

IQWiG-Berichte – Nr. 243

Stents zur Behandlung intrakranieller arterieller Stenosen

Rapid Report

Auftrag: N14-01
Version: 1.0
Stand: 10.09.2014

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Stents zur Behandlung intrakranieller arterieller Stenosen

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

28.02.2014

Interne Auftragsnummer:

N14-01

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externe Sachverständige

- Wiebke Kurre

Das IQWiG dankt der externen Sachverständigen für ihre Mitarbeit am Projekt.

Mitarbeiter des IQWiG¹

- Sandra Molnar
- Tatjana Hermanns
- Anette Minarzyk
- Stefan Sauerland
- Wiebke Sieben

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	ix
Kurzfassung	x
1 Hintergrund	1
2 Ziel der Untersuchung	3
3 Projektbearbeitung	4
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	4
4 Methoden	5
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	5
4.1.1 Population.....	5
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	5
4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte	5
4.1.4 Studientypen	5
4.1.5 Studiendauer	6
4.1.6 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss	6
4.1.7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	6
4.2 Informationsbeschaffung	7
4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche	7
4.2.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien.....	7
4.2.2.1 Systematische Übersichten	7
4.2.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister	7
4.2.2.3 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden	8
4.2.2.4 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen.....	8
4.2.2.5 Unterlagen von Herstellerfirmen	8
4.2.2.6 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen	8
4.2.3 Selektion relevanter Studien.....	8
4.3 Informationsbewertung	9
4.4 Informationssynthese und -analyse	10
4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	10
4.4.2 Meta-Analysen	11

4.4.3	Sensitivitätsanalysen	11
4.4.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	12
4.5	Änderungen der Methodik.....	12
5	Ergebnisse.....	13
5.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	13
5.1.1	Bibliografische Literaturrecherche.....	13
5.1.2	Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien.....	14
5.1.2.1	Systematische Übersichten	14
5.1.2.2	Öffentlich zugängliche Studienregister	15
5.1.2.3	Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden	16
5.1.2.4	Durch den G-BA übermittelte Unterlagen.....	16
5.1.2.5	Unterlagen von Herstellerfirmen	17
5.1.2.6	Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen	17
5.1.3	Resultierender Studienpool	17
5.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	18
5.2.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene	34
5.3	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten.....	36
5.3.1	Gesamtmortalität und zerebrovaskuläre Mortalität.....	37
5.3.1.1	Verzerrungspotenzial zu den Endpunkten Gesamtmortalität und zerebrovaskuläre Mortalität.....	37
5.3.1.2	Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtmortalität und zerebrovaskuläre Mortalität	38
5.3.2	Zerebrovaskuläre Morbidität.....	40
5.3.2.1	Verzerrungspotenzial zu den Endpunkten Schlaganfall (inklusive TIA), schwerer Schlaganfall und zum Endpunkt erneute Revaskularisation,	40
5.3.2.2	Ergebnisse zu den Endpunkten Schlaganfall (inklusive TIA), schwerer Schlaganfall und erneute Revaskularisation.....	42
5.3.3	Hospitalisierungen.....	46
5.3.4	Unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie.....	46
5.3.4.1	Verzerrungspotenzial zu den Endpunkten: nicht in Schlaganfall resultierende Blutungsereignisse und Myokardinfarkte	46
5.3.4.2	Ergebnisse zu den Endpunkten: nicht in Schlaganfall resultierende Blutungsereignisse, Myokardinfarkt.....	47
5.3.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	48
5.3.6	Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit.....	48
5.3.6.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur modifizierten Rankin-Skala.....	49
5.3.6.2	Ergebnisse zur modifizierten Rankin-Skala	49

5.3.7	Körperliche Belastbarkeit, Bewältigung von Alltagsaktivitäten, Arbeitsfähigkeit	50
5.3.8	Ergänzend dargestellter Endpunkt Strahlenbelastung	50
5.3.9	Sensitivitätsanalysen	50
5.3.10	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	50
5.3.11	Zusammenfassung der Beleglage	51
6	Diskussion.....	56
6.1	Ergebnisse der eingeschlossenen Studien	56
6.2	Spezifische Risiken beim Einsetzen intrakranieller Stents	57
6.3	Bedeutung der Ergebnisse aus SAMMPRIS	57
6.4	Weitere Therapiemaßnahmen im Rahmen der Behandlung mit intrakraniellen Stents	58
6.5	Übertragbarkeit der Ergebnisse	59
6.6	Erst- und Zweitlinientherapie.....	60
6.7	Abgrenzung zu anderen Krankheitsbildern.....	60
6.8	Andere Einflussfaktoren auf das Behandlungsergebnis.....	60
6.9	Vergleich mit anderen Übersichtsarbeiten und Leitlinien.....	61
7	Fazit.....	63
8	Liste der eingeschlossenen Studien	64
9	Literatur	65
	Anhang A – Suchstrategien	74
	Anhang B – Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen	78
	Anhang C – Liste der gesichteten systematischen Übersichten	83
	Anhang D – Liste der in den Stellungnahmen an den G-BA genannten Referenzen	84
	Anhang E – Autorenanfragen	85
	Anhang F – Ergebnisse zum Endpunkt Schlaganfall ipsilateral oder im Stromgebiet (inklusive TIA), schwerer Schlaganfall im Stromgebiet.....	87
	Anhang G – Ergebnisse des kombinierten Endpunkts	88
	Anhang H – Ergebnisse für Strahlenbelastung	90
	Anhang I – Messinstrumente	91
	Anhang J – Übersicht Risikofaktoren der Studienpopulation bei Studienbeginn.....	92
	Anhang K – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen.....	94

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss.....	6
Tabelle 2: In Studienregistern identifizierte relevante Studien.....	15
Tabelle 3: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz	16
Tabelle 4: Studienpool der Nutzenbewertung.....	18
Tabelle 5: Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	21
Tabelle 6: Charakteristika der Interventionen.....	24
Tabelle 7: Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in den Studien.....	28
Tabelle 8: Charakteristika der Studienpopulationen	30
Tabelle 9: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene	35
Tabelle 10: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte, Datenverfügbarkeit	36
Tabelle 11: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Gesamtmortalität und zerebrovaskuläre Mortalität.....	37
Tabelle 12: Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtmortalität und zerebrovaskuläre Mortalität.....	39
Tabelle 13: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Schlaganfall (inklusive TIA) und schwerer Schlaganfall	41
Tabelle 14: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: erneute Revaskularisation	42
Tabelle 15: Ergebnisse zum Endpunkt Schlaganfall (inklusive TIA), schwerer Schlaganfall und erneute Revaskularisation	44
Tabelle 16: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: nicht in Schlaganfall resultierende Blutungsereignisse.....	46
Tabelle 17: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Myokardinfarkt.....	47
Tabelle 18: Ergebnisse zu den Endpunkten: nicht in Schlaganfall resultierende Blutungsereignisse und Myokardinfarkt	48
Tabelle 19: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: modifizierte Rankin-Skala	49
Tabelle 20: Ergebnisse zum Endpunkt: modifizierte Rankin-Skala	50
Tabelle 21: Landkarte der Effekte in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.....	54
Tabelle 22: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.....	55
Tabelle 23: Übersicht zu Autorenanfragen	85
Tabelle 24: Ergebnisse zum Endpunkt Schlaganfall im Stromgebiet (inklusive TIA), schwerer Schlaganfall im Stromgebiet.....	87
Tabelle 25: Ergebnisse zum kombinierten Endpunkt	88
Tabelle 26: Ergebnisse zum Endpunkt Strahlenbelastung	90
Tabelle 27: Ergebnisparameter und Messinstrumente, die in den ausgewerteten Studien verwendet und für den vorliegenden Bericht berücksichtigt wurden	91

Tabelle 28 Risikofaktoren der Studienpopulation bei Studienbeginn..... 92

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings	14
Abbildung 2: Übersicht über die relevanten Studien aus den verschiedenen Quellen der Informationsbeschaffung und daraus resultierender Studienpool (Studien können in mehreren Quellen identifiziert worden sein).....	18

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
A.	Arteria (Arterie)
ACT	activated clotting time (aktivierte Gerinnungszeit)
ASS	Acetylsalicylsäure
ASNR	American Society of Neuroradiology
BES	ballonexpandierendes System
BI	Barthel-Index
CT	Computertomografie
DSA	digitale Subtraktionsangiografie
DSMB	data and safety monitoring board
ESO	European Stroke Organisation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HDL	high-density lipoprotein (Lipoprotein hoher Dichte)
ITT	intention to treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KHK	koronare Herzkrankheit
LDL	low-density lipoprotein (Lipoprotein niederer Dichte)
N	Anzahl ausgewerteter Patienten
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
NIH	National Institute of Health
NINDS	National Institute of Neurological Disorders and Stroke
PTA	perkutane transluminale Angioplastie
PTAS	perkutane transluminale Angioplastie mit Stenteinlage
MRA	Magnetresonanztomografie
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SAMMPRIS	Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis
SES	selbstexpandierendes System
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TIA	transitorische ischämische Attacke
WASID	Warfarin Aspirin Symptomatic Intracranial Disease
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 28.02.2014 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung von Stents zur Behandlung von intrakraniellen arteriellen Stenosen beauftragt.

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung einer Implantation von Stents in intrakranielle Gefäße bei Patienten, die an symptomatischen intrakraniellen arteriellen Stenosen leiden. Die Untersuchung verwendet als Vergleich jegliche andere Behandlungsoption und betrachtet patientenrelevante Endpunkte.

Methoden

Zur Bearbeitung der oben genannten Fragestellung wurden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) eingeschlossen, die Stents bei intrakraniellen Stenosen im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte untersuchten.

Hierzu wurde eine systematische Literaturrecherche in den folgenden Datenbanken durchgeführt: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials). Außerdem erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach relevanten Primärstudien sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments). Die Suche fand am 14.04.2014 statt.

Darüber hinaus wurden systematische Übersichten und öffentlich zugängliche Studienregister durchsucht sowie öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen und vom G-BA übermittelte Unterlagen gesichtet.

Zudem wurden die Websites der Hersteller Obex, Stryker, BostonScientific und Biotronik bezüglich relevanter Studien durchsucht und Autoren von Publikationen relevanter Studien zur Klärung wesentlicher Fragen angeschrieben.

Die Selektion relevanter Studien wurde für das Ergebnis aus der bibliografischen Literaturrecherche, öffentlich zugänglichen Studienregistern und durch den G-BA übermittelten Unterlagen und potenziell relevanter Studien aus systematischen Übersichten von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Die Selektion relevanter Studien aus den übrigen Suchquellen wurde von einem Reviewer durchgeführt und durch einen zweiten überprüft.

Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der Ergebnis-sicherheit wurde das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene bewertet und

jeweils in niedrig oder hoch eingestuft. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Endpunkten geordnet beschrieben.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 4 randomisierte kontrollierte Studien identifiziert, die Patienten mit symptomatischen intrakraniellen Stenosen einschlossen. In 3 Studien (SAMMPRIS, Miao 2012 und Gao 2013) wurden Ballonangioplastie mit Stenteinlage (PTAS) und medikamentöse Behandlung mit medikamentöser Behandlung verglichen. In der 4. Studie (Qureshi 2013) wurde PTAS und medikamentöse Behandlung mit Ballonangioplastie ohne Stenteinlage (PTA) und medikamentöser Behandlung verglichen. Alle Studien wiesen sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial auf.

Die medikamentöse Behandlung bestand in allen Studien aus dualer Plättchenhemmung (Clopidogrel und ASS). Diese duale Plättchenhemmung ist in Deutschland für die Indikation Schlaganfall nicht zugelassen. Daten für eine zulassungskonforme medikamentöse Behandlung liegen nicht vor.

PTAS und medikamentöse Behandlung versus medikamentöse Behandlung

Für die Endpunkte Gesamtmortalität und zerebrovaskuläre Mortalität lagen allein aus der SAMMPRIS-Studie Daten vor. Insgesamt starben von 224 Patienten in der PTAS-Gruppe und von 227 Patienten in der medikamentös behandelten Gruppe jeweils 13 Patienten (6 %). Von diesen verstarben in der PTAS-Gruppe 6 (2,7 %) und in der Vergleichsgruppe 2 Patienten (0,9 %) an ihrer zerebrovaskulären Erkrankung. Zusammenfassend zeigte sich für die Endpunkte Gesamtmortalität und zerebrovaskuläre Mortalität kein Anhaltspunkt für einen Nutzen für die Behandlungsgruppe, die eine PTAS erhalten hat und medikamentös behandelt wurde.

Für den Endpunkt Schlaganfall waren allein die Daten aus der SAMMPRIS-Studie verwendbar, weil Miao 2012 und Gao 2013 Schlaganfälle lediglich im Stromgebiet der behandelten Arterie oder in der betroffenen Hirnhälfte erfassten und die Gesamtrate der Schlaganfälle nicht dargestellt wurde.

Für den Bericht wurde zwischen der Rate von Schlaganfällen im gesamten Beobachtungszeitraum (im Median 32,4 Monaten) und den periprozedural (innerhalb von 30 Tagen nach Intervention) aufgetretenen Schlaganfällen unterschieden.

In der SAMMPRIS-Studie traten im gesamten Beobachtungszeitraum bei 59 Patienten (26,3 %) in der PTAS-Gruppe und bei 42 Patienten (18,5 %) in der ausschließlich medikamentös behandelten Gruppe Schlaganfälle auf. Der Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,048$, Odds Ratio = 1,58; 95 %-Konfidenzintervall [1,01; 2,46]), daher lässt sich ein Anhaltspunkt für einen Schaden zuungunsten der PTAS-Gruppe ableiten.

Unterscheidet man die Schlaganfälle nach ihrer Form, ergab sich für die Gesamtrate an ischämischen Schlaganfällen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (PTAS-Gruppe 21,4 %, ausschließlich medikamentös behandelte Gruppe: 18,1 % $p = 0,425$, Odds Ratio 1,24; [95 %-KI: 0,78; 1,97]). Die Gesamtrate der hämorrhagischen Schlaganfälle unterscheidet sich zwischen den Gruppen statistisch signifikant ($p = 0,003$, Odds Ratio 11,67; Konfidenzintervall [1,49; 91,18]). In der PTAS-Gruppe traten insgesamt 11 Schlaganfälle (4,9 %) auf. In der Gruppe, die ausschließlich medikamentös behandelt wurde, trat insgesamt 1 hämorrhagischer Schlaganfall auf (0,4 %). Auf Grund der Größe des Effekts kann hieraus ein Hinweis auf einen Effekt zuungunsten der PTAS-Gruppe abgeleitet werden. Hinsichtlich des Endpunkts schwerer Schlaganfälle ergab sich in der SAMMPRIS-Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (PTAS-Gruppe 6,7 %; ausschließlich medikamentös behandelte Gruppe: 7,0 % $p = 0,912$).

In der SAMMPRIS-Studie traten periprozedural bei 23 Patienten (10,3 %) in der PTAS-Gruppe und bei 12 Patienten (5,3 %) in der rein medikamentös behandelten Gruppe ischämische Schlaganfälle auf. Der Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,049$, Odds Ratio = 2,05; 95 %-Konfidenzintervall [0,99; 4,23] zuungunsten der PTAS-Gruppe. Daher lässt sich ein Anhaltspunkt für einen Effekt zuungunsten der Gruppe ableiten, die eine PTAS und medikamentöse Therapie erhalten hat. Des Weiteren traten in der SAMMPRIS-Studie periprozedural hämorrhagische Schlaganfälle bei 10 Patienten (4,5 %) in der Gruppe, die eine PTAS und eine medikamentöse Therapie erhalten hat, auf. In der medikamentös behandelten Vergleichsgruppe traten keine hämorrhagischen Schlaganfälle auf ($p = 0,001$, Odds Ratio = 22,27; Konfidenzintervall [1,30; 382,42]). Auf Grund der Größe des Effekts kann hieraus ein Hinweis für einen Effekt zuungunsten der Gruppe festgestellt werden, die eine PTAS und medikamentöse Behandlung erhalten hat.

Bezüglich des Endpunkts erneute Revaskularisation im Zielgefäß oder anderen Gefäßen wurde in der Studie Miao 2012 1 Ereignis berichtet in der Gruppe, die medikamentös behandelt wurde und eine PTAS erhalten hat. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant, daher lässt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen für die Behandlungsgruppe feststellen, die medikamentös behandelt wurde und eine PTAS erhalten hat.

Zu den unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie wurden in der SAMMPRIS-Studie relevante Daten berichtet. In der PTAS-Gruppe wurden mehr Blutungsereignisse beobachtet, die nicht in einem Schlaganfall resultierten (16 Patienten [7 %] versus 9 Patienten [4 %]); dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (Odds Ratio = 1,86; 95 %-Konfidenzintervall [0,81; 4,31]). Myokardinfarkte traten in der PTAS-Gruppe bei 5 Patienten (2 %) und in der ausschließlich medikamentös behandelten Gruppe bei 9 Patienten (4 %) auf. Dieser numerische Unterschied zuungunsten der medikamentös behandelten Gruppe war jedoch nicht statistisch signifikant (Odds Ratio = 0,55; 95 %-Konfidenzintervall [0,18; 1,68]). Zusammenfassend zeigte sich für die Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen Schaden für die Behandlungsgruppe, die medikamentös behandelt wurde und eine PTAS erhalten hat.

Zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere Hospitalisierungen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, körperliche Belastbarkeit und Bewältigung der Alltagsaktivitäten oder Arbeitsfähigkeit, wurden keine Daten berichtet.

PTAS und medikamentöse Behandlung versus PTA und medikamentöse Behandlung

Für den Vergleich PTAS und medikamentöse Behandlung versus PTA und medikamentöse Behandlung konnten nur aus Qureshi 2013 Daten extrahiert werden. Aufgrund der geringen Fallzahl (n = 18) und Ereigniszahlen wurde bei allen Endpunkten auf eine eigene Berechnung des Effektschätzers und des Konfidenzintervalls verzichtet.

Hinsichtlich der Endpunkte Gesamtmortalität und zerebrovaskuläre Mortalität sowie Schlaganfälle wurde in Qureshi 2013 1 Ereignis (11,1 %) in der PTA-Gruppe berichtet. Hinsichtlich des Endpunkts erneute Revaskularisation im Zielgefäß und anderen Gefäßen trat 1 Ereignis in der PTAS-Gruppe auf.

Beim Endpunkt Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit lagen Daten bei Qureshi 2013 für die modifizierte Rankin-Skala vor. Die Skalenwerte beider Behandlungsgruppen waren vergleichbar.

Daher konnte für keinen dieser Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der beiden Behandlungsmöglichkeiten abgeleitet werden.

Zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere Hospitalisierungen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, körperliche Belastbarkeit und Bewältigung der Alltagsaktivitäten oder Arbeitsfähigkeit, wurden keine Daten berichtet.

Fazit

Beim Vergleich PTAS mit medikamentöser Behandlung versus medikamentöse Behandlung zeigte sich für den Endpunkt Schlaganfall ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden in der PTAS-Gruppe. Dieser Schaden war insbesondere auf die deutliche Erhöhung der periprozeduralen Schlaganfälle zurückzuführen. Für alle anderen betrachteten patientenrelevanten Endpunkte ließ sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der PTAS mit medikamentöser Behandlung im Vergleich zur medikamentösen Behandlung feststellen.

Die vorliegenden Studien wurden mit einer dualen Plättchenhemmung bestehend aus ASS und Clopidogrel (medikamentöse Behandlung) durchgeführt. Diese Kombination ist in Deutschland nicht für die Sekundärprophylaxe des Schlaganfalls zugelassen. Studiendaten mit der in Deutschland zugelassenen Arzneimitteltherapie liegen nicht vor.

Schlagwörter: Stents, Intrakranielle Arteriosklerose, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

Keywords: Stents, Intracranial Arteriosclerosis, Benefit Assessment, Systematic Review

1 Hintergrund

Die zerebrovaskuläre Erkrankung tritt meist als Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA) in Erscheinung. Der Schlaganfall, auch als Insult bezeichnet, wird laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert als ein plötzlich auftretendes fokales neurologisches Defizit, das länger als 24 Stunden anhält oder zum Tode führt und ohne Hinweis auf nicht vaskuläre Ursachen auftritt [1,2]. Bei etwa drei Viertel aller Schlaganfälle handelt es sich um ischämische Schlaganfälle, bei den übrigen um hämorrhagische Schlaganfälle [3]. Wenn die Symptomatik durch kurzzeitige Episoden gekennzeichnet ist, die auch mit fokalen neurologischen Defiziten einhergeht, jedoch nicht mit einem permanenten zerebralen Schlaganfall assoziiert ist, wird dies als TIA bezeichnet [4]. Die Ursachen hierfür sind vielfältig [5] und lassen sich in 4 Gruppen einteilen [6]: makrovaskuläre Arteriosklerose, mikrovaskuläre Erkrankungen, Kardioembolie und andere Ursachen.

Schlaganfälle äußern sich unterschiedlich, u. a. durch Lähmungserscheinungen, Gefühllosigkeit an unterschiedlichen Regionen, Einschränkungen beim Sprechen, Hören und Sehen und heftigen Kopfschmerz [7]. Weltweit ist ein Schlaganfall noch immer eine der häufigsten Todesursachen [8]. Im Jahr 2012 zählte der Schlaganfall in Deutschland zu den 10 häufigsten Diagnosen im Krankenhaus [7]. Die jährliche Inzidenz betrug in einer deutschen Registerstudie 174 pro 100 000 Einwohner, wobei die Inzidenz mit zunehmendem Alter stark anstieg [9]. Eine TIA ist ein bedeutender Prädiktor für einen Schlaganfall [10]. Das Risiko, innerhalb der ersten Woche nach erstmaliger TIA einen Schlaganfall zu erleiden, beträgt etwa 30 % [9]. Ein letaler Ausgang des Schlaganfalls zeigte sich zu 19 % in 28 Tagen und zu 37 % in 1 Jahr [9].

Intrakranielle arterielle Stenosen sind für etwa 10 % der ischämischen Schlaganfälle bei Menschen kaukasischer Abstammung verantwortlich [11,12]; in der asiatischen Welt liegt dieser Anteil mit etwa 40 % deutlich höher [13,14].

Zur Bestimmung des Ausmaßes und der Lokalisation von intrakraniellen Stenosen gilt die digitale Subtraktionsangiografie (DSA) als Goldstandard. Darüber hinaus sind zusätzlich die transkranielle Dopplersonografie, Magnetresonanztomografie (MRA) oder eine Computertomografie (CT) zur Identifikation der intrakraniellen Stenose verfügbar [15]. Anatomisch verteilen sich intrakranielle arterielle Stenosen zu etwa jeweils einem Viertel auf Arteria (A.) vertebralis, A. basilaris, A. cerebri media und A. carotis interna [16]. In vielen Fällen wird eine intrakranielle Gefäßstenose erst dadurch auffällig, dass ein Schlaganfall oder eine TIA eintreten.

Nach der Akuttherapie eines Schlaganfalls oder einer TIA besteht die langfristige konservative Therapie intrakranieller arterieller Stenosen im Kern darin, vaskuläre Risikofaktoren im Rahmen der Sekundärprophylaxe zu reduzieren. Darüber hinaus werden gerinnungshemmende Medikamente gegeben, um das Schlaganfallrisiko zu reduzieren. Empfohlen wird als Erstlinientherapie des ischämischen Schlaganfalls eine antithrombotische Therapie mit

ASS [17-19]. Als mögliche Alternativen wurde auch die Kombinationstherapie mit ASS + Dipyridamol sowie die Monotherapie mit Clopidogrel ausführlich untersucht [20,21]. Die antithrombotische Sekundärprophylaxe ist unabhängig davon, welches der beiden zerebrovaskulären Ereignisse vorangegangen ist [17]. In Studien zeigte sich, dass trotz antithrombotischer Behandlung das 1-Jahres-Risiko eines Schlaganfalls des betroffenen Hirnareals bei einer 70 %- bis 79 %igen Stenose bei 17 % [22] und das 2-Jahres-Risiko bei 50- bis 99 %igen Stenosen bei 12 bis 14 % [23] liegt.

Aufgrund des hohen Risikos der Rekurrenz von Schlaganfällen wurden in der interventionellen Therapie intrakranieller arterieller Stenosen nach der Akutphase verschiedene Methoden der perkutanen Angioplastie in der Regel als Zweitlinientherapie untersucht [16,24]. Nachdem sich zeigte, dass eine perkutane transluminale Angioplastie ohne Stenteinlage (PTA) in vielen Fällen zu einer erneuten Stenose führte und Reststenosen bestehen blieben [25-27], wurde die Angioplastie mit Einlage eines Stents (PTAS) propagiert [28-32]. Als Stents wurden initial Koronarstents verwendet [33], auch wenn diese nicht für den Einsatz in intrakraniellen Gefäßen zugelassen sind [34,35].

Zurzeit stehen für die Behandlung intrakranieller intraarterieller Stenosen 2 verschiedene Stent-Systeme zur Verfügung, ballonexpandierende Systeme (BES) und selbstexpandierende Systeme (SES). Meist wird über einen transfemorale arteriellen Zugang mit einem Katheter das Zielgefäß erreicht. Bei Verwendung des BES wird der auf einem Ballon montierte Stent in die Stenose eingeführt und durch Aufpumpen des Ballons aufgeweitet und freigesetzt [36]. Man spricht dabei von einem einstufigen System. Im Unterschied hierzu wird beim SES von einem 2-stufigen System gesprochen. Beim SES wird die Stenose im ersten Schritt durch einen Ballonkatheter dilatiert und im zweiten Schritt der Stent eingesetzt, der sich nach Platzierung selbst expandiert. Auch wenn mit der SES-Technik stark gekrümmte Gefäßabschnitte möglicherweise besser erreicht und passiert werden können, lassen die vorhandenen Studien bislang offensichtlich keinen Vorteil, beispielsweise für Gefäßverletzungen, für eines der beiden Stent-Systeme erkennen [37-39]. Für die Behandlung intrakranieller Stenosen sind sowohl BES (mit beispielsweise dem Pharos-Vitesse-Stent) als auch SES (insbesondere mit dem Wingspan-Stent) seit einigen Jahren in Europa und zum Teil auch in den USA zugelassen. Aufgrund der schlechten Prognose von Patienten mit symptomatischen intrakraniellen Stenosen gewann die Behandlung mit Stents weiter an Bedeutung, obwohl die Evidenzlage unzureichend war [40].

2 Ziel der Untersuchung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung einer Implantation von Stents in intrakranielle Gefäße bei Patienten, die an symptomatischen intrakraniellen arteriellen Stenosen leiden. Die Untersuchung verwendet als Vergleich jegliche andere Behandlungsoption und betrachtet patientenrelevante Endpunkte.

3 Projektbearbeitung

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit dem Schreiben vom 28.02.2014 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung von Stents zur Behandlung intrakranieller arterieller Stenosen beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts wurde eine externe Sachverständige eingebunden. Dieser Rapid Report wurde innerhalb des IQWiG erstellt. Nach Fertigstellung wird der Rapid Report dem G-BA übermittelt und 4 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

Nachfolgend sind die Kriterien genannt, die Voraussetzung für den Einschluss einer Studie in den Rapid Report waren.

4.1.1 Population

Patienten, bei denen aufgrund einer symptomatischen intrakraniellen arteriellen Stenose eine Stent-Implantation indiziert war.

