
2010	Roth, C.	A new approach to stent-assisted treatment of large intracranial vessel occlusion		No, insufficient study data reported in available article
2009	Roth, C.	Acute stroke treatment using a mechanical approach with the penumbra system		No, insufficient study data reported in available article
2009	Rubiera, M.	Real time Doppler monitoring of intra-arterial rescue provides helpful information for intra-procedural decision making		No, retrospective
2009	Ruiz, D. S. M.	Contrast material pooling immediately after endovascular revascularization in acute stroke: A predictor of final infarct size		No, insufficient study data reported in available article discussion aspiration
2010	Ruiz-Ares, G.	Suction thrombectomy for recanalization of large vessel occlusion		No, insufficient study data reported in available article
2007	Sauvageau, E.	Middle cerebral artery stenting for acute ischemic stroke after unsuccessful Merci retrieval	17325617	No, retrospective discussion?
2010	Schick, M.	Rate of recanalization of large intracranial arteries in acute stroke - A comparison of i. a. thrombolysis monotherapy, the penumbra system and solitaire stent		No, insufficient study data reported in available article; mixed intervention
2007	Schonewille, W. J.	The Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS)		No, mixed intervention
2010	Sharma, V. K.	Multimodal therapeutic approach in acute ischaemic stroke with real-time neurovascular monitoring		No, case report
2010	Shi, Z. S.	Predictors of subarachnoid hemorrhage in acute ischemic stroke with endovascular therapy	21051673	No, retrospective
2010	Shi, Z. S.	Endovascular thrombectomy for acute ischemic stroke in failed intravenous tissue plasminogen activator versus non-intravenous tissue plasminogen activator patients: revascularization and outcomes stratified by the site of arterial occlusions	20431084	No, other study question
2011	Shi, Z. S.	Clinical outcomes in middle cerebral artery trunk occlusions versus secondary division occlusions after mechanical thrombectomy: pooled analysis of the Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCI) and Multi MERCI trials	20378867	No, other study question
2009	Shi, Z. S.	Subarachnoid hemorrhage in acute stroke is more common with mechanical revascularization than intra-arterial thrombolysis		No, insufficient study data reported in available article

2009	Shi, Z. S.	Comparison of Revascularization and outcomes of mechanical thrombectomy in failed intravenous tPA to non-intravenous tPA patients stratified by site of arterial occlusion		No, insufficient study data reported in available article
2010	Shuaib, A.	Clinical outcomes of partial aortic occlusion plus IV TPA in acute stroke - A feasibility study		No, insufficient study data reported in available article; discussion: neuroflow
2010	Singer, O. C.	Clinical outcome after endovascular treatment of acute ischemic stroke		No, insufficient study data reported in available article
2010	Singh, S.	Outcome predictors of endovascular recanalization after acute ischemic stroke onset		No, insufficient study data reported in available article
2006	Smith, W. S.	Safety of mechanical thrombectomy and intravenous tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. Results of the multi Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERC) trial, part I	16775259	No, same patients as in smith2008
2004	Sorimachi, T.	Recanalization by mechanical embolus disruption during intra-arterial thrombolysis in the carotid territory		No, mixed intervention
2010	Stampfl, S.	Comment on: Mechanical thrombectomy with the Solitaire AB device in large artery occlusions of the anterior circulation: Castano C, Dorado L, Guerrero C, et al. Stroke. 2010;41:1836-40	21127825	No, no study Review
2009	Stingele, R.	Recanalization and complication rates after the use of the Penumbra system in patients with acute cerebral ischemia: A single center experience		No, insufficient study data reported in available article discussion
2009	Struffert, T.	Penumbra Stroke System as an "add-on" for the treatment of large vessel occlusive disease following thrombolysis: first results	19350248	No, retrospective
2010	Sugg, R. M.	Is mechanical embolectomy performed in nonanesthetized patients effective?	20395385	No, retrospective discussion
2009	Sung, G. Y.	Predicting hemorrhage after reperfusion therapy		No, insufficient study data reported in available article
2009	Sung, G. Y.	The utility of immediate post-embolectomy imaging		No, fulltext unreadable
2009	Suzuki, S.	Neurointerventional treatments of tandem occlusion in acute ischemic stroke		No, retrospective
2009	Tarr, R.	Initial post-market experience of the Penumbra System: Revascularization of large vessel occlusion in acute ischemic stroke in the United States and Europe		No, retrospective discussion
2009	Taschner, C.	Mechanical embolectomy with the penumbra stroke system in acute ischemic stroke: A matched pair study in comparison with intraarterial thrombolysis		No, insufficient study data reported in available article
2009	Tenser, M. S.	Deterioration following improvement in acute stroke patients after endovascular recanalization therapy		No, insufficient study data reported in available article
2009	Thabuy, F.	Results of intra-arterial treatments of acute ischaemic strokes at Henri Mondor hospital between 2005 and 2008		No, insufficient study data reported in available article
2008	Tomsick, T.	Revascularization results in the Interventional Management of Stroke II trial	18337393	No, other intervention; non mechanical
2008	Uflacker, R.	Interim report of the SENTIS trial: cerebral perfusion augmentation via partial aortic occlusion in acute ischemic stroke.[Retraction in Uflacker R. J Cardiovasc Surg (Torino). 2009 Aug;50(4):569; PMID: 19734840]	19043384	No, mechanism takes place outside the brain vasculature; discussion
2010	Yoon, W.	Low-dose intra-arterial urokinase and aggressive mechanical clot disruption for acute ischemic stroke after failure of intravenous thrombolysis	19713319	No, mixed intervention; discussion

