

IQWiG-Berichte – Nr. 303

Stents zur Behandlung intrakranieller arterieller Stenosen: VISSIT-Studie und Akutbehandlung in Deutschland

Arbeitspapier

Auftrag: GA15-02
Version: 1.0
Stand: 21.05.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Stents zur Behandlung intrakranieller arterieller Stenosen: VISSIT-Studie und Akutbehandlung in Deutschland

Auftraggeber:

Bearbeitung im Rahmen des Generalauftrags

Interne Auftragsnummer:

GA15-02

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 ohne die Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Mitarbeiter des IQWiG¹

- Sandra Molnar
- Lars Beckmann
- Tatjana Hermanns
- Stefan Sauerland
- Siw Waffenschmidt

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
Kurzfassung	viii
1 Hintergrund	1
2 Ziele der Untersuchung	2
3 Projektbearbeitung	3
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	3
4 Methoden	4
4.1 Frage 1	4
4.2 Frage 2a	4
4.2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	4
4.2.1.1 Population	4
4.2.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	4
4.2.1.3 Patientenrelevante Endpunkte	4
4.2.1.4 Studientypen	5
4.2.1.5 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss	5
4.2.1.6 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen	5
4.2.2 Informationsbeschaffung	6
4.2.2.1 Bibliografische Literaturrecherche	6
4.2.2.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien	6
4.2.2.3 Selektion relevanter Studien	6
4.2.3 Informationssynthese und -analyse	6
4.3 Frage 2b	6
4.3.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	6
4.3.1.1 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss	7
4.3.2 Informationsbeschaffung	7
4.3.3 Informationssynthese und -analyse	7
5 Ergebnisse	8
5.1 Frage 1 – VISSIT-Studie	8
5.1.1 Charakteristika der VISSIT-Studie	8

5.1.1.1	Studiendesign und Studienpopulationen der VISSIT-Studie	8
5.1.1.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene	13
5.1.2	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten VISSIT-Studie	14
5.1.2.1	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene	15
5.1.2.2	Gesamtmortalität und zerebrovaskuläre Mortalität	16
5.1.2.3	Zerebrovaskuläre Morbidität	17
5.1.2.4	Hospitalisierungen	20
5.1.2.5	Schwerwiegende unerwünschte Therapieereignisse	20
5.1.2.6	Lebensqualität	20
5.1.2.7	Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit	20
5.1.2.8	Körperliche Belastbarkeit, Bewältigung von Alltagsaktivitäten, Arbeitsfähigkeit	23
5.1.3	Ergebniszusammenfassung Frage 1 – Vergleich Ergebnisse VISSIT-Studie Rapid Report N14-01	23
5.2	Frage 2a	24
5.2.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung	24
5.2.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	25
5.2.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	25
5.2.2.2	Interventionen	26
5.2.3	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten	28
5.3	Frage 2b	29
5.3.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung	29
5.3.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	30
5.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	30
5.3.2.2	Ergebnisse für Frage 2b	31
6	Diskussion / Fazit	32
6.1	Frage 1	32
6.2	Frage 2a	32
6.3	Frage 2b	33
7	Liste der eingeschlossenen Studien	34
8	Literatur	36
	Anhang A – Bibliografische Literaturrecherche	40
	Anhang B – Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen	42
	Anhang C – Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt schwere Schlaganfälle	51
	Anhang D – Messinstrumente	52

