

Mechanische Thrombektomie bei akutem ischämischem Schlaganfall

Deutsche Kurzfassung zum
gleichnamigen EUnetHTA
Bericht



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Decision Support Dokument Nr.: Nr. 94
ISSN online: 1998-0469

Mechanische Thrombektomie bei akutem ischämischem Schlaganfall

Deutsche Kurzfassung zum
gleichnamigen EUnetHTA
Bericht



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Wien, Jänner 2016

Projektteam

Projektleitung: European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)

Projektbearbeitung: HIQA/Health Information Quality Authority (Irland)
IZPH/Interdisciplinary Centre for HTA and Public Health University of Erlangen-Nürnberg
(Deutschland)

Begutachtung: Begutachtung der englischsprachigen Originalversion durch Europäische HTA Organisationen:

LBI-HTA/Ludwig Boltzmann Institute for HTA (Österreich); CFK/HTA and Health Services Research, Public Health and Quality Improvement, Central Denmark Region (Dänemark); HAS/Haute Autorité de Santé (Frankreich); A. Gemelli Hospital (Italien); HIS/Healthcare Improvement Scotland (Scotland)

Externe Begutachtung: Dr. Colin Cantwell FFR, FRCR, FSIR, EBIR/Interventional Radiologist at St. Vincents University Hospital, Ireland; member of the British Society of Interventional Radiology; Prof. Martin Scott Dennis, Prof. of stroke medicine, University of Edinburgh, UK; Prof. David Williams, consultant stroke physician, Royal College of Surgeons in Ireland, Geriatric Medicine, Beaumont Hospital, Ireland (Project Plan)

Interne Begutachtung Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment: Brigitte Piso

Korrespondenz

Claudia Wild; claudia.wild@hta.lbg.ac.at

Dieser Bericht soll folgendermaßen zitiert werden/This report should be referenced as follows:

Wild C, Emprechtinger R. for the European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). Mechanische Thrombektomie bei akutem ischämischem Schlaganfall. Deutsche Kurzfassung zum gleichnamigen EUnetHTA Bericht. Decision Support Dokument Nr. 94; 2015. Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment.

Interessenskonflikt

Dieser Bericht basiert auf dem im Rahmen des Europäischen HTA-Netzwerks EUnetHTA erstellten Bericht mit dem Titel Endovascular therapy using mechanical thrombectomy devices for acute ischaemic stroke. Die vorliegende Version ist eine Kurzfassung des Berichts in deutscher Sprache. Kontextinformationen (z. B. zur Epidemiologie, Vergütung) wurden – soweit vorhanden – mit Österreich-spezifischen Daten adaptiert. Alle beteiligten AutorInnen erklären, dass keine Interessenskonflikte in Bezug auf die bewertete Technologie bestehen.

Der Originalbericht ist unter folgendem Link zu beziehen:

http://www.eunetha.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/news-attachments/wps-sb16_mechanical_thrombectomy_devices_for_acute_ischaemic_stroke.pdf

IMPRESSUM

Medieninhaber und Herausgeber:

Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH
Nußdorferstr. 64, 6 Stock, A-1090 Wien
<http://hta.lbg.ac.at/page/imprint>

Für den Inhalt verantwortlich:

Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA)
Garnisonsgasse 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 Dokument Nr.: 94

ISSN-online: 1998-0469

© 2016 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

Zusammenfassung	5
1 Scope	7
1.1 Fragestellung	7
1.2 Einschlusskriterien	8
1.3 Literatursuche, -auswahl	9
1.4 Qualitätsbewertung	11
2 Beschreibung der Technologie und der Erkrankung	13
2.1 Beschreibung der Technologie	13
2.2 Hintergrund und Beschreibung der Erkrankung	15
3 Wirksamkeit	19
3.1 Studiencharakteristika	19
3.2 Studienbewertung	20
3.3 Patientenchrakteristika	21
3.4 Klinische Ergebnisse	21
4 Sicherheit	25
4.1 Studiencharakteristika	25
4.2 Studienbewertung	25
4.3 Patientencharakteristika	25
4.4 Klinische Ergebnisse	26
5 Laufende Studien	28
6 Diskussion	29
7 Schlussfolgerung	31
8 Literaturverzeichnis	33
9 Appendix	37
9.1 Suchstrategien	37
9.2 HTA Core Model Assessment Elements	40

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.3-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram)	10
Abbildung 3.4-1 (links): Random effects meta-analysis of all-cause mortality at 90 days	21
Abbildung 3.4-2 (rechts): Subgroup random effects meta-analysis of all-cause mortality at 90 days	21
Abbildung 3.4-3 (links): Random effects meta-analysis modified Rankin Scale at 90 days	22
Abbildung 3.4-4 (rechts): Subgroup random effects meta-analysis modified Rankin Scale at 90 days	22
Abbildung 3.4-5: Random effects meta-analysis Barthel Index at 90 days	23
Abbildung 4.4-1 (links): Random effects meta-analysis of symptomatic intracerebral haemorrhage	26
Abbildung 4.4-2 (rechts): Subgroup random effects meta-analysis of symptomatic intracerebral haemorrhage	26
Abbildung 4.4-3 (links): Random effects meta-analysis of any cerebral haemorrhage	27
Abbildung 4.4-4 (rechts): Subgroup random effects meta-analysis of any cerebral haemorrhage	27
Abbildung 4.4-5 (links): Random effects meta-analysis of recurrent ischaemic stroke within 90 days	27
Abbildung 4.4-6 (rechts): Subgroup random effects meta-analysis of recurrent ischaemic stroke within 90 days	27

Tabellenverzeichnis

Table 1.2-1: Inclusion criteria – PICO question	8
Table 2.1-1: Overview of thrombectomy devices	13
Table 2.2-1: CE-Kennzeichnung und FDA-Zulassung von Thrombektomie Verfahren	17
Table 3.1-1: Eight randomised controlled trials included for assessment of effectiveness	20
Table 3.4-1: Summary table of the relative effectiveness of mechanical thrombectomy	23

Abkürzungsverzeichnis

ADL.....	activities of daily living	IZPH.....	Interdisciplinary Center for HTA and Public Health Erlangen
AHA/ASA	American Heart Association/ American Stroke Association	MRA.....	magnetic resonance angiography
CI	confidence interval	MRI.....	magnetic resonance imaging
CT	computed tomography	mRCT.....	metaRegister of Controlled Trials
CTA.....	computed tomographic angiography	mRS.....	Modified Rankin Scale
DSA.....	digital subtraction angiography	NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
EASI	Endovascular Acute Stroke Intervention Trial	MeSH	Medical Subject Headings
EQ-5D	EuroQol Group – 5 Dimension Self-Report Questionnaire	mTICI.....	modified thrombolysis in cerebral infarction
ESO	European Stroke Organisation – Karolinska Stroke Update	PISTE.....	Pragmatic Ischaemic Stroke Thrombectomy Evaluation
ESPro	Erlangen Stroke Registry	RCT.....	randomised controlled trial
EUnetHTA	European Network for Health Technology Assessment	SAE.....	serious adverse events
FAST	Face–Arms–Speech–Time	SD	standard deviation
FDA.....	Food and Drug Administration	SICH.....	symptomatic intracerebral haemorrhage
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation	SITS	Safe Implementation of Treatments in Stroke
HIQA.....	Health Information Quality Authority, Ireland	SITS TBY.....	SITS Mechanical Thrombectomy
HTA	Health Technology Assessment	TIA.....	Transient ischemic attack
IA t-PA	intra-arterial tissue plasminogen activator	TICI.....	thrombolysis in cerebral infarction
ICTRP.....	International Clinical Trials Registry Platform	TBY.....	Thrombectomy
IV t-PA	intravenous tissue plasminogen activator	TGA	Therapeutic Goods Administration
		t-PA	tissue plasminogen activator
		THRACE	Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke Trial
		WHO	World Health Organization

Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung

Der Schlaganfall war 2012 mit 12 % nach den ischämischen Herzerkrankungen mit 13 % die zweithäufigste Todesursache weltweit und die dritthäufigste in den Industrienationen.

Zur Behandlung des ischämischen Schlaganfalls ist die intravenöse Behandlung mit t-PA etabliert. In den letzten Jahren wurden mehrere Verfahren zur mechanischen Entfernung des verursachenden Thrombus (mechanische Thrombektomie) entwickelt. Der Nutzen der mechanischen Thrombektomie für die PatientInnen war bislang unbekannt. Diese Arbeit soll die aktuell vorliegende Evidenz zusammenfassen und prüfen wie wirksam und sicher die mechanische Therapie plus Standardtherapie im Vergleich zur Standardtherapie allein ist.

hohe Kosten durch Schlaganfall

neue Verfahren zur mechanischen Thrombektomie entwickelt

Methode

Zur Beschreibung der Wirksamkeit wurde eine systematische Suche nach randomisierten kontrollierten Studien zur mechanischen Thrombektomie durchgeführt. Zur Beschreibung der Sicherheit wurden darüber hinaus auch andere prospektive Studientypen berücksichtigt.

Die berichteten Effekte der Einzelstudien wurden in Metaanalysen hinsichtlich verschiedener Endpunkte wie z. B. Mortalität, zerebrale Blutungen, Morbidität und Funktionalität zusammengefasst.

systematische Suche nach RCTs und prospektiven Studien

metaanalytische Datenauswertung

Ergebnisse

Hinsichtlich der Wirksamkeit deutet die Evidenz darauf hin, dass die Morbidität und Funktionalität durch die mechanische Thrombektomie kombiniert mit der Standardbehandlung, im Vergleich zur Standardbehandlung allein verbessert ist. Personen der Interventionsgruppe weisen außerdem im Mittel bessere Ergebnisse in Bezug auf die Erledigung der Aktivitäten des täglichen Lebens auf. Es konnte nicht belegt werden, dass die Intervention mit einer geringeren Gesamtmortalität in Verbindung steht.

Hinsichtlich der Sicherheit deutet die Evidenz darauf hin, dass in den Interventionsgruppen eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für zerebrale Blutungen besteht. Bei den symptomatischen intrakraniellen Blutungen konnte hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden.

mechanische Thrombektomie verbunden mit geringerer Morbidität und höherer Funktionalität

erhöhtes Risiko für nicht symptomatische zerebrale Blutungen

Schlussfolgerung und Empfehlung

Die vorliegende Evidenz deutet darauf hin, dass die mechanische Thrombektomie zur Behandlung des ischämischen Schlaganfalls kombiniert mit der Standardbehandlung unter bestimmten Bedingungen der Standardbehandlung allein überlegen ist. Zu berücksichtigen ist, dass die Wirkung nur für eine selektierte PatientInnengruppe (z. B. ausschließlich bei Gefäßverschluss im anterioren Kreislauf) und unter bestimmten Voraussetzungen (z. B. ausschließlich Behandlung mit Stent Retriever bei vorhergehender Gefäßbildung) belegt ist.

Wirksamkeit der Thrombektomie an strenge Voraussetzungen und Selektionskriterien gebunden

1 Scope

1.1 Fragestellung

Wie wirksam und sicher ist die mechanische Thrombektomie plus Standardtherapie bei Erwachsenen im Alter ≥ 18 Jahren mit akutem ischämischem Schlaganfall in der hinteren (Arteria cerebri posterior) und/oder vorderen (Arteria cerebri anterior) Gehirnschlagader im Vergleich zu Standardtherapie allein

PIKO-Frage

- ✿ bei der Verhinderung oder Reduktion von Behinderung und der Mortalität nach Schlaganfall,
- ✿ bei der Wiederherstellung des Blutflusses und/oder der Revaskularisierung
- ✿ bei der Lebensqualität sowie
- ✿ bei unerwünschten Ereignissen wie intrakraniellen und/oder anderen zerebralen Blutungen, erneutem Schlaganfall in gleicher oder anderer Region, Produkt- und/oder Prozedur-bedingten Ereignissen?