4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention stellt die Implantation eines Stents in eine intrakranielle Arterie dar. Bezüglich der Vergleichsinterventionen waren keine Einschränkungen gegeben.

4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte verwendet:

- Gesamtmortalität
- zerebrovaskuläre Mortalität
- zerebrovaskuläre Morbidität
 - Schlaganfall
 - TIA
 - physische und psychische Beeinträchtigung durch Wiederauftreten zerebral-vaskulär bedingter Morbidität
- Hospitalisierungen
- unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit
- körperliche Belastbarkeit (als subjektiver Endpunkt berichtet), Bewältigung von Alltagsaktivitäten, Arbeitsfähigkeit

Subjektive Endpunkte (zum Beispiel gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validierten Messinstrumenten (zum Beispiel Skalen) erfasst worden sind.

4.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnis-

unsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle unter 4.1.2 genannten Interventionen und alle unter 4.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Rapid Report flossen daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung ein.

4.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

4.1.6 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Die folgende Tabelle zeigt die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Bewertung.

Tabelle 1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Patienten mit einer Indikation zur Stent-Implantation aufgrund symptomatischer intrakranieller arterieller Stenose (siehe auch Abschnitt 4.1.1)
E2	intrakranielle Implantation eines Stents (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E3	keine Einschränkungen bezüglich der Vergleichstherapien (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
E5	randomisierte kontrollierte Studien
E6	Vollpublikation verfügbar ^a
E7	keine Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des CONSORT-Statements [41] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht. CONSORT: Consolidated Standards Of Reporting Trials</p>	

4.1.7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für das Einschlusskriterium E1 (Population) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patienten dieses Kriterium erfüllt ist. Liegen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium E1 bei weniger als 80 % erfüllt ist, werden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorliegen.

Ebenfalls eingeschlossen werden Studien, die zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E2 erfüllen (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und zu mindestens

80 % das Einschlusskriterium E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie).

4.2 Informationsbeschaffung

4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche nach relevanten Studien wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

- Suche nach Primärstudien in den bibliografischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)
- Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die Suche fand am 14.04.2014 statt.

4.2.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien

Mit dem Ziel, weitere veröffentlichte und unveröffentlichte Studien zu ermitteln, wurden weitere Quellen berücksichtigt. Die Rechercheergebnisse wurden anschließend auf weitere relevante Studien und Studienunterlagen untersucht (siehe Abschnitt 4.2.3 „Selektion relevanter Studien“).

4.2.2.1 Systematische Übersichten

Relevante systematische Übersichten wurden hinsichtlich weiterer relevanter Publikationen bzw. Studien gesichtet.

4.2.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

Die folgenden öffentlich zugänglichen Studienregister wurden durchsucht:

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov [online]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal [online]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch>
- Internet Stroke Center Clinical Trials Registry [online]. URL: <http://www.strokecenter.org/trials/>

Die letzte Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern fand am 18.06.2014 statt.

4.2.2.3 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden

Zusätzlich wurde nach öffentlich zugänglichen Dokumenten von Zulassungsbehörden gesucht.

- European Medicines Agency. Website. URL: <http://www.ema.europa.eu>
- Food and Drug Administration. Website. URL: <http://www.fda.gov>
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Website. URL: <http://www.bfarm.de>

Die Suche in öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen fand am 10.03.2014 statt.

4.2.2.4 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen

Die vom G-BA mit Auftragserteilung an das IQWiG weitergeleiteten Referenzen wurden hinsichtlich weiterer relevanter Publikationen bzw. Studien gesichtet.

4.2.2.5 Unterlagen von Herstellerfirmen

Die Websites der Hersteller Obex, Stryker, BostonScientific und Biotronik wurden hinsichtlich relevanter Studien durchsucht.

4.2.2.6 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen

Es wurden Anfragen an die Autoren der Publikationen gestellt, falls Informationen, die einen relevanten Einfluss auf die Bewertung erwarten ließen, den vorliegenden Studiendokumenten nicht oder nur ungenau zu entnehmen waren und keine Sponsoren, i. d. R. die Hersteller einer der geprüften Therapieoptionen, zu einer Studie identifizierbar waren.

4.2.3 Selektion relevanter Studien

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten Zitate wurden in einem ersten Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.1.6, Tabelle 1) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Publikationen wurden in einem zweiten Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgten durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

Selektion relevanter Studien aus weiteren Suchquellen

Informationen aus den folgenden Quellen wurden von 2 Reviewern unabhängig voneinander auf ihre Relevanz bewertet:

- durch den G-BA übermittelte Unterlagen

- öffentlich zugängliche Studienregister

Informationen aus den folgenden Quellen wurden von einem Reviewer auf Studien gesichtet, der diese dann auf ihre Relevanz bewertete; ein zweiter Reviewer überprüfte den gesamten Prozess inklusive der Bewertungen:

- Unterlagen von Herstellerfirmen
- öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden

Die identifizierten relevanten systematischen Übersichten wurden nach weiteren potenziell relevanten Studien durchsucht, deren Relevanz von 2 Reviewern unabhängig voneinander geprüft wurde. Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftraten, wurden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

4.3 Informationsbewertung

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien hing stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse wurden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft.

Datenextraktion

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen wurden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert.

Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu wurden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Person
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Das Verzerrungspotenzial wurde als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt waren. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts wurde zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter (A) aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet. Ansonsten fanden die unter (B) genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führte nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung diente vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusste die Sicherheit der Aussage.

4.4 Informationssynthese und -analyse

Die Informationen wurden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen. Wenn möglich, war geplant, über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unten beschriebenen Werkzeuge einzusetzen. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgte darüber hinaus in jedem Fall.

4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten wurden im Bericht vergleichend beschrieben.

Es war geplant, in bestimmten Fällen einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht darzustellen bzw. nicht in die Nutzenbewertung einzubeziehen. Dies sollte so durchgeführt werden, wenn viele Patienten nicht in der Auswertung enthalten waren. Ergebnisse sollten nicht in die Nutzenbewertung einfließen, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten basierten, das heißt, wenn der Anteil der Patienten ohne jegliche Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) größer als 30 % war. In der Literatur werden zum Teil bereits Nichtberücksichtigungsanteile größer als 20 % als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [42].

Es sollten Ausnahmen von dieser Regel zum Beispiel dann gemacht werden, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [43].

Die Ergebnisse wären auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen worden, wenn der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war.

Wurde aus den Ergebnissen weder ein Anhaltspunkt noch ein Hinweis noch ein Beleg abgeleitet, erfolgte die Aussage, dass sich kein Anhaltspunkt ergab.

4.4.2 Meta-Analysen

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar gewesen wären, war geplant, die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammenzufassen. Für die statistische Auswertung wurden primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet. Die Meta-Analysen sollten in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten erfolgen [44]. In begründeten Ausnahmefällen sollten Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorlagen, wurden diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt.

Für kontinuierliche Variablen wurde die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen sollten Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratio durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen sollten auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Es war geplant, bei kategorialen Variablen ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten zu verwenden [45].

Es war geplant, die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien mittels Forest Plots zusammenfassend darzustellen. Anschließend sollte die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität erfolgen [46]. Bei nicht bedeutsamer Heterogenität der Studienergebnisse ($p \geq 0,2$ für Heterogenitätstest) war geplant, den gemeinsamen (gepoolten) Effekt inklusive Konfidenzintervall darzustellen. Bei bedeutsamer Heterogenität sollten die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem sollte untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.4.3) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.4.4).

4.4.3 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse waren Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Die methodischen Faktoren sollten sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen bilden, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ sollte für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen hätte die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen können. Ein als nicht robust eingestufte Effekt hätte zum Beispiel dazu führen können, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen Nutzen attestiert worden wäre.

4.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollten hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies hätten direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein können. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.4.3 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen wäre hier das Ziel gewesen, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte sollte die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung sein. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren sollten die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen werden. Außerdem sollten eigene Analysen in Form von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren erfolgen. Es war vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht
- Alter
- Indikation zur Stent-Implantation (Ausmaß der Stenose, als Erst- oder Zweitlinientherapie etc.)
- Art der Intervention in der Vergleichsgruppe
- Typ des Stents (selbstexpandierend vs. ballonexpandierend etc.)

Hätten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, sollten diese ebenfalls begründet einbezogen werden können.

Es war geplant, bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren ebenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen durchzuführen. Beispielsweise hätte der Beleg eines Zusatznutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patienten eingeschränkt werden können.

4.5 Änderungen der Methodik

Projektskizze im Vergleich zum Rapid Report

Als Einschlusskriterium wurde E7 (keine Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation) aufgenommen.

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

5.1.1 Bibliografische Literaturrecherche

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche nach Studien in den bibliografischen Datenbanken und des Literaturscreenings gemäß den Kriterien zum Studieneinschluss.

Nach Ausschluss von 188 Duplikaten ergab sich eine Gesamtzahl von 709 zu screenenden Treffern.

643 Treffer wurden von beiden Reviewern nach Konsentierung zunächst diskrepanter Einschätzungen übereinstimmend im Rahmen des Titel- und Abstractscreenings als nicht relevant ausgeschlossen. Aus der bibliografischen Literaturrecherche verblieben damit 66 potenziell relevante Treffer, die im Volltext gesichtet wurden. Hiervon wurden 55 aufgrund fehlender Relevanz ausgeschlossen. Die Zitate der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang B. Bei weiteren 6 Treffern handelte es sich um relevante systematische Übersichten, die im Hinblick auf relevante Studien gescreent wurden (siehe Abschnitt 5.1.2.1).

Die verbliebenen 5 Publikationen zu 4 Studien erfüllten nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer die für diesen Bericht definierten Kriterien zum Studieneinschluss.

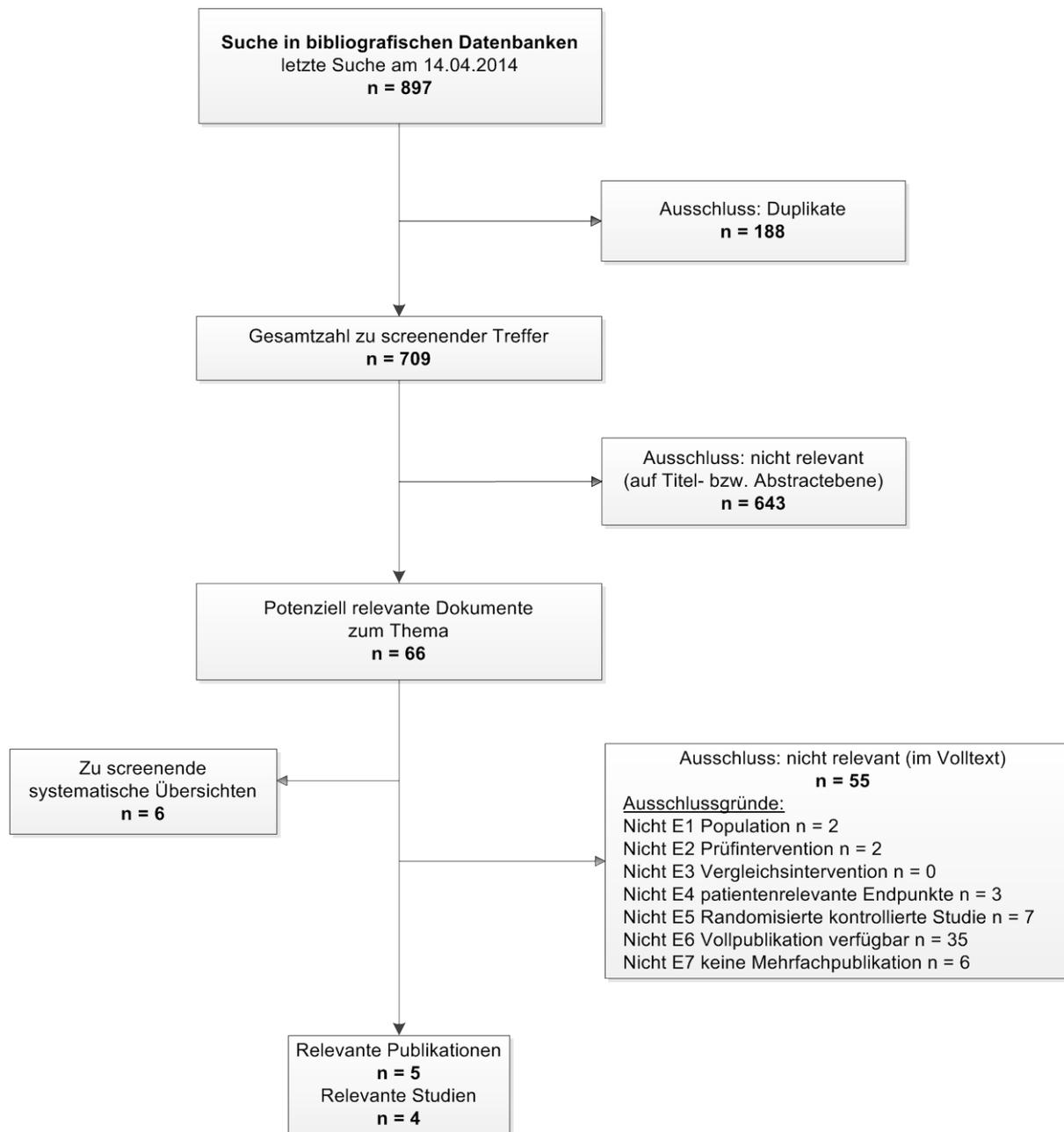


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings

5.1.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien

5.1.2.1 Systematische Übersichten

Im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche wurden 6 relevante systematische Übersichten identifiziert. Deren Sichtung ergab keine weiteren relevanten Publikationen bzw. Studien, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert wurden. Die entsprechenden Zitate finden sich in Anhang C.

5.1.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

Durch die Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien in den in Abschnitt 4.2.2.2 genannten öffentlich zugänglichen Studienregistern wurden die folgenden relevanten Studien identifiziert:

Tabelle 2: In Studienregistern identifizierte relevante Studien

Studienregister ID	Studie	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
NCT00576693	SAMMPRIS	Clinicaltrials.gov [47]	nein
NCT00576693 ^a	SAMMPRIS	ISCCTR [48]	nein
ChiCTR-TRC-12001989	Miao 2012	Chinese Clinical Trial Registry [49]	nein
a: Als Studienregister ID wird die Nummer des clinicaltrial.gov-Registers angegeben. ISCCTR: Internet Stroke Center Clinical Trials Registry			

Insgesamt wurden 2 relevante Studien über die Suche in den Studienregistern identifiziert. Für keine der Studien lagen Informationen aus Ergebnisberichten vor. Alle 2 Studien konnten auch über die bibliografische Literaturrecherche identifiziert werden.

Tabelle 3: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz

Studienregister ID	Studie	Studienregister	Status	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
NCT01763320	CASSISS	Clinicaltrials.gov [50]	laufend	nein
NCT01763320 ^a	CASSISS	ISCCTR [51]	laufend	nein
NCT01869478	EARLY	Clinicaltrials.gov [52]	laufend	nein
ChiCTR-TRC-06000689	ESASIS	Chinese Clinical Trial Registry [53]	laufend	nein
NCT00816166	VISSIT	Clinicaltrials.gov [54]	abgeschlossen ^b	ja ^b
ISRCTN62985634	RaSMED	ISRCN [55]	abgeschlossen	nein
ISRCTN34513421	ASSIST-II	ISRCN [56]	abgeschlossen	nein
k. A.	VIST	ISCCTR [57]	laufend	nein
ISRCTN95212240	VIST	ISRCTN [58]	laufend	nein
k. A.	VAST	ISCCTR [59]	laufend	nein
ISRCTN29597900	VAST	ISRCTN [60]	abgeschlossen	nein
<p>a: Als Studienregister ID wird die Nummer des clinicaltrial.gov-Registers angegeben. b: Erste Ergebnisse der Studie wurden im Laufe der Berichterstellung veröffentlicht. Die Ergebnisse sind jedoch nicht vollständig. Eine Autorenanfrage blieb bis zum Zeitpunkt der Berichtfertigstellung unbeantwortet. ISCCTR: Internet Stroke Center Clinical Trials Registry; ISRCN: International Standard Randomized Controlled Trial Number; k. A.: keine Angabe</p>				

Für 8 Studien konnte die Relevanz nicht abschließend geklärt werden und es wurden Autorenanfragen gestellt (siehe Abschnitt 5.1.2.6).

5.1.2.3 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden

Es wurde keine zusätzliche Studie bei den durchsuchten Zulassungsbehörden (European Medicines Agency, Food and Drug Administration und Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) identifiziert.

5.1.2.4 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen

Insgesamt wurden 81 Referenzen vom G-BA mit Auftragserteilung an das IQWiG weitergeleitet.

Diese wurden auf Duplikate zur bibliografischen Literaturrecherche und im Rahmen des Titel- und Abstractscreenings auf auszuschließende Dokumente überprüft. Nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer verblieb damit 1 im Volltext zu sichtendes Dokument.

1 Dokument wurde von beiden Reviewern im Rahmen der Volltextsuchung nach Konsentierung zunächst diskrepanter Einschätzungen als nicht relevant ausgeschlossen. Die Zitate der ausgeschlossenen Dokumente finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang B.

Kein Dokument erfüllte nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer die für diesen Bericht definierten Kriterien für den Studieneinschluss.

5.1.2.5 Unterlagen von Herstellerfirmen

Auf den Websites der Hersteller (Obex, Stryker, BostonScientific und Biotronik) wurde keine relevante Studie für den vorliegenden Bericht identifiziert.

5.1.2.6 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen

Für die vorliegende Bewertung wurden für 8 Studien Autorenanfragen versendet, da die Relevanz der Studien nicht abschließend geklärt werden konnte (siehe Tabelle 23). 5 Studien befanden sich zum Zeitpunkt der Berichterstellung noch in der Patientenrekrutierung, bei 3 Studien ist die Datenerhebung bereits abgeschlossen. Bei diesen 3 Studien und der VISSIT-Studie wurden Autorenanfragen gestellt, um den Status der Studie und Datenverfügbarkeit zu erfragen [54-56]. Des Weiteren wurde eine Autorenanfrage verschickt, um abzuklären, ob auch die Rekrutierung der ESASIS-Studie [53] vorzeitig abgebrochen wurde. Nur die Autorenanfrage bei der VAST-Studie erbrachte eine Antwort. Die Inhalte aller Autorenanfragen sind in Anhang E dargestellt.

Im Rahmen der bibliografischen Recherche wurde die Designpublikation zur VISSIT-Studie identifiziert [61]. Darin ist beschrieben, dass diese Studie vorzeitig im Januar 2012 abgebrochen wurde und die bis dato rekrutierten 112 Patienten 12 Monate nachbeobachtet werden [61]. Eine Autorenanfrage, wann eine Ergebnispublikation geplant sei, blieb bis zum Zeitpunkt der Erstellung des Berichts unbeantwortet (siehe Abschnitt 5.1.2.6). Des Weiteren wurden im Rahmen der bibliografischen Recherche das berichtigte Studienprotokoll zur VIST-Studie und das Studienprotokoll zur VAST-Studie gefunden [62,63]. Eine Übersicht zu den Autorenanfragen befindet sich in Anhang E. Die Informationen aus den eingegangenen Antworten sind in die Studienbewertung eingeflossen.

5.1.3 Resultierender Studienpool

Die nachfolgende Abbildung 2 fasst die Ergebnisse der durchsuchten Quellen zusammen. Für jede Quelle wird die Anzahl der dort als relevant identifizierten Studien dargestellt, wie sie auch in den vorangegangenen Abschnitten beschrieben wurden. Zudem wird dargestellt, wie groß der daraus resultierende Studienpool für die Nutzenbewertung ist.

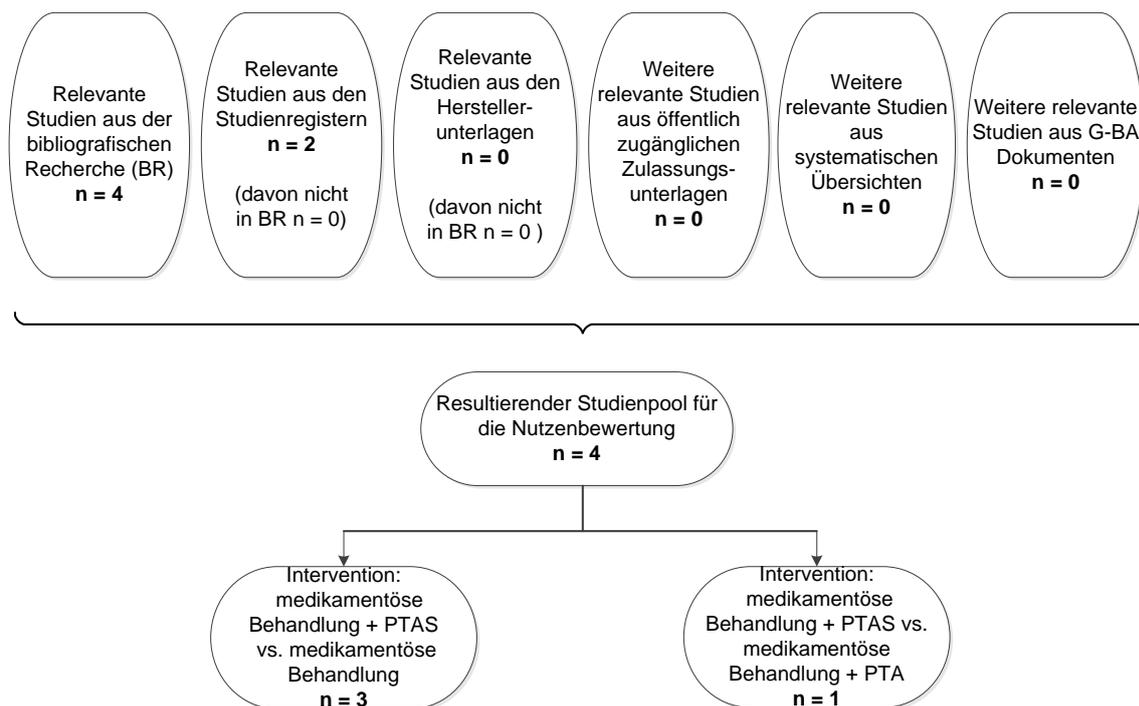


Abbildung 2: Übersicht über die relevanten Studien aus den verschiedenen Quellen der Informationsbeschaffung und daraus resultierender Studienpool (Studien können in mehreren Quellen identifiziert worden sein)

Durch die verschiedenen Suchschritte konnten insgesamt 4 relevante Studien (5 Publikationen) identifiziert werden (siehe auch Tabelle 4).

Tabelle 4: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie	Verfügbare Dokumente		
	Vollpublikation (in öffentlich zugänglichen Fachzeitschriften)	Eintrag in Studienregister	Ergebnisbericht aus Studienregistern
SAMMPRIS	ja [64,65]	ja [47,48]	nein
Miao 2012	ja [66]	ja ^a [49]	nein
Gao 2013	ja [67]	nein	nein
Qureshi 2013	ja [68]	nein	nein

a: Der Studienregistereintrag erfolgte retrospektiv.

5.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

5.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 5 und Tabelle 6 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung. In Tabelle 5 sind die Charakteristika der Studien und in Tabelle 6 die Interventionen der Studien dargestellt. Alle

eingeschlossenen Studien untersuchten den Effekt intrakranieller Stents bei Patienten mit symptomatischer intrakranieller arterieller Stenose. In allen Studien erfolgte die Zuteilung der Behandlungsgruppen randomisiert. Keine der eingeschlossenen Studien ist doppelt verblindet durchgeführt worden.

In den Studien SAMMPRIS, Miao 2012 und Gao 2013 wurde PTA mit Stenteinlage (PTAS) und medikamentöser Therapie mit medikamentöser Therapie verglichen. In der Studie von Qureshi 2013 wurde eine PTA mit Stenteinlage und medikamentöser Therapie mit einer PTA ohne Stenteinlage und medikamentöser Therapie verglichen.

In allen eingeschlossenen Studien bestand die medikamentöse Therapie aus der dualen Plättchenhemmung aus Clopidogrel und ASS. Diese duale Plättchenhemmung ist für die Indikation Schlaganfall in Deutschland nicht zugelassen.

Die **SAMMPRIS-Studie** wurde in 50 Zentren in den Vereinigten Staaten durchgeführt. Die Rekrutierung von Studienteilnehmern begann im November 2008 und wurde durch das National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) auf Empfehlung des „data and safety monitoring board“ (DSMB) am 05.04.2011 aus Gründen der Patientensicherheit vorzeitig gestoppt [69]. Die Entscheidung, die Studie abubrechen, basierte auf regelmäßigen Auswertungen des DSMB, da eine statistisch signifikant höhere Schlaganfall- und Todesrate innerhalb von 30 Tagen in der PTAS-Gruppe von 14,7 % auftrat, während hingegen die ausschließlich medikamentös behandelte Gruppe eine Rate von 5,8 % aufwies ($p = 0,002$). Zu diesem Zeitpunkt waren 451 der ursprünglich 764 geplanten Patienten rekrutiert. Ein Nachbeobachtungszeitraum von 3 Jahren war geplant. Insgesamt betrug der Nachbeobachtungszeitraum im Median 32,4 Monate. Die erste Auswertung erfolgte auf Basis der Daten, die bis zum Abbruch der Studie am 05.04.2011 erhoben wurden, und resultierte in der ersten Ergebnispublikation [69]. Die zweite Auswertung erfolgte auf Basis der Patienten, die bis 32,4 Monate nachbeobachtet wurden [65]. Für den Bericht extrahiert wurden die Daten der zweiten Ergebnispublikation.

Beide Behandlungsgruppen erhielten eine stringente Kontrolle und Behandlung von Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, hohe Spiegel von Low-density-Lipoprotein(LDL)-Cholesterin, niedrige Spiegel von High-density-Lipoprotein(HDL)-Cholesterin, Rauchen, Übergewicht, Bewegungsarmut). Zusätzlich wurden die Patienten durch ein Lifestyle-Modifikationsprogramm (INTERxVENT) unterstützt, das aus regelmäßigem Coaching, Anpassung von Ernährungs- und Trainingsplänen und einer kontinuierlichen Berichterstattung an den behandelnden Arzt bestand [70]. Alle Patienten erhielten, mit Ausnahme der Heparinabgabe während der PTAS, die gleiche medikamentöse Therapie. Diese bestand aus 325 mg ASS täglich für die gesamte Nachbeobachtungszeit und 75 mg Clopidogrel für 90 Tage nach Studieneinschluss. Bei der PTAS-Gruppe wurde ein Bolus von 600 mg Clopidogrel (Loadingdose) gegeben, wenn 5 Tage vor PTAS keine tägliche Dosis von 75 mg Clopidogrel genommen wurde.

Für die Studie **Miao 2012** wurde im August 2007 mit der Rekrutierung der Studienteilnehmer in einer chinesischen Klinik begonnen. Im Dezember 2010 wurde die Rekrutierung gestoppt, da Zwischenanalysen zeigten, dass sich kein Vorteil für die PTAS-Gruppe aufzeigen lassen würde. Zu diesem Zeitpunkt waren 70 Patienten, von ursprünglich 184 geplanten Patienten, rekrutiert. Die geplante Beobachtungsdauer lag bei einem Jahr. Im Durchschnitt wurden die Studienteilnehmer in der PTAS-Gruppe 9,9 Monate und die medikamentös therapierte Gruppe 9,7 Monate nachbeobachtet.