8.3 Bewertung der Studienqualität der eingeschlossenen Studien

auch Studien für die FDA-Zulassungen 510k als „Very low“ eingestuft

Sechs Studien können als Fallserien im Vorher-Nachher-Design beschrieben werden und haben somit die Evidenzstufe „Very low“. Drei weitere Studien werden von den Studienautoren als prospektive Einarmstudien bezeichnet. Diese Studien [8, 9, 20] hatten das Ziel, die 510k premarketing Zulassungen der amerikanischen Gesundheitsbehörde FDA zu erwirken. Da diese Zulassung keine kontrollierten Studien voraussetzt und keine Wirksamkeitsnachweise erbracht werden müssen [41], steht die positive FDA 510k Zulassung nicht im Widerspruch dazu, dass diese Studien in der GRADE Notation ebenso den Evidenzlevel „Very low“ einnehmen.

keine Gründe für Upgrading

Somit wurden alle Studien gemäß den GRADE Bewertungskriterien hinsichtlich ihrer Evidenzstärke als „Very low“ eingestuft. GRADE sieht vor, dass Studien mit Designs der Evidenzstufe „Very low“ höher gestuft werden können, wenn die Studien über besondere Eigenschaften verfügen, und keine weiteren Limitationen vorhanden sind. Keine der Studien erfüllten diesen Anspruch.

Limitationen

Ausgehend vom Evidenzlevel „Very low“, der durch das Studiendesign (unkontrolliert) bedingt ist, werden in den eingeschlossenen Studien folgende zusätzlichen Limitationen festgehalten, die zur Unsicherheit zu den dargestellten Effekten beitragen:

Multi Mercy Study [8]:

- ✿ Interessenskonflikt: Sponsor ist gleichzeitig die Herstellerfirma
- ✿ Mehr als 2/3 der PatientInnen erhielten zusätzliche intraarterielle Lysetherapie – damit ist nur das Outcome „Rekanalisationsrate“ vor der Lysetherapie mit Wirkung des Mercy Retrievers assoziiert; für die anderen Outcomes besteht eine unsichere Zuordnung des Effekts zur primär untersuchten Intervention
- ✿ Unverblindete Messung der angiographischen Rekanalisation
- ✿ Mögliche Selektivität durch hohes Verhältnis „Screened patients“ zu „Enrolled patients“
- ✿ Unbekannte Selektivität der Einschlusskriterien hinsichtlich Selektion von PatientInnen mit großer Chance auf spontane Rekanalisation
- ✿ Messung des Outcomes „Rekanalisation“ mittels Stufen TIMI 3 oder 2 hat Unschärfe, da die Stufe II weitläufig definiert ist

Mercy Study [20]

- ✿ Interessenskonflikt: Sponsor ist die Herstellerfirma, Hauptautoren sind assoziiert zur Herstellerfirma
- ✿ Definition von Erfolg (der Rekanalisation) anhand des Placebo-Arms der PROACT II Studie problematisch, da eine Vergleichbarkeit der beiden Studienpopulation nur eingeschränkt möglich ist
- ✿ Klinische Outcomes lediglich als sekundäre Endpunkte definiert
- ✿ Großer Anteil an PatientInnen, die nicht mit dem MERCY Retriever alleine behandelt wurden, daher unsichere Zuordnung des Effekts zur primär untersuchten Intervention