1.2 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien für relevante Studien sind in Table 1.2-1 zusammengefasst.

Table 1.2-1: Inclusion criteria – PICO question

Description	Project scope
Population	Adults aged 18 years or older with acute ischaemic stroke in the anterior and/or posterior region. ICD-10: I63 Medical Subject Headings (MeSH) term: Stroke
Intervention	Mechanical thrombectomy plus standard of care. (Mechanical thrombectomy may be used in combination with intravenous (and/or intra-arterial) thrombolysis or as an alternative to it in patients experiencing an acute ischaemic stroke who are not candidates for thrombolysis or in whom thrombolysis appears to have failed.) Fifteen CE-marked devices will be considered in this assessment: Aspiration/suction devices <ul style="list-style-type: none"> ✦ Penumbra System[®]/ACE[™] (Penumbra 3D Separator) ✦ SOFIA[™] Distal Access Catheter ✦ Vasco+35ASPI Stent retrievers <ul style="list-style-type: none"> ✦ Acandis Aperio[®] Thrombectomy Device ✦ BONnet ✦ Catch ✦ EmboTrap ✦ ERIC[®] ✦ MindFrame Capture[™] LP System ✦ REVIVE[™] SE Thrombectomy Device ✦ Solitaire[™] 2 Revascularization Device ✦ Trevo[®] ProVue[™] Retrieval System ✦ Trevo[®] XP ProVue[™] Retrieval System ✦ pREset, pREset[®] LITE Coil retrievers <ul style="list-style-type: none"> ✦ Merci Retrieval System MeSH terms: Endovascular procedures; Stents; Tissue plasminogen activator; Angioplasty, Balloon; Thrombectomy
Comparison	Standard of care (which may include intravenous and/or intra-arterial thrombolysis where appropriate). Comparators have been chosen based on CE-mark-specific indications, information in published clinical guidelines for treatment of acute ischaemic stroke and EUnetHTA guidelines [1, 2].
Outcomes	<i>Effectiveness:</i> <ul style="list-style-type: none"> ✦ Primary outcomes: <ul style="list-style-type: none"> ✦ mRS at 90 days ✦ Mortality from ischaemic stroke ✦ Secondary outcomes: <ul style="list-style-type: none"> ✦ NIHSS score change at 24 hours ✦ Barthel Index at 90 days ✦ Reperfusion at 24 hours ✦ Revascularisation at final angiography (mTICI score) ✦ Health-related quality of life (EQ-5D) ✦ All-cause mortality

Description	Project scope
	<p><i>Safety:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ✳ Cerebral haemorrhage (symptomatic and asymptomatic) consistent with the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) III trial definition (symptomatic being an intracranial bleed associated with a clinical deterioration) ✳ Perforation/dissection ✳ Other haemorrhage ✳ New ischaemic stroke in a different vascular territory ✳ New ischaemic stroke in the same vascular territory ✳ Any device-related adverse events ✳ Any procedure-related adverse events <p>Outcomes have been selected based on the recommendations from the clinical guidelines (ESO guidelines) and the EUnetHTA Guidelines on Clinical and Surrogate Endpoints and Safety [3-5].</p>
Study design	<p><i>Effectiveness:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ✳ Primary studies <ul style="list-style-type: none"> ✳ RCTs <p><i>Safety:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ✳ RCTs ✳ Prospective clinical studies ✳ Medical device adverse event registers ✳ Postmarketing surveillance data on device-related adverse events

1.3 Literatursuche, -auswahl

Die systematische Literatursuche wurde für Veröffentlichungen im Zeitraum zwischen dem 1. Januar 2004 und 15. August 2015 in folgenden Datenbanken durchgeführt:

August 2015

- ✳ Pubmed (Medline)
- ✳ Embase
- ✳ Cochrane Register of Controlled Trials
- ✳ ClinicalTrials.gov
- ✳ International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
- ✳ ISRCTN
- ✳ EU Clinical Trials Register
- ✳ metaRegister of Controlled Trials (mRCT)
- ✳ Stroke Trial Registry

Ergänzt wurde die Literatursuche durch Anfragen an die Hersteller und an die Health Products Regulatory Authority, Ireland.

Insgesamt wurden – nach Entfernung der Duplikate – 5.720 Abstracts gescreent, 151 Volltexte anhand der Einschlusskriterien bewertet und letztendlich 8 RCTs für Aussagen zur Wirksamkeit, sowie 14 klinische Studien (dieselben 8 RCTs + 2 weitere RCTs und 4 prospektive Beobachtungsstudien) für Aussagen zur Sicherheit ausgewählt.

**5.720 Abstracts gescreent,
151 Volltexte bewertet
8 RCTs (Wirksamkeit)
10 RCTs+4 prospektive Studien (Sicherheit) ausgewählt**

Die Literatur wurde von jeweils zwei Personen der beteiligten Organisationen des EUnetHTA Berichts (HIQA, IZPH) [6] unabhängig voneinander begutachtet und ausgewählt.

Informationen über gerätebezogene unerwünschte Ereignisse

Zur Beurteilung der klinischen Wirksamkeit wurden nur RCTs berücksichtigt. Zur Beurteilung der Sicherheit, wurden andere relevante prospektive Studien, die Informationen über gerätebezogene unerwünschte Ereignisse enthalten, berücksichtigt. Diese wurden bei der Bewertung der klinischen Wirksamkeit oder über veröffentlichte systematische Übersichtsarbeiten identifiziert. Eine Handsuche wurde für Hintergrundinformationen zur Epidemiologie und zur derzeitigen Verwendung und Beschreibung der Technologie ergänzend durchgeführt.

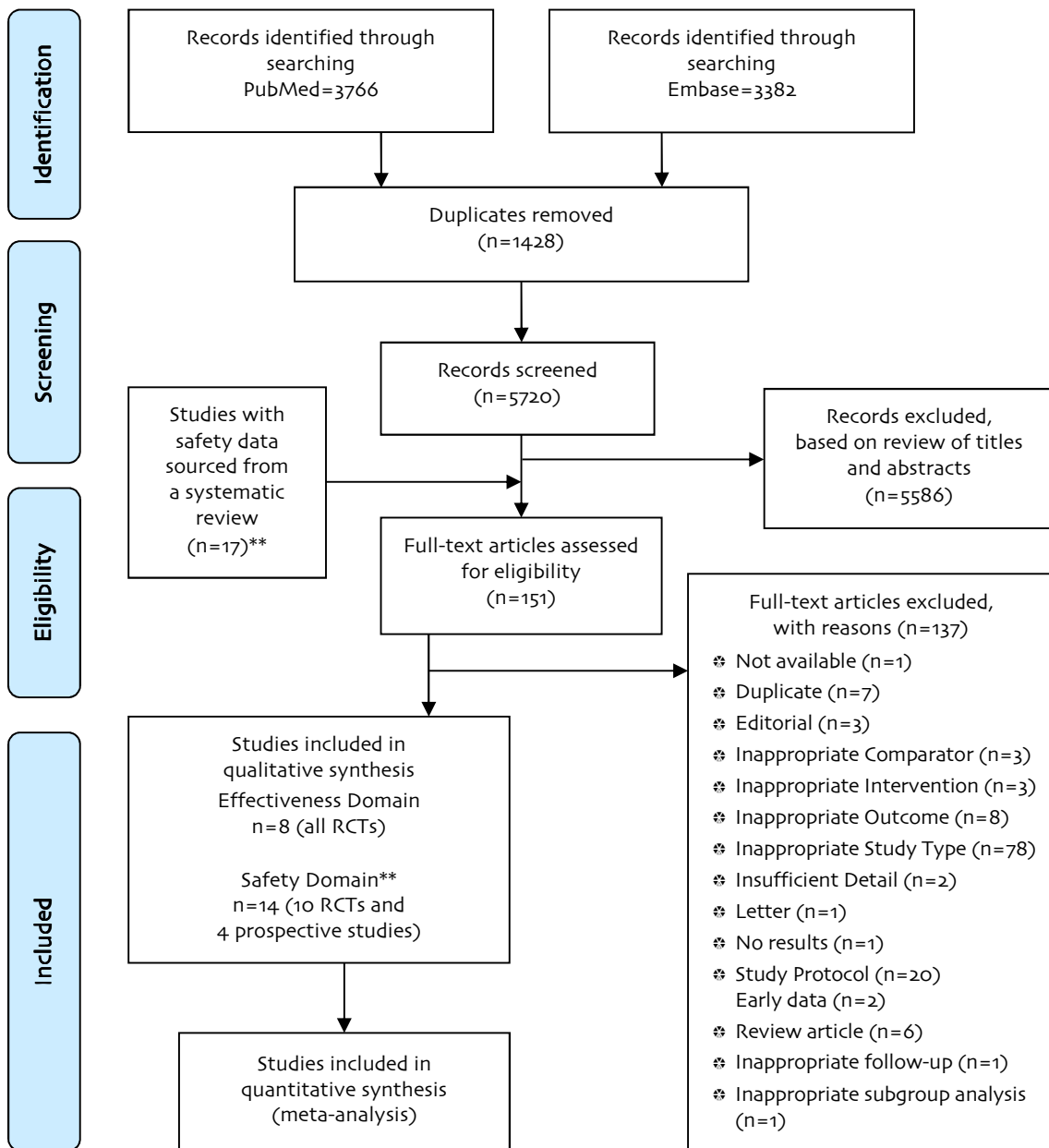


Abbildung 1.3-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram)

1.4 Qualitätsbewertung

Die Bewertung der Qualität der Evidenz aus den Studien erfolgte mittels GRADE-Methodik. Zur Beurteilung der methodologischen Qualität der Studien wurde mit dem Cochrane Risk of Bias Instrument gearbeitet.

**GRADE,
Cochrane Risk of Bias**

2 Beschreibung der Technologie und der Erkrankung

2.1 Beschreibung der Technologie

Eigenschaften der Technologie und der Komparatoren (HTA Core Model® Assessment Elements B0001, B0002, B0003)

Die Thrombektomie zählt zu den endovaskulären Behandlungsverfahren. Bei diesen findet die Behandlung direkt im betroffenen Gefäß statt. Der Thrombus kann medikamentös aufgelöst (lokale intra-arterielle Lyse/IA t-PA) oder mechanisch entfernt (Thrombektomie/TBY) werden. Mehrere endovaskuläre Verfahren und Produkte wurden während der letzten Jahre entwickelt, um die mit einem Thrombus blockierten Gefäße zu rekanalisieren: es wird zwischen Thrombektomie-Verfahren der ersten und zweiten Generation unterschieden [7].

Zu den Verfahren der ersten Generation zählen die sogenannten „Coil-Retriever“ und „Aspirationssysteme“. Als Verfahren der zweiten Generation sind die „Stent-Retriever“ zu nennen. Alle Systeme versuchen auf unterschiedliche Weise, den Thrombus zu extrahieren („retriever“) oder abzusaugen („aspiration“).