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: VISSIT-Studie zur Beantwortung der Frage 1.....	4
Tabelle 2: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss für Frage 2a.....	5
Tabelle 3: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss für Frage 2b.....	7
Tabelle 4: Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	9
Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen.....	10
Tabelle 6: Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in den Studien.....	11
Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen.....	12
Tabelle 8: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene	13
Tabelle 9: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte, Datenverfügbarkeit	14
Tabelle 10: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene.....	16
Tabelle 11: Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtmortalität und zerebrovaskuläre Mortalität.....	17
Tabelle 12: Ergebnisse zum Endpunkt Schlaganfall (inklusive TIA) und schwere Schlaganfälle	19
Tabelle 13: Ergebnisse zum Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Therapieereignisse (SAEs)	20
Tabelle 14: Ergebnisse zum Endpunkt: Verschlechterung der modifizierten Rankin-Skala nach 12 Monaten	21
Tabelle 15: Ergebnisse zum Endpunkt Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit mittels NIHSS-Responderanalyse	22
Tabelle 16: Ergebnisse zum Endpunkt Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit – Responderanalyse	22
Tabelle 17: Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien und der Studienpopulation (Frage 1).....	26
Tabelle 18: Charakteristika der Interventionen.....	27
Tabelle 19: Ereignisraten für patientenrelevante Endpunkte	29
Tabelle 20: Anteil Akutpatienten mit Stentbehandlung (Frage 2b)	31
Tabelle 21: Endpunkt schwere Schlaganfälle Ersetzungsstrategien	51
Tabelle 22: Übersicht an Messinstrumenten	52

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings	25
Abbildung 2: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings	30

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BES	ballonexpandierendes Stentsystem
CE	Conformité Européenne
EQ-5D	EuroQol-5D
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	intention to treat
LDL	Low-density-Lipoproteins
mRS	modifizierte Rankin-Skala
NIHSS	National Institutes of Health Strokes Scale
PTAS	perkutane transluminale Angioplastie mit Stenteinlage
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
r-tPA	recombinant tissue plasminogen activator
SAE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SES	selbstexpandierendes Stentsystem
TIA	transitorische ischämische Attacke
tPA	tissue plasminogen activator
VAS	visual analog scale

Kurzfassung

Das vorliegende Arbeitspapier ist im Rahmen des Generalauftrags entstanden.

Frage

Es ist das Ziel dieses Arbeitspapiers festzustellen,

- ob die Ergebnisse der VISSIT-Studie das Fazit des Rapid Reports N14-01 infrage stellen (Frage 1: VISSIT-Studie),
- ob es begründete Zweifel daran gibt, dass die Nutzenbewertung auf der Basis der derzeit vorliegenden RCT-Ergebnisse auf die Akutbehandlung insbesondere symptomatischer Patienten übertragen werden kann (Frage 2a: Ergebnisse der Akutbehandlung in Deutschland),
- wie groß in Deutschland Anteil der Patienten ist, bei dem die Stentimplantation infolge symptomatischer intrakranieller arterieller Stenosen im Rahmen einer Akutbehandlung erfolgt (Frage 2b: Anteil der Akutbehandlung in Deutschland).

Die Bewertung von Frage 1 und Frage 2a erfolgt auf Basis von patientenrelevanten Endpunkten.

Methoden

Für Frage 1 wurden die Daten der VISSIT-Studie analog der Methodik, die im Rapid Report N14-01 angewendet wurde, extrahiert und analysiert. Eine Update-Recherche erfolgte nicht.

Für Frage 2a wurden Studien eingeschlossen, die die Akutbehandlung (neurologisches Ereignis in den letzten 48 h) mit einem Stent bei intrakranieller arterieller Stenose im Hinblick auf Gesamtmortalität und zerebrovaskuläre Morbidität untersuchten. Weitere patientenrelevante Endpunkte, die im Rapid Report N14-01 betrachtet wurden (z. B. gesundheitsbezogene Lebensqualität), wurden im vorliegenden Arbeitspapier für Frage 2a nicht analysiert.

Für Frage 2b wurden Studien eingeschlossen, die Patienten mit Indikation zur Stenteinlage bei intrakranieller arterieller Stenose betrachteten und den Anteil der akut behandelten Patienten (neurologisches Ereignis in den letzten 48 h) berichteten.

Zu den Fragen 2a und 2b wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE und Embase durchgeführt. Die letzte Suche fand am 31.03.2015 statt. Außerdem erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und Embase parallel zur Suche nach relevanten Primärstudien. Die Selektion relevanter Studien wurde für das Ergebnis aus der bibliografischen Literaturrecherche und potenziell relevante Studien aus systematischen Übersichten von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen.