In beiden Behandlungsgruppen wurden Risikofaktoren wie beispielsweise Bluthochdruck, Hyperlipidämie und Diabetes mellitus kontrolliert und behandelt. Ferner erhielten beide Behandlungsgruppen eine medikamentöse Therapie. Die PTAS-Gruppe erhielt täglich 300 mg ASS und 75 mg Clopidogrel vor PTAS. Nach PTAS erhielten die Patienten täglich 100 mg ASS als Dauertherapie und täglich 75 mg Clopidogrel für 3 Monate. In der medikamentös therapierten Behandlungsgruppe erhielten die Patienten täglich 100 mg ASS als Dauermedikation und 75 mg Clopidogrel für 3 Monate.

Die Studie von **Gao 2013** wurde mit 34 Patienten in einer chinesischen Universitätsklinik von Januar 2010 bis November 2011 durchgeführt. Der geplante und tatsächliche Nachbeobachtungszeitraum lag bei 12 Monaten. Beide Behandlungsgruppen erhielten die gleiche medikamentöse Therapie von 100 mg ASS und 75 mg Clopidogrel täglich über 3 Monate hinweg. Danach wurde entweder ASS oder Clopidogrel gegeben. Zusätzlich wurden Risikofaktoren wie beispielsweise Blutdruck, Gewicht und Blutzucker behandelt.

Für die Studie **Qureshi 2013** erfüllten über einen Zeitraum von 18 Monaten 18 Patienten die Einschlusskriterien. Auf Basis einer Forderung des National Institute of Health (NIH) wurde die Rekrutierung von Patienten vorübergehend angehalten. Die durchschnittliche Nachbeobachtungsdauer betrug 8,1 Monate in der PTAS-Gruppe und 6,1 Monate in der PTA-Gruppe. Insgesamt war eine Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten geplant. Zum jetzigen Zeitpunkt ist unklar, ob die Rekrutierung von Patienten fortgesetzt wird.

Bei Qureshi erhielten sowohl die PTAS- als auch die PTA-Gruppe 3 Tage vor dem Eingriff 325 mg ASS und 75 mg Clopidogrel täglich. War die tägliche Gabe von Clopidogrel präoperativ nicht möglich, wurde eine Loadingdosis von 300 mg verwendet. Während des operativen Eingriffs erhielten beide Behandlungsgruppen Heparin. Im Anschluss an die operative Behandlung wurde die Kombination von 325 mg ASS und 75 mg Clopidogrel täglich für einen Monat lang verabreicht. Alle Patienten erhielten als Dauertherapie 325 mg ASS.

Tabelle 5: Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Nach- beobach- tungszeit	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien
SAMMPRIS	RCT; unverblindet ^a , parallel, multizentrisch (50 Zentren)	Patienten mit Stenose (70– 99 %) einer größeren intra- kraniellen Arterie und TIA oder Schlaganfall 30 Tage vor Rekrutierung	medikamentöse Therapie (n = 227) PTAS und medikamentöse Therapie (n = 224)	32,4 Monate im Median	USA 25.11.2008– 05.04.2011	<u>primär^b</u> : kombinierter Endpunkt aus Schlaganfall oder Tod in den ersten 30 Tagen nach Studieneinschluss, ischämischem Schlaganfall im Stromgebiet der behandelten Arterie 30 Tage nach Studieneinschluss oder später und Schlaganfall oder Tod in den ersten 30 Tagen nach erneuter Revaskularisation <u>sekundär^c</u> : Schlaganfall, Tod, tödlicher und schwerer Schlaganfall, schwere nicht in Schlaganfall resultierende Blutungen, Myokardinfarkt
Miao 2012	RCT; unverblindet ^d , parallel, monozentrisch	Patienten mit ≥-70%- Stenose der M1-Region der A. cerebri media, die eine TIA oder einen Schlaganfall unilateral im Stromgebiet der A. cerebri media erlitten	medikamentöse Therapie (n = 36) PTAS und medikamentöse Therapie (n = 34)	9,8 Monate im Durchschnitt	China August 2007– Dezember 2010	primär: kombinierter Endpunkt aus ipsilateralem Schlaganfall, TIA oder Tod

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Nach- beobach- tungszeit	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien
Gao 2013	RCT; unverblindet, monozentrisch	Patienten mit $\geq 70\%$ - Stenose der M1-Region der A. cerebri media, die eine TIA oder einen Schlaganfall erlitten	medikamentöse Therapie (n = 16) PTAS und medikamentöse Therapie (n = 18)	12 Monate	China Januar 2010– November 2011	Schlaganfall im Stromgebiet der behandelten Arterie
Qureshi 2013	RCT; unverblindet, parallel, multizentrisch (2 Zentren)	Patienten mit einer intrakra- niellen Stenose ($\geq 50\%$ mit erfolgloser me- dikamentöser Therapie oder $\geq 70\%$ mit oder ohne medikamentöse Behandlung) und ischämi- schem Ereignis in den letzten 3 Monaten	PTA und medikamentöse Therapie (n = 9) PTAS und medikamentöse Therapie (n = 9)	7,1 Monate im Durchschnitt	USA k. A.–2011	Schlaganfall, TIA, MI, Tod, Blutungsereignisse, erneute Revaskularisation, Strahlenbelastung ^e

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

a: Alle potenziellen neurologischen, kardiologischen und hämorrhagischen Endpunkte wurden durch unabhängige Panels adjudiziert, die gegenüber der Behandlung verblindet waren.

b: Extrahierte primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung.

c: Extrahierte sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten Parametern für diese Nutzenbewertung.

d: Endpunkterheber waren gegenüber der Behandlung verblindet. Ein „quality control committee“ war für das Adjudizieren der Endpunkte und Komplikationen verantwortlich, welches der Behandlung gegenüber verblindet war.

e: In der Publikation wird nicht zwischen primären und sekundären Endpunkten unterschieden, sodass hier lediglich die für den Bericht relevanten Endpunkte genannt werden.

DSMB: data and safety monitoring board; k. A.: keine Angabe; MI: Myokardinfarkt; PTA: perkutane transluminale Angioplastie; PTAS: perkutane transluminale Angioplastie mit Stenteinlage; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TIA: transitorische ischämische Attacke

Tabelle 6: Charakteristika der Interventionen

Studie	Intervention	Vergleichstherapie
	PTAS + medikamentöse Behandlung	Medikamentöse Behandlung
SAMMPRIS	<p><u>PTAS:</u> Allgemeinanästhesie antithrombotische Behandlung mit Heparin i. v. als Bolus zur Erzielung einer aktivierten Gerinnungszeit zwischen 250–300s Angiografie transbrachialer, transradialer oder transfemoraler Zugang Angioplastie mittels Gateway-PTA-Ballonkatheters Stenteinlage mittels des Wingspan-Stent-Systems^c</p> <p><u>medikamentöse Behandlung:</u> identisch mit Vergleichsgruppe^a</p> <p><u>Behandlung von Risikofaktoren:</u> identisch mit Vergleichsgruppe</p>	<p><u>medikamentöse Behandlung:</u> ASS 325 mg/d für die gesamte Nachbeobachtungszeit; Clopidogrel 75mg/d für 90 Tage nach Studieneinschluss</p> <p><u>Behandlung von Risikofaktoren:</u> systolischer Blutdruck und LDL Cholesterin, Diabetes, nicht-HDL Cholesterin, Rauchen, Gewicht, Bewegung, unterstützt durch Lifestyle-Coaching</p>
Miao 2012	<p><u>PTAS:</u> verwendete Stent-Systeme: Firebird, Wingspan, Coroflex oder Coroflex Blue, Apollo</p> <p><u>medikamentöse Behandlung:</u> <u>präoperativ:</u> ASS 300 mg/d + Clopidogrel 75 mg/d (3 Tage vor Eingriff)^c <u>postoperativ:</u> identisch mit Vergleichsgruppe</p> <p><u>Behandlung von Risikofaktoren:</u> identisch mit Vergleichsgruppe</p>	<p><u>Medikamentöse Behandlung:</u> ASS 100 mg als Dauermedikation + Clopidogrel 75 mg/d^b über 3 Monate</p> <p><u>Behandlung von Risikofaktoren:</u> Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, KHK, Homocystinurie; Übergewicht, Rauchen und Alkoholmissbrauch</p>
Gao 2013	<p><u>PTAS:</u> Stenteinlage mittels Apollo-Stent-Systems</p> <p><u>medikamentöse Behandlung:</u> <u>identisch mit Vergleichstherapie</u> + nach 3 Monaten ASS oder Clopidogrel</p> <p><u>Behandlung von Risikofaktoren:</u> identisch mit Vergleichstherapie</p>	<p><u>medikamentöse Behandlung:</u> ASS 100 mg/d und 75 mg/d Clopidogrel für 3 Monate</p> <p><u>Behandlung von Risikofaktoren:</u> Blutdruckregulation, Gewicht, Blutzuckerkontrolle), Lebensstilverbesserung</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakteristika der Interventionen (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleichstherapie
	PTAS + medikamentöse Behandlung	PTA + medikamentöse Behandlung
Qureshi 2013	<u>PTAS:</u> identisch mit Vergleichstherapie + Stenteinlage mittels des Wingspan-Stent-Systems <u>medikamentöse Behandlung:</u> <u>präoperativ:</u> ASS (325 mg täglich) und Clopidogrel (75 mg täglich) über 3 Tage ^d <u>postoperativ:</u> identisch mit Vergleichstherapie präoperative Gabe von (identisch mit Vergleichsgruppe)	<u>PTA:</u> <u>periprozedurale Behandlung:</u> transfemoraler Zugang Gabe von Heparin i. v. als Bolus zur Erzielung einer aktivierten Gerinnungszeit zwischen 250–350 s Angioplastie mittels Gateway-PTA-Ballonkatheters <u>medikamentöse Behandlung:</u> ASS (325 mg täglich) und Clopidogrel (75 mg täglich) über 3 Tage ^d
<p>a: Patienten, die 5 Tage präoperativ nicht 75 mg Clopidogrel eingenommen haben, erhalten 6–12 h vor dem Eingriff 600 mg Clopidogrel (Loadingdose).</p> <p>b: In der Publikation wird berichtet, dass Patienten bei Unverträglichkeit von ASS oder Clopidogrel 25 mg/po tid Dipyridamol erhalten haben. Die Anzahl der Patienten, die Dipyridamol erhalten haben, wird jedoch nicht ausgewiesen.</p> <p>c: War die nach Dilatation verbleibende Stenose $\geq 50\%$, war eine erneute Dilatation mit einem weiteren Ballonkatheter laut Studienprotokoll zugelassen.</p> <p>d: Wenn Clopidogrel nicht 3 Tage vor der Prozedur verabreicht wurde, Loadingdose mit 300 mg Clopidogrel.</p> <p>i. v.: intravenös; ID: KHK: koronare Herzkrankheit; HDL: Lipoprotein hoher Dichte (high-density Lipoprotein); LDL: Lipoprotein niederer Dichte (low-density Lipoprotein); PTAS: perkutane transluminale Angioplastie mit Stenteinlage; PTA: perkutane transluminale Angioplastie; po tid: dreimal täglich durch den Mund (per os ter in die); s: Sekunden</p>		

In Tabelle 7 sind die Ein- und Ausschlusskriterien und in Tabelle 8 die Charakteristika der Studienpopulation aufgeführt.

Alle Studien schlossen Patienten mit einer 70- bis 99%igen Stenose einer intrakraniellen Arterie ein, die einen Schlaganfall oder eine TIA erlitten. Die Studie Qureshi 2013 schloss außerdem noch Patienten mit einer Stenose $\geq 50\%$ ein, bei denen eine antithrombotische oder antikoagulative Therapie erfolglos gewesen ist. In 3 Studien wurde das Alter als Einschlusskriterium verwendet. Die Kriterien waren jedoch sehr unterschiedlich. Während bei Qureshi 2013 Patienten ab 18 Jahren eingeschlossen wurden, wurden bei Miao 2012 Patienten im Alter von 25 bis 75 Jahren eingeschlossen. In der SAMMPRIS-Studie wurden Patienten zwischen 30 bis 80 Jahren eingeschlossen. Bei Gao 2013 werden dazu keine Angaben gemacht.

Bei allen Studien wurde die Anzahl von Risikofaktoren wie beispielsweise Bluthochdruck, Diabetes mellitus oder koronarer Herzkrankheit (KHK) als Ein- beziehungsweise Ausschlusskriterium angesetzt. Während hingegen bei SAMMPRIS und Gao 2013 Patienten mit 2 oder mehr Risikofaktoren eingeschlossen wurden, wurden bei Miao 2012 Patienten mit mehr als 2 Risikofaktoren ausgeschlossen. Bei Gao 2013 reichte wenigstens 1 Risikofaktor aus, um in die Studie eingeschlossen zu werden.

Die Ausschlussgründe der einzelnen Studien waren insgesamt sehr unterschiedlich definiert. Alle Studien haben gemein, dass intrakranielle Blutungen innerhalb der letzten 30 Tage, bei Qureshi 2013 sogar innerhalb der letzten 12 Monate, oder hämorrhagische Schlaganfälle innerhalb der letzten 30 Tage (Miao 2012, Qureshi 2013) bzw. 14 Tage vor Studieneinschluss (SAMMPRIS) zum Ausschluss führen. Bei SAMMPRIS wurden insgesamt Patienten nicht eingeschlossen, die 30 Tage vor und 90 Tage nach Studieneinschluss größere Operationen hatten oder bei denen größere operative Eingriffe innerhalb von 3 Monaten nach Randomisierung geplant waren. Stenosen oder Okklusionen proximal oder distal zum Gefäß der zu behandelnden Arterie waren ein Ausschlusskriterium. Ebenso wurden Patienten mit Risikofaktoren für kardiale Embolien und Indikation für eine Antikoagulation nicht randomisiert. Miao 2012 haben sich auf den Einschluss von Patienten mit niedrigerem Risiko fokussiert, indem im Gegensatz zu SAMMPRIS Patienten mit akutem Schlaganfall innerhalb von 3 Wochen vor Studieneinschluss nicht eingeschlossen wurden. Bei Gao 2013 wurden Patienten nicht eingeschlossen, die innerhalb der letzten 6 Wochen einen Schlaganfall im betreffenden Hirnareal erlitten haben, das durch die A. cerebri media versorgt wird. Des Weiteren wurden in den Studien von Miao 2012 und Gao 2013 Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko und Lebenserwartung unter 1 Jahr ausgeschlossen. Ebenso wurden bei SAMMPRIS Patienten ausgeschlossen, deren Lebenserwartung < 3 Jahre war. Bei Qureshi 2013 werden diesbezüglich keine Ausschlussgründe genannt.

In Tabelle 8 sind die Charakteristika der Studienpopulation dargestellt. Bei Gao 2013 waren keine Informationen zu den jeweiligen Behandlungsgruppen angegeben. Das Durchschnittsalter variierte zwischen 51 und 64 Jahren. In allen Studien waren Männer mit mehr als

60 % in der Überzahl. In den Studien von SAMMPRIS und Qureshi 2013 wurden Patienten mit einer Stenose an einer der 4 Hauptarterien (A. carotis interna, A. cerebri media, A. vertebralis und A. basilaris) eingeschlossen. Bei Miao 2012 und Gao 2013 wurden nur Patienten mit einer Stenose in der A. cerebri media eingeschlossen. In der SAMMPRIS-Studie, die in den USA durchgeführt wurde, wird die Ethnizität, durch Studienteilnehmer berichtet, dargestellt. Durchschnittlich wurden 23 % Schwarze, 71 % Weiße und 6 % andere in die Studie eingeschlossen. Die Studien Miao 2012 und Gao 2013 wurden in China durchgeführt, daher kann angenommen werden, dass Chinesen in beiden Studien eingeschlossen waren. Bei der Studie von Qureshi, die in den USA durchgeführt wurde, wurden diesbezüglich keine Angaben gemacht.

Sehr unterschiedlich waren die Zeiträume zwischen Indexereignis und Randomisierung. Während bei der SAMMPRIS-Studie durchschnittlich 7 Tage zwischen Indexereignis und Randomisierung lagen, lagen bei der Studie von Miao 2012 im Durchschnitt 226 Tage dazwischen. In den anderen beiden Studien wird die Zeit zwischen Indexereignis und Randomisierung nicht berichtet.

Risikofaktoren wie Erkrankungen des Fettstoffwechsels oder Hyperlipidämie, KHK und Diabetes mellitus wurden in allen Studien erhoben. In den Studien SAMMPRIS, Miao 2012 und Gao 2013 wurde der Erfolg der risikofaktormodifizierenden Maßnahmen im Rahmen der Nachuntersuchungen überprüft (beispielsweise durch Messung von Serumcholesterinwerten). Eine ausführliche Übersicht der Risikofaktoren zu Studienbeginn ist in Tabelle 28 in Anhang J zu finden.

In der SAMMPRIS-Studie, der von Miao 2012 und Gao 2013 wurde in der PTAS-Gruppe das Wingspan-Stent-System mit dem Gateway-PTA-Ballonkatheter eingesetzt. Bei Miao 2012 wurde zusätzlich bei 25 Patienten das Firebird-Stent-System, bei 17 das Coroflex oder Coroflex Blue und bei einem das Apollo-Stent-System eingesetzt. Bei Gao 2013 wurde ausschließlich das Apollo-Stent-System eingesetzt. In Deutschland ist nur das Wingspan-Stent-System für den Gebrauch zur Behandlung intrakranieller Stenosen zugelassen. Die anderen Stent-Systeme, die bei Miao 2012 und Gao 2013 verwendet wurden, sind nicht zur Behandlung intrakranieller Stenosen auf dem deutschen Markt zugelassen und wurden off label verwendet.

Die Anforderungen an die Mindest Erfahrung an die Operateure innerhalb der Studien waren unterschiedlich. Bei SAMMPRIS mussten die Operateure 20 Ballonangioplastien oder Stents intrakraniell, davon mindestens 3 Wingspan-Stents, eingesetzt haben. Bei Miao 2012 wird lediglich ausgewiesen, dass alle 3 Operateure zusammen > 500 intrakranielle Stents vor Studienbeginn eingesetzt haben. Die Anzahl eingesetzter Stents pro Operateur wird nicht angegeben. Bei Qureshi 2013 sollte jeder Operateur 25 endovaskuläre Eingriffe durchgeführt haben. Genauere Angaben zu der Art der endovaskulären Eingriffe werden nicht gemacht. Bei Gao 2013 werden zur Operateurserfahrung keine Angaben gemacht.

Tabelle 7: Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in den Studien

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
SAMMPRIS	<ul style="list-style-type: none"> ▪ TIA oder nicht schwerer Schlaganfall innerhalb von 30 Tagen vor Studieneinschluss zurückzuführen auf 70-99%ige Stenose einer großen intrakraniellen Arterie (A. carotis, A. cerebri media, A. vertebralis oder basilaris) angiografisch bestätigt ▪ Alter zwischen 30 und 80 Jahre ▪ 30- bis 49-jährige Patienten müssen entweder seit 15 Jahren Diabetes mellitus Typ 1 aufweisen oder mindestens 2 atherosklerotische Risikofaktoren ▪ modifizierte Rankin-Skala ≤ 3 ▪ Zielgefäß der Stenose liegt in einer Arterie mit einem normalen Durchmesser zwischen 2,00 mm bis 4,50 mm vor ▪ Stenose ist ≤ 14 mm lang 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kombinierte extra- und intrakranielle Stenose (70-99%) oder Gefäßverschluss, der sich proximal oder distal der intrakraniellen Läsion befindet ▪ bilaterale intrakranielle Stenose der A. vertebralis 70-99% und Unklarheit über symptomatische Arterie ▪ Behandlung von extrakraniellen (A. carotis oder A. vertebralis) oder intrakraniellen Arterien innerhalb von 30 Tagen vor Studieneinschluss ▪ Evidenz für ausgeprägte Kalzifikation in der Zielregion durch CT oder Angiografie ▪ hämorrhagischer Schlaganfall innerhalb von 14 Tagen vor Aufnahme ▪ jegliche intrakranielle Blutung (subarachnoidal, subdural, epidural) innerhalb von 30 Tagen vor Aufnahme ▪ Vorhandensein von kardialen Risikofaktoren für Embolien ▪ große Operation (einschließlich offener Oberschenkel-, Aorten- oder Carotischirurgie) innerhalb von 30 Tagen vor oder 90 Tage nach Studienaufnahme ▪ progressive neurologische Zeichen innerhalb von 24 h vor Studieneinschluss ▪ schwerwiegende neurologische Defizite, die es dem Patienten nicht erlauben, selbstständig zu leben ▪ Indikation für Cumarin oder Heparin über Studienteilnahme hinausgehend
Miao 2012	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter 25–75 Jahre ▪ Patienten mit radiografisch nachgewiesener Stenose der A. cerebri media, die eine TIA oder einen Schlaganfall unilateral im Hirnareal der A. cerebri media aufwiesen ▪ weniger als 2 Risikofaktoren (Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Rauchen, KHK, periphere Gefäßerkrankung, atherosklerotische Veränderung von mehr als 20 % der anderen Gefäße, Plaques in der Aorta) ▪ Stenose von min. 70 %, Stenosenlänge < 10 mm, distaler Gefäßdurchmesser > 2 mm ▪ National Institutes of Health Stroke Scale < 15 ▪ modifizierte Rankin-Skala ≤ 3 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nicht atherosklerotische Stenosen ▪ Tandemstenosen ≥ 50 % im Zielgefäß ▪ akuter Schlaganfall innerhalb von 3 Wochen vor Studieneinschluss ▪ großflächiger Schlaganfall über mehr als ein Drittel des Zielgebietes in der Bildgebung ▪ gewundener oder geknickter Abschnitt der A. cerebri media oder andere Faktoren, die den endovaskulären Zugriff behindern ▪ vorausgegangene Angioplastie oder Stent-OP am Zielgefäß ▪ thrombolytische Behandlung innerhalb der letzten 24 h vor Randomisierung ▪ erhöhtes Blutungsrisiko, insbesondere auf der Basis von Magengeschwüren ▪ Lebenserwartung unter 1 Jahr ▪ intrakranielle Blutung oder hämorrhagischer Schlaganfall im Gebiet der verengten Arterie innerhalb der letzten 30 Tage ▪ stark verkalkte atherosklerotische Plaques, Thrombus innerhalb der Läsion oder sehr geringe distale Durchblutung

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in den Studien (Fortsetzung)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Gao 2013	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patienten mit radiografisch nachgewiesener $\geq 70\%$-Stenose der M1-Region der A. cerebri media, die eine TIA oder einen Schlaganfall im Hirnareal erlitten, das mit der verengten Arterie versorgt wird ▪ wenigstens einen atherosklerotischen Risikofaktor 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nicht atherosklerotische Gefäßstenosen ▪ Komplikationsgefahr durch Kardioembolie ▪ zerebrale Blutungen oder hämorrhagischer Schlaganfall innerhalb der letzten 30 Tage ▪ zerebraler Schlaganfall innerhalb von 6 Wochen über ein Drittel des Hirnareals, das durch die A. cerebri media versorgt wird ▪ mRS ≥ 3 Punkte oder geringere Lebenserwartung als 1 Jahr ▪ Unverträglichkeit antithrombotischer Behandlung
Qureshi 2013	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter > 18 Jahre ▪ Patienten mit einer intrakraniellen Stenose ($\geq 50\%$ nach erfolgloser antithrombotischer oder antikoagulativer Therapie oder $\geq 70\%$) mit ischämischem Ereignis zurückzuführen auf das Zielgefäß innerhalb der letzten 3 Monate 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Blutungen, Neigung zu Gerinnungsstörungen oder Verweigerung einer Bluttransfusion ▪ schwerer Schlaganfall in der Anamnese, der die Endpunkte beeinflussen kann ▪ spontane Blutungsereignisse innerhalb der letzten 12 Monate ▪ neurologische Erkrankungen innerhalb der letzten 3 Jahre mit neurologischen Ausfällen, die nicht von TIA oder Schlaganfall unterschieden werden können, aktive Teilnahme in anderen Studien ▪ Herzinfarkt innerhalb der letzten 15 Tage ▪ Stenose $> 50\%$ in einem proximalen extrakraniellen Gefäß, die ein sicheres Einführen eines Katheters verhindern würde ▪ schwere periphere Gefäßkrankheit, die eine sichere Katheterisierung erschwert ▪ ausgeprägte Gefäßschlängelung oder andere anatomische Veränderungen, die ein sicheres Einführen eines Stents, eines Ballonkatheters oder eines Mikrodrahts erschweren
<p>A.: Arteria (Arterie); CT: Computertomografie; TIA: transitorische ischämische Attacke</p>		

Tabelle 8: Charakteristika der Studienpopulationen

Studie Gruppe	N ^a	Alter, Jahre MW (SD)	Anteil Männer (%)	Symptomatische qualifizierende Arterien (%)	Stenosegrad, % ^b MW (SD)	Schweregrad Indexereignis	Schlaganfall in der Vorgeschichte (%)	Abbruch vor Therapie (N)	Therapiewechsel (N)
SAMMPRIS									
PTAS + medikamentöse Behandlung	224	61,0 (10,7)	127 (57 %)	A. carotis interna 45 (20 %) A. cerebri media 92 (41 %) A. vertebralis 38 (17 %) A. basilaris 49 (22 %)	80 (7)	k. A.	60 (27 %)	4 ^c	12 ^d
medikamentöse Behandlung	227	59,5 (11,8)	145 (64 %)	A. carotis interna 49 (22 %) A. cerebri media 105 (46 %) A. vertebralis 22 (10 %) A. basilaris 51 (22 %)	81 (7)	k. A.	58 (26 %)		9 ^e
Miao 2012									
PTAS + medikamentöse Behandlung	36	53,4 (13,6)	24 (66,7 %)	A. cerebri media ^f	83,9 (8,13)	NIHSS 0: 28 1: 5 2: 3 3: 0 BI ^g 80: 3 90: 4 100: 27 mRS 0: 20 1: 10 2: 6	k. A. ^h	7 ⁱ	4 ^j