**endovaskuläre
Therapien:
Behandlung direkt im
betroffenen Gefäß
medikamentös:
lokale Lyse oder
mechanisch:
Thrombektomie
verschiedene Verfahren
und Produkte
1. und 2. Generation**

Table 2.1-1: Overview of thrombectomy devices. Source [8]

Device type	Mechanism of action	Similarities	Differences
Aspiration devices	Suction thrombectomy devices employ vacuum aspiration to remove occlusive clots. These are effectively like access catheters but are developed to be flexible enough to navigate to the site of the clot while having a sufficiently large inner diameter to aspirate the clot within.	Same endovascular access for the procedure	Device is like a distal access or intermediate access catheter, sucks the clot inside
Stent retrievers (second-generation mechanical thrombectomy devices)	The stent retrievers are self-expanding stents that are deployed in the occluded vessel within the thrombus, pushing it aside and entangling it within the stent struts. The stent and thrombus are then withdrawn back into the delivery catheter.		Device works by enmeshing the clot inside the basket
Coil retrievers (first-generation mechanical thrombectomy devices)	The coil retrievers are composed of Nitinol shape-memory wire and delivered through a microcatheter across the target clot. As the device is extruded from the delivery catheter, it immediately reassumes its native coil form. The neurointerventionist deploys the loops of the coil through the clot to engage the thrombus, and then pulls both coil and clot back into the catheter.		Device works like pulling a cork from a bottle

<p>IV t-PA: Therapie 1. Wahl</p> <p>bei Kontraindikation oder bei schwer betroffenen PatientInnen und Großgefäßverschlüssen größeres Zeitfenster Thrombektomie vs. t-PA</p>	<p>Die intravenöse „systemische“ Thrombolyse mit Gewebeplasminogenaktivator (t-PA) ist – gemäß der Richtlinie der European Stroke Organisation (ESO) [9, 10] – die Standardbehandlung für akuten ischämischen Schlaganfall. Die systemische Lyse muss allerdings in einem Zeitfenster von 3 bis max. 4,5 Stunden durchgeführt werden und zeigt nur moderate Wirksamkeit bei stark betroffenen PatientInnen mit (proximalem) Großgefäßverschluss und schweren klinischen Schlaganfallsyndromen [11]. Darüber hinaus hat die intravenöse Behandlung mit t-PA weitere Einschränkungen, wie das Risiko für zerebrale und systemische Blutungen [11]. Die mechanische Thrombektomie kann bis zu 12 Stunden nach Beginn des Schlaganfalls durchgeführt werden [12] und wurde als mögliche Therapieoption in Kombination zur Standardbehandlung vorgeschlagen</p>
<p>Therapieentscheidung für Thrombektomie in multidisziplinärem Team mit Neuro- interventionalisten</p> <p>Verfügbarkeit von bildgebenden Verfahren VOR und WÄHREND des Eingriffs</p>	<p>Erforderliche Infrastruktur und Personal, Register und Langzeitdaten (HTA Core Model® Assessment Elements B0004, B0008, B0009, B0010)</p> <p>Es liegen <i>keine</i> spezifischen Empfehlungen aus Leitlinien vor, wonach Thrombektomie die Therapie 1. Wahl wäre: die Therapieentscheidung – mit Thrombektomie zusätzlich zur t-PA zu behandeln – sollte von einem multidisziplinären Team gemeinsam, bestehend aus Schlaganfall-KlinikerInnen und zumindest einem/r Neurointerventionalisten/in, vorgenommen werden, so die Empfehlungen der ESO [2]. Nur Zentren, die in der Schlaganfallversorgung erfahren sind und Kenntnisse in der Neuroanästhesiologie aufweisen, sollten die Thrombektomie durchführen [4]. Strukturelle Voraussetzung ist, den Empfehlungen der ESO zufolge, die Verfügbarkeit geeigneter bildgebender Verfahren (CT, MRI) für die Bestimmung des Infarkttyps zur Auswahl der PatientInnen. Die bildgebenden Verfahren unterstützen die Differentialdiagnose (z. B.: ischämischer Schlaganfall vs. intrakranielle Blutung), und dienen dazu, die PatientInnen, die für die Verabreichung von t-PA [4] geeignet sind, zu identifizieren. Zur Durchführung der Thrombektomie und um den Status der Rekanalisation zu beurteilen, wird eine kontinuierliche Bildgebung benötigt [6].</p>
<p>Langzeitdaten in Registern</p> <p>SITS Open SITS TBY</p> <p>SLSR ESPro Dijon Stroke Registry</p>	<p>Langzeitbeobachtung in Registern ist notwendig, um PatientInnendaten zu Nutzen und Schaden bei der Verwendung der unterschiedlichen Thrombektomie-Produkte zu beurteilen. Dies kann in populations-bezogenen Registern (Schlaganfall-Register) geschehen. Dadurch lassen sich Daten zu klinischen Ereignissen, aber auch zu Kosten generieren. Ein Beispiel für ein solches Register ist das SITS (Safe Implementation of treatments) – Global Stroke Netzwerk (https://sitsinternational.org/). Die positiven Ergebnisse klinischer Studien wie ESCAPE, EXTEND IA und SWIFT PRIME, zusätzlich zu den früheren Ergebnissen aus MR CLEAN haben die Rekrutierung von PatientInnendaten in „SITS Open“ und in „SITS TBY“ (SITS mechanische Thrombektomie) beschleunigt. Mehrere Zentren, haben SITS kontaktiert, um SITS Open beizutreten und einen direkten Vergleich zwischen mechanischer Thrombektomie und Standardtherapie allein durchzuführen. Andere Beispiele für etablierte Schlaganfall Register sind das South London Schlaganfall Register (SLSR) [13], das Erlanger Schlaganfallregister (ESPro) [14, 15] und das Dijon Stroke Registry [16].</p>

2.2 Hintergrund und Beschreibung der Erkrankung

Definition, Risikofaktoren und Verlauf der Erkrankung (HTA Core Model Assessment Elements A0002, A0003, A0004, A0005, A0006, A0007)

Der ischämische Schlaganfall tritt als Folge der Verstopfung eines hirnvorsorgenden Blutgefäßes auf. Die verringerte Blutversorgung kann zu einer Verschlechterung der Hirnfunktionen und – wenn nicht rechtzeitig behoben – zu irreversiblen Schäden führen [6]. Ursächlich entwickeln sich Fettablagerungen an Gefäßwänden (Atherosklerose). Diese Fettablagerungen können in weiterer Folge zwei unterschiedliche Gefäßverschlüsse bedingen [17]:

1. Zerebrale Thrombosen, die sich lokal entwickeln und
2. Zerebrale Embolien, bei welchen sich ein Teil eines Thrombus, der an einem anderen Ort entstanden ist, löst und mit der Blutströmung mitgerissen wird, bis er ein Gefäß verschließt, welches er aufgrund der jeweiligen Größe nicht mehr passieren kann (Thromben können bei Vorhofflimmern auch im Herzen entstehen und von dort ins Gehirn gelangen).

Nach dem Ort des Gefäßverschlusses werden zerebrale Thrombosen unterschieden in:

- ❖ **Große Gefäßthrombose:** wenn die Blockade in einem der größeren, das Gehirn mit Blut versorgenden Arterien, wie der Halsschlagader oder der mittleren Hirnarterie (A. carotis oder A. cerebri media), auftritt.
- ❖ **Kleine Gefäßthrombose:** wenn die Blockade in einer (oder mehreren) kleineren und tieferen, das Gehirn durchdringenden Arterien auftritt.

Zumindest zehn Risikofaktoren für Schlaganfall sind bekannt [18]: Bluthochdruck gilt als wichtigster Risikofaktor, gefolgt von erhöhten Blutfettwerten, Bewegungsmangel, Rauchen und bestimmten Ernährungsgewohnheiten. Zusätzlich tragen Übergewicht (größeres Taille-Hüft-Verhältnis (THV)), Diabetes, erhöhter Alkoholkonsum, psychosozialer Stress und/oder Depressionen sowie Herzerkrankungen zum erhöhten Schlaganfallrisiko bei.

Von Schlaganfall betroffene Menschen können physische, mentale, emotionale und/oder soziale Beeinträchtigungen erleiden. Die Folgen der Erkrankung variieren je nach Größe und Position der Läsion.

Die PatientInnen zeigen üblicherweise neurologische Ausfälle, die sich zum Beispiel durch ein Gefühl der Schwäche oder Taubheit an einer Körperhälfte äußern. Hinzukommen oft andere Symptome wie Verwirrtheit, Schwierigkeiten zu sprechen, Schwindelgefühl oder plötzliche Bewusstlosigkeit. Bilden sich die Schlaganfallsymptome innerhalb von 24 Stunden wieder zurück, so spricht man von einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA).

**Thromben
(Blutgerinnsel)
behindern
Blutversorgung
des Gehirns**

**große
oder kleine
Gefäßthrombosen**

Risikofaktoren:

**Bluthochdruck,
erhöhte Blutfettwerte,
Rauchen,
Bewegungsmangel,
mangelhafte Ernährung,
Übergewicht,
Diabetes**

Individuelle und gesellschaftliche Auswirkungen der Erkrankung

(HTA Core Model Assessment Elements A0023)

<p>FAST</p> <p>Face</p> <p>Arms</p> <p>Speech</p> <p>Time</p> <p>zur Frühdiagnostik der Symptome von Schlaganfall</p>	<p>Die wichtigsten Schlaganfall-Symptome können mit dem Wort FAST zusammengefasst werden. FAST steht für Face (Gesicht), Arms (Arme), Speech (Sprache) und Time (Zeit) [19, 20]:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ Face: Ist das Gesicht einseitig verzogen, deutet das auf eine Halbseitenlähmung hin. ✦ Arms: Bei einer Lähmung können nicht beide Arme gehoben werden, sinken oder drehen sich. ✦ Speech: Bei Sprachstörungen wird Sprechen nicht oder nur schwer gelingen, bei Sprechstörungen wird die Aussprache 'verwaschen' sein. ✦ Time: Bei einem Schlaganfall zählt jede Minute, um Leben zu retten oder bleibende Behinderungen zu vermeiden.
<p>hohe Krankheitslast: individuell und gesellschaftlich</p>	<p>Schlaganfall ist von großer Bedeutung aufgrund seiner hohen individuellen wie gesellschaftlichen Krankheitslast. Vor allem wegen der Schlaganfall-bedingten Behinderungen ist die Krankheit nicht nur eine emotionale und soziale Belastung für PatientInnen und Angehörige, sondern auch – u. a. wegen der demografischen Entwicklung – eine enorme volkswirtschaftliche Belastung. Die Inzidenz von Schlaganfällen ist in vielen entwickelten Ländern rückläufig – vor allem als Folge der besseren Kontrolle von Bluthochdruck und Reduktion des Rauchens. Jedoch erhöht sich die absolute Zahl der Schlaganfälle weiterhin aufgrund der Alterung der Bevölkerung [21].</p>
<p>dritthäufigste Todesursache</p> <p>Kostenschätzungen für Europa 2010: 64,1 Mrd EUR</p>	<p>Schlaganfall war 2012 (mit 12 % aller Todesursachen) die zweithäufigste Todesursache (nach ischämischen Herzerkrankungen mit 13 %) weltweit und die dritthäufigste Todesursache in den Industrieländern [22]. Umfassende Schätzungen für 30 europäische Länder zeigen jährlichen Gesamtkosten von Schlaganfall bei 64,1 Mrd. EUR für das Jahr 2010 [23]. In Europa liegt die Inzidenz von Schlaganfall zwischen 101,1 und 293,3 pro 100.000 bei Männern und 63,0 bis 158,7 pro 100.000 bei Frauen [24].</p>
<p>15 CE-zertifizierte Thrombektomie Medizinprodukte</p> <p>6 mit FDA Zulassung</p> <p>PatientInnen mit akutem ischämischen Schlaganfall und großen Gefäßverschlüssen, t-PA kontraindiziert oder ohne t-PA Response</p>	<p>Zielgruppe/PatientInnenpopulation (HTA Core Model® Assessment Elements A0006, A0020, A0025)</p> <p>In Europa sind 15 Thrombektomie Medizinprodukte CE-zertifiziert: sechs dieser Produkte sind auch von der FDA zugelassen. Die Verfahren sind für folgende PatientInnen mit akutem ischämischem Schlaganfall zugelassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ Gefäßverschluss großer intrakranieller Gefäße und/oder ✦ PatientInnen, die nicht für eine IV t-PA geeignet sind oder ✦ solche, die nicht auf die IV t-PA-Therapie ansprechen. <p>Die Verfahren sind für den Einsatz innerhalb von 8 Stunden nach Einsetzen der Symptome von akutem ischämischem Schlaganfall zugelassen. Kontraindikationen sind bekannte Überempfindlichkeit oder Allergie gegen verwendete Materialien sowie Gefäßdurchmesser der betroffenen Arterie außerhalb des empfohlenen Bereichs.</p>