Ergebnisse

Frage 1

Wie in der SAMMPRIS-Studie zeigte sich auch in der VISSIT-Studie ein statistisch signifikanter Unterschied bei periprozeduralen Schlaganfällen (innerhalb von 30 Tagen) zuungunsten der Stentinggruppe (PTAS-Gruppe). Der Unterschied war wie in der SAMMPRIS-Studie sowohl bei hämorrhagischen als auch ischämischen Schlaganfällen zu erkennen.

Für die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtmortalität, zerebrovaskuläre Mortalität, schwere Schlaganfälle und unerwünschte Ereignisse wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt. Für den Endpunkt Schlaganfall nach 12 Monaten liegen in der VISSIT-Studie nur Ereignisse aus dem behandelten Hirnareal vor. Auch hier zeigt sich ein Unterschied zuungunsten der Stentbehandlung.

Frage 2a

Es konnten 6 retrospektive Fallserien (Evidenzstufe IV) mit insgesamt 31 Patienten eingeschlossen werden. Die Behandlungen mit Stents wurden vor allem in der Arteria basilaris und der Arteria vertebralis durchgeführt. Dies erfolgte zum größten Teil wegen eines thrombotischen Verschlusses aufgrund einer hochgradigen symptomatischen Stenose (> 75 %). Von den 31 Patienten verstarben 13, bei 7 Patienten zeigte sich ein günstiges Ergebnis (keine oder nur geringe zerebrovaskuläre Morbidität).

Frage 2b

Es konnten 10 Fallserien mit insgesamt 299 Patienten eingeschlossen werden. In 40 Fällen (13 %) wurde ein Stent im Rahmen einer Akutbehandlung eingesetzt.

Fazit

Die Ergebnisse der VISSIT-Studie bestätigen die Ergebnisse der SAMMPRIS-Studien und stützen damit die Bewertung des Rapid Reports N14-01.

Es gibt derzeit keine Anhaltspunkte, dass die Ergebnisse die dem Rapid Report zugrunde liegen, nicht auf die Akutbehandlung symptomatischer Patienten übertragen werden können.

In Fallserien von Stentimplantationen aus Deutschland ist erkennbar, dass nur ein kleiner Anteil der Patienten wegen einer Akutsituation (neurologisches Ereignis in den letzten 48 h) behandelt wurde.

Schlagwörter: Stents, Intrakranielle Arteriosklerose, Nutzenbewertung

Keywords: Stents, Intracranial Arteriosclerosis, Benefit Assessment

1 Hintergrund

Zur Behandlung von Schlaganfällen stehen verschiedene medikamentöse und nicht-medikamentöse, interventionelle Therapiemaßnahmen zur Verfügung. Dabei ist zwischen Akutbehandlung und langfristiger Therapie zu unterscheiden. Dies gilt ebenso für Schlaganfälle, die durch intrakranielle Stenosen verursacht werden.

Im Rahmen der Therapie kommen auch intrakranielle Stents zur Anwendung. Das Einsetzen von Stents kann sowohl in der Akutbehandlung als auch später erfolgen, um eine erneute Ischämie zu verhindern, indem das verschlossene und stenosierte Gefäß dauerhaft offen gehalten wird. Zu unterscheiden sind hierbei selbst- und ballonexpandierende Stentsysteme (SES und BES) [1].

Für die Stentanwendung stehen mehrere Studien der Evidenzstufe Ib (randomisierte kontrollierte Studien (RCTs)) zur Verfügung [2-5]. Durch die RCTs hat sich gezeigt, dass der Einsatz von Stents keine Vorteile gegenüber einer medikamentösen Therapie bietet, sondern im Gegenteil schädlich ist. Entscheidend für diese Erkenntnis war die SAMMPRIS-Studie, in der der Wingspan-Stent (SES) angewendet wurde [2]. Auf dieser Studie beruht auch das Fazit des IQWiG-Rapid-Reports N14-01 maßgeblich [1].