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakteristika der Studienpopulationen (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N ^a	Alter, Jahre MW (SD)	Anteil Männer (%)	Symptomatische qualifizierende Arterie n (%)	Stenose- grad, % ^b MW (SD)	Schwere- grad Index- ereignis	Schlaganfall in der Vorgeschichte (%)	Abbruch vor Therapie (N)	Therapie- wechsel (N)
medikamen- töse Behand- lung	34	49,2 (9,3)	25 (73,5 %)	A. cerebri media ^f	85 (6,74)	NIHSS 0: 29 1: 3 2: 1 3: 1 BI 80: 3 90: 4 100: 27 mRS 0: 20 1: 10 2: 6	k. A. ^h	k. A. ^k	2 ^l
Gao 2013^m									
PTAS + medikamen- töse Behand- lung	18	k. A.	k. A.	A. cerebri media ^f	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
medikamen- töse Behand- lung	16	k. A.	k. A.	A. cerebri media ^f	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakteristika der Studienpopulationen (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N ^a	Alter, Jahre MW (SD)	Anteil Männer (%)	Symptomatische qualifizierende Arterien (%)	Stenosegrad, % ^b MW (SD)	Schweregrad Indexereignis	Schlaganfall in der Vorgeschichte (%)	Abbruch vor Therapie (N)	Therapiewechsel (N)
Qureshi 2013									
PTAS + medikamentöse Behandlung	9 ^a	63,7 (14,6) ⁿ	6 (67 %) ^o	A. carotis interna: 2 (22 %) ^o A. cerebri media: 3 (34 %) ^o A. vertebralis: 1 (11 %) ^o A. basilaris: 3 (34 %) ^o	82 (9,2) ^o	NIHSS ^p 0: 5 1-4: 3 5-15: 1 16-20: 0 21-42: 0	2 (22 %) ^{q,r}	0	1 ^s
PTA + medikamentöse Behandlung	9 ^a	63,3 (14,6) ⁿ	6 (67 %) ^o	A. carotis interna: 1 (11 %) ^o A. cerebri media: 5 (56 %) ^o A. vertebralis: 1 (11 %) ^o A. basilaris: 2 (18 %) ^o	74 (6,9) ^o	NIHSS ^p 0: 6 1-4: 2 5-15: 1 16-20: 0 21-42: 0	5 (56 %) ^{q,r}	0	0
<p>a: Anzahl randomisierter Patienten b: der symptomatischen, qualifizierenden Arterie c: Bei 4 Patienten wurde die Therapie nicht durchgeführt. d: Bei 5 Patienten wurde nur eine Angioplastie durchgeführt. Bei 7 Patienten die Prozedur abgebrochen, bevor der betreffende Gefäßabschnitt erreicht wurde. e: 9 Patienten erhielten während des Follow-ups eine PTAS. f: In diese Studie wurden nur Patienten aufgenommen, die eine ≥ 70 %-Stenose in der A. cerebri media aufwiesen. g: Die Summe der Patienten, die den Barthel-Index ausgefüllt haben, stimmt nicht mit der Anzahl der Patienten in den jeweiligen Behandlungsgruppen überein. Es kann vermutet werden, dass die Studienautoren die Ergebnisse des Barthel-Indexes jeweils für die andere Behandlungsgruppe ausgewiesen haben. h: Patienten, die 3 Wochen vor Studieneinschluss einen Schlaganfall erlitten, wurden von der Studie ausgeschlossen. i: 7 Patienten lehnten eine Therapie mit Stent ab.</p>									

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakteristika der Studienpopulationen (Fortsetzung)

j: Bei 4 Patienten wurde nur eine Angioplastie ohne Stenteinlage durchgeführt.

k: Bei Unverträglichkeit von ASS oder Clopidogrel erhielten die Patienten Dipyridamol 25 mg/po tid. Die Anzahl der Patienten, die Dipyridamol erhalten haben, wird jedoch nicht ausgewiesen.

l: 2 Patienten bestanden darauf, zuzüglich zur medikamentösen Behandlung einen Stent implantiert zu bekommen. Letztlich wurde bei einem Patienten eine PTAS, bei dem anderen Patienten nur eine PTA durchgeführt.

m: In der Publikation werden nur die Patientencharakteristika für die gesamte Studienpopulation, nicht für die jeweiligen Behandlungsgruppen ausgewiesen. Eine Autorenanfrage bezüglich der Patientencharakteristika für die jeweiligen Behandlungsgruppen blieb unbeantwortet. Insgesamt wurden 34 Patienten (27 Männer, 7 Frauen) mit einem Durchschnittsalter von 55,1 (10,7) in die Studie aufgenommen. 22 Patienten hatten einen vorherigen Schlaganfall (\leq NIHSS 4).

n: ermittelt aus individuellen Patientendaten

o: eigene Berechnungen

p: klassifiziert nach der National Institute of Health Stroke Scale; 0: keine Schlaganfallsymptome, 1-4: kleiner Schlaganfall, 5-15: mittlerer Schlaganfall, 16-20: mittlerer bis schwerer Schlaganfall, 21-42 schwerer Schlaganfall

q: Einen Schlaganfall oder eine TIA in einem anderen Hirnareal wiesen in der PTAS-Gruppe 2 Patienten, in der Angioplastie-Gruppe 5 Patienten auf.

r: Die Darstellung der Patienten, die Schlaganfall / TIA in der Vorgeschichte aufwiesen, weist in der Publikation eine Ungenauigkeit auf. Im Text wird von 8 Patienten berichtet, die eine solche Vorgeschichte aufwiesen. In den Ergebnistabellen werden insgesamt 7 Patienten aufgeführt.

s: Der behandelnde Arzt entschied sich gegen das Einsetzen eines Stents, da eine erfolgreiche Platzierung des Stents unwahrscheinlich war und mit unnötigem Risiko an Komplikationen verbunden war.

A.: Arteria (Arterie); BI: Barthel-Index; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; mRS: modifizierte Rankin-Skala; NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale; PTA: perkutane transluminale Angioplastie; PTAS: perkutane transluminale Angioplastie mit Stenteinlage; SD: Standardabweichung; TIA: transitorische ischämische Attacke;

5.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

In Tabelle 9 ist die Einschätzung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene dargestellt. Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene bei allen 4 eingeschlossenen Studien hoch.

In der SAMMPRIS-Studie waren 2 Interimsanalysen prospektiv geplant, für die auch die Irrtumswahrscheinlichkeit angepasst wurde. Auf Basis einer Autorenanfrage ist jedoch bekannt, dass der Studienabbruch nicht aufgrund der prospektiv geplanten Interimsanalysen inklusive einer Wahrung des Gesamtfehlerniveaus erster Art, sondern aufgrund von routinemäßiger Datenbeobachtungen erfolgte: Die Studiendaten wurden monatlich ausgewertet. Das DSMB hat sich alle 6 Monate getroffen, um die ausgewerteten Daten zu besprechen. Es gab kein a priori festgelegtes Abbruchkriterium bezüglich der Sicherheit. Das heißt, dass für die Endpunkte, die zum Studienabbruch geführt haben, und alle damit korrelierten Endpunkte, das Verzerrungspotenzial als hoch angesehen wird.

Laut Studienprotokoll sollten ferner am Ende des Follow-ups die kognitiven Fähigkeiten als sekundärer Endpunkt mittels des Montreal Cognitive Assessment (MoCA) erfasst werden. In keiner Ergebnispublikation wird dieser Endpunkt berichtet.

Die Studie von Miao 2013 wurde ebenfalls nach einer Interimsanalyse abgebrochen, weil aufgrund der bisherigen Ergebnisse kein Vorteil für die Interventionsgruppe festgestellt hätte werden können. Ob diese Interimsanalyse geplant war, bleibt unklar. Ebenso bleibt unklar, ob ein Abbruchkriterium a priori festgelegt und die Auswertung mit angemessener Methodik durchgeführt wurde. Eine Autorenanfrage blieb unbeantwortet.

Das Verzerrungspotenzial bei Qureshi 2013 wird als hoch eingestuft, da die Autoren die Studie als explorativ beschreiben und unzureichende Angaben zu geplanten Endpunkten und Analysen machen. Es ist auch kein Studienregistereintrag verfügbar und daher bleibt unklar, ob und in welcher Form die berichteten Endpunkte gemäß prospektiver Planung definiert und analysiert wurden. Bei Gao 2013 werden keine Angaben gemacht, wie die Randomisierungssequenz erzeugt wurde und ob die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgt ist. Eine Autorenanfrage blieb bis zum Zeitpunkt der Berichtfertigstellung unbeantwortet. Zusätzlich ist kein Studienregistereintrag für die Studie von Gao 2013 verfügbar, sodass unklar ist, ob und in welcher Form der berichtete Endpunkt als einziger Endpunkt prospektiv definiert wurde. Keine der eingeschlossenen Studien wurde vollständig verblindet durchgeführt. Bei 2 eingeschlossenen Studien (SAMMPRIS 2013 und Miao 2012) erfolgte die Endpunkterhebung verblindet (siehe endpunktspezifische Ergebnisabschnitte).

Tabelle 9: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Person			
SAMM-PRIS	ja ^a	ja	nein	nein	ja ^b	nein ^{a, c}	hoch
Miao 2012	ja	unklar	nein	nein	unklar ^d	nein ^c	hoch
Gao 2013	unklar ^e	unklar ^e	unklar ^e	unklar ^e	unklar ^f	ja	hoch
Qureshi 2013	ja	ja	nein	nein	unklar ^g	ja ^h	hoch

a: Die Beurteilung basiert auf zusätzlichen Informationen aus einer Autorenanfrage.
b: Im Studienprotokoll findet sich keine Angabe zur geplanten statistischen Analyse für sekundäre Endpunkte. Die durchgeführten Berechnungen entsprechen jedoch den geplanten Analysen für den primären Endpunkt der Studie, abgesehen von Sensitivitätsanalysen, sodass hierdurch nicht von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden muss.
c: Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen. Der Studienabbruch erfolgte nicht im Rahmen einer geplanten Interimsanalyse, sondern aufgrund regelmäßiger Datenauswertung ohne a priori festgelegtes Abbruchkriterium. Für das Gesamtfehlerniveau 1. Art wurde daher nicht entsprechend adjustiert. Daher ergibt sich hieraus ein hohes Verzerrungspotenzial.
d: Der Registereintrag erfolgte retrospektiv, daher ist unklar, ob und in welcher Form die berichteten Endpunkte in Unkenntnis der bereits vorhandenen Ergebnisse definiert und analysiert wurden.
e: In der Publikation befinden sich keine Angaben dazu. Die Nachfrage bei den Autoren blieb unbeantwortet.
f: Da eine Registrierung der Studie in einem Studienregister fehlte, ist unklar, ob und in welcher Form der berichtete Endpunkt gemäß prospektiver Planung definiert und analysiert wurde.
g: Die Studie wird von den Autoren als explorativ beschrieben. Da eine Registrierung der Studie in einem Studienregister fehlte, ist unklar, ob und in welcher Form die berichteten Endpunkte gemäß prospektiver Planung definiert und analysiert wurden.
h: Auch die Studie Qureshi 2013 wurde vorzeitig abgebrochen. Da jedoch der Studienabbruch hier aufgrund externer Gründe und nicht aufgrund der in der Studie beobachteten Ergebnisse erfolgte, wirkt sich dies nicht auf das Verzerrungspotenzial aus.

5.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

In Tabelle 10 sind alle patientenrelevanten Endpunkte aufgeführt, die für den Bericht relevant waren. Darüber hinaus ist die Datenverfügbarkeit der patientenrelevanten Endpunkte dargestellt.

Tabelle 10: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte, Datenverfügbarkeit

Endpunkte Studie	Gesamtmortalität	Zerebrovaskuläre Mortalität	Zerebrovaskuläre Morbidität									Unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie	Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit	Hospitalisierungen	gesundheitsbezogene Lebensqualität	körperliche Belastbarkeit, Bewältigung der Alltagsaktivitäten oder Arbeitsfähigkeit
			innerhalb von 30 Tagen					Gesamtzeitraum								
			ischämische Schlaganfälle	hämorrhagische Schlaganfälle	schwere Schlaganfälle	Revaskularisation im Zielgefäß oder in anderen Gefäßen	Schlaganfälle	ischämische Schlaganfälle	hämorrhagische Schlaganfälle	schwere Schlaganfälle	Revaskularisation im Zielgefäß oder in anderen Gefäßen					
SAMM-PRIS	x	x	x	x			x	x	x	x		x	x			
Miao 2012							x ^a			x ^a	x					
Gao 2013							x ^a									
Qureshi 2013	x	x									x		x			

a: In den Studien Miao 2012 und Gao 2013 wurden ausschließlich die Schlaganfälle berichtet, die ipsilateral oder im Stromgebiet des Indexereignisses auftraten. Zur Ableitung der Beleglage ist es für den Bericht jedoch das Berichten der Gesamtrate an Schlaganfällen in allen Hirnarealen nötig. Daher sind die berichteten Schlaganfälle aus Miao 2012 und Gao 2013 in Anhang F dargestellt.

5.3.1 Gesamtmortalität und zerebrovaskuläre Mortalität

Zu den Endpunkten Gesamtmortalität und zerebrovaskuläre Mortalität lagen Daten aus den Studien von SAMMPRIS und Qureshi vor. Das Verzerrungspotenzial beider Endpunkte ist in Abschnitt 5.3.1.1, die Ergebnisse in Abschnitt 5.3.1.2 dargestellt.

5.3.1.1 Verzerrungspotenzial zu den Endpunkten Gesamtmortalität und zerebrovaskuläre Mortalität

Für die Endpunkte Gesamtmortalität und zerebrovaskuläre Mortalität hatten die Studien SAMMPRIS und Qureshi 2013 ein hohes Verzerrungspotenzial (Tabelle 11), da bereits auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial vorlag. Darüber hinaus wurde in der SAMMPRIS-Studie der Endpunkt Gesamtmortalität als sekundärer Endpunkt nachträglich, nachdem die Studie bereits begonnen hatte, hinzugefügt. Da dies jedoch in einer zusätzlichen Erfassung der gesamten Mortalität resultiert und das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ohnehin als hoch eingeschätzt wird, hat diese nachträgliche Änderung keine zusätzliche Auswirkung auf die Bewertung des Verzerrungspotenzials.

Bei Qureshi 2013 wurden die Ergebnisse „as treated“ ausgewiesen. Da jedoch individuelle Patientendaten dargestellt waren, konnte nachträglich eine ITT-Auswertung erfolgen.

Tabelle 11: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Gesamtmortalität und zerebrovaskuläre Mortalität

Studie	Verzerrungspotenzial Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung ITT-Prinzip	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt
SAMMPRIS 2013	hoch	– ^a / nein ^b	ja	ja	ja	hoch ^c
Qureshi 2013	hoch	nein	ja ^d	unklar ^e	ja	hoch ^c
<p>a: Die Gesamtmortalität wurde nicht verblindet erhoben. Dies ist jedoch unerheblich für die Bewertung des Verzerrungspotenzials dieses Endpunkts. b: Die zerebrovaskuläre Mortalität wurde nicht verblindet erhoben. Dies wirkt sich jedoch nicht zusätzlich auf die Bewertung des Verzerrungspotenzials aus. c: Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene hoch d: Die Autoren präsentieren eine Auswertung „as treated“. Da individuelle Patientendaten dargestellt wurden, konnte eine ITT-Auswertung nachträglich erfolgen. e: Die Studie wird von den Autoren als explorativ beschrieben. Da eine Registrierung der Studie in einem Studienregister fehlte, ist unklar, ob und in welcher Form die berichteten Endpunkte gemäß prospektiver Planung definiert und analysiert wurden. ITT: intention to treat</p>						

5.3.1.2 Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtmortalität und zerebrovaskuläre Mortalität

In Tabelle 12 sind die Ergebnisse der Gesamtmortalität und der zerebrovaskulären Mortalität abgebildet. Zuerst sind die Ergebnisse der Vergleichsintervention medikamentöser Behandlung von der SAMMPRIS-Studie und im Anschluss die Ergebnisse der Vergleichsintervention einer PTA von Qureshi 2013 dargestellt.

Insgesamt zeigt sich bei den Endpunkten Gesamtmortalität und zerebrovaskuläre Mortalität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bei beiden Vergleichsinterventionen. Somit ergibt sich für die Endpunkte Gesamtmortalität und zerebrovaskuläre Mortalität kein Anhaltspunkt für einen Nutzen der Prüfintervention im Vergleich zu einer der beiden Vergleichsinterventionen.

Tabelle 12: Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtmortalität und zerebrovaskuläre Mortalität

Endpunkt Studie	Intervention		Vergleichsintervention		Intervention vs. Vergleichsintervention OR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis (%)	N	Patienten mit Ereignis (%)	
Gesamtmortalität					
	PTAS + medikamentöse Behandlung		Medikamentöse Behandlung		
SAMMPRIS					
	224	13 (6)	227	13 (6)	1,01 ^a [0,46; 2,24] ^a ; > 0,999 ^b Log-Rank-Test: p-Wert = 0,90
	PTAS + medikamentöse Behandlung +		PTA + medikamentöse Behandlung		
Qureshi 2013					
	9	0 ^c (0) ^a	9	1 ^c (11,1) ^a	k. A. ^d ; 0,521 ^b
Zerebrovaskuläre Mortalität^e					
	PTAS + medikamentöse Behandlung		Medikamentöse Behandlung		
SAMMPRIS					
	224	6 ^f (2,7) ^a	227	2 ^g (0,9) ^a	3,10 ^a [0,62; 15,51] ^a ; 0,158 ^b
	PTAS + medikamentöse Behandlung +		PTA + medikamentöse Behandlung +		
Qureshi 2013					
	9	0 ^c (0) ^a	9	1 ^c (11,1) ^a	k. A. ^d ; 0,521 ^b
a: eigene Berechnung b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martin Andres [71]) c: ermittelt aus individuellen Patientendaten d: Aufgrund der geringen Fallzahl wurde auf eine Berechnung des Effektschätzers und des Konfidenzintervalls verzichtet. e: Die Gesamtmortalität umfasst zerebrovaskulär bedingte Mortalität. f: 6 Todesfälle resultieren durch 4 hämorrhagisch und 2 ischämisch bedingte Schlaganfälle. g: 2 Todesfälle resultieren aus 1 hämorrhagisch und 1 ischämisch bedingtem Schlaganfall. k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio; PTA: perkutane transluminale Angioplastie; PTAS: perkutane transluminale Angioplastie mit Stenteinlage					

5.3.2 Zerebrovaskuläre Morbidität

Für den Endpunkt zerebrovaskuläre Morbidität konnten Daten zu Schlaganfällen und erneuter Revaskularisation extrahiert werden. Für den Endpunkt Schlaganfälle wurde zwischen periprozedural (innerhalb von 30 Tagen) aufgetretenen Schlaganfällen, der Gesamtrate und schweren Schlaganfällen unterschieden. Diese Daten wurden getrennt voneinander dargestellt. Das Verzerrungspotenzial ist in Abschnitt 5.3.2.1, die Ergebnisse gesammelt in Abschnitt 5.3.2.2 dargestellt.

5.3.2.1 Verzerrungspotenzial zu den Endpunkten Schlaganfall (inklusive TIA), schwerer Schlaganfall und zum Endpunkt erneute Revaskularisation,

Bei allen eingeschlossenen Studien konnten Daten zu Schlaganfällen extrahiert werden. Für den Bericht wurde zwischen periprozedural (innerhalb von 30 Tagen nach Intervention) aufgetretenen Schlaganfällen und der Gesamtrate von Schlaganfällen unterschieden. Daten für die periprozeduralen Schlaganfälle konnten aus dem primären kombinierten Endpunkt der SAMMPRIS-Studie extrahiert werden. Der gesamte primäre kombinierte Endpunkt der SAMMPRIS-Studie war jedoch für den Bericht nicht relevant, da die nicht periprozeduralen Komponenten des Endpunkts umfassend im Endpunkt Gesamtrate der Schlaganfälle (any strokes) dargestellt waren. Für die Gesamtrate der Schlaganfälle wurde der sekundäre Endpunkt (any strokes) extrahiert. Die vollständige Zusammensetzung des primären kombinierten Endpunkts ist in Anhang G dargestellt.

Bei insgesamt 2 Studien (SAMMPRIS und Miao 2012) konnten zusätzlich Daten für schwere Schlaganfälle extrahiert werden. Das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte ist bei allen Studien hoch, da bereits auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial bestand (Tabelle 13, Tabelle 14). Darüber hinaus wurde in der SAMMPRIS-Studie der Endpunkt Gesamtrate an Schlaganfällen als sekundärer Endpunkt nachträglich, nachdem die Studie bereits begonnen hatte, hinzugefügt. Da dies jedoch in einer zusätzlichen Erfassung der gesamten Schlaganfälle resultiert und das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ohnehin als hoch eingeschätzt wird, hat diese nachträgliche Änderung keine zusätzliche Auswirkung auf die Bewertung des Verzerrungspotenzials.

Tabelle 13: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Schlaganfall (inklusive TIA) und schwerer Schlaganfall

Studie	Verzerrungspotenzial Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung ITT-Prinzip	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt
SAMM-PRIS ^{a,b}	hoch	ja ^c	ja	ja	ja	hoch ^d
Miao 2012 ^{a,e}	hoch	ja ^f	ja	ja	ja	hoch ^g
Gao 2013 ^e	hoch	unklar ^h	ja	unklar	ja	hoch ^d
Qureshi 2013	hoch	nein	ja ⁱ	unklar ⁱ	ja	hoch ^d

a: In diesen Studien werden zusätzlich Angaben zu schweren Schlaganfällen gemacht.
b: Schwerer Schlaganfall wurde nicht als eigener Endpunkt berichtet, sondern aus den Angaben zu tödlichem Schlaganfall (fatal stroke) und schwerem oder tödlichem Schlaganfall (disabling or fatal stroke) berechnet.
c: Alle potenziellen neurologischen, kardiologischen und hämorrhagischen Endpunkte wurden durch unabhängige Panels adjudiziert, die gegenüber der Behandlung verblindet waren.
d: Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene hoch
e: Es werden nur Schlaganfälle, die ipsilateral bzw. die im Stromgebiet aufgetreten sind, dargestellt. Fazitrelevant sind jedoch die Gesamtraten an Schlaganfällen. Daher werden die Schlaganfälle, die ipsilateral bzw. die im Stromgebiet aufgetreten sind, in Anhang F dargestellt.
f: Endpunkterheber waren gegenüber der Behandlung verblindet. Ein „quality control committee“ war für das Adjudizieren der Endpunkte und Komplikationen verantwortlich, welches der Behandlung gegenüber verblindet war.
g: In der Publikation finden sich keine Angaben dazu, ob die Endpunkterhebung verblindet stattgefunden hat.
h: Die Autoren präsentieren eine Auswertung „as treated“. Da individuelle Patientendaten dargestellt wurden, konnte eine ITT-Auswertung nachträglich erfolgen.
i: Die Studie wird von den Autoren als explorativ beschrieben. Da eine Registrierung der Studie in einem Studienregister fehlte, ist unklar, ob und in welcher Form die berichteten Endpunkte gemäß prospektiver Planung definiert und analysiert wurden.
ITT: intention to treat

Für den Endpunkt erneute Revaskularisation im Zielgefäß und anderen Gefäßen konnten aus Miao 2012 und Qureshi 2013 Daten extrahiert werden. Das Verzerrungspotenzial ist hoch, da bereits auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial vorlag.

Tabelle 14: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: erneute Revaskularisation

Studie	Verzerrungspotenzial Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung ITT-Prinzip	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt
Miao 2012	hoch	ja ^a	ja	ja	ja	hoch ^d
Qureshi 2013	hoch	nein	ja ^b	unklar ^c	ja	hoch ^d

a: Die Endpunkterheber waren gegenüber der Behandlung verblindet. Ein „quality control committee“ war für das Adjudizieren der Endpunkte und Komplikationen verantwortlich, welches der Behandlung gegenüber verblindet war.

b: Die Autoren präsentieren eine Auswertung „as treated“. Da individuelle Patientendaten dargestellt wurden, konnte eine ITT-Auswertung nachträglich erfolgen.

c: Die Studie wird von den Autoren als explorativ beschrieben. Da eine Registrierung der Studie in einem Studienregister fehlte, ist unklar, ob und in welcher Form die berichteten Endpunkte gemäß prospektiver Planung definiert und analysiert wurden.

d: Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene hoch

ITT: intention to treat

5.3.2.2 Ergebnisse zu den Endpunkten Schlaganfall (inklusive TIA), schwerer Schlaganfall und erneute Revaskularisation

Für die Rate an Schlaganfällen im gesamten Beobachtungszeitraum zeigt sich beim Vergleich von PTAS und medikamentöser Therapie mit medikamentöser Therapie in der SAMMPRIS-Studie ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil der Behandlungsgruppe, die eine PTAS und medikamentöse Therapie erhalten hat. Insgesamt lässt sich für die Gesamtrate an allen Schlaganfällen ein Anhaltspunkt für einen Schaden zuungunsten der PTAS und medikamentöser Therapie ableiten. Hinsichtlich der Gesamtrate an ischämischen Schlaganfällen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Bezogen auf die Gesamtrate der hämorrhagischen Schlaganfälle zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der PTAS-Gruppe traten insgesamt bei 11 Patienten hämorrhagische Schlaganfälle auf. In der Vergleichsgruppe trat insgesamt bei 1 Patienten ein hämorrhagischer Schlaganfall auf. Auf Grund der Größe des Effekts kann hieraus ein Hinweis für einen Effekt zuungunsten der Gruppe festgestellt werden, die eine PTAS und medikamentöse Behandlung erhalten hat.

Bei den periprozeduralen Schlaganfällen zeigt sich beim Vergleich von PTAS und medikamentöser Therapie mit medikamentöser Therapie in der SAMMPRIS-Studie ein statistisch signifikanter Effekt sowohl bei ischämischen als auch bei hämorrhagischen Schlaganfällen. Daher kann für die ischämischen Schlaganfälle ein Anhaltspunkt für einen Effekt abgeleitet werden. Hämorrhagische Schlaganfälle, die periprozedural aufgetreten sind,

traten ausschließlich in der Gruppe, die eine PTAS und medikamentöse Therapie erhalten hat, auf. Auf Grund der Größe des Effekts kann hieraus ein Hinweis auf einen Effekt zuungunsten der PTAS-Gruppe abgeleitet werden.

Hinsichtlich der schweren Schlaganfälle fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Daher ergibt sich insgesamt für den Endpunkt Schlaganfall ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden in der Gruppe, die eine PTAS erhalten hat und medikamentös behandelt wurde.

Bei Miao 2012 und Gao 2013 werden nur Schlaganfälle im Stromgebiet, nicht die Gesamtrate aller Schlaganfälle berichtet. Für den vorliegenden Bericht ist jedoch die Gesamtrate an Schlaganfällen zur Ableitung der Beleglage von Bedeutung. Somit sind die bei Miao 2012 und Gao 2013 berichteten Endpunkte nicht fazitrelevant und daher in Anhang F dargestellt. Autorenanfragen an Miao und Gao nach der Gesamtrate aller Schlaganfälle blieben bis zum Zeitpunkt der Erstellung des Berichts unbeantwortet.

Für den Vergleich PTAS und medikamentöse Therapie versus PTA und medikamentöse Therapie fand sich 1 Schlaganfall in der PTA-Gruppe. Der Gruppenunterschied ist nicht statistisch signifikant. Es lässt sich kein Anhaltspunkt für einen Effekt ableiten.

Aufgrund der unterschiedlichen Vergleichsinterventionen bei SAMMPRIS (PTAS und medikamentöse Behandlung vs. medikamentöse Behandlung) und Qureshi 2013 (PTAS und medikamentöse Behandlung vs. PTA und medikamentöse Behandlung) wurde keine Meta-Analysen durchgeführt.

Für den Vergleich PTAS und medikamentöse Behandlung mit medikamentöser Behandlung beim Endpunkt erneute Revaskularisation fand sich 1 Patient in der Gruppe, die medikamentös behandelt wurde und eine PTAS erhalten hat. Der Gruppenunterschied ist nicht statistisch signifikant.

Beim Vergleich PTAS und medikamentöse Behandlung versus PTA und medikamentöse Behandlung (Qureshi 2013) musste bei 1 Patienten in der Gruppe, die eine PTAS erhalten hatte und medikamentös behandelt wurde eine Revaskularisation vorgenommen werden. Der Gruppenunterschied ist nicht statistisch signifikant.

Daher konnte für keinen dieser Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen Schaden für die PTAS mit medikamentöser Behandlung abgeleitet werden.