Table 2.2-1: CE-Kennzeichnung und FDA-Zulassung von Thrombektomie Verfahren [25]

Product name	CE mark	FDA 510(k) approval
MERCI™ Clot Retriever	Yes, 2003	Yes, 2007
Penumbra System®/ACE™64 (Penumbra Separator 3D)	yes, 2007/yes, 2014 yes, 2012	Yes, 2007/yes, 2015 No
VASCO+ 35ASPI	Yes, 2009	No
SOFIA™ Distal Access Catheter	Yes, 2015	No
CATCH Plus System®	Yes, 2005	No
TREVO® XP PROVue Retriever	Yes, 2013	Yes, 2014
pREset Thrombectomy Device	Yes, 2011	No
pREset® LITE Thrombectomy Device	Yes, 2013	No
Solitaire™FR Revascularization Device/ Solitaire 2 Revascularization Device	Yes, 2009/yes, 2013	Yes, 2012/yes, 2014
Mind Frame Capture™ LP System	Yes, 2011	Yes, 2015
APERIO™ Thrombectomy Device	Yes, 2012	No
ERIC™ Embolus Retriever	Yes, 2014	No
REVIVE™SE Thrombectomy Device	Yes, 2013	No
Embo Trap™ Revascularization Device	Yes, 2013	No
TREVO™ Retriever	Yes, 2009	Yes, 2012
BONnet	Yes, 2013	No

Kostenerstattung

(HTA Core Model® Assessment Elements A0011, A0021)

In Österreich liegt für die Medizinische Einzelleistung „Perkutane transluminale Thrombektomie intrakranieller Gefäße“ seit 2015 ein vorläufiger XN-Code (XN070) vor. Laut Registerauswertungen wurde die Thrombektomie 2014 bereits an 223 PatientInnen durchgeführt [25].

Informationen über die Erstattung mechanischer Thrombektomie-Devices wurden aus 13 Ländern erhoben und zeigen eine inkonsistente Erstattungspolitik, die über keine (formale) Erstattung, Ad-hoc-Erstattung, bedingte Erstattung, bis Routine Erstattung ausgewählter Medizinprodukte reicht.

in Ö: seit 2015 unter XN070 abrechenbar

Informationen zur Erstattungspolitik aus 13 Ländern große Unterschiede

3 Wirksamkeit

Folgende wichtige Outcomes wurden aus den Studien extrahiert:

- ❖ Die *modifizierte Rankin-Skala* (mRS) beschreibt das Ausmaß der Behinderung nach Schlaganfall.
- ❖ Die *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) misst das Ausmaß der neurologischen Defizite nach Schlaganfall.
- ❖ Der *Barthel Index* ist ein Verfahren zur systematischen Erfassung (Assessment) grundlegender Alltagsfunktionen (ADL).
- ❖ *Reperfusion* (prä-/post-Intervention) misst die Wiederherstellung des Blutflusses mittels Bildgebung (CTA oder MRA).
- ❖ Die *modified Thrombolysis in Cerebral Infarction* (mTICI)-Skala misst ebenfalls die Reperfusion mittels Bildgebung (CTA oder MRA).
- ❖ Der *Cerebral Infarction Score* (TICI) misst ebenfalls die Reperfusion.
- ❖ Mit *EQ-5D*, *EQ-5D-3L* wird die Lebensqualität in 5 Dimensionen gemessen.

wichtige Outcomes

Behinderung und Funktionalität:
mRS
NIHSS
Barthel Index

**Reperfusion
Lebensqualität**

3.1 Studiencharakteristika

Es wurden 8 RCTs mit insgesamt 2.423 PatientInnen (randomisiert in 1.313 PatientInnen, die endovaskulär behandelt wurden und 1.110 PatientInnen in der Kontrollgruppe) identifiziert. Alle 8 Studien verglichen medizinische Standardtherapie (einschließlich IV t-PA wenn angebracht) mit medizinischer Standardtherapie plus endovaskulärer Therapie (mechanische Thrombektomie +/- intra-arterielle t-PA). Die durchschnittliche Laufzeit der eingeschlossenen Studien betrug 33 Monate (Range: 24-80).

**8 RCTs mit insgesamt
2.423 PatientInnen**

**1.313 mit
Thrombektomie**

Die Patientenrekrutierung begann bei der frühesten Studie (MR RESCUE) 2004 und in der jüngsten Studie 2013 (ESCAPE); alle 8 Studien veröffentlichten ihrer wichtigsten Ergebnisse zwischen 2013 und 2015. In einigen Studien mussten die PatientInnen für eine IV t-PA Behandlung innerhalb von 4,5 h geeignet sein oder diese bereits erhalten haben¹. Die maximale Zeit zwischen Beginn der Symptome und Beginn der endovaskulären Behandlung betrug zwischen 5 und 12 Stunden.

**Enrollment 2004-2013,
Publikation 2013-2015**

**max Zeit bis Beginn
Thrombektomie:
5-12 Std.**

¹ Während die IV t-PA Behandlung in einigen Studien unbedingte Voraussetzung war, um eingeschlossen werden zu können, wurde die IV t-PA in anderen Arbeiten als therapeutische Maßnahme beschrieben, die bei Fehlen von Kontraindikationen lt. Leitlinien als Standardtherapie durchgeführt wurde (mögliche Voraussetzung) und zu welcher die Thrombektomie in den Interventionsgruppen additiv durchgeführt wurde.

Table 3.1-1: Eight randomised controlled trials included for assessment of effectiveness

Author Year published	Trial name	Country	No. centres	Products used	Study duration
Kidwell 2013 [26]	MR RESCUE	North America	22	Merci Retriever; Penumbra System®;	2004-2011*
Broderick 2013 [27]	IMS III	USA, Canada, Australia, Europe	58	Merci Retriever; Penumbra System®; Solitaire™ FR	2006-2012
Ciccione 2013 [28]	SYNTHESIS Expansion	Italy	24	Including: Solitaire™, Penumbra System® Trepo®, Merci	2008-2012
Berkhemer 2015 [29]	MR CLEAN	Netherlands	16	Retrievable stents used in 81.5 % cases	2010-2014
Campbell 2015 [30]	EXTEND IA	Australia, New Zealand	10	Solitaire™ FR	2012-2014
Jovin 2015 [31]	REVASCAT	Spain	4	Solitaire™ FR	2012-2014
Saver 2015 [11]	SWIFT PRIME	USA, Europe	39	Solitaire™ FR; Solitaire™ 2	2012-2014
Goyal 2015 [12]	ESCAPE	Canada, USA, UK, South Korea, Ireland	22	Solitaire™ FR + unspecified others	2013-2014

* The MR RESCUE trial began enrolment in June 2004. It finished enrolling in 2011 but the exact month is not clear. The duration of 80 months is based on the trial having completed enrolment in January 2011.

3.2 Studienbewertung

Biasrisiko

Das Biasrisiko der randomisierten kontrollierten RCTs wurde als gering eingestuft, jedoch wurden Aspekte, die die Ergebnisse möglicherweise beeinflussen könnten, genannt: eine Studie führte eine Per-Protokoll-Analyse durch (MR RESCUE) [26], während die anderen 7 auf einer Intention-to-treat-Basis analysiert wurden; eine Studie berichtete nicht alle Ergebnisse, die laut Studienprotokoll vorgesehen waren (IMS3) [27]; und 5 der 8 Studien wurden vorzeitig beendet (IMS3 [27], SWIFT PRIME [11], ESCAPE [12], EXTEND IA [30], REVASCAT [31]). Wengleich „Early stopping rules“ ein integraler Bestandteil von RCT-Studiendesigns sind, um beim Verlust der „klinischen Equipoise“ (Gleichgewicht) des Nutzens von Interventionen frühzeitig zu reagieren und um Schaden durch inakzeptable Nebenwirkungen zu verhindern, ist festzuhalten, dass es zu einer Fehleinschätzung der Effekte kommen kann. Eine rezente Analyse von abgebrochenen RCTs weist die Effekt-Überschätzung bei frühzeitig abgebrochenen RCTs anhand zahlreicher Beispiele nach [32].

vor allem: Effektüberschätzung bei frühzeitig abgebrochenen RCTs

Qualität der Evidenz

Die Qualität der Evidenz wurde als niedrig für die modifizierter Rankin-Skala (mMRS) und mäßig für andere Ergebnisse der Wirksamkeit bewertet.

3.3 Patientencharakteristika

Alle Studien hatten als Einschlussalter ≥ 18 Jahre, 3 Studien exkludierten PatientInnen >80 Jahre (SYNTHESIS Expansion, REVASCAT, SWIFT PRIME), 1 Studie exkludierte PatientInnen >82 Jahre (IMS3), und 1 Studie exkludierte PatientInnen >85 Jahre (MR RESCUE). Die Lokalisation des Schlaganfalls war in 6 Studien auf das vordere Hirnareal (intracranial ICA, MCA [M1 und/oder M2] und/oder [A1 and/or A2]) beschränkt, während 2 Studien auch Gefäßverschlüsse in den hinteren Arterien einschlossen: IMS3 (4/434) und SYNTHESIS Expansion (25/362).

5 Studien verlangten einen Baseline-Schweregrad, gemessen in NIHSS, als Einschlusskriterium (NIHSS of ≥ 2 (MR CLEAN), NIHSS ≥ 6 (MR RESCUE, REVASCAT), NIHSS of ≥ 8 (SWIFT PRIME), NIHSS ≥ 10 (IMS3)). Der mediane baseline NIHSS Score in der Interventionsgruppe betrug 13 bis 17.

enge
Einschlusskriterien:
5 Studien schlossen sehr alte PatientInnen aus
Lokalisation:
fast nur anteriore Hirnarterien

Schweregrad (NIHSS)
als Einschlusskriterium
median 13-17 NIHSS

3.4 Klinische Ergebnisse

Mortalität

(HTA Core Model® Assessment Elements Dooo1, Dooo3)

Die Schlaganfall-bedingte Mortalität wurde in keiner der Studien berichtet.

Die 90-Tages Gesamtmortalität (all-cause mortality) wurde in allen 8 Studien (Daten zu 2.418 PatientInnen) angegeben. Die vorliegende Evidenz deutet darauf hin, dass die Intervention *nicht* mit einer geringeren Gesamtmortalität nach 90 Tagen (RR = 0,89; 95 % CI: 0,73-1,09; $p = 0,27$) im Vergleich zur medizinischen Standardversorgung allein assoziiert ist. Dieses Ergebnis verändert sich auch nicht, wenn die Analyse auf die Ergebnisse aus den 5 jüngsten Studien beschränkt wurde.