Auf eine weitere Studie (VISSIT) wurde bereits im Rapid Report hingewiesen. Da die Ergebnisse der VISSIT-Studie mittlerweile verfügbar sind [6], gibt dies Anlass zur Prüfung, inwieweit diese das Fazit des Rapid Reports N14-01 infrage stellen.

Im Rapid Report zeigte sich, dass die Evidenzlage für den Einsatz von intrakraniellen Stents in der Akutbehandlung ischämischer Ereignisse beschränkt ist. Studien der Evidenzstufe Ib liegen nicht vor. In der SAMMPRIS-Studie fand das ischämische Ereignis im Median 7 Tage vor Randomisierung statt [2]. Patienten mit progredienten oder akuten neurologischen Symptomen waren in der SAMMPRIS-Studie ausgeschlossen [2]. Da in Äußerungen zum Einsatz dieser Stents hervorgehoben wird, dass sie vorrangig gerade in dieser Situation eingesetzt werden sollten, und die SAMMPRIS-Ergebnisse von nur eingeschränkter Bedeutung seien, sollten solche Aussagen für die deutsche Versorgungssituation validiert werden.

2 Ziele der Untersuchung

Es ist das Ziel dieses Arbeitspapiers festzustellen,

- ob die Ergebnisse der VISSIT-Studie das Fazit des Rapid Reports N14-01 infrage stellen (Frage 1: VISSIT-Studie),
- ob es begründete Zweifel daran gibt, dass die Nutzenbewertung auf der Basis der derzeit vorliegenden RCT-Ergebnisse auf die Akutbehandlung insbesondere symptomatischer Patienten übertragen werden kann (Frage 2a: Ergebnisse der Akutbehandlung in Deutschland),
- wie groß in Deutschland Anteil der Patienten ist, bei dem die Stentimplantation infolge symptomatischer intrakranieller arterieller Stenosen im Rahmen einer Akutbehandlung erfolgt (Frage 2b: Anteil der Akutbehandlung in Deutschland).

Die Bewertung von Frage 1 und Frage 2a erfolgt auf Basis von patientenrelevanten Endpunkten.

3 Projektbearbeitung

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Im Rahmen des Generalauftrags wurden die Themen VISSIT-Studie und Stents zur Behandlung akuter intrakranieller arterieller Stenosen bearbeitet. Bearbeitungsbeginn war der 31.03.2015.

Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 4 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

4 Methoden

4.1 Frage 1

Für Frage 1 wurden die Daten der VISSIT-Studie analog der Methodik, die im Rapid Report N14-01 angewendet wurde, extrahiert und analysiert. Eine Update-Recherche erfolgte nicht.

Tabelle 1: VISSIT-Studie zur Beantwortung der Frage 1

Studie	Verfügbare Dokumente		
	Vollpublikation (in öffentlich zugänglichen Fachzeitschriften)	Eintrag im Studienregister	Ergebnisbericht aus Studienregistern
VISSIT	ja [6,7]	ja [8]	ja

4.2 Frage 2a

4.2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.2.1.1 Population

Patienten, bei denen aufgrund einer symptomatischen intrakraniellen arteriellen Stenose im Rahmen einer Akutbehandlung in Deutschland (Zeitintervall ≤ 48 h nach Auftreten neurologischer Symptome) eine Stentimplantation (BES oder SES) stattfand.

4.2.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention stellt die Implantation eines Stents (BES oder SES) in eine intrakranielle Arterie im Rahmen einer Akutbehandlung (Zeitintervall zwischen neurologischer Symptomatik und Therapie ≤ 48 h) dar. Bezüglich der Kontrollinterventionen bestanden keine Einschränkungen.