Tabelle 15: Ergebnisse zum Endpunkt Schlaganfall (inklusive TIA), schwerer Schlaganfall und erneute Revaskularisation

zerebrovaskuläre Morbidität Endpunkt Studie	Intervention		Vergleichsintervention		Intervention vs. Vergleichsintervention OR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis (%)	N	Patienten mit Ereignis (%)	
Periprozedurale Schlaganfälle					
		PTAS + medikamentöse Behandlung		Medikamentöse Behandlung	
SAMMPRIS					
ischämischer Schlaganfall	224	23 ^a (10,3) ^b	227	12 (5,3) ^b	2,05 ^b [0,99; 4,23] ^c ; 0,049 ^e
hämorrhagischer Schlaganfall	224	10 ^d (4,5) ^b	227	0 (0) ^b	22,27 ^b [1,30; 382,42] ^b ; 0,001 ^e
Gesamtrate an Schlaganfällen					
		PTAS + medikamentöse Behandlung		Medikamentöse Behandlung	
SAMMPRIS					
Gesamtrate an Schlaganfällen	224	59 (26,3) ^b	227	42 (18,5) ^b	1,58 ^b [1,01; 2,46] ^b ; 0,048 ^e Log-Rank-Test: p-Wert = 0,0468
ischämischer Schlaganfall	224	48 (21,4) ^b	227	41 (18,1) ^b	1,24 ^b [0,78; 1,97] ^b ; 0,425 ^e
hämorrhagischer Schlaganfall	224	11 (4,9) ^b	227	1 (0,4) ^b	11,67 ^b [1,49; 91,18] ^b ; 0,003 ^e
		PTAS + medikamentöse Behandlung		PTA + medikamentöse Behandlung	
Qureshi 2013					
schwerer Schlaganfall ^h	9	0 ^f (0) ^b	9	1 ^f (11,1) ^b	k. A. ^g ; 0,521 ^e
		PTAS + medikamentöse Behandlung +		Medikamentöse Behandlung	
SAMMPRIS ⁱ					
	224	15 ^j (6,7) ^b	227	16 ^j (7,0) ^b	0,95 ^b [0,46; 1,96] ^b ; 0,912 ^e

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ergebnisse zum Endpunkt Schlaganfall (inklusive TIA), schwerer Schlaganfall und erneute Revaskularisation (Fortsetzung)

zerebrovaskuläre Morbidity Endpunkt Studie	Intervention		Vergleichsintervention		Intervention vs. Vergleichs- intervention OR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis (%)	N	Patienten mit Ereignis (%)	
Erneute Revaskularisation im Zielgefäß oder anderen Gefäßen					
		PTAS + medikamentöse Behandlung		Medikamentöse Behandlung	
Miao 2012	36	1 ^k (2,8) ^b	34	0 (0) ^b	2,92 ^l [0,11; 74,05] ^{b,1} ; 0,360 ^e
		PTAS + medikamentöse Behandlung		PTA + medikamentöse Behandlung +	
Qureshi 2013	9	1 ^{d, m} (11,1) ^b	9	0 ^d (0) ^b	k. A. ^e ; 0,521 ^e
<p>a: 1 Patient erlitt einen tödlich verlaufenden Schlaganfall im weiteren Studienverlauf. b: eigene Berechnung c: eigene Berechnung, asymptotisch. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden d: 4 Patienten erlitten einen tödlich verlaufenden Schlaganfall im weiteren Studienverlauf. e: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martin Andres [71]) f: ermittelt aus individuellen Patientendaten g: Aufgrund der geringen Fallzahl wurde auf eine Berechnung des Effektschätzers und des Konfidenzintervalls verzichtet. h: Schwere Schlaganfälle sind im Endpunkt Schlaganfall enthalten. i: Schwere Schlaganfälle sind Schlaganfälle ohne Todesfolge, die aber zu Behinderungen führen. In der SAMMPRIS-Studie wird dies definiert als Punktwert ≥ 4 auf der modifizierten Rankin-Skala, ≤ 80 des Barthel-Index oder zusammengesetzte National Institute of Health (NIH) Stroke Scale ≥ 7, NIH Stroke Scale von ≥ 3 für die motorische Untersuchung von Arm oder Bein, NIH Stroke Scale von ≥ 2 für die beste Sprache, NIH Stroke Scale für 3 Punkte in der visuellen Kategorie. j: Schwerer Schlaganfall wurde nicht als eigener Endpunkt berichtet, sondern aus den Angaben zu tödlichem Schlaganfall (fatal stroke) und schwerem oder tödlichem Schlaganfall (disabling or fatal stroke) berechnet. k: Ein Patient mit akutem Verschluss der gestenteten A. cerebri media wurde mittels einer intraarteriellen Thrombolyse behandelt. Dieser Patient hat sich nicht an die medikamentöse Behandlung gehalten, sodass es zu einer Stentthrombose kam. l: eigene Berechnung mit Stetigkeitskorrektur von 0,5 in beiden Behandlungsarmen m: Bei diesem Patienten wurde aufgrund von fortgesetzter Ataxie trotz PTAS erst eine PTA an der A. carotis interna und nach 10 symptomfreien Monaten eine PTAS der A. vertebralis durchgeführt. A.: Arteria (Arterie); k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NIH: National Institute of Health; PTA: perkutane transluminale Angioplastie; PTAS: perkutane transluminale Angioplastie mit Stenteinlage; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>					

5.3.3 Hospitalisierungen

Zu diesem Endpunkt werden keine Daten in den Studien berichtet.

5.3.4 Unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie

Für den Endpunkt unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie konnten Daten für Blutungsereignisse, die nicht in einem Schlaganfall resultierten und Myokardinfarkte aus der SAMMPRIS-Studie extrahiert werden. In der SAMMPRIS-Studie wurde auch die Gesamtrate aller schweren Blutungen als kombinierter Endpunkt berichtet. Weil dieser kombinierte Endpunkt auch Blutungen mit umfasst, die asymptomatisch und damit nicht patientenrelevant waren, wurden diese Daten im vorliegenden Bericht nicht extrahiert.

Die restlichen eingeschlossenen Studien machen keine Angaben zu unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie.

5.3.4.1 Verzerrungspotenzial zu den Endpunkten: nicht in Schlaganfall resultierende Blutungsereignisse und Myokardinfarkte

Sowohl für Blutungsereignisse, die nicht in Schlaganfällen resultieren, als auch für Myokardinfarkte besteht hohes Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, da bereits auf Studienebene hohes Verzerrungspotenzial bestand (Tabelle 16, Tabelle 17).

Tabelle 16: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: nicht in Schlaganfall resultierende Blutungsereignisse

Studie	Verzerrungspotenzial Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung ITT-Prinzip	Ergebnisabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt
SAMMPRIS	hoch	ja ^a	ja	ja	ja	hoch ^b
<p>a: Alle potenziellen neurologischen, kardiologischen und hämorrhagischen Endpunkte wurden durch unabhängige Panels adjudiziert, die gegenüber der Behandlung verblindet waren. b: Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene hoch ITT: intention to treat</p>						

Tabelle 17: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Myokardinfarkt

Studie	Verzerrungs- potenzial Studien- ebene	Verblin- dung Endpunkt erheber	Adäquate Umsetzung ITT-Prinzip	Ergebnisun- abhängige Bericht- erstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die das Verzerrungs- potenzial beeinflussen	Verzerrungs- potenzial für diesen Endpunkt
SAMM- PRIS	hoch	ja ^a	ja	ja	ja	hoch ^b
a: Alle potenziellen neurologischen, kardiologischen und hämorrhagischen Endpunkte wurden durch unabhängige Panels adjudiziert, die gegenüber der Behandlung verblindet waren. b: Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene hoch ITT: intention to treat						

5.3.4.2 Ergebnisse zu den Endpunkten: nicht in Schlaganfall resultierende Blutungsereignisse, Myokardinfarkt

Für den Endpunkt Blutungsereignisse, die nicht in einem Schlaganfall resultieren, fand sich eine numerisch erhöhte Rate von Ereignissen, die allerdings nicht statistisch signifikant war, in der Gruppe, die eine PTAS erhalten hat und medikamentös behandelt wurde. Es ergab sich kein Anhaltspunkt für Schaden im Vergleich zu medikamentöser Behandlung.

Für den Endpunkt Myokardinfarkte beim Vergleich medikamentöse Behandlung und PTAS versus medikamentöse Behandlung findet sich eine numerisch höhere Rate, die nicht statistisch signifikant ist, für die Patienten, die nur eine medikamentöse Behandlung erhalten haben. Es ergab sich kein Anhaltspunkt für Schaden.

Tabelle 18: Ergebnisse zu den Endpunkten: nicht in Schlaganfall resultierende Blutungsereignisse und Myokardinfarkt

Unerwünschte Wirkungen und Komplikationen in der Therapie Endpunkt Studie	Intervention		Vergleichsintervention		Intervention vs. Vergleichsintervention OR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis (%)	N	Patienten mit Ereignis (%)	
Nicht in Schlaganfall resultierende Blutungsereignisse^a					
	Medikamentöse Behandlung + PTAS		Medikamentöse Behandlung		
SAMMPRIS					
	224	16 ^b (7)	227	9 (4)	1,86 ^c [0,81; 4,31] ^c ; 0,144 ^d Log-Rank-Test: p-Wert = 0,11
Myokardinfarkt					
	Medikamentöse Behandlung + PTAS		Medikamentöse Behandlung		
SAMMPRIS					
	224	5 (2)	227	9 (4)	0,55 ^c [0,18; 1,68] ^c ; 0,300 ^d Log-Rank-Test: p-Wert = 0,34
<p>a: Nicht in Schlaganfall resultierende Blutungsereignisse werden definiert als subdurale oder epidurale Blutungen oder systemische Blutungen, die eine Hospitalisierung, Bluttransfusion oder Operation benötigten. Teilaspekte (Bluttransfusionen) dieses Endpunkts sind nicht berichtsrelevant.</p> <p>b: Die Darstellung der nicht in Schlaganfall resultierenden Blutungsereignisse weist beim Vergleich von Ergebnistabelle in der SAMMPRIS-Studie und Tabelle 6 im Appendix eine Ungenauigkeit auf. Im Appendix werden n = 15, in der Ergebnistabelle n = 16 Patienten mit Blutungsereignissen berichtet.</p> <p>c: eigene Berechnung</p> <p>d: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martin Andres [71])</p> <p>k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; PTAS: perkutane transluminale Angioplastie mit Stenteinlage</p>					

5.3.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zu diesem Endpunkt werden keine Daten in den Studien berichtet.

5.3.6 Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit

Für den Endpunkt Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit konnten aus der Studie Qureshi 2013 Daten zur modifizierten Rankin-Skala extrahiert werden. Eine Erläuterung der modifizierten Rankin-Skala findet sich in Anhang I.

5.3.6.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur modifizierten Rankin-Skala

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt modifizierte Rankin-Skala ist als hoch einzustufen, da bereits auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial bestand.

Tabelle 19: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: modifizierte Rankin-Skala

Studie	Verzerrungspotenzial Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung ITT-Prinzip	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt
Qureshi 2013	hoch	nein	ja ^a	unklar ^b	ja	hoch ^c
<p>a: Die Autoren präsentieren eine Auswertung „as treated“. Da individuelle Patientendaten dargestellt wurden, konnte eine ITT-Auswertung nachträglich erfolgen.</p> <p>b: Die Studie wird von den Autoren als explorativ beschrieben. Da eine Registrierung der Studie in einem Studienregister fehlte, ist unklar, ob und in welcher Form die berichteten Endpunkte gemäß prospektiver Planung definiert und analysiert wurden.</p> <p>c: Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene hoch</p> <p>ITT: intention to treat</p>						

5.3.6.2 Ergebnisse zur modifizierten Rankin-Skala

Für die 18 Patienten in der Studie Qureshi 2013, in der die medikamentöse Behandlung und PTAS mit medikamentöser Behandlung mit PTA verglichen wurde, werden in Tabelle 20 die Daten lediglich deskriptiv dargestellt. Die Skalenwerte beider Behandlungsgruppen sind vergleichbar, da in beiden Gruppen jeweils 5 Patienten Skalenwert 0 und jeweils 2 Patienten Skalenwert 2 erreicht haben. Nur insgesamt 4 der 18 Patienten haben Scores erreicht, die in der jeweils anderen Gruppe nicht erreicht wurden. Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten und der mehrheitlichen Übereinstimmung der Scorewerte wird auf die Durchführung eines statistischen Signifikanztests verzichtet und das Ergebnis für diesen Endpunkt rein deskriptiv betrachtet.

Tabelle 20: Ergebnisse zum Endpunkt: modifizierte Rankin-Skala

Endpunkt Studie	Intervention		Vergleichsintervention		Intervention vs. Vergleichsintervention Effekt [95 %-KI]; p-Wert
	N	Werte bei Studienende ^{a, b}	N	Werte bei Studienende ^{a, b}	
	Medikamentöse Behandlung + PTAS		Medikamentöse Behandlung + PTA		
Qureshi 2013					
	9		9		k. A.
Skalenwert 0		5		5	
Skalenwert 1		0		1	
Skalenwert 2		2		2	
Skalenwert 3		2		0	
Skalenwert 4		0		0	
Skalenwert 5		0		0	
Skalenwert 6		0		1	
a: Werte der modifizierten Rankin-Skala bei letzter Untersuchung. b: ermittelt aus individuellen Patientendaten k. A. keine Angabe; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PTA: perkutane transluminale Angioplastie; PTAS: perkutane transluminale Angioplastie mit Stenteinlage					

5.3.7 Körperliche Belastbarkeit, Bewältigung von Alltagsaktivitäten, Arbeitsfähigkeit

Zu diesem Endpunkt werden keine Daten in den Studien berichtet.

5.3.8 Ergänzend dargestellter Endpunkt Strahlenbelastung

Aufgrund der Strahlenschutzverordnung besteht die Verpflichtung, die Strahlenbelastung so gering wie möglich zu halten. In Qureshi 2013 zeigte sich beim Vergleich von medikamentöser Behandlung und PTAS mit medikamentöser Behandlung und PTA bei den Mittelwerten der Dauer der Strahlenbelastung in Minuten kein statistisch signifikanter Unterschied. Die Ergebnisse sind in Anhang H dargestellt.

5.3.9 Sensitivitätsanalysen

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

5.3.10 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

In Miao 2012 und Gao 2013 werden keine Daten bezüglich Subgruppenauswertungen berichtet. In Qureshi 2012 werden zwar patientenbezogene Daten dargestellt, die eine Auswertung auf Subgruppen hin zuließen. Jedoch wird aufgrund der geringen Fallzahl (N = 18) hierauf verzichtet. Ebenso wurde keine Auswertung dazu durchgeführt, ob die Art der Vergleichsintervention einen Effektmodifikator darstellt.

In der SAMMPRIS-Studie werden Subgruppenauswertungen lediglich für den primären Endpunkt der Studie berichtet, der nicht berichtsrelevant ist. In keiner dieser Subgruppenauswertungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt.

5.3.11 Zusammenfassung der Beleglage

Insgesamt wurden 4 randomisierte kontrollierte Studien identifiziert, die Patienten mit symptomatischen intrakraniellen Stenosen einschlossen. In 3 Studien (SAMMPRIS, Miao 2012 und Gao 2013) wurde medikamentöse Behandlung und Ballonangioplastie mit Stenteinlage (PTAS) mit medikamentöser Behandlung verglichen. In der 4. Studie (Qureshi 2013) wurde medikamentöse Behandlung mit PTAS mit medikamentöser Behandlung mit Ballonangioplastie ohne Stenteinlage (PTA) verglichen. Alle Ergebnisse sind in der Landkarte der Effekte (Tabelle 21) dargestellt. Die Ableitung der Beleglage ist in Tabelle 22 zusammenfassend grafisch dargestellt. Alle Studien wiesen sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial auf.

Medikamentöse Behandlung mit PTAS versus medikamentöse Behandlung

Für die Endpunkte Gesamtmortalität und zerebrovaskuläre Mortalität lagen allein aus der SAMMPRIS-Studie Daten vor. Insgesamt starben von 224 Patienten in der PTAS-Gruppe und von 227 Patienten jeweils 13 Patienten (6 %). Von diesen verstarben in der PTAS-Gruppe 6 (2,7 %) und in der Vergleichsgruppe 2 (0,9 %) an ihrer zerebrovaskulären Erkrankung. Die Gruppenunterschiede waren nicht statistisch signifikant. Zusammenfassend zeigte sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen Schaden für die Behandlungsgruppe, die medikamentös behandelt wurde und eine PTAS erhalten hat.

Für den Endpunkt Schlaganfall waren für den Vergleich PTAS mit medikamentöser Behandlung versus medikamentöse Behandlung allein die Daten aus der SAMMPRIS-Studie verwendbar, weil Miao 2012 und Gao 2013 Schlaganfälle lediglich im Stromgebiet der behandelten Arterie oder in der betroffenen Hirnhälfte erfassten.

Für den Bericht wurde zwischen periprozedural (innerhalb von 30 Tagen nach Intervention) aufgetretenen Schlaganfällen und der Rate von Schlaganfällen im gesamten Beobachtungszeitraum von im Median 32,4 Monaten unterschieden.

In der SAMMPRIS-Studie traten im gesamten Beobachtungszeitraum bei 59 Patienten (26,3 %) in der PTAS-Gruppe und bei 42 Patienten (18,5 %) in der ausschließlich medikamentös behandelten Gruppe Schlaganfälle auf. Der Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,048$, Odds Ratio = 1,58; 95 %-Konfidenzintervall [1,01; 2,46]), daher lässt sich ein Anhaltspunkt für einen Schaden zuungunsten der PTAS-Gruppe ableiten.

Unterscheidet man die Schlaganfälle nach ihrer Form ergab sich für die Gesamtrate an ischämischen Schlaganfällen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (PTAS-Gruppe 21,4 %, ausschließlich medikamentös behandelte Gruppe: 18,1 % $p = 0,425$, Odds Ratio 1,24; [95 %-KI: 0,78; 1,97]). Die Gesamtrate der hämorrhagischen Schlaganfälle

unterscheidet sich zwischen den Gruppen statistisch signifikant ($p = 0,003$, Odds Ratio 11,67; Konfidenzintervall [1,49; 91,18]). In der PTAS-Gruppe traten insgesamt 11 Schlaganfälle (4,9 %) auf. In der Gruppe, die ausschließlich medikamentös behandelt wurde, trat insgesamt 1 hämorrhagischer Schlaganfall auf (0,4 %). Auf Grund der Größe des Effekts kann hieraus ein Hinweis auf einen Effekt zuungunsten der PTAS-Gruppe abgeleitet werden. Hinsichtlich des Endpunkts schwerer Schlaganfälle ergab sich in der SAMMPRIS-Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (PTAS-Gruppe 6,7 %; ausschließlich medikamentös behandelte Gruppe: 7,0 % $p = 0,912$).

In der SAMMPRIS-Studie traten periprozedural bei 23 Patienten (10,3 %) in der PTAS-Gruppe und bei 12 Patienten (5,3 %) in der rein medikamentös behandelten Gruppe ischämische Schlaganfälle auf. Der Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,049$, Odds Ratio = 2,05; 95 %-Konfidenzintervall [0,99; 4,23] zuungunsten der PTAS-Gruppe. Daher lässt sich ein Anhaltspunkt für einen Effekt zuungunsten der Gruppe ableiten, die eine PTAS und medikamentöse Therapie erhalten hat. Des Weiteren traten in der SAMMPRIS-Studie periprozedural hämorrhagische Schlaganfälle bei 10 Patienten (4,5 %) in der Gruppe, die eine PTAS und eine medikamentöse Therapie erhalten hat, auf. In der medikamentös behandelten Vergleichsgruppe traten keine hämorrhagischen Schlaganfälle auf ($p = 0,001$, Odds Ratio = 22,27; Konfidenzintervall [1,30; 382,42]). Auf Grund der Größe des Effekts kann hieraus ein Hinweis für einen Effekt zuungunsten der Gruppe festgestellt werden, die eine PTAS und medikamentöse Behandlung erhalten hat.

Für den Endpunkt erneute Revaskularisation wurde in der Studie Miao 2012 1 Ereignis berichtet in der Gruppe, die medikamentös behandelt wurde und eine PTAS erhalten hat. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant, daher lässt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen für die medikamentöse Behandlung mit PTAS feststellen.

Zu den unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie wurden nur in der SAMMPRIS-Studie relevante Daten berichtet. Diese Endpunktkategorie wurde insgesamt nicht normkonform nach DIN EN ISO 14155 berichtet. Zwar wurden in der PTAS-Gruppe mehr Blutungsereignisse beobachtet, die nicht in einem Schlaganfall resultierten (16 Patienten [7 %] versus 9 Patienten [4 %]); dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (Odds Ratio = 1,86; 95 %-Konfidenzintervall [0,81; 4,31]). Myokardinfarkte traten in der PTAS-Gruppe bei 5 Patienten (2 %) und in der ausschließlich medikamentös behandelten Gruppe bei 9 Patienten (4 %) auf. Dieser numerische Unterschied zuungunsten der medikamentös behandelten Gruppe war jedoch nicht statistisch signifikant (Odds Ratio = 0,55; 95 %-Konfidenzintervall [0,18; 1,68]). Zusammenfassend zeigte sich für die Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen Schaden der medikamentösen Behandlung mit PTAS.

Zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere Hospitalisierungen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, körperliche Belastbarkeit und Bewältigung der Alltagsaktivitäten oder Arbeitsfähigkeit, wurden keine Daten berichtet.

Medikamentöse Behandlung mit PTAS versus medikamentöse Behandlung mit PTA

Für den Vergleich medikamentöse Behandlung mit PTAS versus medikamentöse Behandlung mit PTA konnten nur aus Qureshi 2013 Daten extrahiert werden. Aufgrund der geringen Fallzahl ($n = 18$) und Ereigniszahlen wurde bei allen Endpunkten auf eine eigene Berechnung des Effektschätzers und des Konfidenzintervalls verzichtet.

Hinsichtlich der Endpunkte Gesamtmortalität und zerebrovaskuläre Mortalität sowie Schlaganfälle wurde in Qureshi 2013 jeweils 1 Ereignis (11,1 %) in der PTA-Gruppe berichtet. Hinsichtlich des Endpunkts erneute Revaskularisation trat 1 Ereignis in der PTAS-Gruppe auf. Die Gruppenunterschiede waren nicht signifikant.

Beim Endpunkt Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit lagen Daten bei Qureshi 2013 für die modifizierte Rankin-Skala vor; die Ergebnisse zwischen den Gruppen wurden lediglich deskriptiv dargestellt. Die Skalenwerte beider Behandlungsgruppen waren vergleichbar, da in beiden Gruppen jeweils 5 Patienten Skalenwert 0 und jeweils 2 Patienten Skalenwert 2 erreicht haben. Nur insgesamt 4 der 18 Patienten erreichten Scores, die in der jeweils anderen Gruppe nicht erreicht wurden. Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten und der mehrheitlichen Übereinstimmung der Scorewerte wurde auf die Durchführung eines statistischen Signifikanztests verzichtet.

Daher konnte für keinen dieser Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der beiden Behandlungsmöglichkeiten abgeleitet werden.

Zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere Hospitalisierungen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, körperliche Belastbarkeit und Bewältigung der Alltagsaktivitäten oder Arbeitsfähigkeit, wurden keine Daten berichtet.

Tabelle 21: Landkarte der Effekte in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

Endpunkt Vergleich	Gesamtmortalität	Zerebrovaskuläre Mortalität	Zerebrovaskuläre Morbidität									Unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie	Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit	Hospitalisierungen	gesundheitsbezogene Lebensqualität	körperliche Belastbarkeit, Bewältigung der Alltagsaktivitäten oder Arbeitsfähigkeit
			innerhalb von 30 Tagen					Gesamtzeitraum								
			ischämische Schlaganfälle	hämorrhagische Schlaganfälle	schwere Schlaganfälle	Revaskularisation im Zielgefäß oder in anderen Gefäßen	Schlaganfälle	ischämische Schlaganfälle	hämorrhagische Schlaganfälle	schwere Schlaganfälle	Revaskularisation im Zielgefäß oder in anderen Gefäßen					
medikamentöse Behandlung PTAS vs. medikamentöse Behandlung ^a	↕	↕	↘	↔	-	-	↘	↕	↔	↔	↕	↕	↕	-	-	-
PTAS vs. PTA ^b	(↔)	(↔)	-	-	-	-	(↔)	-	-	(↔)	(↔)	-	-	-*	-	-

a: SAMMPRIS, Miao 2012 und Gao 2013
 b: Qureshi 2013
 -: keine Daten berichtet
 *: Für diesen Endpunkt werden Daten berichtet, allerdings werden aufgrund der geringen Patientenzahl der Studie Qureshi 2013 (n = 18) die Ergebnisse der modifizierten Rankin-Skala lediglich deskriptiv dargestellt.
 ↔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, homogenes Ergebnis
 (↔): Kein Beleg für einen größeren Effekt zuungunsten der Intervention (PTAS mit medikamentöser Behandlung). Datenlage aber unzureichend (z. B. nur eine kleine Studie).
 ↘: Anhaltspunkt für einen Effekt zuungunsten der Intervention
 ↙: Hinweis auf einen höheren Effekt zuungunsten der Intervention

Tabelle 22: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

Endpunkt Vergleich	Gesamtmortalität	Zerebrovaskuläre Mortalität	Zerebrovaskuläre Morbidität		Unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie	Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit	Hospitalisierungen	gesundheitsbezogene Lebensqualität	körperliche Belastbarkeit, Bewältigung der Alltagsaktivitäten oder Arbeitsfähigkeit
			Schlaganfälle	Revaskularisation im Zielgefäß oder in anderen Gefäßen					
medikamentöse Behandlung PTAS vs. medikamentöse Behandlung ^a	↕	↕	↔	↕	↕	↕	-	-	-
PTAS vs. PTA ^b	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)	-	-	-*	-	-

a: SAMMPRIS, Miao 2012 und Gao 2013
 b: Qureshi 2013
 - : keine Daten berichtet
 *: Für diesen Endpunkt werden Daten berichtet, allerdings werden aufgrund der geringen Patientenzahl der Studie Qureshi 2013 (n = 18) die Ergebnisse der modifizierten Rankin-Skala lediglich deskriptiv dargestellt.
 ⇔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, homogenes Ergebnis
 (⇔): Kein Beleg für einen größeren Effekt zuungunsten der Intervention (PTAS mit medikamentöser Behandlung). Datenlage aber unzureichend (z. B. nur eine kleine Studie).
 ↘: Anhaltspunkt für einen Effekt zuungunsten der Intervention
 ↙: Hinweis auf einen höheren Effekt zuungunsten der Intervention

6 Diskussion

Gegenstand des Berichts ist die Nutzenbewertung einer Implantation von Stents in intrakranielle Gefäße bei Patienten, die an symptomatischen intrakraniellen arteriellen Stenosen leiden. Dazu konnten 4 RCTs eingeschlossen werden. 3 davon verglichen die perkutane transluminale Angioplastie mit Stenteinlage mit medikamentöser Behandlung, eine die PTAS mit perkutaner transluminaler Ballonangioplastie ohne Stenteinlage.