90-Tages Mortalität:
keine Unterschied

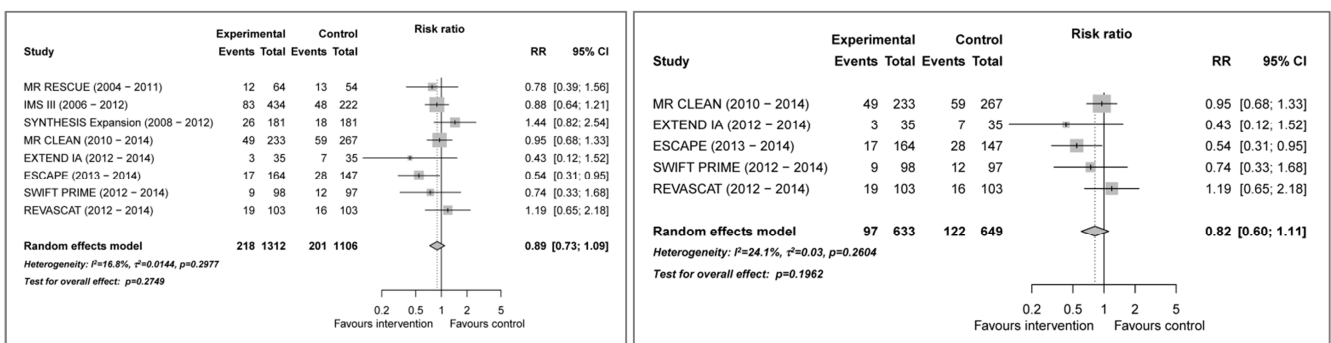


Abbildung 3.4-1 (links): Random effects meta-analysis of all-cause mortality at 90 days

Abbildung 3.4-2 (rechts): Subgroup random effects meta-analysis of all-cause mortality at 90 days

Morbidität und Funktionalität

(HTA Core Model® Assessment Elements D0005, D0006, D0011, D0016)

mRS:
deutlich signifikanter Effekt zugunsten der Thrombektomie, insb. wenn nur jüngste 5 Studien berücksichtigt werden

Alle 8 Studien berichteten Daten zu mRS nach 90 Tagen (Daten 2.387 PatientInnen). Insgesamt 47,6 % (615/1.293) der PatientInnen in der Interventionsgruppe erreichten eine mRS von 0-2 (keine bis leichte Defizite) im Vergleich zu 38,2 % (418/1.094) der PatientInnen in der Kontrollgruppe (RR = 1,36; 95 % CI: 1,03-1,80, p = 0,03) zu Gunsten der Intervention; in einer Subgruppenanalyse zu den 5 jüngsten Studien betrug das relative Risiko zur Erreichung einer mRS von 0-2 nach 90 Tagen 1,72 (95 % CI: 1,48 bis 1,99, p <0,001). Die Evidenz deutet darauf hin, dass der Eingriff mit einer höheren Wahrscheinlichkeit der Unabhängigkeit der PatientInnen verbunden ist. Während ein hoher Grad an statistischer Heterogenität zwischen den 8 RCTs festzustellen ist, wird diese Heterogenität nahezu vollständig aufgelöst, wenn nur die 5 jüngsten Studien, die nach 2010 begannen, in den Analysen berücksichtigt werden.

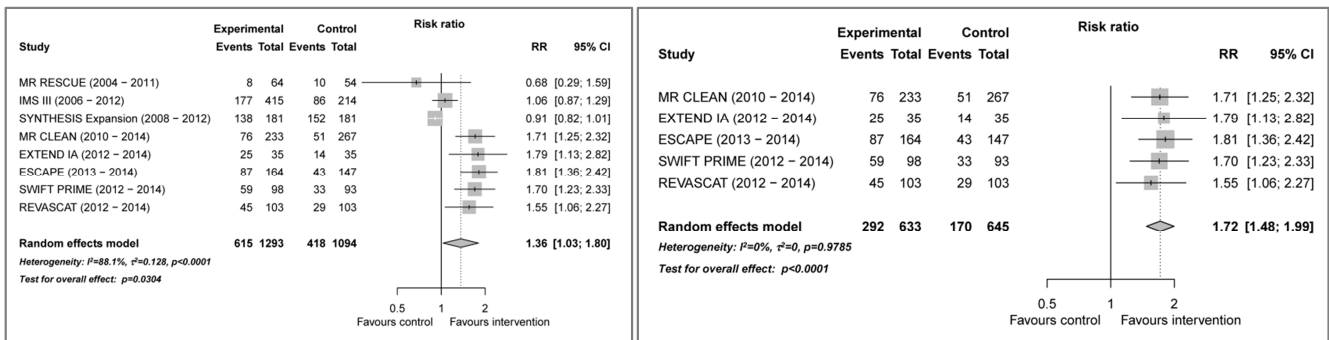


Abbildung 3.4-3 (links): Random effects meta-analysis modified Rankin Scale at 90 days

Abbildung 3.4-4 (rechts): Subgroup random effects meta-analysis modified Rankin Scale at 90 days

Barthel-Index
deutlicher signifikanter Effekt zugunsten der Thrombektomie

3 Studien berichten den Barthel-Index (938 PatientInnen): einen Wert von ≥95 bei 90 Tagen erreichten 52,2 % (240/460) der PatientInnen in der Interventionsgruppe und 30,3 % (145/478) in der Kontrollgruppe (RR = 1,70; 95 % CI: 1,45-2,01, p <0,0001). Dies deutet darauf hin, dass der Eingriff mit besseren Ergebnissen in Bezug auf die Aktivitäten des täglichen Lebens verbunden ist.

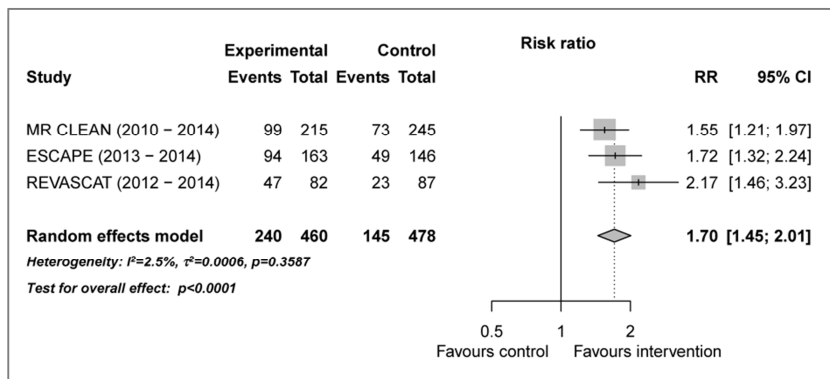


Abbildung 3.4-5: Random effects meta-analysis Barthel Index at 90 days

6 Studien berichten den NIHSS Score (auf verschiedene Weise und zu verschiedenen Zeitpunkten, zwischen 24 Stunden und 7 Tage nach dem Eingriff): angesichts dieser Heterogenität wurde keine Metaanalyse durchgeführt. Unabhängig von der Outcome-Berichterstattung zeigen alle Ergebnisse jedoch bessere Werte in den Interventionsgruppen.

**NIHSS
bessere Ergebnisse
mit Thrombektomie**

In 3 Studien wird die Reperfusion 24 Stunden bis 7 Tage nach der Intervention berichtet: die Ergebnisse zeigen bessere Raten der Reperfusion in den Interventions- als in den Kontrollgruppen.

**Reperfusion
bessere Ergebnisse
mit Thrombektomie**

7 Studien berichten Werte der Interventionsgruppen, die den Grad der Wiederherstellung der Hirndurchblutung bei der abschließenden Angiographie angeben (TICI oder mTICI). Scores variierten deutlich in den 7 Studien. Dementsprechend ist keine zusammenfassende Aussage zu diesem Endpunkt möglich.

**TICI oder mTICI
keine Aussagen möglich**

**Lebensqualität, PatientInnenzufriedenheit
(HTA Core Model® Assessment Elements D0012, D0013, D0017)**

3 Studien berichten Ergebnisse zur generischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen durch den EQ-5D; die Ergebnisse aus allen 3 Studien sind konsistent und weisen darauf hin, dass die mechanische Thrombektomie einen positiven Effekt auf diesen Endpunkt hat. Die krankheitsspezifische Lebensqualität und die PatientInnenzufriedenheit wurden in keiner der Studien erhoben.

**QoL: bessere Ergebnisse
mit Thrombektomie**

**PatientInnen-
zufriedenheit:
nicht erhoben**

Table 3.4-1: Summary table of the relative effectiveness of mechanical thrombectomy

Acute Ischaemic Stroke						
Outcomes	Health benefit			Harm		
	All-Cause Mortality	mRS 0-2 at 90 days	Barthel Index ≥95 at 90 days	SICH	Any cerebral haemorrhage	Recurrent stroke at 90 days

Acute Ischaemic Stroke						
Outcomes	Health benefit			Harm		
	All-Cause Mortality	mRS 0-2 at 90 days	Barthel Index ≥95 at 90 days	SICH	Any cerebral haemorrhage	Recurrent stroke at 90 days
Mechanical Thrombectomy	Risk Ratio = 0.89 (0.73 to 1.09) Risk Difference = -0.02 (-0.05 to 0.01)	Risk Ratio = 1.36 (1.03 to 1.80) Risk Difference = 0.11 (0.02 to 0.20)	Risk Ratio = 1.70 (1.45 to 2.01) Risk Difference = 0.22 (0.14 to 0.30)	Risk Ratio = 1.07 (0.74 to 1.53) Risk Difference = -0.002 (-0.018 to 0.014)	Risk Ratio = 1.45 (1.26 to 1.66) Risk Difference = 0.10 (0.01 to 0.19)	Risk Ratio = 1.97 (0.64 to ...) Risk Difference = 0.02 (-0.01 to ...)
Standard of Care	[D0001, D0003] [1-5,52-54]	[D0005, D0006, D0011, D0016] [1-5,52-54]	[D0005, D0006, D0011, D0016] [1,3,4]	[C0008] [1-5,52-54]	[C0008] [1-5,53,54]	[C0008] [1-3-4,54]
Quality of body of evidence [†]	Moderate	Low	Moderate	Moderate	Low	Low

Abbreviations: mRS, Modified Rankin scale; SICH, Symptomatic intra-cranial haemorrhage

[†] GRADE System used to assess the quality of the pooled evidence. High = We are very confident that the true effect is close to that of the estimate of the effect; Moderate = We are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different; Low = Our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect

4 Sicherheit

Folgende wichtige Outcomes wurden aus den Studien extrahiert:

- ✦ Intrakranielle Blutungen (symptomatisch und asymptomatisch) nach Vorgaben der European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS III)
- ✦ Perforation/Dissektion
- ✦ Andere zerebrale Blutungen
- ✦ Neuer ischämischer Schlaganfall in anderer Hirnregion
- ✦ Neuer ischämischer Schlaganfall in derselben Hirnregion
- ✦ Jedwede Produkt-bezogene Komplikation
- ✦ Jedwede Prozedur-bezogene Komplikation

zerebrale oder andere Blutungen

Perforation erneuter Schlaganfall

Produkt-/Prozedur-bezogene Komplikationen

4.1 Studiencharakteristika

Dieselben 8 RCTs, die zur Bewertung der Wirksamkeit herangezogen wurden, wurden auch in der Analyse der Sicherheit inkludiert (vgl. Abschnitt 3.1). Darüber hinaus wurden weitere 6 Studien (2 RCTs und 4 prospektive Beobachtungsstudien) mit Daten zu Produkt- und/oder Prozedur-bezogenen Ereignissen und Komplikationen in die Analyse inkludiert [33-38]. Insgesamt wurden in den 6 zusätzlichen Studien 641 PatientInnen im Zeitraum zwischen 2010 und 2012 behandelt. Die in diesen Studien verwendeten Medizinprodukte waren der Solitaire™ FR und AB, der MERCI™ Retriever und der Trevo® Retriever.