4.2.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung von Frage 2a werden folgende patientenrelevante Endpunkte verwendet:

- Gesamtmortalität
- zerebrovaskulär bedingte Morbidität

Weitere patientenrelevante Endpunkte, die im Rapid Report N14-01 betrachtet wurden (z. B. gesundheitsbezogene Lebensqualität), wurden für Frage 2a im vorliegenden Arbeitspapier nicht analysiert, um den Aufwand der Bewertung zu begrenzen.

4.2.1.4 Studientypen

Für die Untersuchung der Frage 2a konnten Studien der Evidenzstufen I bis IV herangezogen werden. Fallserien mussten mindestens 4 Patienten aufweisen. Narrative Übersichtsartikel, Kommentare sowie nichtklinische Forschung wurden nicht eingeschlossen.

4.2.1.5 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Die folgende Tabelle zeigt die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Bewertung für Frage 2a.

Tabelle 2: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss für Frage 2a

Einschlusskriterien	
E1	Patienten mit einer Indikation zur Stentimplantation aufgrund symptomatischer intrakranieller arterieller Stenose im Rahmen einer Akutbehandlung (siehe auch Abschnitt 4.2.1.1)
E2	intrakranielle Implantation eines Stents (SES oder BES) (siehe auch Abschnitt 4.2.1.2)
E3	Studie aus Deutschland
E4	jegliche Vergleichsintervention, sofern Studie vergleichendes Design aufwies (siehe auch Abschnitt 4.2.1.2)
E5	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.2.1.3 formuliert
E6	vergleichendes oder nicht vergleichendes Studiendesign
E7	Vollpublikation verfügbar ^a
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 [9] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.	

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

Für das Einschlusskriterium E1 (Population) reichte es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patienten dieses Kriterium erfüllt war. Lagen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wurde auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium E1 bei weniger als 80 % erfüllt, wurden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorlagen.

4.2.2 Informationsbeschaffung

4.2.2.1 Bibliografische Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche nach relevanten Studien wurde in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

- Suche nach Primärstudien in den Datenbanken MEDLINE und Embase
- Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und Embase parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die letzte Suche fand am 31.03.2015 statt.

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

Zusätzlich zur Suche in bibliografischen Datenbanken wurden systematische Übersichten zur Identifizierung publizierter und nicht publizierter Studien / Informationen herangezogen.

4.2.2.3 Selektion relevanter Studien

Informationen aus der bibliografischen Recherche wurden von 2 Reviewern unabhängig voneinander auf ihre Relevanz bewertet.

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.

4.2.3 Informationssynthese und -analyse

Die für Frage 2a verfügbaren Daten wurden extrahiert und die Ereignisraten für die Endpunkte dargestellt.

4.3 Frage 2b

4.3.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

Für die Untersuchung der Frage 2b wurde jede Studie eingeschlossen, die konsekutiv Patienten analysiert hat, bei denen ein Stent in intrakranielle Stenosen in Deutschland eingesetzt wurde.

4.3.1.1 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Die folgende Tabelle zeigt die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Bewertung für Frage 2b.

Tabelle 3: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss für Frage 2b

Einschlusskriterien	
E1	Patienten mit einer Stentimplantation aufgrund symptomatischer intrakranieller arterieller Stenose
E2	intrakranielle Implantation eines Stents (SES oder BES) (siehe auch Abschnitt 4.2.1.2)
E3	Studie aus Deutschland
E4	Studie, in der konsekutiv Patienten analysiert wurden
E5	Vollpublikation verfügbar ^a
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 [9] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.	

4.3.2 Informationsbeschaffung

Es erfolgte eine gemeinsame Informationsbeschaffung für Frage 2a und 2b (Abschnitt 4.2.2).

4.3.3 Informationssynthese und -analyse

Es galt, den Anteil der Patienten zu bestimmen, bei denen die Prüfintervention im Rahmen einer Akutbehandlung erfolgte. Dazu wurden die für Frage 2b verfügbaren Daten extrahiert und die Anteile der Patienten, die die Prüfintervention im Rahmen einer Akutbehandlung erhalten hatten, dargestellt.