Die größte Bedeutung ist insgesamt der SAMMPRIS-Studie beizumessen, da diese Studie für alle Endpunkte die höchste Patientenzahl aufwies ($n = 451$). Darüber hinaus wurden die Patienten mit 32,4 Monaten am längsten nachbeobachtet. Den anderen Studien ist weniger Bedeutung beizumessen, da wesentlich weniger Patienten rekrutiert wurden (Miao 2012 $n = 70$, Gao 2013 $n = 34$, Qureshi 2013 $n = 18$), die außerdem weniger als 10 Monate (Miao 2012 und Qureshi 2013), bei Gao 2013 12 Monate, nachverfolgt wurden (siehe Tabelle 5).

Allerdings war das Verzerrungspotenzial bereits bei allen Studien auf Studienebene und somit auch auf Endpunktebene hoch. Denn 2 Studien (SAMMPRIS und Miao 2012) wurden vorzeitig abgebrochen. Bei den anderen beiden Studien (Qureshi 2013 und Gao 2013) wurde hohes Verzerrungspotenzial festgestellt, da die Autoren unzureichende Angaben zu geplanten Endpunkten und Analysen machen und auch kein Studienregistereintrag vorlag. Bei Qureshi 2013 wurde auch die Patientenrekrutierung, im Zuge des Abbruchs der SAMMPRIS-Studie, vorzeitig gestoppt. Der untersuchte Vergleich in der Qureshi-Studie (PTAS versus PTA) wird aufgrund der geringen Fallzahl (18 Patienten) und der geringen Ereigniszahlen und aufgrund des explorativen Charakters der Studie daher im Folgenden nicht mehr aufgeführt. Bei der Studie Gao 2013 besteht zusätzlich das Risiko, dass die Studie nicht randomisiert war, da keine Details zur Randomisierung berichtet werden und bekannt ist, dass ein Großteil chinesischer Studien trotz Verwendung des Wortes „randomisiert“ in Wahrheit nicht randomisiert sind [72].

6.1 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien

Auf Basis der SAMMPRIS-Studie lässt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden für den Endpunkt Schlaganfall zuungunsten der Gruppe ableiten die eine PTAS und medikamentöse Behandlung erhalten hat.

Das Berichten der Endpunkte in den anderen Studien war unzureichend. Die beiden chinesischen Studien (Miao 2012 und Gao 2013), die ebenfalls die PTAS mit medikamentöser Therapie verglichen, untersuchten nur diejenigen Schlaganfälle, die ipsilateral oder im Stromgebiet der behandelten Arterie auftraten. Für den Patienten relevant ist jedoch die Gesamtrate an Schlaganfällen, unabhängig davon, wo sie auftreten. Daher war das Berichten der Gesamtrate der Schlaganfälle zur Ableitung der Beleglage nötig. Autorenanfragen bei Miao und Gao nach der Gesamtrate von Schlaganfällen in allen Hirnarealen blieben bis zum Zeitpunkt der Berichtfertigstellung unbeantwortet. Von den beiden chinesischen Studien widerspricht auch die aufgrund von basalen Angaben zur

Randomisierung methodisch etwas bessere Studie Miao 2012 den Ergebnissen der SAMMPRIS-Studie nicht.

Da die ipsilateralen Schlaganfälle die Mehrzahl aller Schlaganfälle ausmachen, ist es unwahrscheinlich, dass das Berichtsfazit bei erfolgreichem Autorenkontakt zu Miao 2012 grundlegend anders lauten würde.

6.2 Spezifische Risiken beim Einsetzen intrakranieller Stents

Generell gibt es bei der Anwendung intrakranieller Stents eine Vielzahl potenzieller Risiken [37,39,73]. Hinsichtlich der zerebrovaskulären Ereignisse unterscheidet man zwischen hämorrhagischen und ischämischen Schlaganfällen.

Hämorrhagische Schlaganfälle sind entweder auf eine direkte Verletzung des Gefäßes durch mechanische Manipulation (z. B. mit dem Führungsdraht oder durch die Balloninflation) oder auf das Reperfusionssyndrom zurückzuführen. Dabei ist die zerebrale Autoregulation, die im Zuge der chronischen Minderdurchblutung entsteht, gestört, sodass sich der Gefäßdurchmesser dort nicht an die veränderten Druckverhältnisse anpassen kann. Bei einer plötzlichen Aufhebung der Stenose mit Wiederherstellung des Blutflusses kann es zu einer „Durchbruchblutung“ kommen.

Ischämische Schlaganfälle können entweder durch Embolien oder durch den Verschluss der Perforansarterien (Perforatorverschlüsse) verursacht werden. Embolische Schlaganfälle werden entweder durch Ablösung von Plaquematerial aus dem Aortenbogen während der Katheterisierung, durch Thrombosen am Katheter oder durch Abschwemmung von Plaque- bzw. Thrombusmaterial aus der behandelten Stenose ausgelöst. Perforatorverschlüsse können durch die Balloninflation entstehen, wodurch Plaquematerial oder ein Thrombus in regional entspringende Gefäßäste gedrückt wird („Schneepflugeffekt“). Auch ein akuter Verschluss des frisch implantierten Stents (Stentthrombose), der häufig mit einer unzureichenden Thrombozytenfunktionshemmung assoziiert ist, kann entstehen.

6.3 Bedeutung der Ergebnisse aus SAMMPRIS

Als erste randomisierte kontrollierte Studie, in der die Anwendung von intrakraniellen Stents mit einer medikamentösen Therapie verglichen wird, kommt der SAMMPRIS-Studie allgemein eine große Bedeutung zu. Aufgrund der größten Fallzahl und der längsten Nachbeobachtungszeit kommt ihr für diese Nutzenbewertung die größte Bedeutung zu. Auch dass im Gefolge des SAMMPRIS-Studienabbruchs weitere Studien die Rekrutierung einstellten, zeigt, welchen Stellenwert diese Ergebnisse in Klinik und Forschung hatten und haben.

Als 2011 nach Abbruch der Studie erstmals Ergebnisse veröffentlicht wurden, waren diese von massivem öffentlichem Interesse, nicht zuletzt auch, weil die Ergebnisse, wider Erwarten, zum Nachteil der Stents ausfielen. Daraufhin wurde breite Kritik am Studiendesign und an den Ergebnissen geübt [74-77]. Die Studienautoren sind bereits ausführlich darauf eingegangen [78-80]. Die hohe Rate an periprozeduralen Ereignissen in der PTAS Gruppe im

Vergleich zur niedrigeren Ereignisrate in der medikamentös behandelten Gruppe wird am häufigsten bemängelt.

Als periprozedural können die Ereignisse gelten, die innerhalb von 30 Tagen nach Behandlung auftreten. Die Studienautoren haben in diversen Analysen die Umstände und möglichen Ursachen der periprozeduralen Ereignisse untersucht [78,81]. Die 33 periprozedural aufgetretenen Ereignisse (10 hämorrhagisch, 23 ischämisch) wurden von den Studienautoren dafür neu sortiert. In der Neusortierung der Studienautoren wird insgesamt über 13 hämorrhagische Ereignisse und 21 ischämische Ereignisse detailliert berichtet [78,81]. Diese weicht von den Ereigniszahlen, die in der Ergebnispublikation dargestellt sind, um 1 Ereignis ab [65].

Daher ist bekannt, dass 3 der Blutungsereignisse nachweislich durch eine Führungsdrahtperforation verursacht wurden, ein weiteres durch eine Gefäßruptur während einer PTA. Bei 7 Patienten mit Blutungsereignissen, wovon 4 im weiteren Studienverlauf verstarben, verlief der Eingriff ohne besondere Vorkommnisse und die Patienten wurden erst Stunden bis Tage nach der Intervention klinisch auffällig [78]. Als mögliche Blutungsursache wurde ein Reperfusionssyndrom diskutiert [81]. 2 weitere Blutungsereignisse waren asymptomatisch und wurden bei einem CT festgestellt.

Bei 21 berichteten ischämischen Schlaganfällen zeigten 19 Patienten länger als 24 h Symptome und 2 Patienten kürzer als 24 h (TIAs). Von 19 Schlaganfällen konnte für 12 ein Perforatorverschluss als Ursache identifiziert werden. 3 Schlaganfälle waren embolischen Ursprungs, 2 Schlaganfälle, sowie die beiden TIAs, resultierten sowohl durch Emboli als auch durch einen Perforatorverschluss. 2 Schlaganfälle resultierten durch Stentthrombosen [81].

So ist insgesamt festzuhalten, dass ein Großteil der Schlaganfälle durch mechanische Manipulation beim Einlegen des Stents hervorgerufen wurde. Zwar haben die Studienautoren keinen Zusammenhang zwischen weniger erfahrenen Operateuren und einer höheren Ereignisrate feststellen können [80], trotzdem steht fest, dass das Einlegen eines Stents höchst diffizil ist und ein hohes Maß an Erfahrung erfordert.

6.4 Weitere Therapiemaßnahmen im Rahmen der Behandlung mit intrakraniellen Stents

Wie die hohe Rate an periprozedural aufgetretenen Ereignissen aufzeigt, ist die Anwendung von intrakraniellen Stents mit Risiken behaftet. Allerdings kann die nach PTAS höhere Schlaganfallrate in SAMMPRIS nicht zwangsläufig allein auf das Einsetzen des Stents selbst zurückgeführt werden. Denn in allen eingeschlossenen Studien erfolgte die Anwendung des Stents in Kombination mit dualer Plättchenhemmung bestehend aus ASS + Clopidogrel, die in Deutschland für die Indikation Schlaganfall nicht zugelassen ist. Deshalb beziehen sich die Aussagen des vorliegenden Berichts nur auf die Methode der PTAS mit begleitender dualer Plättchenhemmung. Für die Variante der Methode mit zulassungskonformer Plättchen-

hemmung liegen keine Studien vor. Daher kann die PTAS mit zulassungskonformer Antikoagulation nicht bewertet werden.

In der SAMMPRIS-Studie erhielten alle Patienten die gleiche medikamentöse Form einer dualen Plättchenhemmung sowie verschiedene Interventionen zur Modifikation der begleitenden Risikofaktoren, z. B. Hypertonie, Hypercholesterinämie oder Bewegungsarmut.

Es ist aus mehreren großen Studien bekannt, dass die duale Plättchenhemmung bei symptomatischen Schlaganfallpatienten (auch ohne gleichzeitige PTAS) das Risiko von Blutungen erhöht [82-85]. Deswegen sind Thienopyridine, insbesondere Clopidogrel, in Deutschland in Kombination mit ASS auch für die Indikation Schlaganfall nicht zugelassen. Auch die Patienten der Vergleichsgruppe in der SAMMPRIS-Studie erhielten die duale Plättchenhemmung ASS + Clopidogrel. Dennoch kann nicht ohne Weiteres davon ausgegangen werden, dass der mutmaßliche Effekt der dualen Plättchenhemmung in Interventions- und Vergleichsgruppe ähnlich ausgeprägt war und sich somit vom alleinigen Effekt der PTAS abgrenzen lässt. Denn es ist möglich, dass eine Interaktion zwischen beiden Komponenten (PTAS und dualer Plättchenhemmung) vorliegt, weil die Kombination beider Komponenten mehr Blutungskomplikationen hervorruft, als es die beiden Einzelkomponenten erwarten lassen.

Insgesamt lässt sich somit feststellen, dass die SAMMPRIS-Studie die PTAS in Kombination mit einer forcierten Gerinnungshemmung angewendet hat. Daher lassen sich die in der Studie beobachteten Effekte nicht allein auf die Stenteinlage, sondern nur auf die gesamte Behandlungsmethode zurückführen. Hierbei ist ein Einfluss der gerinnungshemmenden Medikation möglich, die Bedeutung der beiden Behandlungskomponenten für die Studienergebnisse sind jedoch nicht voneinander abzugrenzen.

6.5 Übertragbarkeit der Ergebnisse

In Deutschland besteht laut Experten die medikamentöse Therapie für Patienten mit intrakraniellen Stenosen, die einen Stent erhalten, wie in allen eingeschlossenen Studien, aus der nicht zulassungskonformen Therapie mit ASS + Clopidogrel für einen variablen Zeitraum von durchschnittlich 3 bis 6 Monaten gefolgt von einer Monotherapie bestehend aus ASS oder Clopidogrel.

Die derzeit empfohlene ASS-Dosis zur Sekundärprävention liegt zwischen 50 und 100 mg pro Tag in Deutschland [86]. In Studien, in denen intrakranielle Stents in Deutschland eingesetzt wurden, wurde diese empfohlene Dosierung angewendet [87,88]. In allen eingeschlossenen Studien wurden präoperativ mehr als 100 mg ASS verabreicht, in der SAMMPRIS-Studie wurden beispielsweise durchgehend 325 mg ASS täglich verabreicht (siehe Abschnitt 5.2.1). Es gilt als belegt, dass eine ASS-Dosis von mehr als etwa 80 mg nicht relevant mehr ischämische Ereignisse verhindert [89]. Ebenso gilt die Steigerung des Blutungsrisikos bei Gabe von höheren ASS-Dosen als belegt [89]. Bei ohnehin erhöhtem Blutungsrisiko unter

antithrombotischer Medikation könnte die höhere ASS-Dosis in SAMMPRIS somit das Blutungsrisiko der Studienpopulation zusätzlich erhöht haben.

6.6 Erst- und Zweitlinientherapie

Stents sollten nach Meinung einiger Experten bevorzugt als Zweitlinientherapie eingesetzt werden [90]. Auch der G-BA-Auftrag umfasste eine Darstellung der Ergebnisse getrennt nach Erst- und Zweitlinientherapie, soweit möglich. Bei den Studienautoren von SAMMPRIS wurden daher Daten bezüglich aller patientenrelevanten Endpunkte für diese beiden Subgruppen angefragt. Da die Studienautoren diese Subgruppen gerade auswerten und an einer Publikation arbeiten, wurden keine Daten zur Verfügung gestellt.

In SAMMPRIS hatten 63 % der Patienten, die der PTAS-Gruppe zugeordnet wurden, bereits vor Studieneinschluss antithrombotische Medikamente erhalten [65]. Für die Subgruppe, die bereits vor Studieneinschluss antithrombotische Medikation erhalten hat (= Zweitlinientherapie), wurde a priori eine Subgruppenanalyse geplant. In diesen Subgruppenanalysen wurde kein statistisch signifikanter Einfluss der vorherigen Einnahme antithrombotischer Medikamente ($p = 0,68$) auf den primären Endpunkt festgestellt [65].

Daher kann insgesamt vermutet werden, dass die Behandlung mit einem Stent in Zweitlinientherapie nicht zu einer geringeren Rate an Schlaganfällen und Todesfällen geführt hätte als in Erstlinientherapie. Ob sich diese Schlussfolgerung durch die anstehende Publikation der Studienautoren bestätigt, bleibt abzuwarten.

6.7 Abgrenzung zu anderen Krankheitsbildern

Nicht Gegenstand dieses Berichts ist die Behandlung extrakranieller Stenosen. Für die Behandlung extrakranieller Stenosen besteht zwar eine größere Auswahl an Behandlungsmöglichkeiten und Evidenz [91,92], allerdings haben intrakranielle Arterien im Vergleich zu extrakraniellen Arterien eine dünnere Außenhaut der Gefäße, gewundene Gefäßverläufe und sind in zerebrovaskuläre Flüssigkeit eingebettet [93,94]. Darüber hinaus sind diese schwieriger zu erreichen und zu passieren als extrakranielle Gefäße. Daher kann man die Behandlungen nicht miteinander vergleichen oder Studienergebnisse übertragen.

Patienten mit hämodynamischen Stenosen sind ebenfalls nicht Gegenstand des Berichts. Denn solche hämodynamischen Stenosen, gekennzeichnet durch instabile neurologische Funktionsausfälle, sind nicht in die vorliegenden Studien eingeschlossen worden (siehe Tabelle 7). Folglich kann für Patienten mit hämodynamischen Stenosen keine Aussage auf Basis dieser Nutzenbewertung gemacht werden.

6.8 Andere Einflussfaktoren auf das Behandlungsergebnis

In der Literatur wird auch diskutiert, ob die Wirksamkeit und Sicherheit der PTAS davon abhängt, ob die zu behandelnde Stenose im anterioren oder posterioren Kreislauf liegt. In der systematischen Übersichtsarbeit von Gröschel et al. wurde eine signifikant höhere

Ereignisrate im posterioren Kreislauf festgestellt [40] (12,1 %; versus 6,6 %, $p = < 0,01$, OR: 1,94; 95 %-KI: 1,21–3,10). Im deutschen INTRASTENT-Register dagegen wurde die erhöhte Komplikationsrate im posterioren Kreislauf nicht bestätigt [32]. Jedoch zeigte sich eine Tendenz für zunehmende Ereignisraten, je weiter eine Stenose intrakraniell lokalisiert war. Die höchste Anzahl relevanter Komplikationen kam bei der Behandlung an der A. cerebri media und A. basilaris vor. Blutungen wurden signifikant häufiger nach Behandlungen der A. cerebri media beobachtet. Perforatorverschlüsse kamen überwiegend bei Behandlungen im posterioren Kreislauf vor [32]. Eine Betrachtung der periprozeduralen Komplikationen der SAMMPRIS-Studie ergab in Teilen ähnliche Ergebnisse. Zwar liegen keine separaten Daten für den anterioren oder posterioren Bereich vor, da die Ergebnisse den 4 Hauptgefäßen zugeordnet wurden. Allerdings wurde festgestellt, dass die Behandlung der A. basilaris signifikant häufiger mit ischämischen Komplikationen behaftet war, als alle anderen Lokalisationen [81]. Somit zeigt sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Gefäß und Ereignisrate im primären Endpunkt, sodass dieser mögliche Einflussfaktor offensichtlich allenfalls geringe Bedeutung hat.

Bezüglich der Auswahl zur Behandlung intrakranieller Stenosen stehen unterschiedliche Stent-Systeme (ballonexpandierbar und selbstexpandierbar) zur Verfügung, die sich in ihrer Handhabung und Freisetzung grundsätzlich unterscheiden. Einzig für das selbstexpandierende System, beispielsweise das in der SAMMPRIS-Studie verwendete Wingspan-System, liegen bisher Daten vor. Für andere Stent-Systeme stehen bisher keine Daten aus RCTs zur Verfügung. Erste Ergebnisse aus der abgebrochenen VISSIT-Studie, in der ein ballonexpandierendes Stent-System eingesetzt wurde, sind auf clinicaltrials.gov verfügbar [54]. Diese stützen die Ergebnisse der SAMMPRIS-Studie. Der primäre Endpunkt in der VISSIT-Studie besteht aus der Kombination aus Schlaganfall oder TIA im Stromgebiet innerhalb von 12 Monaten [54]. Von insgesamt 58 Patienten, die eine PTAS und medikamentöse Behandlung erhalten haben, traten bei 37,8 % der Patienten Schlaganfälle oder TIAs auf. Bei den 53 Patienten, die medikamentös behandelt wurden, traten bei 16,3 % der Patienten Schlaganfälle oder TIAs auf. Die vergleichbaren Raten aus der SAMMPRIS-Studie² betragen bei 20,5 % der 224 Patienten im Interventionsarm und 10,6 % von 227 Patienten im Kontrollarm. Da die veröffentlichten Ergebnisse jedoch nicht vollständig sind, können keine abschließenden Aussagen gemacht werden. Eine Autorenanfrage blieb bis zum Zeitpunkt der Berichtfertigstellung unbeantwortet.

6.9 Vergleich mit anderen Übersichtsarbeiten und Leitlinien

Weil viele Studien erst in den letzten Jahren veröffentlicht wurden, wurde die Evidenz aus RCTs bisher nicht in systematischen Übersichtsarbeiten zusammengefasst [26,40,92,95].

² Die angegebenen Raten beziehen sich auf die Schlaganfälle im Stromgebiet nach erstem Datenschnitt (nach 11,4 Monaten) [69]. Im Bericht wurde zur Ableitung der Beleglage die Gesamtrate der Schlaganfälle auf Basis von Daten des zweiten Datenschnitts (nach 32,4 Monaten) herangezogen.

Die meisten internationalen und nationalen Leitlinien machen keine Aussage zur Anwendung von Stents bei intrakraniellen Stenosen. Nur in der Leitlinie des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) von 2012 wird explizit von der Anwendung intrakranieller Stents außerhalb von klinischen Studien abgeraten [96]. Dabei bezieht sich auch diese Leitlinie auf die erste Ergebnispublikation der SAMMPRIS-Studie [69].

Weder die Leitlinie der National Stroke Foundation von 2010 oder des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) von 2012 noch die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin für Schlaganfälle von 2012 [86,97,98] erwähnen die Anwendung von Stents zur Behandlung intrakranieller Stenosen. Die deutsche Leitlinie „Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke“ ist für Oktober 2014 angekündigt. Es bleibt abzuwarten, ob diese Leitlinie eine Aussage zur PTAS in der Behandlung intrakranieller arterieller Stenosen beinhalten wird.

7 Fazit

Beim Vergleich PTAS mit medikamentöser Behandlung versus medikamentöse Behandlung zeigte sich für den Endpunkt Schlaganfall ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden in der PTAS-Gruppe. Dieser Schaden war insbesondere auf die deutliche Erhöhung der periprozeduralen Schlaganfälle zurückzuführen. Für alle anderen betrachteten patientenrelevanten Endpunkte ließ sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der PTAS mit medikamentöser Behandlung im Vergleich zur medikamentösen Behandlung feststellen.

Die vorliegenden Studien wurden mit einer dualen Plättchenhemmung bestehend aus ASS und Clopidogrel (medikamentöse Behandlung) durchgeführt. Diese Kombination ist in Deutschland nicht für die Sekundärprophylaxe des Schlaganfalls zugelassen. Studiendaten mit der in Deutschland zugelassenen Arzneimitteltherapie liegen nicht vor.

8 Liste der eingeschlossenen Studien

SAMMPRIS

Chimowitz MI, Lynn MJ, Turan TN, Fiorella D, Lane BF, Janis S et al. Design of the stenting and aggressive medical management for preventing recurrent stroke in intracranial stenosis trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2011; 20(4): 357-368.

Derdeyn CP, Chimowitz MI, Lynn MJ, Fiorella D, Turan TN, Janis LS et al. Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): the final results of a randomised trial. *Lancet* 2014; 383(9914): 333-341.

Miao 2012

Miao Z, Jiang L, Wu H, Bao Y, Jiao L, Li S et al. Randomized controlled trial of symptomatic middle cerebral artery stenosis: endovascular versus medical therapy in a Chinese population. *Stroke* 2012; 43(12): 3284-3290.

Gao 2013

Gao HH, Gao LB. Stent implantation combined with drug therapy versus pure drug therapy for symptomatic severe stenosis of middle cerebral artery: a randomized and comparative study [Chinesisch]. *Journal of Interventional Radiology* 2013; 22 (2): 89-92.

Qureshi 2013

Qureshi AI, Chaudhry SA, Siddiq F, Majidi S, Rodriguez GJ, Suri MF. A randomized trial comparing primary angioplasty versus stent placement for symptomatic intracranial stenosis. *J Vasc Interv Neurol* 2013; 6(2): 34-41.

9 Literatur

1. Warlow C, Sudlow C, Dennis M, Wardlaw J, Sandercock P. Stroke. *Lancet* 2003; 362(9391): 1211-1224.
2. Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. Stroke. *Lancet* 2008; 371(9624): 1612-1623.
3. Krishnamurthi RV, Feigin VL, Forouzanfar MH, Mensah GA, Connor M, Bennett DA et al. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Glob Health* 2013; 1(5): e259-e281.
4. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease; the American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2009; 40(6): 2276-2293.
5. Sacco RL, Kargman DE, Gu Q, Zamanillo MC. Race-ethnicity and determinants of intracranial atherosclerotic cerebral infarction: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke* 1995; 26(1): 14-20.
6. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. New approach to stroke subtyping: the A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27(5): 502-508.
7. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Sterbefälle (absolut, Sterbeziffer, Ränge, Anteile) für die 10/20/50/100 häufigsten Todesursachen (ab 1998); Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, ICD-10 [online]. [Zugriff: 13.03.2014]. URL: <http://www.gbe-bund.de>.
8. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet* 2012; 380(9859): 2095-2128.
9. 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): 2501-2506.
10. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, Fagan SC et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42(1): 227-276.

11. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke* 1988; 19(9): 1083-1092.
12. Mazighi M, Labreuche J, Gongora-Rivera F, Duyckaerts C, Hauw JJ, Amarenco P. Autopsy prevalence of intracranial atherosclerosis in patients with fatal stroke. *Stroke* 2008; 39(4): 1142-1147.
13. Kaul S, Sunitha P, Suvarna A, Meena AK, Uma M, Reddy JM. Subtypes of ischemic stroke in a metropolitan city of South India (one year data from a hospital based stroke registry). *Neurol India* 2002; 50(Suppl 1): S8-S14.
14. De Silva DA, Woon FP, Lee MP, Chen CP, Chang HM, Wong MC. South Asian patients with ischemic stroke: intracranial large arteries are the predominant site of disease. *Stroke* 2007; 38(9): 2592-2594.
15. Hussain MS, Fraser JF, Abruzzo T, Blackham KA, Bulsara KR, Derdeyn CP et al. Standard of practice: endovascular treatment of intracranial atherosclerosis. *J Neurointerv Surg* 2012; 4(6): 397-406.
16. Mazighi M, Tanasescu R, Ducrocq X, Vicaut E, Bracard S, Houdart E et al. Prospective study of symptomatic atherothrombotic intracranial stenoses: the GESICA study. *Neurology* 2006; 66(8): 1187-1191.
17. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Sekundärprophylaxe des ischämischen Insults [online]. 09.2012 [Zugriff: 04.02.2014]. URL: http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL_2012/pdf/ll_23_2012_sekundu_rprophylaxe_des_ischmischen_insults.pdf.
18. Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, Lang ES, Nguyen-Huynh MN, Schwartz NE et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: Antithrombotic Therapy And Prevention Of Thrombosis, 9th ed; American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl): e601S-e636S.
19. Gomez CR, Qureshi AI. Medical treatment of patients with intracranial atherosclerotic disease. *J Neuroimaging* 2009; 19(Suppl 1): 25S-29S.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dipyridamol + ASS zur Sekundärprävention nach Schlaganfall oder TIA: Abschlussbericht; Auftrag A09-01 [online]. 14.02.2011 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 81). URL: https://www.iqwig.de/download/A09-01_Abschlussbericht_Dipyridamol_ASS_nach_Schlaganfall_oder_TIA.pdf.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen: Abschlussbericht; Auftrag A04-01A [online]. 30.06.2006 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 10). URL: http://www.iqwig.de/download/A04-01A_Abschlussbericht_Clopidogrel_versus_ASS_in_der_Sekundaerprophylaxe.pdf.