- ✿ Unbekannte Selektivität der Einschlusskriterien hinsichtlich Selektion von PatientInnen mit großer Chance auf spontane Rekanalisation
- ✿ Mögliche Selektivität der Studienpopulation durch hohes Verhältnis „Screened patients“ zu „enrolled patients“

Penumbra Study [9]

- ✿ Interessenskonflikt: Sponsor ist gleichzeitig die Herstellerfirma;
- ✿ Eingeschränkte indirekte Vergleichbarkeit der Outcomes, aufgrund der Selektivität des Einschlusskriteriums: „Reperfusionscatheter was deplaid“
- ✿ Mögliche Selektivität durch hohes Verhältnis „Screened patients“ zu „enrolled patients“

Devin 2007 [24]

- ✿ Kleine Studie
- ✿ Keine streng zufallsbasierte Stichprobenbildung (sondern konsekutive Stichprobenbildung)
- ✿ Keine Definition der primären Endpunkte berichtet
- ✿ Zusätzliche Therapiemethoden waren erlaubt (intraarterielle Lyse bei 15 PatientInnen, daher unsichere Zuordnung des Effekts zur primär untersuchten Intervention)
- ✿ Unverblindetes angiographisches Scoring

Gobin 2004 [25]

- ✿ Kleine Studie
- ✿ Keine streng zufallsbasierte Stichprobenbildung (sondern konsekutive Stichprobenbildung)
- ✿ Interessenskonflikt: Sponsor = Herstellerfirma
- ✿ Ungenauer Primärer Endpunkt: TIMI III oder TIMI II
- ✿ Zusätzliche Therapiemethoden waren erlaubt, daher unsichere Zuordnung des Effekts zur primär untersuchten Intervention

Bose 2008 [26]

- ✿ Kleine Studie
- ✿ Ungenauer primärer Endpunkt: TIMI III oder TIMI II
- ✿ In der Studienpublikation nicht angegebener Interessenkonflikt durch Assoziation des Korrespondenzautors mit der Herstellerfirma
- ✿ Eingeschränkte indirekte Vergleichbarkeit der Outcomes, aufgrund der Selektivität des Einschlusskriteriums: „Reperfusionscatheter was deplaid to the side of the occlusion“
- ✿ Hinweise, dass zusätzliche Therapiemethoden eingesetzt wurden, wenn Rekanalisation nicht gelang, daher unsichere Zuordnung des Effekts zur primär untersuchten Intervention
- ✿ Frühzeitiger Abbruch der Studie gegen das Protokoll

Levy 2009 [27]

- ✿ Kleine Studie
- ✿ Eingeschränkte Vergleichbarkeit, da der mediane baseline NIHSS auf einen besseren klinischen Status zeigt, als vergleichbare Studien
- ✿ Zusätzliche Therapiemethoden waren erlaubt (in 60% wurden ia. Ly-sen durchgeführt), daher unsichere Zuordnung des Effekts zur primär untersuchten Intervention

Berlis 2004 [16]

- ✿ Kleine Studie

Castano 2010[10]

- ✿ Kleine Studie
- ✿ Keine streng zufallsbasierte Stichprobenbildung (sondern konsekuti-ve Stichprobenbildung)
- ✿ Nicht die primäre Intervention bei 25% der PatientInnen
- ✿ Unverblindetes Scoring

8.4 Zukünftige Studien (Quelle: Baker 2011[40])

ClinicalTrials.gov Identification Number	Title	Anticipated Completion Year
NCT01088672	TREVO (Thrombectomy Revascularization of Large Vessel Occlusions in Acute Ischemic Stroke)	2010
NCT00478478	Merci Registry— Real World Use of the Merci Retrieval System in Acute Ischemic Stroke	2010
NCT00640367	SYNTHESIS EXP (Intra-arterial Versus Systemic Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke)	2010
NCT01133223	Safety and Efficacy of the Penumbra System in Acute Middle Cerebral Artery Stroke	2010
NCT01062698	Trial and Cost Effectiveness Evaluation of Intra-arterial Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke	2011
NCT01054560	SWIFT (SOLITAIRE FR With the Intention for Thrombectomy) Study	2011
NCT00963989	Imaging Guided Patient Selection for Interventional Revascularization Therapy	2011
NCT00389467	MR RESCUE (Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy)	2013
NCT00785161	PICS (Penumbra Imaging Collaborative Study)	2014
NCT00359424	IMS (Interventional Management of Stroke) III Trial	2015
Not registered	PISTE (Pragmatic Ischemic Stroke Thrombectomy Evaluation)	Not report-Ed

Source:
Condensed representation from: Baker 2011 [40]