5 Ergebnisse

5.1 Frage 1 – VISSIT-Studie

5.1.1 Charakteristika der VISSIT-Studie

5.1.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen der VISSIT-Studie

In der **VISSIT-Studie** wurden der Einsatz des Pharos-Vitesse-Stents und medikamentöse Therapie mit medikamentöser Therapie verglichen. Sie ist eine randomisierte kontrollierte Studie, die unverblindet durchgeführt wurde. Alle eingeschlossenen Patienten wiesen eine symptomatische intrakranielle Stenose auf und erhielten eine medikamentöse Therapie bestehend aus dualer Plättchenhemmung aus Clopidogrel und ASS.

Die VISSIT-Studie wurde in 27 Zentren weltweit (23 in den Vereinigten Staaten, 3 in China und 1 in Europa) durchgeführt. Sie wurde im Januar 2009, kurz nach Beginn der SAMMPRIS-Studie, initiiert und im Februar 2012 abgebrochen. Nach Veröffentlichung der SAMMPRIS-Ergebnisse führte der Sponsor eine ungeplante Analyse der Daten durch und beendete daraufhin die Studie vorzeitig. Zu diesem Zeitpunkt waren 112 von ursprünglich 250 geplanten Patienten rekrutiert. Der Nachbeobachtungszeitraum betrug insgesamt 12 Monate.

Die Mindestanforderung an Operateure in der VISSIT-Studie bestand darin, bei 10 Patienten einen intrakraniellen Stent zur Behandlung von Atherosklerose oder einem Aneurysma in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn eingesetzt zu haben.

Beide Behandlungsgruppen erhielten die gleiche medikamentöse Therapie bestehend aus 75 mg Clopidogrel bis 3 Monate nach Studienbeginn und zwischen 81 und 325 mg ASS täglich über den gesamten Studienzeitraum. Patienten aus der Stentinggruppe, die 3 Tage präoperativ nicht 75 mg Clopidogrel und 325 mg ASS eingenommen hatten, konnten bis zu 4 Stunden vor dem Eingriff 300 mg Clopidogrel (Loadingdose) und 325 mg ASS erhalten. Die Behandlungsgruppe, die einen Stent erhielt, erhielt zusätzlich während der Stenteinlage Heparin. Bei allen Patienten wurde ein individuelles Management von Risikofaktoren, beispielsweise zur Senkung des Low-density-Lipoprotein(LDL)-Cholesterins und zur Regulierung des Bluthochdrucks, durchgeführt [6]. Die Versorgung in der Stentinggruppe erfolgte bis auf eine Ausnahme mit dem Pharos-Vitesse-Stent Pharos-Vitesse-Stent, der zur Zeit der Studiendurchführung noch ein gültiges CE-Zertifikat trug [10]. Wie der Hersteller auf Nachfrage hin bestätigte, verfügt der Pharos-Vitesse-Stent seit 2013 nicht mehr über ein CE-Zertifikat.

In Tabelle 4 sind die Charakteristika und in Tabelle 5 die Interventionen der VISSIT-Studie dargestellt.

Alle in die VISSIT-Studie eingeschlossenen Patienten hatten einen Schlaganfall oder eine transitorische ischämische Attacke (TIA) innerhalb von 30 Tagen vor Studieneinschluss

erlitten und wiesen eine 70%ige bis 99%ige Stenose in einer Hauptarterie (A. carotis interna, A. cerebri media, A. vertebralis oder A. basilaris) auf. Auch Patienten mit zwei intrakraniellen Stenosen zwischen 50 und 99 % (Tandemstenose) wurden eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden u. a. Patienten mit neuer oder weiterer relevanter neurologischer Symptomatik 48 h vor Studieneinschluss (Akutpatienten) und > 2 Stenosen > 50 %. Des Weiteren wurden keine Patienten eingeschlossen, die bereits einen Stent im Zielgefäß implantiert hatten oder innerhalb der letzten 48 Stunden mit Thrombolyse-Medikamenten behandelt worden waren. Weitere wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Beide Behandlungsgruppen sind hinsichtlich ihrer Charakteristika und auch bezüglich der bestehenden Risikofaktoren vergleichbar (Tabelle 7). Der Zeitraum zwischen Indexereignis und Randomisierung lag im Median in der Stentinggruppe bei 9 Tagen und in der ausschließlich medikamentös behandelten Behandlungsgruppe bei 15 Tagen.