zusätzlich zu 8 RTC noch 2 weitere RCTs + 4 prospektive Beobachtungsstudien

4.2 Studienbewertung

Mit Ausnahme der Mortalität nach 90 Tagen (vgl. Abschnitt 3.4) und der symptomatischen intrakraniellen Blutungen (SICH), wurden die Nebenwirkungen und Komplikationen in den 8 RCTs sehr inkonsistent berichtet, sodass die Vergleichbarkeit und Interpretation schwierig ist. Aus den zusätzlichen 6 Studien wurden ausschließlich Daten über Produkt- und/oder Prozedur-bezogene Ereignisse extrahiert und analysiert.

inkonsistente Berichterstattung der Nebenwirkungen und Komplikationen in den 8 RCTs

4.3 Patientencharakteristika

Die Patientencharakteristika der 8 RCTs sind in Abschnitt 3.3 beschrieben. Der mediane Baseline NIHSS Score der zusätzlichen 6 Studien betrug 17-19. 1 Studie inkludierte nur PatientInnen mit Gefäßverschlüssen im anterioren Bereich, die anderen 5 auch solche im posterioren Bereich (2,8-11,1 % der PatientInnen). In 4 der 6 Studien musste die Thrombektomie innerhalb von 8 Stunden nach dem Einsetzen der Symptome durchgeführt werden.

ähnliche Charakteristika: anteriore Lokalisation, hohe Schweregrade

4.4 Klinische Ergebnisse

Patientensicherheit: Mortalität, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, weitere unerwünschte Ereignisse (HTA Core Model® Assessment Elements Coo08)

Zur 90-Tages Mortalität vgl. die Daten in Abschnitt 3.4.

symptomatische intrakraniellen Blutungen

kein Unterschied

Alle 8 RCTs berichten Daten über symptomatische intrakranielle Blutungen (SICH) über eine Kohorte von insgesamt 2.422 PatientInnen. 5 % (66/1.313) der PatientInnen in der Interventionsgruppe und 4,8 % (53/1.109) der PatientInnen in der Kontrollgruppe erlitten eine SICH. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (RR = 1,07; 95 % CI: 0,74 bis 1,53; p = 0,73). Das deutet darauf hin, dass der Eingriff nicht mit einer höheren Rate an SICH im Vergleich zur Kontrolle verbunden ist. Dieses Ergebnis ändert sich nicht, wenn die Analyse auf die Ergebnisse der 5 rezentesten Studien, begrenzt wird.

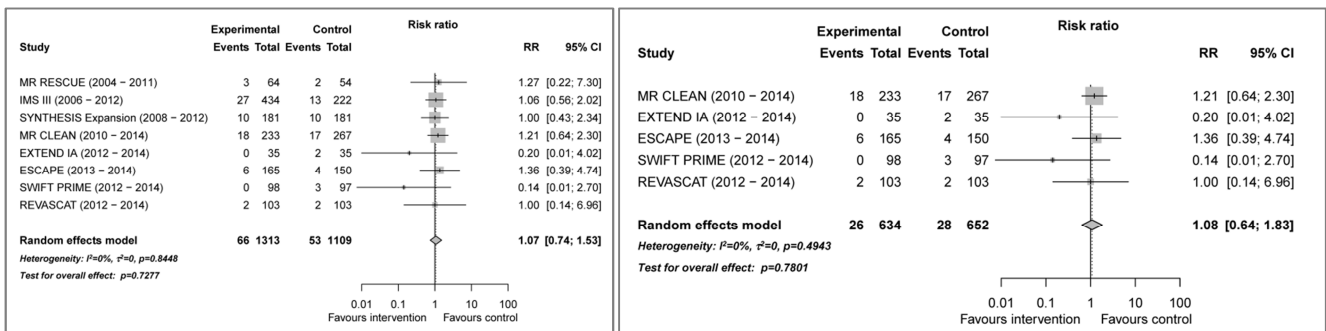


Abbildung 4.4-1 (links): Random effects meta-analysis of symptomatic intracerebral haemorrhage

Abbildung 4.4-2 (rechts): Subgroup random effects meta-analysis of symptomatic intracerebral haemorrhage

jedwede zerebrale Blutung

statisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten der Thrombektomie

7 Studien berichten Daten über jede Gehirnblutung zwischen 24 und 30 Stunden nach Intervention: 39,8 % (450/1.132) der PatientInnen in der Interventionsgruppe und 23,1 % (214/928) der PatientInnen in der Kontrollgruppe erlitten eine Hirnblutung (RR = 1,45; 95 % CI: 1,26-1,66, p < 0,0001). Die Evidenz deutet darauf hin, dass der Eingriff mit einer höheren Rate an zerebralen Blutungen im Vergleich zur Kontrolle assoziiert ist. Dieses Ergebnis ändert sich nicht, wenn die Analyse auf die Ergebnisse der 5 rezentesten Studien, begrenzt wird. Es ist zu beachten, dass die eingeschlossenen Ereignisse in der Gesamt- und der Subgruppenanalyse alle Arten von Gehirnblutungen, auch klinisch nicht auffällige, beinhalten.

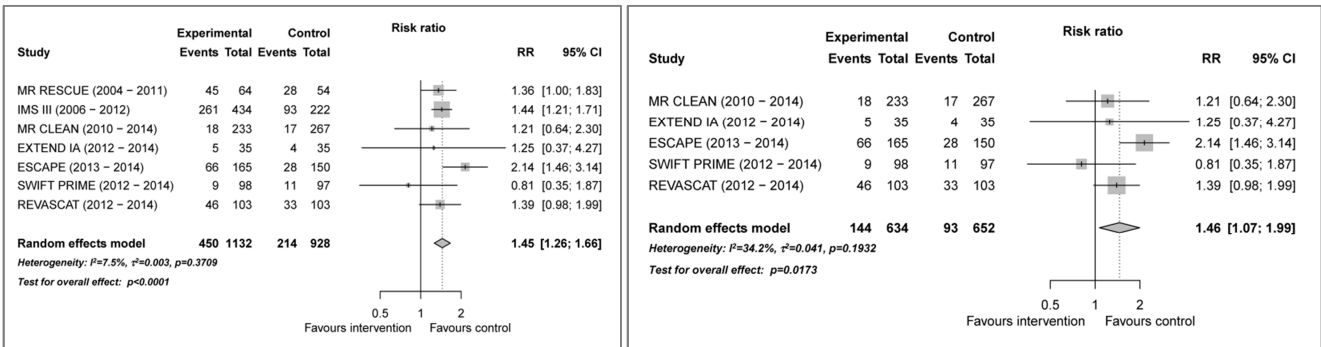


Abbildung 4.4-3 (links): Random effects meta-analysis of any cerebral haemorrhage

Abbildung 4.4-4 (rechts): Subgroup random effects meta-analysis of any cerebral haemorrhage

Zu Perforationen/Dissektionen und weiteren Blutungen liegen keine Daten vor.

4 Studien berichten Daten zum Anteil der PatientInnen, die einen erneuten ischämischen Schlaganfall innerhalb von 90 Tagen erlitten. In der Interventionsgruppe betrug der Anteil 3,9 % bis 5,6 %, in der Kontrollgruppe 0,4 % bis 6,3 %. Die gepoolten Daten aus den 4 Studien lassen nicht darauf schließen, dass Thrombektomie mit einer signifikant höheren Gesamtrate an rezidivierenden Schlaganfällen innerhalb von 90 Tagen im Vergleich zu Standardtherapie verbunden ist (RR = 1,97; 95 % CI: 0,64-6,03; $p = 0.24$). Wenn die Analyse auf die rezentesten 3 Studien (mit geringer Heterogenität) begrenzt wird, zeigt sich (im Random effects model) eine statistisch nicht signifikante Tendenz hinsichtlich eines erhöhten Risikos von rezidivierendem Schlaganfall (RR = 3,09; 95 % CI: 0,86-11,11; $p = 0,08$)².

**Perforationen/
Dissektionen und
weitere Blutungen**

**erneuter Schlaganfall
bis 90 Tage nach
Intervention**

**ev. höhere Rate nach
Thrombektomie**

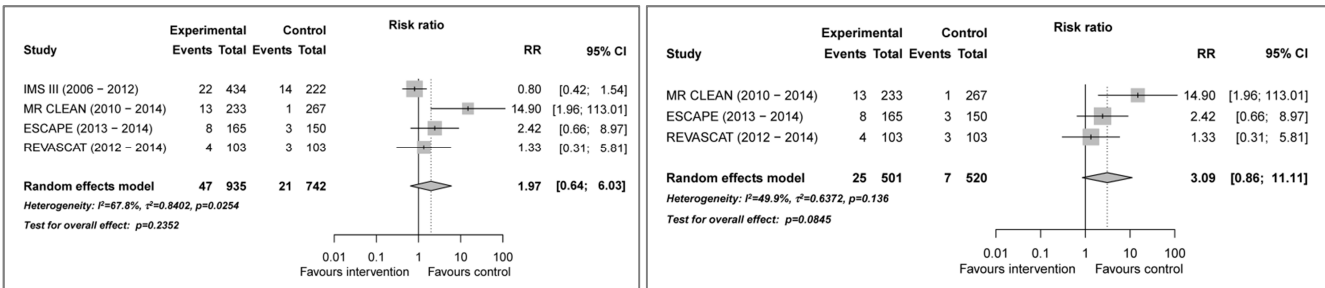


Abbildung 4.4-5 (links): Random effects meta-analysis of recurrent ischaemic stroke within 90 days

Abbildung 4.4-6 (rechts): Subgroup random effects meta-analysis of recurrent ischaemic stroke within 90 days

² In Ergänzung zum EUnetha Bericht wurde für die 3 rezenten Studien eine zusätzliche, eigene Berechnung mit einem fixed effects Modell durchgeführt (welches dadurch gerechtfertigt erscheint, dass die AutorInnen des Originalberichts erwähnen, dass jegliche Heterogenität der Studien verschwände, wenn nur die rezenten Studien berücksichtigt würden). Das Ergebnis (RR = 3.60; 95% CI: 1,59-8,15; $p = 0.0021$) wird dadurch zu Ungunsten der Intervention eindeutig statistisch signifikant.

**nur Produkt-bezogene
Ereignisse
2,8 % - 13,5 %
Produkt-/Prozedur-
bezogene Ereignisse
10,9 % und 16,1 %.**

6 Studien dokumentieren Produkt-bezogene Ereignisse: diese berichten von 2,8 % bis 13,5 % betroffenen PatientInnen. Produkt- und/oder Prozedur-bezogene Ereignisse werden in 7 Studien berichtet und rangieren zwischen 10,9 % und 16,1 %.