22. Kasner SE, Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS et al. Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis. *Circulation* 2006; 113(4): 555-563.
23. Kasner SE. Natural history of symptomatic intracranial arterial stenosis. *J Neuroimaging* 2009; 19(Suppl 1): 20S-21S.
24. Thijs VN, Albers GW. Symptomatic intracranial atherosclerosis: outcome of patients who fail antithrombotic therapy. *Neurology* 2000; 55(4): 490-497.
25. Marks MP, Wojak JC, Al-Ali F, Jayaraman M, Marcellus ML, Connors JJ et al. Angioplasty for symptomatic intracranial stenosis: clinical outcome. *Stroke* 2006; 37(4): 1016-1020.
26. Cruz-Flores S, Diamond AL. Angioplasty for intracranial artery stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (3): CD004133.
27. Siddiq F, Memon MZ, Vazquez G, Safdar A, Qureshi AI. Comparison between primary angioplasty and stent placement for symptomatic intracranial atherosclerotic disease: meta-analysis of case series. *Neurosurgery* 2009; 65(6): 1024-1034.
28. SSYLVIA Study Investigators. Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries (SSYLVIA): study results. *Stroke* 2004; 35(6): 1388-1392.
29. Jiang WJ, Xu XT, Du B, Dong KH, Jin M, Wang QH et al. Comparison of elective stenting of severe vs moderate intracranial atherosclerotic stenosis. *Neurology* 2007; 68(6): 420-426.
30. Zaidat OO, Klucznik R, Alexander MJ, Chaloupka J, Lutsep H, Barnwell S et al. The NIH registry on use of the Wingspan stent for symptomatic 70-99% intracranial arterial stenosis. *Neurology* 2008; 70(17): 1518-1524.
31. Fiorella DJ, Levy EI, Turk AS, Albuquerque FC, Pride GL Jr, Woo HH et al. Target lesion revascularization after wingspan: assessment of safety and durability. *Stroke* 2009; 40(1): 106-110.
32. Kurre W, Berkefeld J, Brassel F, Bruning R, Eckert B, Kamek S et al. In-hospital complication rates after stent treatment of 388 symptomatic intracranial stenoses: results from the INTRASTENT multicentric registry. *Stroke* 2010; 41(3): 494-498.
33. Fiorella D, Chow MM, Anderson M, Woo H, Rasmussen PA, Masaryk TJ. A 7-year experience with balloon-mounted coronary stents for the treatment of symptomatic vertebrobasilar intracranial atheromatous disease. *Neurosurgery* 2007; 61(2): 236-242.
34. Berkefeld J, Fiehler J. Individual off-label use needs to be replaced by controlled studies. *Neuroradiology* 2010; 52(7): 653-654.

35. Vajda Z, Miloslavski E, Guthe T, Schmid E, Schul C, Albes G et al. Treatment of intracranial atherosclerotic arterial stenoses with a balloon-expandable cobalt chromium stent (Coroflex Blue): procedural safety, efficacy, and midterm patency. *Neuroradiology* 2010; 52(7): 645-651.
36. Broussalis E, Kunz AB, Luthringshausen G, Klein S, McCoy MR, Trinkka E et al. Treatment of vertebral artery origin stenosis with a Pharos stent device: a single center experience. *Interv Neuroradiol* 2011; 17(3): 316-322.
37. Kurre W, Brassel F, Bruning R, Buhk J, Eckert B, Horner S et al. Complication rates using balloon-expandable and self-expanding stents for the treatment of intracranial atherosclerotic stenoses : analysis of the INTRASTENT multicentric registry. *Neuroradiology* 2012; 54(1): 43-50.
38. Park S, Kim JH, Kwak JK, Baek HJ, Kim BH, Lee DG et al. Intracranial stenting for severe symptomatic stenosis: self-expandable versus balloon-expandable stents. *Interv Neuroradiol* 2013; 19(3): 276-282.
39. Rohde S, Seckinger J, Hahnel S, Ringleb PA, Bendszus M, Hartmann M. Stent design lowers angiographic but not clinical adverse events in stenting of symptomatic intracranial stenosis: results of a single center study with 100 consecutive patients. *Int J Stroke* 2013; 8(2): 87-94.
40. Gröschel K, Schnaudigel S, Pilgram SM, Wasser K, Kastrup A. A systematic review on outcome after stenting for intracranial atherosclerosis. *Stroke* 2009; 40(5): e340-e347.
41. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
42. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
43. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? *Drug Inf J* 2001; 35(3): 881-891.
44. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
45. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
46. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
47. Chimowitz M. Stenting vs. Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis (SAMMPRIS): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 30.10.2012 [Zugriff: 02.05.2014]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00576693>.

48. Medical University of South Carolina, Chimowitz M. Stenting vs. Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis "SAMMPRIS" [online]. In: Internet Stroke Center Clinical Trials Registry. 30.10.2012 [Zugriff: 09.05.2014]. URL: <http://www.strokecenter.org/trials/clinicalstudies/stenting-vs-aggressive-medical-management-for-preventing-recurrent-stroke-in-intracranial-stenosis>
49. Xuanwu Hospital Capital Medical University. Randomized controlled trial of symptomatic MCA stenosis: endovascular vs. medical therapy in a Chinese population [online]. In: Chinese Clinical Trial Register. [Zugriff: 15.04.2014]. URL: <http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=2590>.
50. Xuanwu Hospital Beijing. China angioplasty & stenting for symptomatic intracranial severe stenosis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 04.06.2013 [Zugriff: 02.05.2014]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01763320>.
51. Xuanwu Hospital Beijing. China Angioplasty & Stenting for Symptomatic Intracranial Severe Stenosis "CASSISS" [online]. In: Internet Stroke Center Clinical Trials Registry. 04.06.2013 [Zugriff: 09.05.2014]. URL: <http://www.strokecenter.org/trials/clinicalstudies/china-angioplasty-stenting-for-symptomatic-intracranial-severe-stenosis>.
52. Mayo Clinic. Feasibility study of IV rtPA vs. Primary endovascular therapy for acute ischemic stroke (EARLY): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 05.02.2014 [Zugriff: 02.05.2014]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01869478>.
53. Prince of Wales Hospital, Chinese University of Hong Kong. Early stent-assisted angioplasty in symptomatic intracranial stenosis (ESASIS) [online]. In: Chinese Clinical Trial Register. [Zugriff: 02.05.2014]. URL: <http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=711>.
54. Codman & Shurtleff. VISSIT Intracranial Stent Study for Ischemic Therapy: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 21.02.2014 [Zugriff: 02.05.2014]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00816166>.
55. Beijing Municipal Science and Technology Commission. Endovascular versus drug therapy to symptomatic Middle Cerebral Artery (MCA) stenosis [online]. In: International Standard Randomised Controlled Trial Number Register. 29.10.2008 [Zugriff: 02.05.2014]. URL: <http://isrctn.org/ISRCTN62985634>.
56. Ministry of Health of the People's Republic of China. Angioplasty with Stent in Symptomatic Intracranial Stenosis Trial-II [online]. In: International Standard Randomised Controlled Trial Number Register. 01.10.2007 [Zugriff: 02.05.2014]. URL: <http://isrctn.org/ISRCTN34513421>.
57. St George's University of London. Vertebral artery Ischaemia Stenting Trial "VIST" [online]. In: Internet Stroke Center Clinical Trials Registry. 04.06.2009 [Zugriff: 12.06.2014]. URL: <http://www.strokecenter.org/trials/clinicalstudies/vertebral-artery-ischaemia-stenting-trial>.

58. Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, University of Cambridge. Vertebral artery Ischaemia Stenting Trial [online]. In: International Standard Randomised Controlled Trial Number Register. 06.05.2014 [Zugriff: 20.06.2014]. URL: <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN95212240>.
59. Netherlands Heart Foundation. Vertebral Artery Stenting Trial "VAST" [online]. In: Internet Stroke Center Clinical Trials Registry. 03.06.2009 [Zugriff: 10.06.2014]. URL: <http://www.strokecenter.org/trials/clinicalstudies/vertebral-artery-stenting-trial>.
60. University Medical Centre Utrecht. Vertebral Artery Stenting Trial [online]. In: International Standard Randomised Controlled Trial Number Register. 20.03.2008 [Zugriff: 20.06.2014]. URL: <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN29597900>.
61. Zaidat OO, Castonguay AC, Fitzsimmons BF, Woodward BK, Wang Z, Killer-Oberpfalzer M et al. Design of the Vitesse Intracranial Stent Study for Ischemic Therapy (VISSIT) trial in symptomatic intracranial stenosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013; 22(7): 1131-1139.
62. Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, University of Cambridge. Vertebral Artery Ischaemia Stenting Trial (VIST) protocol: version 7.0 [online]. 04.12.2013 [Zugriff: 05.05.2014]. URL: http://www.nets.nihr.ac.uk/_data/assets/pdf_file/0004/81193/PRO-11-129-16.pdf
63. Compter A, Van der Worp HB, Schonewille WJ, Vos JA, Algra A, Lo TH et al. VAST: Vertebral Artery Stenting Trial; protocol for a randomised safety and feasibility trial. *Trials* 2008; 9: 65.
64. Chimowitz MI, Lynn MJ, Turan TN, Fiorella D, Lane BF, Janis S et al. Design of the stenting and aggressive medical management for preventing recurrent stroke in intracranial stenosis trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2011; 20(4): 357-368.
65. Derdeyn CP, Chimowitz MI, Lynn MJ, Fiorella D, Turan TN, Janis LS et al. Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): the final results of a randomised trial. *Lancet* 2014; 383(9914): 333-341.
66. Miao Z, Jiang L, Wu H, Bao Y, Jiao L, Li S et al. Randomized controlled trial of symptomatic middle cerebral artery stenosis: endovascular versus medical therapy in a Chinese population. *Stroke* 2012; 43(12): 3284-3290.
67. Gao HH, Gao LB. Stent implantation combined with drug therapy versus pure drug therapy for symptomatic severe stenosis of middle cerebral artery: a randomized and comparative study [Chinesisch]. *Journal of Interventional Radiology* 2013; 22 (2): 89-92.
68. Qureshi AI, Chaudhry SA, Siddiq F, Majidi S, Rodriguez GJ, Suri MF. A randomized trial comparing primary angioplasty versus stent placement for symptomatic intracranial stenosis. *J Vasc Interv Neurol* 2013; 6(2): 34-41.

69. Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, Turan TN, Fiorella D, Lane BF et al. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2011; 365(11): 993-1003.
70. Turan TN, Lynn MJ, Nizam A, Lane B, Egan BM, Le NA et al. Rationale, design, and implementation of aggressive risk factor management in the Stenting and Aggressive Medical Management for Prevention of Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis (SAMMPRIS) trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012; 5(5): e51-e60.
71. Martin Andres A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Comput Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
72. Wu T, Li Y, Bian Z, Liu G, Moher D. Randomized trials published in some Chinese journals: how many are randomized? *Trials* 2009; 10(1): 46.
73. Dorn F, Prothmann S, Wunderlich S, Liebig T. Stent angioplasty of intracranial stenosis: single center experience of 54 cases. *Clin Neuroradiol* 2012; 22(2): 149-156.
74. Qureshi AI. Interpretation and implications of the prematurely terminated Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in the Intracranial Stenosis (SAMMPRIS) Trial. *Neurosurgery* 2012; 70(1): E264-E268.
75. Rahme RJ, Aoun SG, Batjer HH, Bendok BR. SAMMPRIS: end of intracranial stenting for atherosclerosis or back to the drawing board? *Neurosurgery* 2011; 69(6): N16-N18.
76. Ding D, Starke RM, Crowley RW, Liu KC. Role of stenting for intracranial atherosclerosis in the post-SAMMPRIS era. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 304320.
77. Abou-Chebl A, Steinmetz H. Critique of "Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis" by Chimowitz et al in the new England Journal of Medicine. *Stroke* 2012; 43(2): 616-620.
78. Derdeyn CP, Fiorella D, Lynn MJ, Rumboldt Z, Cloft HJ, Gibson D et al. Mechanisms of stroke after intracranial angioplasty and stenting in the SAMMPRIS trial. *Neurosurgery* 2013; 72(5): 777-795.
79. Chimowitz MI, Fiorella D, Derdeyn CP, Turan TN, Lane BF, Janis S et al. Response to critique of the Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis (SAMMPRIS) trial by Abou-Chebl and Steinmetz. *Stroke* 2012; 43(10): 2806-2809.
80. Derdeyn CP, Fiorella D, Lynn MJ, Barnwell SL, Zaidat OO, Meyers PM et al. Impact of operator and site experience on outcomes after angioplasty and stenting in the SAMMPRIS trial. *J Neurointerv Surg* 2013; 5(6): 528-533.
81. Fiorella D, Derdeyn CP, Lynn MJ, Barnwell SL, Hoh BL, Levy EI et al. Detailed analysis of periprocedural strokes in patients undergoing intracranial stenting in Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis (SAMMPRIS). *Stroke* 2012; 43(10): 2682-2688.

82. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354(16): 1706-1717.
83. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364(9431): 331-337.
84. Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013; 369(1): 11-19.
85. Wong KS, Chen C, Fu J, Chang HM, Suwanwela NC, Huang YN et al. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for reducing embolisation in patients with acute symptomatic cerebral or carotid artery stenosis (CLAIR study): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol* 2010; 9(5): 489-497.
86. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin. Schlaganfall: DEGAM Leitlinie Nr. 8 [online]. 16.02.2012 [Zugriff: 14.05.2014]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-0111_S3_Schlaganfall_2012-10.pdf.
87. Von Schoenfeldt P, Krutzelmann A, Bussmeyer M, Mpotsaris A, Rosenkranz M, Fiehler J et al. Elective treatment of intracranial stenosis with the balloon-expandable Pharos Vitesse stent: 30-day stroke rate and complications. *J Neurointerv Surg* 11.02.2014 [Epub ahead of print].
88. Eberhardt O, Naegele T, Raygrotzki S, Weller M, Ernemann U. Stenting of vertebrobasilar arteries in symptomatic atherosclerotic disease and acute occlusion: case series and review of the literature. *J Vasc Surg* 2006; 43(6): 1145-1154.
89. Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl SR. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *JAMA* 2007; 297(18): 2018-2024.
90. Intracranial angioplasty & stenting for cerebral atherosclerosis: a position statement of the American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology, Society of Interventional Radiology, and the American Society of Neuroradiology. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26(9): 2323-2327.
91. Ferguson GG, Eliasziw M, Barr HW, Clagett GP, Barnes RW, Wallace MC et al. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial: surgical results in 1415 patients. *Stroke* 1999; 30(9): 1751-1758.
92. Coward LJ, McCabe DJ, Ederle J, Featherstone RL, Clifton A, Brown MM. Long-term outcome after angioplasty and stenting for symptomatic vertebral artery stenosis compared with medical treatment in the Carotid And Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomized trial. *Stroke* 2007; 38(5): 1526-1530.
93. Wilkinson IS. The vertebral artery: extracranial and intracranial structure. *Arch Neurol* 1972; 27(5): 392-396.

94. Hayashi K, Handa H, Nagasawa S, Okumura A, Moritake K. Stiffness and elastic behavior of human intracranial and extracranial arteries. *J Biomech* 1980; 13(2): 175-184.
95. Coward LJ, Featherstone RL, Brown MM. Percutaneous transluminal angioplasty and stenting for vertebral artery stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2): CD000516.
96. National Institute for Health and Clinical Excellence. Endovascular stent insertion for intracranial atherosclerotic disease [online]. 07.2012 [Zugriff: 14.05.2014]. (NICE Interventional Procedure Guidances; Band 429). URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11356/60034/60034.pdf>.
97. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of patients with stroke or TIA: assessment, investigation, immediate management and secondary prevention; a national clinical guideline. Edinburgh: SIGN. (SIGN Guidelines; Band 108). URL: <http://sign.ac.uk/pdf/sign108.pdf>.
98. National Stroke Foundation. Clinical guidelines for stroke management Melbourne: National Health and Medical Research Council; 2010. URL: http://www.nhmrc.gov.au/files_nhmrc/publications/attachments/cp126.pdf.
99. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound treatment studies in EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(1): 41-47.
100. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. New York: Wiley; 2008. S. 95-150.
101. Patel N, Rao VA, Heilman-Espinoza ER, Lai R, Quesada RA, Flint AC. Simple and reliable determination of the modified Rankin Scale Score in neurosurgical and neurological patients: the mRS-9Q. *Neurosurgery* 2012; 71(5): 971-975.
102. Sulter G, Steen C, De Keyser J. Use of the Barthel index and modified Rankin Scale in acute stroke trials. *Stroke* 1999; 30(8): 1538-1541.
103. Banks JL, Marotta CA. Outcomes validity and reliability of the modified Rankin Scale: implications for stroke clinical trials; a literature review and synthesis. *Stroke* 2007; 38(3): 1091-1096.
104. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J* 1965; 14: 61-65.
105. Shah S, Vanclay F, Cooper B. Improving the sensitivity of the Barthel Index for stroke rehabilitation. *J Clin Epidemiol* 1989; 42(8): 703-709.
106. Okubo PC, Fabio SR, Domenis DR, Takayanagui OM. Using the National Institute of Health Stroke Scale to predict dysphagia in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2012; 33(6): 501-507.
107. National Institutes of Health. NIH Stroke Scale [online]. 01.10.2003 [Zugriff: 26.05.2014]. URL: http://www.ninds.nih.gov/doctors/NIH_Stroke_Scale.pdf.

Anhang A– Suchstrategien

1. EMBASE

Suchoberfläche: Ovid

- EMBASE 1974 to 2014 April 11

Es wurden folgende Filter übernommen:

Systematische Übersicht: Wong [99] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity;

RCT: Wong [99] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	Brain Atherosclerosis/
2	exp Occlusive Cerebrovascular Disease/
3	Vertebrobasilar Insufficiency/
4	((basilar* arter* or vertebral* arter* or vertebrobasilar* arter* or cerebral* arter*) adj6 (stenoses* or stenosis*)).ti,ab.
5	((intracranial* or intra-cranial*) adj6 (atherosclerotic* or atheromatous* or atherosclerosis* or atherostenos* or arteriosclerotic* or stenoses* or stenosis*)).ti,ab.
6	sammpris.ti,ab.
7	or/1-6
8	exp Stent/
9	Intracranial Stent/
10	stent*.ti,ab.
11	or/8-10
12	and/7,11
13	(random* or double-blind*).tw.
14	placebo*.mp.
15	or/13-14
16	meta analysis*.mp.
17	search*.tw.
18	review.pt.
19	or/16-18
20	12 and (15 or 19)

2. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1950 to April Week 1 2014
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations April 11, 2014
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update April 11, 2014

Es wurden folgende Filter übernommen:

Systematische Übersicht: Wong [99] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity;

RCT: Lefebvre [100] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity maximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	Intracranial Arterial Disease/
2	exp Intracranial Arteriosclerosis/
3	exp Cerebral Arterial Diseases/
4	exp Vertebrobasilar Insufficiency/
5	((basilar* arter* or vertebral* arter* or vertebrobasilar* arter* or cerebral* arter*) adj6 (stenoses* or stenosis*)).ti,ab.
6	((intracranial* or intra-cranial*) adj6 (atherosclerotic* or atheromatous* or atherosclerosis* or atherostenos* or arteriosclerotic* or stenoses* or stenosis*)).ti,ab.
7	sammpris.ti,ab.
8	or/1-7
9	exp Stents/
10	stent*.ti,ab.
11	or/9-10
12	and/8,11
13	randomized controlled trial.pt.
14	controlled clinical trial.pt.
15	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
16	drug therapy.fs.
17	or/13-16
18	exp animals/ not humans.sh.

19	17 not 18
20	meta analysis.mp,pt.
21	search*.tw.
22	review.pt.
23	or/20-22
24	12 and (19 or 23)

3. PubMed

Suchoberfläche: NLM

- PubMed - as supplied by publisher
- PubMed - in process
- PubMed – OLDMEDLINE
- PubMed - pubmednotmedline

Search	Most Recent Queries
#1	Search ((basilar arter*[tiab] OR vertebrobasilar arter*[tiab] OR vertebro-basilar arter*[tiab] OR vertebral arter*[tiab] OR cerebral arter*[tiab] OR intracranial*[tiab] OR intra-cranial*[tiab]) AND (stenoses*[tiab] OR stenosis*[tiab]))
#2	Search ((intracranial*[tiab] OR intra-cranial*[tiab]) AND (atherosclerotic*[tiab] OR atheromatous*[tiab] OR atherosclerosis*[tiab] OR atherostenos*[tiab] OR arteriosclerotic*[tiab]))
#3	Search sammpris*[tiab]
#4	stent*[tiab]
#5	Search (#1 OR #2 OR #3) AND #4
#6	Search #5 not medline[sb]
#7	Search clinical trial*[tiab] or random*[tiab] or placebo[tiab] or trial[ti]
#8	Search search[tiab] or meta analysis[tiab] or MEDLINE[tiab] or systematic review[tiab]
#9	Search #6 AND (#7 OR #8)

4. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Issue 4, 2014
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials), Issue 3, 2014

- Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews), Issue 1, 2014
- Health Technology Assessment Database (Technology Assessments), Issue 1, 2014

#	Searches
1	MeSH descriptor: [Intracranial Arteriosclerosis] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Intracranial Arterial Diseases] this term only
3	MeSH descriptor: [Cerebral Arterial Diseases] explode all trees
4	MeSH descriptor: [Vertebrobasilar Insufficiency] explode all trees
5	((basilar* arter* or vertebrobasilar* arter* or vertebral* arter* or cerebral* arter*) near/6 (stenoses* or stenosis*)):ti,ab
6	((intracranial* or intra-cranial*) near/6 (atherosclerotic* or atheromatous* or atherosclerosis* or atherostenos* or arteriosclerotic* or stenoses* or stenosis*)):ti,ab
7	sammpris*:ti,ab
8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7
9	MeSH descriptor: [Stents] explode all trees
10	stent*:ti,ab
11	#9 or #10
12	#8 and #11 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials
13	MeSH descriptor: [Intracranial Arteriosclerosis] explode all trees
14	MeSH descriptor: [Intracranial Arterial Diseases] this term only
15	MeSH descriptor: [Cerebral Arterial Diseases] explode all trees
16	MeSH descriptor: [Vertebrobasilar Insufficiency] explode all trees
17	((basilar* arter* or vertebrobasilar* arter* or vertebral* arter* or cerebral* arter*) near/6 (stenoses* or stenosis*))
18	((intracranial* or intra-cranial*) near/6 (atherosclerotic* or atheromatous* or atherosclerosis* or atherostenos* or arteriosclerotic* or stenoses* or stenosis*))
19	sammpris*
20	#13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19
21	MeSH descriptor: [Stents] explode all trees
22	stent*
23	#21 or #22
24	#20 and #23 in Other Reviews and Technology Assessments
25	#12 or #24

Anhang B – Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen

Nicht E1

1. Eckstein HH, Kühnl A, Dörfler A, Kopp IB, Lawall H, Ringleb PA. The diagnosis, treatment and follow-up of extracranial carotid stenosis. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(27-28): 468-476.
2. Luo GY, Lu L, Ji YH. Intracranial artery stenosis stent implantation and biocompatibility. *Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research* 2011; 15(25): 4675-4678.

Nicht E2

1. Kasner SE, Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS et al. Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis. *Circulation* 2006; 113(4): 555-563.
2. Tatli E, Buturak A, Grunduz Y, Dogan E, Alkan M, Sayin M et al. Comparison of anti-embolic protection with proximal balloon occlusion and filter devices during carotid artery stenting: clinical and procedural outcomes. *Postepy Kardiol Interwencyjnej* 2013; 9(3): 221-227.

Nicht E4

1. Does vertebral stenting prevent recurrent stroke in symptomatic vertebral artery stenosis: the Vertebral artery Ischaemia Stenting Trial (VIST); project record [online]. In: Health Technology Assessment Database. 17.12.2013 [Zugriff: 13.05.2014]. URL: <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/ShowRecord.asp?ID=32013000974>.
2. Compter A, Van der Worp HB, Schonewille WJ, Vos JA, Algra A, Lo TH et al. VAST: Vertebral Artery Stenting Trial; protocol for a randomised safety and feasibility trial. *Trials* 2008; 9: 65.
3. Zaidat OO, Castonguay AC, Fitzsimmons BF, Woodward BK, Wang Z, Killer-Oberpfalzer M et al. Design of the vitesse intracranial stent study for ischemic therapy (VISSIT) trial in symptomatic intracranial stenosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013; 22(7): 1131-1139.

Nicht E5

1. Mohammadian R, Pashapour A, Sharifipour E, Mansourizadeh R, Mohammadian F, Taher Aghdam AA et al. A comparison of stent implant versus medical treatment for severe symptomatic intracranial stenosis: a controlled clinical trial. *Cerebrovasc Dis Extra* 2012; 2(1): 108-120.
2. Roubec M, Kuliha M, Prochazka V, Krajca J, Czerny D, Jonszta T et al. A controlled trial of revascularization in acute stroke. *Radiology* 2013; 266(3): 871-878.
3. Roubec M, Kuliha M, Sanak D, Herzig R, Prochazka V, Jonszta T et al. Cerebral percutaneous transluminal angioplasty with stenting in patients with acute MCA occlusion: a case-control study. *Eur J Neurol* 2011; 18(Suppl 2): 378.

4. Skoloudik D, Kuliha M, Roubec M, Sanak D, Herzig R. Cerebral percutaneous transluminal angioplasty with stenting in patients with acute middle cerebral artery occlusion: case-control study. *Cerebrovasc Dis* 2011; 32(Suppl 2): 22.
5. Turan TN, Lynn MJ, Nizam A, Lane B, Egan BM, Le NA et al. Rationale, design, and implementation of aggressive risk factor management in the Stenting and Aggressive Medical Management for Prevention of Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis (SAMMPRIS) trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012; 5(5): e51-e60.
6. Vellimana AK, Ford AL, Lee JM, Derdeyn CP, Zipfel GJ. Symptomatic intracranial arterial disease: incidence, natural history, diagnosis, and management. *Neurosurg Focus* 2011; 30(6): E14.
7. Yu J, Wang L, Deng JP, Li J, Gao L, Zhang T et al. Treatment of symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis with a normal-sized Gateway balloon and Wingspan stent. *J Int Med Res* 2010; 38(6): 1968-1974.

Nicht E6

1. Clinical alert: Angioplasty combined with stenting plus aggressive medical therapy vs. aggressive medical therapy alone for intracranial arterial stenosis; NINDS stops trial enrollment due to a higher risk of stroke and death in the stented group [online]. 29.10.2013 [Zugriff: 02.05.2014]. URL: http://www.nlm.nih.gov/databases/alerts/intracranial_arterial_stenosis.html.
2. Abou-Chebl A, Steinmetz H. Critique of "Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis" by Chimowitz et al in the new England Journal of Medicine. *Stroke* 2012; 43(2): 616-620.
3. Abuzinadah AR, Alanazy MH, Almekhlafi MA, Duan Y, Zhu H, Mazighi M et al. Stroke recurrence rates among patients with symptomatic intracranial vertebrobasilar stenoses: systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2012; 43(11): e156.
4. Al Hasan M, Murugan R. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis: more harm than good. *Crit Care* 2012; 16(3): 310.
5. Chimowitz MI. Update on design and progress of SAMMPRIS trial. *Int J Stroke* 2009; 4(4): 304.
6. Chimowitz MI, Fiorella D, Derdeyn CP, Turan TN, Lane BF, Janis LS. Response to critique of the Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent stroke in Intracranial Stenosis (SAMMPRIS) trial by Abou-Chebl and Steinmetz. *Stroke* 2012; 43(10): 2806-2809.
7. Chitale R. Wingspan stent largest series outside SAMMPRIS: long-term results. *Stroke* 2012; 43(2 Meeting Abstracts): A126.
8. Clifton A, Markus H, Kuker W, Rothwell P. The rationale for the vertebral artery ischaemia stenting trial (VIST). *J Neurointerv Surg* 2013; 5(Suppl 2): A56.