Tabelle 4: Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Nachbeobachtungszeit	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien
VISSIT	RCT; unverblindet ^a , parallel, multi-zentrisch (27 Zentren)	Patienten mit Stenose (70 %- 99 %) einer Hauptarterie und schwerer TIA oder Schlaganfall ≤ 30 Tage vor Rekrutierung	PTAS + medikamentöse Therapie (n=59) ^b medikamentöse Therapie (n=53)	12 Monate	weltweit Januar 2009–Juni 2012	<u>primär^c:</u> kombinierter Endpunkt aus Schlaganfall innerhalb von 12 Monaten und TIA zwischen 2 Tage und 1 Jahr im behandelten Hirnareal <u>sekundäre und Sicherheitsendpunkte^d:</u> alle periprozeduralen Schlaganfälle, schwere Schlaganfälle im behandelten Hirnareal nach 12 Monaten; EQ-5D, NIHSS und mRS nach 12 Monaten Mortalität (gesamt; zerebrovaskulär) SAEs

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

a: Alle Endpunkte wurden von Neurologen erhoben, die nicht an der Durchführung der Intervention beteiligt waren. Eine Verblindung der Endpunkterheber erfolgte nicht.
b: 1 Patient war allergisch gegenüber ASS und erhielt nicht die Prüfintervention. Die Studienautoren schlossen 58 Patienten in die ITT-Analyse ein.
c: Extrahierte primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für dieses Arbeitspapier.
d: Extrahierte sekundäre Endpunkte und Sicherheitsendpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten Endpunkten für dieses Arbeitspapier.
ITT: intention to treat; NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale; PTAS: perkutane transluminale Angioplastie mit Stenteinlage; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SAEs: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TIA: transitorische ischämische Attacke

Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen

Studie	Intervention	Vergleichstherapie
VISSIT-Studie	PTAS + medikamentöse Behandlung <u>PTAS:</u> Allgemeinanästhesie antithrombotische Behandlung mit Heparin als Bolus zur Erzielung einer aktivierten Gerinnungszeit von 300s Angioplastie transfemorale, transbrachiale oder transradiale Zugänge Stenteinlage mittels des Pharos-Vitesse-Stentsystems <u>Medikamentöse Behandlung^a:</u> identisch mit Vergleichstherapie <u>Behandlung von Risikofaktoren:</u> identisch mit Vergleichstherapie	medikamentöse Behandlung <u>Medikamentöse Behandlung</u> Clopidogrel (75mg/d) für die ersten 3 Monate; ASS (81-325 mg/d) während der gesamten Studienzeit ^b <u>Behandlung von Risikofaktoren</u> Blutdruck und LDL Cholesterin, Rauchen, Anpassung der Ernährung
a: Patienten, die 3 Tage präoperativ nicht 75 mg Clopidogrel und 325 mg ASS eingenommen haben, konnten bis zu 4 Stunden vor dem Eingriff 300 mg Clopidogrel (Loadingdose) und 325 mg ASS erhalten. b: Die Studienzeit für Patienten betrug 12 Monate. mg/d: Milligramm pro Tag; PTAS: perkutane transluminale Angioplastie mit Stenteinlage; s: Sekunden; LDL: low-density lipoprotein		