5 Laufende Studien

**2 Studienergebnisse
in Publikation

weitere laufende
Studien**

Eine Reihe von Studien wurde – nach der Veröffentlichung der ersten positiven Ergebnisse der Studien – abgebrochen. Diese abgebrochenen Studien sind in dieser Analyse berücksichtigt. Darüber hinaus sind uns zwei Studien bekannt, die im Prozess der Datenvorbereitung für die Veröffentlichung sind; die *EASI/Endovascular Acute Stroke Intervention* – Studie und die *THRACE/Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke* – Studie. Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieser Bewertung wurden 12 eingestellte oder laufende Studien, darunter die *Pragmatic Ischaemic Stroke Thrombectomy Evaluation (PISTE)* Studie in Großbritannien, identifiziert.

6 Diskussion

Die Bewertung der klinischen Effektivität der mechanischen Thrombektomie basiert auf 8 RCTs mit insgesamt 2.423 PatientInnen. Das Bias-Risiko wurde zwar als niedrig eingestuft. Die Qualität der Evidenz zu den einzelnen Endpunkten wurde dennoch als nur niedrig bis moderat bewertet.

**8 RCTs mit insgesamt
2.423 PatientInnen**

Zusammenfassung der Evidenz

Die vorliegende Evidenz deutet darauf hin, dass die mechanische Thrombektomie in Kombination mit der Standardtherapie (zumeist IV t-PA bei Abwesenheit von Kontraindikationen), unter den in den Studien angewendeten Bedingungen in den Endpunkten der Verringerung der krankheitsbedingten Morbidität und Verbesserung der Funktionalität und Lebensqualität der Standardbehandlung alleine überlegen ist. Es konnte kein Nutzen hinsichtlich der (90-Tage) Gesamtmortalität nachgewiesen werden.

Wirksamkeit:

**Nutzen bei Morbidität
und Funktionalität,
nicht bei 90-Tages
Gesamtmortalität**

Die vorliegende Evidenz deutet weiters darauf hin, dass der Eingriff mit keiner Änderung des Risikos für symptomatische intrakranielle Blutungen, jedoch mit einer höheren Rate an zerebralen Blutungen insgesamt im Vergleich zur Kontrolle assoziiert ist. Das Risiko für rezidivierende Schlaganfällen innerhalb von 90 Tagen ist – unter Berücksichtigung von 4 Studien – im Vergleich zu Standardtherapie nicht statistisch signifikant erhöht, bei einer Begrenzung auf die rezentesten 3 Studien zeigt sich eine Tendenz zu Ungunsten der Thrombektomie.

Sicherheit:

**erhöhtes Risiko für
zerebrale Blutungen
insgesamt,
rezidivierende
Schlaganfälle??**

Wesentliche Diskussionspunkte

Eine Reihe von wesentlichen Punkten gilt es zu diskutieren, bevor Schlussfolgerungen aus der vorliegenden Evidenz gezogen werden können:

Mechanische Thrombektomie vs. endovaskuläre Intervention

Die Studien zeigen sehr unterschiedliche Anteile der Studienpopulation in den Interventionsgruppen, die tatsächlich eine Thrombektomie erhielten. Das hat unterschiedliche Gründe:

- ✧ Im Zentrum des Interesses dieses Berichts steht die endovaskuläre Therapie „mechanische Thrombektomie“. Insb. 2 Studien untersuchten aber auch die endovaskuläre Therapie der „intra-arteriellen lokalen Thrombolyse“. Diese 2 Studien hatten einen deutlich geringeren Anteil an PatientInnen (IMS III 16.1 %, SYNTHESIS Expansion 30.9 %), die eine Thrombektomie erhielten.
- ✧ In den restlichen 6 RCTs erhielten „nur“ zwischen 77.1 % und 100 % der PatientInnen in der Interventionsgruppe die Thrombektomie. Die Verwendung oder Nicht-Verwendung von Bildgebung zur PatientInnenselektion, klinische Verschlechterung oder Verbesserung der Symptome, aber auch organisatorische Aspekte (die Verfügbarkeit eines/r Neurointerventionisten/in) spielen hier eine Rolle.
- ✧ Alle Studien randomisierten die – für Thrombektomie geeigneten – PatientInnen. Die Analyse erfolgte in 7 RCTs auf *intention-to-treat* Basis, in 1 Studie nur *per-protocol* (MR RESCUE).

**nicht alle zur
Interventionsgruppe
„endovaskuläre
Therapie“
randomisierten
PatientInnen
erhielten – aus
unterschiedlichen
Gründen –
Thrombektomie**

**Ergebnisse mittels
intention-to-treat, aber
auch per-protocol
analysiert**

Ältere vs. neuere Generationen von Medizinprodukten zur mechanischen Thrombektomie

Medizinprodukte der 1. und 2. Generation verwendet

Die Medizinprodukte veränderten sich über die Jahre seit Beginn der Aufnahme von PatientInnen in 2004 (MR RESCUE) bis 2013 (ESCAPE). Die ersten Studien wurden mit Medizinprodukten der 1. Generation durchgeführt (ausschließlich: MR RESCUE oder in der Mehrheit der Fälle: IMS3, SYNTHESIS Expansion). Jüngere Studien verwendeten bereits die 2. Generation und damit die sogenannten 'Stent Retrievers' bei allen PatientInnen (EXTEND IA, REVASCAT, SWIFT PRIME) oder in der Mehrheit der Fälle (MR CLEAN, ESCAPE).

Lokalisation des Gefäßverschlusses in anterioren vs. posterioren Hirnarterien

nahezu alle Studien-PatientInnen erhielten Thrombektomie im anterioren Hirnarterien

6 der 8 RCTs schlossen ausschließlich PatientInnen mit Gefäßverschluss in anterioren (vorderen) Hirnarterien ein. IMS3 schloss auch PatientInnen mit Gefäßverschluss in der Basilararterie (nur 4 PatientInnen) ein; SYNTHESIS Expansion schloss auch 30 PatientInnen (8 %) mit Gefäßverschluss in posterioren (hinteren) Hirnarterien ein. Durch den überwiegenden Anteil der PatientInnen mit Gefäßverschlüssen im Bereich der vorderen Hirnarterien, lassen die Ergebnisse der vorliegenden Übersichtsarbeit nur Aussagen zur Wirksamkeit der mechanischen Thrombektomie bei Schlaganfall in diesem Bereich zu. Für Aussagen zu Schlaganfall, verursacht durch Gefäßverschluss in posterioren Arterien, ist die Evidenz nicht ausreichend.

zu posterior keine Evidenz

Patientenselektion und Bildgebung

erst jüngere Studien verwenden CTA oder MRA zur PatientInnenselektion ältere Studien: wenig selektierte Pts

Weder MR RESCUE noch SYNTHESIS Expansion setzten nicht-invasive Bildgebung zur Selektion der PatientInnen ein. IMS III setzte, erst nachdem 284 PatientInnen randomisiert waren, erstmals CTA zur Identifikation der Lokalisation des Gefäßverschlusses ein. Danach/seitdem galt/gilt CTA als Voraussetzung für StudienteilnehmerInnen mit einem NIHSS score von >8. Die restlichen 5 Studien verwendeten CTA oder MRA zur PatientInnenselektion.

Multizentrische Studien und Anzahl an PatientInnen

0,21-2,06 PatientInnen pro Monat und Krankenhaus

Die Anzahl der in den RCTs mit mechanischer Thrombektomie behandelten PatientInnen täuscht insofern, als in den einzelnen teilnehmenden Zentren nur sehr wenige PatientInnen rekrutiert werden konnten, da die Selektion der PatientInnen, zumindest für die rezentesten 5 Studien, multizentrisch erfolgte. Die Zahl der teilnehmenden StudienteilnehmerInnen je Krankenhaus war mit 0,21-2,06 PatientInnen pro Monat eher gering [25].

7 Schlussfolgerung

Der Nutznachweis für die Thrombektomie ist unter bestimmten Voraussetzungen erbracht worden. Diese Bedingungen, unter denen die Thrombektomie in den Studien durchgeführt wurde, waren unter anderem:

- ✦ Behandlung erfolgt innerhalb von 12 Stunden nach dem Einsetzen der Symptome,
- ✦ vorherige Abklärung durch Bildgebung der Lokalisation und des Schweregrades,
- ✦ an einer ausgewählten Gruppe von PatientInnen mit Gefäßverschlüssen in anterioren Hirnarterien, sowie
- ✦ Verwendung der 2. Generation von Medizinprodukten zur Thrombektomie (Stent Retriever) und
- ✦ der Eingriff wird von erfahrenen InterventionistInnen durchgeführt.

Der Nutzen der mechanischen Thrombektomie abseits dieser Bedingungen ist unklar.

unter Berücksichtigung von strengen Voraussetzungen und Selektionskriterien

Nutzen bei Morbidität und Funktionalität unter Studienbedingungen

abseits der Vorbedingungen: Nutzen unklar

8 Literaturverzeichnis

- [1] Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC, et al. 2015 AHA/ASA Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015.
- [2] ESO-Karolinska Stroke Update Conference. Consensus statement on mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke – ESO-Karolinska Stroke Update 2014 in collaboration with ESMINT and ESNR. 2015 Available from: <http://2014.strokeupdate.org/consensus-statement-mechanical-thrombectomy-acute-ischemic-stroke>.
- [3] European Medicines Agency. Points to consider on clinical investigation of medicinal products for the treatment of acute stroke 2001; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003342.pdf.
- [4] European Stroke Organisation. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack. 2008; Available from: <http://www.eso-stroke.org/eso-stroke/education/guidelines.html>.
- [5] EUnetHTA. Methodological Guidelines on Clinical Endpoints and Surrogate Endpoints. 2013.
- [6] HIQA/Health Information Quality Authority, IZPH/Interdisciplinary Center for HTA and Public Health Erlangen, EUnetHTA obo. Endovascular therapy using mechanical thrombectomy devices for acute ischaemic stroke. 2015.
- [7] Pierot L, Soize S, Benaissa A, Wakhloo AK. Techniques for Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke: From Intra-Arterial Fibrinolytics to Stent-Retrievers. *Stroke*. 2015;46(3):909-14. Epub 2015/02/07.
- [8] Raychev R, Saver JL. Mechanical thrombectomy devices for treatment of stroke. *Neurol Clin Pract*. 2012;2(3):231-5. Epub 2013/05/02.
- [9] European Stroke Organisation. Update Guidelines January 2009 New Elements. 2009; Available from: <http://www.eso-stroke.org/eso-stroke/education/guidelines.html>.
- [10] Chen M. An Evidence-based Update on Acute Endovascular Stroke Therapy. *US Neurology*. 2015;11(1):62-3.
- [11] Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(24):2285-95. Epub 2015/04/18.
- [12] Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(11):1019-30. Epub 2015/02/12.
- [13] Marshall IJ, Wang Y, McKeivitt C, Rudd AG, Wolfe CD. Trends in risk factor prevalence and management before first stroke: data from the South London Stroke Register 1995-2011. *Stroke*. 2013;44(7):1809-16. Epub 2013/05/11.
- [14] Kolominsky-Rabas PL, Sarti C, Heuschmann PU, Graf C, Siemonsen S, Neundoerfer B, et al. A prospective community-based study of stroke in Germany – the Erlangen Stroke Project (ESPro): incidence and case fatality at 1, 3, and 12 months. *Stroke*. 1998;29(12):2501-6. Epub 1998/12/04.
- [15] Kolominsky-Rabas PL, Wiedmann S, Weingartner M, Liman TG, Endres M, Schwab S, et al. Time trends in incidence of pathological and etiological stroke subtypes during 16 years: the Erlangen Stroke Project. *Neuroepidemiology*. 2015;44(1):24-9. Epub 2015/02/11.
- [16] Lainay C, Benzenine E, Durier J, Daubail B, Giroud M, Quantin C, et al. Hospitalization within the first year after stroke: the Dijon stroke registry. *Stroke*. 2015;46(1):190-6. Epub 2014/11/08.
- [17] ASA/American Stroke Association. Ischemic Strokes (Clots). Available from: http://www.strokeassociation.org/STROKEORG/AboutStroke/TypesofStroke/IschemicClots/Ischemic-Strokes-Clots_UCM_310939_Article.jsp.