9. Derdeyn C, Chimowitz M, Fiorella D, Turan T, Lynn M, Janis S. Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent stroke in Intracranial Stenosis (SAMMPRIS) [online]. In: International Stroke Conference; 08.-11.02.2011; Los Angeles, USA; ongoing clinical trials posters II. [Zugriff: 13.05.2014]. URL: http://my.americanheart.org/idc/groups/ahamapublic/@wcm/@sop/@scon/documents/downloadable/ucm_424230.pdf.
10. Derdeyn C, Chimowitz M, Fiorella D, Turan T, Lynn M, Lane B et al. Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis (SAMMPRIS) trial [online]. In: International Stroke Conference; 23.-26.02.2010; San Antonio, USA; ongoing clinical trials posters II. [Zugriff: 13.05.2014]. URL: http://my.americanheart.org/idc/groups/ahamapublic/@wcm/@sop/@scon/documents/downloadable/ucm_424224.pdf.
11. Derdeyn C, Fiorella D, Lynn M, Levy E, Hoh B, Barnwell S et al. Detailed analysis of the 30-day outcomes in the stenting ARM of the SAMMPRIS trial. *Stroke* 2012; 43(2 Meeting Abstracts): A208.
12. Derdeyn CP, Fiorella D, Lynn MJ, Turan TN, Lane BF, Janis LS et al. Intracranial stenting: SAMMPRIS. *Stroke* 2013; 44(6 Suppl 1): S41-S44.
13. Holmstedt CA, Turan TN, Lynn MJ, Lane BF, Montgomery J, Derdeyn CP et al. Role of risk factors in the paradoxical effect of smoking on peri-procedural stroke in SAMMPRIS. *Stroke* 2013; 44(2 Meeting Abstracts): AWP164.
14. Khan A, Qureshi A. Cost-effectiveness of intracranial stent placement versus optimal medical management in patients with symptomatic intracranial stenosis. *Neurology* 2012; 78(1 Meeting Abstracts): P07.030.
15. Kuker W, Schulz U, Briley D, Rothwell P. Long term outcome after intracranial angioplasty and stenting for atherosclerotic disease. *Neuroradiology* 2013; 55(Suppl 1): S67-S68.
16. Leung TW, Yu SCH, Wong KSL. Have medical therapy and stenting been fairly compared? A repercussion upon termination of recruitment in the SAMMPRIS trial. *Int J Stroke* 2011; 6(4): 312-314.
17. Liebeskind DS, Cotsonis GA, Lynn MJ, Cloft HJ, Fiorella DJ, Derdeyn CP et al. Collaterals determine risk of early territorial stroke and hemorrhage in the SAMMPRIS trial. *Stroke* 2012; 43(2 Meeting Abstracts): A124.
18. Lin WH, Leung TW, Soo OY, Ip HL, Au WC, Chan LC et al. Stenting improves cerebral autoregulation in stroke patients with intracranial large artery high-grade stenosis. *Cerebrovasc Dis* 2011; 31(Suppl 2): 172-173.
19. Lin WH, Leung TW, Soo YOY, Ip VHL, Au LWC, Chan LC et al. Stenting improves cerebral autoregulation in stroke patients with intracranial large artery stenosis. *Cerebrovasc Dis* 2011; 31(Suppl 1): 57.

20. Marks MP. Is there a future for endovascular treatment of intracranial atherosclerotic disease after Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke and Intracranial Stenosis (SAMMPRIS)? *Stroke* 2012; 43(2): 580-584.
21. Markus HS. Does vertebral artery stenting prevent recurrent stroke in symptomatic vertebral artery stenosis: the Vertebral artery ischaemia stenting trial (VIST) [abstract]. In: 22nd European Stroke Conference; 28.-31.05.2013; London, Großbritannien.
22. Nahab F, Turan T, Lynn M, Chaturvedi S, Derdeyn C, Fiorella D et al. Frequency of ideal cardiovascular health metrics in the SAMMPRIS trial. *Stroke* 2013; 44(2 Meeting Abstracts): A160.
23. Paluszek P, Pieniazek P, Musialek P, Przewlocki T, Kablak-Ziembicka A, Motyl R et al. Symptomatic vertebral artery stenting with the use of bare-metal and drug-eluting stents: results from a prospective registry followed by a randomized study. *Eur Heart J* 2009; 30(Suppl 1): 981.
24. Pepper J, Pashankar R, Schindler J, Bulsara K. Endovascular revascularization is associated with better outcomes than systemic thrombolysis alone for tandem internal carotid and middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 2012; 43(2 Meeting Abstracts): A134.
25. Qureshi AI. Interpretation and implications of the prematurely terminated Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in the Intracranial Stenosis (SAMMPRIS) trial. *Neurosurgery* 2012; 70(1): E264-E268.
26. Qureshi AI, Al-Senani FM, Husain S, Janjua NA, Lanzino G, Lavados PM et al. Intracranial angioplasty and stent placement after Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in the Intracranial Stenosis (SAMMPRIS) trial: present state and future considerations. *J Neuroimaging* 2012; 22(1): 1-13.
27. Qureshi AI, Chaudhry SA, Siddiq F, Majidi S, Rodriguez GJ, Suri MFK. A randomized trial comparing primary angioplasty versus stent placement for symptomatic intracranial stenosis [abstract]. In: 8th World Stroke Congress; 10.-13.10.2012; Brasilia, Brasilien.
28. Rabadi MH, Blass JP. Randomized clinical stroke trials in 2007. *Open Neurol J* 2008; 2: 55-65.
29. Randomized Trial Comparing Primary Angioplasty versus Stent Placement investigators. A randomized trial comparing primary angioplasty versus stent placement for symptomatic intracranial stenosis. *Neurology* 2012; 78(1 Meeting Abstracts): S33.001.
30. Sila C. Medical treatment of intracranial atherosclerosis has been shown to be superior. *J Neurointerv Surg* 2012; 4(2): 83-84.
31. Skoloudik D, Kuliha M, Roubec M, Fadrna T, Sanak D, Herzig R et al. Cerebral percutaneous transluminal angioplasty with stenting in patients with acute MCA occlusion: case control study. *Cerebrovasc Dis* 2011; 31(Suppl 2): 23-24.

32. Suri MFK, Chaudhry SA, Siddiq F, Majidi S, Rodriguez GJ, Qureshi AI. A randomized trial comparing primary angioplasty versus stent placement for symptomatic intracranial stenosis. *Stroke* 2012; 43(2 Meeting Abstracts): A125.

33. Turan TN, Derdeyn CP, Fiorella D, Lynn MJ, Lane BF, Janis S et al. Rationale for aggressive medical management and the status of risk factor control in the SAMMPRIS trial. *Int J Stroke* 2009; 4(4): 312.

34. Turan TN, Nizam A, Lynn MJ, Derdeyn CP, Fiorella D, Lane BF et al. Impact of an aggressive medical management protocol on early risk factor measures in the stenting and aggressive medical management for preventing recurrent stroke in intracranial stenosis (SAMMPRIS) trial. *Stroke* 2012; 43(2 Meeting Abstracts): A141.

35. Von Kummer R. Do patients with acute vertebrobasilar occlusion benefit from an aggressive treatment strategy? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005; 2(11): 564-565.

36. Wakhloo A, Patel N, Thors A, Duhamel E, Morris J, Ramzan M et al. Treating symptomatic intracranial atherosclerosis with the balloon expandable pharos vitesse neurovascular stent: initial experience. *J Neurointerv Surg* 2010; 2(Suppl 1): A25.

Nicht E7

1. Chaudhry SA, Watanabe M, Qureshi AI. The new standard for performance of intracranial angioplasty and stent placement after stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis (SAMMPRIS) trial. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011; 32(11): E214.

2. Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, Turan TN, Fiorella D, Lane BF et al. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2011; 365(11): 993-1003.

3. Derdeyn CP, Fiorella D, Lynn MJ, Barnwell SL, Zaidat OO, Meyers PM et al. Impact of operator and site experience on outcomes after angioplasty and stenting in the SAMMPRIS trial. *J Neurointerv Surg* 2013; 5(6): 528-533.

4. Derdeyn CP, Fiorella D, Lynn MJ, Rumboldt Z, Cloft HJ, Gibson D et al. Mechanisms of stroke after intracranial angioplasty and stenting in the SAMMPRIS trial. *Neurosurgery* 2013; 72(5): 777-795.

5. Fiorella D, Derdeyn CP, Lynn MJ, Barnwell SL, Hoh BL, Levy EI et al. Detailed analysis of periprocedural strokes in patients undergoing intracranial stenting in Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis (SAMMPRIS). *Stroke* 2012; 43(10): 2682-2688.

6. Fiorella D, Turan TN, Derdeyn CP, Chimowitz MI. Current status of the management of symptomatic intracranial atherosclerotic disease: the rationale for a randomized trial of medical therapy and intracranial stenting. *J Neurointerv Surg* 2009; 1(1): 35-39.

Anhang C – Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Coward LJ, Featherstone RL, Brown MM. Percutaneous transluminal angioplasty and stenting for vertebral artery stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2): CD000516.
2. Crawley F, Brown MM. Percutaneous transluminal angioplasty and stenting for vertebral artery stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000516.
3. Cruz-Flores S, Diamond AL. Angioplasty for intracranial artery stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (3): CD004133.
4. Gröschel K, Schnaudigel S, Pilgram SM, Wasser K, Kastrup A. A systematic review on outcome after stenting for intracranial atherosclerosis. *Stroke* 2009; 40(5): e340-e347.
5. Khan A, Hassan A, Suri F, Qureshi A. Cost-effectiveness analysis of intracranial stent placement versus contemporary medical management in patients with symptomatic intracranial artery stenosis. *J Vasc Interv Neurol* 2013; 6(2): 25-29.
6. Zhou Y, Yang QW, Xiong HY. Angioplasty with stenting for intracranial atherosclerosis: a systematic review. *J Int Med Res* 2012; 40(1): 18-27.

Anhang D – Liste der in den Stellungnahmen an den G-BA genannten Referenzen

E6:

1. Chitale R. Wingspan stent largest series outside SAMMPRIS: long-term results. Stroke 2012; 43(2 Meeting Abstracts): A126.

Anhang E– Autorenanfragen

Tabelle 23: Übersicht zu Autorenanfragen

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
SAMMPRIS	<p>Frage 1: Ist eine Bereitstellung des Studienberichts möglich?</p> <p>Frage 2: Wie viele Patienten wurden pro Studienzentrum eingeschlossen und welche Blockgrößen wurden zur Randomisierung verwendet?</p> <p>Frage 3: Können für die Subgruppe der Patienten, die vor qualifizierendem Ereignis eine antithrombotische Therapie erhalten hat, Daten zur Verfügung gestellt werden? Wie wurde antithrombotische Behandlung definiert?</p> <p>Frage 4: Basierte die Entscheidung die SAMMPRIS-Studie abubrechen auf den geplanten Zwischenanalysen?</p>	ja	<p>Antwort 1: Eine Bereitstellung des Studienberichts ist nicht möglich.</p> <p>Antwort 2: Die Anzahl der rekrutierten Patienten pro Studienzentrum wurde zur Verfügung gestellt. Die erste Blockgröße für jedes Studienzentrum war 2. Danach erfolgte die zufällige Erzeugung von Blockgrößen von 2 oder 4.</p> <p>Antwort 3: Derzeit wird eine Publikation erstellt, die die finalen Ergebnisse bezüglich der Patienten berichtet, die bereits vor qualifizierendem Ereignis eine antithrombotische Therapie erhalten haben. Daher können die Ergebnisse zu diesem Zeitpunkt noch nicht bereitgestellt werden.</p> <p>Antwort 4: Nein. Die Entscheidung die Rekrutierung von Studienteilnehmern abubrechen, bevor die geplante Fallzahl erreicht war, resultierte aus Sicherheitsbedenken des data and safety monitoring board auf Basis der beobachteten Studienergebnisse bei regulärer Prüfung.</p>
Miao 2012	<p>Frage 1: Wurde neben dem Endpunkt ipsilateraler Schlaganfall auch die Gesamtrate von Schlaganfällen aller Hirnareale erhoben? Wenn ja, können die Daten zur Verfügung gestellt werden?</p> <p>Frage 2: Können die Daten zu den Endpunkten NIHSS, BI und mRS pro Behandlungsgruppe ausgewiesen werden?</p> <p>Frage 3: Die Randomisierung erfolgte laut Publikation mithilfe der „Randlist software, 4 Nummern pro Block“ wie wurde die verdeckte Gruppenzuteilung sichergestellt?</p>	nein	

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Übersicht zu Autorenanfragen (Fortsetzung)

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Gao 2012	Frage 1: Wurde neben dem Endpunkt Schlaganfall im Stromgebiet der betroffenen Arterie auch die Gesamtrate von Schlaganfällen aller Hirnareale, erhoben? Wenn ja, können die Daten zur Verfügung gestellt werden? Frage 2: Wie wurde die Randomisierungssequenz erzeugt und wie wurde eine verdeckte Gruppeneinteilung sichergestellt? Frage 3: In der Publikation werden die Charakteristika zu Studienbeginn für die gesamte Studienpopulation gegeben. Können die Daten pro Behandlungsgruppe bereitgestellt werden?	nein	
VISSIT Studie	Frage: Wann ist die Publikation zur frühzeitig beendeten VISSIT-Studie geplant?	nein	
ESASIS Studie	Frage 1: Wie ist der Status der Studie? Frage 2: Wurden die Eckpunkte der Studie verändert? Frage 3: Sind Studienergebnisse verfügbar?	nein	
RaSMED	Frage 1: Wie ist der Status der Studie? Frage 2: Wurden die Eckpunkte der Studie verändert? Frage 3: Sind Studienergebnisse verfügbar?	nein	
ASSIST-II	Frage 1: Wie ist der Status der Studie? Frage 2: Wurden die Eckpunkte der Studie verändert? Frage 3: Sind Studienergebnisse verfügbar?	nein	
VAST	Frage 1: Wurden auch Patienten mit intrakraniellen Stenosen an der A. Vertebralis eingeschlossen? Frage 2: Sind Studienergebnisse für diese Patienten verfügbar? Frage 3: Wie viele Patienten mit intrakranieller Stenose und wie viele Patienten wurden insgesamt eingeschlossen?	ja	Antwort 1: Ja es wurden auch Patienten mit intrakraniellen Stenosen eingeschlossen. Antwort 2: Die Datenauswertung dauert an (voraussichtlich bis September 2014), daher sind zurzeit keine Daten verfügbar. Antwort 3: Es wurden insgesamt 115 Patienten eingeschlossen, davon wurden 18 Patienten mit intrakranieller Stenose behandelt.

Anhang F – Ergebnisse zum Endpunkt Schlaganfall ipsilateral oder im Stromgebiet (inklusive TIA), schwerer Schlaganfall im Stromgebiet

Tabelle 24: Ergebnisse zum Endpunkt Schlaganfall im Stromgebiet (inklusive TIA), schwerer Schlaganfall im Stromgebiet

Schlaganfall ipsilateral oder im Stromgebiet (inklusive TIA), Studie	Intervention		Vergleichsintervention		Intervention vs. Vergleichsintervention OR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis (%)	N	Patienten mit Ereignis (%)	
Schlaganfall					
	PTAS + medikamentöse Behandlung		Medikamentöse Behandlung		
SAMMPRIS					
	224	41(18,3) ^c	227	31(13,7) ^c	1,42 ^c [0,85; 2,35] ^c 0,215 ^e
Miao 2012					
	36	7 ^a (19,4)	34	6 ^b (17,6)	1,13 ^c [0,34; 3,77] ^c ; 0,900 ^{g, h}
Gao 2013					
	16	0 (0) ^c	18	3 ^d (16,7) ^c	0,13 ^e [0,01; 2,81] ^{c, e} ; 0,098 ^g
Schwerer Schlaganfall^f					
	PTAS + medikamentöse Behandlung		Medikamentöse Behandlung		
Miao 2012					
	36	1 (2,8) ^c	34	1 (2,9) ^c	0,94 ^c [0,06; 15,70] ^c > 0,999 ^g
<p>a: 6 Patienten erlitten eine TIA und 1 Patient erlitt einen schweren Schlaganfall im Stromgebiet. b: 5 Patienten erlitten eine TIA und 1 Patient erlitt einen schweren Schlaganfall im Stromgebiet. c: eigene Berechnung d: Nach 12 Monaten Follow-up wurde bei allen Patienten eine DSA durchgeführt, wodurch 3 Gefäßverschlüsse, 2 davon asymptomatisch, festgestellt wurden. Insgesamt erlitten 5 Patienten einen Schlaganfall. Da 2 Schlaganfälle jedoch asymptomatisch waren, sind diese nicht patientenrelevant. e: eigene Berechnung mit Stetigkeitskorrektur von 0,5 in beiden Behandlungsarmen. f: In der Publikation von Miao 2012 ist keine Definition für schweren Schlaganfall gegeben. g: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martin Andres [71]) h: In der Publikation wird ein p-Wert von 0,85 für einen χ^2-Test angegeben. N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio; PTAS: perkutane transluminale Angioplastie mit Stenteinlage</p>					

Anhang G – Ergebnisse des kombinierten Endpunkts

Tabelle 25: Ergebnisse zum kombinierten Endpunkt

SAMMPRIS Kombinierter Endpunkt	Intervention		Vergleichsintervention		Intervention vs. Vergleichs- intervention OR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patienten mit Ereignis (%)	N	Patienten mit Ereignis (%)	
	Medikamentöse Behandlung + PTAS		Medikamentöse Behandlung		
SAMMPRIS					
Kombinierter Endpunkt	224	52 (23,2) ^b	227	34 (15,0) ^b	1,72 ^b [1,06; 2,77] ^b ; 0,027
<u>innerhalb von 30 Tagen nach Studieneinschluss</u>					
ischämischer Schlaganfall im behandelten Hirnareal der qualifizierenden Arterie	224	23 ^c (10,3) ^b	227	10 (4,4) ^b	2,48 ^b [1,15; 5,35] ^b 0,018
ischämischer Schlaganfall in anderem Hirnareal	224	0 (0) ^b	227	2 (0,9) ^b	0,20 ^d [0,01; 4,21] ^d ; 0,172
symptomatische Hirnblutung	224	10 ^{e, f} (4,5) ^b	227	0 (0)	22,27 ^d [1,30; 382,42] ^d ; 0,001
tödlich verlaufender ^f Schlaganfall	224	5 (2,2) ^b	227	0 (0)	11,40 ^d [0,63; 207,41] ^d ; 0,024
nicht durch Schlaganfall verursachter Tod	224	0 (0)	227	1 ^g (0,4) ^b	0,34 ^d [0,01; 8,30] ^d ; 0,372
<u>30 Tage nach Studieneinschluss</u>					
ischämischer Schlaganfall im Bereich der qualifizierenden Arterie	224	17 (7,6) ^b	227	19 (8,4) ^b	0,90 ^b [0,45; 1,78] ^b ; 0,810
symptomatische Hirnblutung nach Revasku- larisierungs- prozedur	224	1 (0,4) ^b	227	0 (0)	3,05 ^d [0,12; 75,36] ^d ; 0,324

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Ergebnisse zum kombinierten Endpunkt (Fortsetzung)

SAMMPRIS Kombinierter Endpunkt	Intervention		Vergleichsintervention		Intervention vs. Vergleichs- intervention OR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patienten mit Ereignis (%)	N	Patienten mit Ereignis (%)	
		Medikamentöse Behandlung + PTAS		Medikamentöse Behandlung	
tödlich verlaufender ^f Schlaganfall	224	1 (0,4) ^b	227	2 (0,9) ^b	0,52 ^{b, h} [0,05; 5,01] ^{b, h} ; 0,589

a: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martin Andres [71])
b: eigene Berechnung
c: 1 Patient erlitt einen tödlich verlaufenden Schlaganfall. Tödlich verlaufend wird von den Studienautoren definiert als Tod innerhalb von 30 Tagen nach Ereignis ohne Berücksichtigung der Todesursache.
d: eigene Berechnung mit Stetigkeitskorrektur von 0,5 in beiden Behandlungsarmen
e: 4 Patienten erlitten einen tödlich verlaufenden Schlaganfall.
f: Tödlich verlaufend wird von den Studienautoren definiert als Tod innerhalb von 30 Tagen nach Ereignis ohne Berücksichtigung der Todesursache.
g: Der Patient verstarb 29 Tage nach Randomisierung an einer Blutvergiftung die mit einem perforierten Darm assoziiert war.
h: Angabe des Peto-OR, aufgrund geringer Ereigniszahlen
k. A. keine Angabe; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PTAS: perkutane transluminale Angioplastie mit Stenteinlage; SD: Standardabweichung

Anhang H – Ergebnisse für Strahlenbelastung

Tabelle 26: Ergebnisse zum Endpunkt Strahlenbelastung

Strahlenbelastung Qureshi 2013	Intervention		Vergleichsintervention		Intervention vs. Vergleichsintervention Effekt [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Mittelwert (SD) ^b	N ^a	Mittelwert (SD) ^b	
		PTAS + medikamentöse Behandlung +		PTA + medikamentöse Behandlung	
Qureshi 2013	10	42 (9) ^c	8	37 (11)	k. A.; 0,309 ^d
a: As-treated-Auswertung b: in Minuten c: Die Publikation weist eine Unstimmigkeit auf. Im Abstrakt wird bei der PTAS-Gruppe eine Standardabweichung (SD) von 15 berichtet, während hingegen im Ergebnisteil eine SD von 9 berichtet wird. d: Aus der Publikation geht nicht hervor, welcher Test zur Ermittlung des p-Werts durchgeführt wurde. k. A. keine Angabe; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SD: Standardabweichung; PTA: perkutane transluminale Angioplastie; PTAS: perkutane transluminale Angioplastie mit Stenteinlage					

Anhang I – Messinstrumente

Beschreibung der berücksichtigten Ergebnisparameter und Messinstrumente

Tabelle 27: Ergebnisparameter und Messinstrumente, die in den ausgewerteten Studien verwendet und für den vorliegenden Bericht berücksichtigt wurden

Instrument	Erläuterung / Kommentar
modifizierte Rankin-Skala	Die modifizierte Rankin-Skala (mRS) wurde 1988 veröffentlicht und dazu konzipiert die Beeinträchtigung infolge eines Schlaganfalls von Schlaganfallpatienten in 6 Kategorien darzustellen. Die Anwendung wurde generell auf den Verlauf neurologischer Krankheiten ausgeweitet [101]. Mit der mRS wird die Abhängigkeit und Beeinträchtigung bei Aktivitäten des täglichen Lebens gemessen, wodurch der Status mentaler und körperlicher Fähigkeiten erfasst wird [102]. Die Aktivitäten des täglichen Lebens werden global erfasst. Darin sind instrumentelle („IADL“) und grundlegende („BADL“) Tätigkeiten umfasst. Die mRS wird in 6 Stufen unterteilt: Stufe 0: der Patient hat keine Symptome; Stufe 1: der Patient hat Symptome, die ihn allerdings nicht beeinträchtigen; Stufe 2: der Patient ist nicht in der Lage, alle Alltagsaktivitäten allein auszuführen; Stufe 3: mittlere Beeinträchtigung, der Patient kann alleine gehen; Stufe 4: mittelschwere Beeinträchtigung; Stufe 5: schwere Beeinträchtigung, permanente Hilfe nötig; Stufe 6: Tod [103].
Barthel-Index	Der Barthel-Index (BI) wurde 1965 entwickelt und misst die Patientenunabhängigkeit bezüglich Selbstversorgung und Mobilität bei 10 Aktivitäten des täglichen Lebens, wobei ein Score (zwischen 0 und 100 Punkten) ermittelt wird [102]. Der Test wird vor, während und nach der Behandlung durchgeführt. Die Punktwerte richten sich nach der benötigten Zeit und Unterstützung zur Erledigung der Aktivitäten [104]. Ein Score von 0–20 bedeutet totale Abhängigkeit, bei einem Score von 21–60 ist der Patient stark abhängig, ein Score von 61–90 bedeutet mäßige Abhängigkeit und bei einem Score von 91–99 ist der Patient leicht abhängig, während ein Score von 100 bedeutet, dass der Patient unabhängig von der Hilfe Anderer ist [105].
National Institute of Health Stroke Scale	Die National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) wird genutzt, um neurologische Defizite nach einem akuten Schlaganfall zu bewerten und um mögliche Reaktionen auf therapeutische Maßnahmen darzustellen [106]. Es werden 11 Kategorien abgefragt, wobei je nach Ausprägung 0 bis 4 Punkte vergeben werden, die am Ende aufsummiert werden. Die Kategorien lauten: Bewusstsein, horizontale Augenbewegung (Starren), Blickfeld, Gesichtslähmung, Motorik der Arme, Motorik der Beine, Ataxie, Sinne, beste Sprache, Sprechstörung und Unachtsamkeit [107].

Anhang J – Übersicht Risikofaktoren der Studienpopulation bei Studienbeginn

Tabelle 28 Risikofaktoren der Studienpopulation bei Studienbeginn

Studie Gruppe	N ^a	BMI MW (SD)	Bluthochdruck in der Vorgeschichte n (%)	Hyperlipidämie in der Vorgeschichte n (%)	Koronare Herzkrankheit n (%)	Raucher n (%)	Diabetes n (%)
SAMMPRIS							
PTAS + medikamentöse Behandlung	224	30,3 (6,2)	200 (89 %)	k. A.	47 (21 %)	133 (59 %)	105 (47 %)
Medikamentöse Behandlung	227	30,7 (6,3)	203 (89 %)	k. A.	59 (26 %)	149 (65 %)	103 (45 %)
Miao 2012							
PTAS + medikamentöse Behandlung	36	25,9 ± 2,6	23 (63,9 %)	10 (27,8 %)	3 (9,1 %)	21 (58,3 %)	8 (22,2 %)
medikamentöse Behandlung	34	25,8 ± 3,2	15 (44,1 %)	13 (38,2 %)	5 (14,7 %)	19 (55,9 %)	5 (14,7 %)
Gao 2013^a							
PTAS + medikamentöse Behandlung	18	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
medikamentöse Behandlung	16	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Qureshi 2013							
PTAS	9	k. A.	8 (89 %) ^b	8 (89 %) ^b	0 (0 %) ^b	4 (44 %) ^b	4 (44 %) ^b
PTA	9	k. A.	7 (78 %) ^b	7 (78 %) ^b	3 (33 %) ^b	3 (33 %) ^b	2 (22 %) ^b

(Fortsetzung)

Tabelle 28 Risikofaktoren der Studienpopulation bei Studienbeginn (Fortsetzung)

a: In der Publikation werden nur die Patientencharakteristika für die gesamte Studienpopulation, nicht für die jeweiligen Behandlungsgruppen ausgewiesen. Eine Autorenanfrage bezüglich der Patientencharakteristika für die jeweiligen Behandlungsgruppen blieb unbeantwortet. Insgesamt haben 20 Patienten Bluthochdruck in der Vorgeschichte, 8 Patienten haben Diabetes, 9 wiesen eine koronare Herzkrankheit auf, 18 Patienten haben geraucht.

b: eigene Berechnungen

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; PTA: perkutane transluminale Angioplastie; PTAS: perkutane transluminale Angioplastie mit Stenteinlage k. A.: keine Angabe

Anhang K– Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ mit 11/2013. Das aktuelle Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externe Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Kurre, Wiebke Birgitt	nein	ja	ja	ja	ja	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt (Version 11/2013):

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung³, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung³, für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

³ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.