- [18] Reith J, Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Seizures in acute stroke: predictors and prognostic significance. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke*. 1997;28(8):1585-9. Epub 1997/08/01.
- [19] Berglund A, Svensson L, Wahlgren N, von Euler M. Face Arm Speech Time Test use in the prehospital setting, better in the ambulance than in the emergency medical communication center. *Cerebrovasc Dis*. 2014;37(3):212-6. Epub 2014/03/01.
- [20] Robinson TG, Reid A, Haunton VJ, Wilson A, Naylor AR. The face arm speech test: does it encourage rapid recognition of important stroke warning symptoms? *Emerg Med J*. 2013;30(6):467-71. Epub 2012/07/06.
- [21] European Stroke Organisation. What Are the Costs of Stroke? [cited 2015]; Available from: <http://www.eso-stroke.org/eso-stroke/stroke-information/faq/epidemiology-of-stroke.html#c39517>.
- [22] World Health Organization. The top 10 causes of death. 2014 [cited 2015]; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>.
- [23] Olesen J, Gustavsson A, Svensson M, Wittchen HU, Jonsson B. The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur J Neurol*. 2012;19(1):155-62. Epub 2011/12/20.
- [24] The European Registers of Stroke Investigators. Incidence of Stroke in Europe at the Beginning of the 21st Century. *Stroke*. 2009;40(5):1557-63.
- [25] Emprechtlinger R, Erdös K, Piso B. Thrombektomie bei ischämischem Schlaganfall. Patientencharakteristika, strukturelle Voraussetzungen und (Differential-)Diagnostik. LBI-HTA Projektbericht Nr.: 95. Wien: 2016.
- [26] Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2013;368(10):914-23. Epub 2013/02/12.
- [27] Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *The New England journal of medicine*. 2013;368(10):893-903. Epub 2013/02/09.
- [28] Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2013;368(10):904-13. Epub 2013/02/08.
- [29] Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(1):11-20.
- [30] Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*. 2015;372(11):1009-18. Epub 2015/02/12.
- [31] Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(24):2296-306.
- [32] Bassler D, Briel M, Montori VM, Lane M, Glasziou P, Zhou Q, et al. Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects: systematic review and meta-regression analysis. *Jama*. 2010;303(12):1180-7. Epub 2010/03/25.
- [33] Saver JL, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, Nogueira RG, et al. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet (London, England)*. 2012;380(9849):1241-9. Epub 2012/08/31.
- [34] Soize S, Kadziolka K, Estrade L, Serre I, Bakchine S, Pierot L. Mechanical thrombectomy in acute stroke: prospective pilot trial of the solitaire FR device while under conscious sedation. *Am J Neuroradiol*. 2013;34(2):360-5. Epub 2012/07/24.
- [35] Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, Jovin TG, Albers GW, Walker GA, et al. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet*. 2012;380(9849):1231-40. Epub 2012/08/31.

- [36] Castro-Afonso LH, Abud TG, Pontes-Neto OM, Monsignore LM, Nakiri GS, Cougo-Pinto PT, et al. Mechanical thrombectomy with solitaire stent retrieval for acute ischemic stroke in a Brazilian population. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(12):1379-86. Epub 2013/01/09.
- [37] Jansen O, Macho JM, Killer-Oberpfalzer M, Liebeskind D, Wahlgren N. Neurothrombectomy for the treatment of acute ischemic stroke: results from the TREVO study. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. 2013;36(3):218-25. Epub 2013/10/19.
- [38] Pereira VM, Gralla J, Davalos A, Bonafe A, Castano C, Chapot R, et al. Prospective, multicenter, single-arm study of mechanical thrombectomy using Solitaire Flow Restoration in acute ischemic stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2013;44(10):2802-7. Epub 2013/08/03.

9 Appendix

9.1 Suchstrategien

Search strategy for Pubmed (Medline), Date of Search 11th August 2015

(((((embolectomy[Title/Abstract]) OR „mechanical thrombus removal“[Title/Abstract]) OR „mechanical embolus removal“[Title/Abstract]) OR „endovascular intervention“[Title/Abstract]) OR „mechanical device“[Title/Abstract]) OR „endovascular recanalisation“[Title/Abstract]) OR „endo-vascular embolectomy“[Title/Abstract]

OR

(((((((((stroke[MeSH]) OR stroke[tiab])) OR „Cerebrovascular accident“[Title/Abstract]) OR „Large vessel occlusion“[tiab]) OR „Large artery occlusion“[tiab])) AND (((((((((((thrombectomy[MeSH terms] OR Thrombectomy[Text Word])) OR („mechanical thrombolysis“[MeSH terms] OR mechanical thrombolysis[Text Word])) OR („endovascular procedures“[MeSH terms] OR endovascular procedures[Text Word])) OR ((angioplasty[MeSH terms] OR angioplasty[Text Word])) OR „endovascular therapy“[Title/Abstract]) OR „revascularization“[Title/Abstract]) OR „stent retriever“[Title/Abstract]) OR „mechanical recanalization“[Title/Abstract]) OR „stent recanalization“[Title/Abstract]) OR „clot retrieval“[Title/Abstract]) OR „retrievable stent“[Title/Abstract]) OR „intra-arterial“[Title/Abstract]))))

AND

((((((((((randomized controlled trial [pt]) OR controlled clinical trial [pt]) OR randomized [tiab]) OR placebo [tiab]) OR drug therapy [sh]) OR randomly [tiab]) OR trial [tiab]) OR groups [tiab])) NOT ((animals [mh] NOT humans [mh])))) AND (((((((embolectomy[Title/Abstract]) OR „mechanical thrombus removal“[Title/Abstract]) OR „mechanical embolus removal“[Title/Abstract]) OR „endo-vascular intervention“[Title/Abstract]) OR „mechanical device“[Title/Abstract]) OR „endovascular recanalisation“[Title/Abstract]) OR „endovascular embolectomy“[Title/Abstract]) AND („2005/01/01“[PDate]: „3000/12/31“[PDate]))

3,766 results

Search strategy for EMBASE, Date of Search 11th August 2015 1

1	'clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomization'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled' NEXT/1 trial* OR rct OR 'randomly allocated' OR 'allocated randomly' OR 'random allocation' OR allocated NEAR/2 random OR single NEXT/1 blind* OR double NEXT/1 blind* OR (treble OR triple) NEAR/1 blind* OR placebo*	1.531.314
2	'thrombectomy'/exp OR 'thrombectomy'	14.046
3	'endovascular therapy':ab,ti	3.550
4	'revascularisation':ab,ti	7.943
5	'stent retriever':ab,ti	193
6	'mechanical recanalization':ab,ti	233
7	'stent recanalization':ab,ti	20
8	'clot retrieval':ab,ti	174
9	'retrievable stent':ab,ti	88
10	'intra-arterial':ab,ti	15.947
11	'mechanical thrombectomy'/exp OR 'mechanical thrombectomy'	2.830
12	'endovascular procedure'/exp OR 'endovascular procedure'	21.669
13	'angioplasty'/exp OR 'angioplasty'	82.897
14	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13	134.822
15	'stroke'/exp OR 'stroke'	343.742
16	'cerebrovascular accident':ab,ti	4.837

17	'large vessel occlusion':ab,ti	403
18	'large artery occlusion':ab,ti	133
19	15 OR 16 OR 17 OR 18	345.003
20	1 AND 14 AND 19 AND [2005-2015]/py	3.140
21	'embolectomy':ab,ti	3.239
22	'endovascular recanalization':ab,ti	373
23	'endovascular embolectomy':ab,ti	28
24	'mechanical thrombus removal':ab,ti	14
25	'mechanical embolus removal':ab,ti	33
26	'endovascular intervention':ab,ti	1.557
27	'mechanical device':ab,ti	742
28	21 OR 22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27	5.901
29	1 AND 28 AND AND [2005-2015]/py	300
30	29 OR 20	3.382

3,382 results**Search strategy for International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)**Date of Search 10th August 2015

Condition: Stroke or cerebrovascular accident

AND

Intervention: thrombectomy OR mechanical OR endovascular OR angioplasty OR revascularization OR stent OR embolectomy 01/01/2005 to present

74 results**Search strategy for MetaRegister of Controlled Trials (mRCT)**Date of Search 10th August 2015

Not available. Directed to ICTRP and UKCTG (this latter one pools data from ICTRP and clinical-trials.gov and therefore not searched).

Search strategy for Stroke Trials RegistryDate of Search 10th August 2015

Search terms: thrombectomy OR mechanical OR endovascular OR angioplasty OR revascularization OR stent

Limited to randomized trials

Thrombectomy – 17

Mechanical Thrombolysis – 2

Mechanical – 0

Endovascular – 40

Angioplasty – 14

Revascularization – 24

Stent – 93

Embolectomy – 0

Mechanical thrombus removal – 0

Mechanical embolus removal – 0

Search strategy for Cochrane register of controlled trials

Date of search: 11th August 2015

' („stroke" OR „cerebrovascular accident") AND („thrombectomy" OR „endovascular" OR „stent" OR „mechanical" OR „angioplasty" OR „revascularization" OR „embolectomy") in Record Title in Trials' 2005 to present.

170 results

Search strategy for ClinicalTrials.gov

Date of search: 11th August 2015

(„stroke" OR „cerebrovascular accident") AND („thrombectomy" OR „endovascular") | Adult, Sen-ior | received on or after 01/01/2005

130 results

9.2 HTA Core Model Assessment Elements

Element ID	Research question
A0002	What is the disease or health condition in the scope of this assessment?
A0003	What are the known risk factors for the disease or health condition?
A0004	What is the natural course of the disease or health condition?
A0005	What are the symptoms and the burden of disease or health condition for the patient?
A0006	What are the consequences of the disease or health condition for the society?
A0007	What is the target population of this assessment?
A0011	How much are the technologies utilised?
A0020	For which indications has the technology received marketing authorisation or CE marking?
A0021	What is the reimbursement status of the technology/comparator?
A0023	How many people belong to the target population?
A0025	How is the disease or health condition currently managed according to published guidelines and in practice?
B0001	What is the technology and the comparator(s)?
B0002	What is the claimed benefit of the technology in relation to the comparators?
B0003	What is the phase of development and implementation of the technology and the comparator(s)?
B0004	Who administers the technology and the comparators and in what context and level of care are they provided?
B0008	What kind of special premises are needed to use the technology and the comparator(s)?
B0009	What supplies are needed for the technology and the comparator (s)?
B0010	What kind of data and/or registry is needed to monitor the use of mechanical thrombectomy devices?
D0001	What is the expected beneficial effect of mechanical thrombectomy on mortality?
D0003	What is the effect of the technologies on the mortality due to causes other than the target disease?
D0005	How does the technology affect symptoms and findings (severity, frequency) of the disease or health condition?
D0006	How does the technology affect progression (or recurrence) of the disease or health condition?
D0011	What is the effect of the technology on patients' body functions?
D0012	What is the effect of the technology on generic health-related quality of life?
D0013	What is the effect of the technology on disease-specific quality of life?
D0016	How does the use of technology affect activities of daily living?
D0017	Was the use of the technology worthwhile?
C0008	How safe is the technology in comparison to the comparator(s)?