Tabelle 6: Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in den Studien

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
VISSIT-Studie	▪ Schlaganfall oder TIA innerhalb von 30 Tagen vor Studieneinschluss zurückzuführen auf 70-99 % Stenose einer großen Arterie (A. carotis, A. cerebri media, A. vertebralis und / oder basilaris) ▪ Alter 18 und 85 Jahren ▪ Zielgefäß der Stenose hat normalen Durchmesser $\geq 2,0$ mm bis $\leq 5,0$ mm ▪ Lebenserwartung ≥ 2 Jahre ▪ mRS ≤ 3	▪ erhöhtes Risiko für kardiale Embolien ▪ instabiler neurologischer Status (Erhöhung des NIHSS-Score > 4 innerhalb von 48 Stunden vor Randomisation) ▪ zerebrale Aneurysmen ▪ Moyamoya-Erkrankung ▪ Vaskulitis festgestellt durch Biopsie ▪ extreme Tortuosität in der oder proximal zur Stenose ▪ > 2 Stenosen mit > 50 % (inklusive der Ostien der A. vertebralis und der A. carotis communis^a) ▪ CT oder MRI-Nachweis für parenchymale Hämorrhagie ▪ subdurale oder epidurale Hämorrhagie ▪ bereits vorhandener Stent in Zielregion ▪ Behandlung innerhalb der letzten 6 Monate mit Coil oder Clip in der Zielregion ▪ unkontrollierter Bluthochdruck ▪ nicht korrigierbare hämorrhagische Diathese ▪ Kontraindikation zu antithrombotischer Behandlung (z. B. Magengeschwür) ▪ hohes Risiko für non-compliance ▪ Behandlung mit tPA oder anderen Thrombolyse-Medikamenten innerhalb von 48 Std. vor Randomisation ▪ chirurgischer Eingriff oder schweres Trauma innerhalb von 2 Wochen vor Randomisierung
a: Eine intrakranielle Tandemstenose zwischen 50 % und 99 % war erlaubt. CT: Computertomografie; MRI: magnetic resonance imaging; mRS: modifizierte Rankin Skala; NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale; TIA: transitorische ischämische Attacke; tPA: tissue plasminogen activator; PH: parenchymale Hämorrhagie		

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen

Studie Gruppe	N ^a	Alter, Jahre MW (SD)	Anteil Männer (%)	Symptomatische qualifizierende Arterien (%)	Stenose-grad % ^b MW (SD)	Schwere-grad Index-ereignis	Schlag-anfall in der Vorge-schichte (%)	Abbruch vor Therapie (N)	Therapie-wechsel (N)
VISSIT-Studie	111 ^a								
PTAS + medikamentöse Behandlung	58	61,8 (12,28)	41 (70,7 %)	k. A.	78,9 (7,3)	k. A.	k. A.	2 ^b	2 ^c
medikamentöse Behandlung	53	61,8 (12,82)	32 (60,4 %)	k. A.	80,4 (7,5)	k. A.	k. A.	0	9 ^d
a: Es wurden 112 randomisiert, wovon 111 ausgewertet wurden, da 1 Patient aufgrund von ASS-Unverträglichkeit aus der Studie ausgeschlossen wurde. b: Bei 2 Patienten wurde kein Pharos-Vitesse-Stent eingesetzt. 1 Patient erhielt auch keine medikamentöse Therapie, 1 Patient erhielt einen Stent anderen Typs. c: 2 Patienten erhielten nur eine medikamentöse Therapie. d: Bei 9 Patienten wurde eine PTAS durchgeführt, nachdem unerwünschte Ereignisse aufgetreten sind. k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; PTAS: perkutane transluminale Angioplastie mit Stenteinlage; TIA: transitorische ischämische Attacke									

5.1.1.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Wie in Tabelle 8 dargestellt ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene hoch, da die Studie aufgrund einer durch die SAMPRISS-Ergebnisse getriggerten, ungeplanten Datenauswertung abgebrochen wurde. Für die Endpunkte, die zum Studienabbruch geführt haben, und alle damit korrelierten Endpunkte wird das Verzerrungspotenzial als hoch angesehen.

9 von 53 Patienten (17 %), die der Vergleichsintervention zugeordnet waren, erhielten einen Stent, nachdem neurologische Symptome aufgetreten sind. Falls bei diesen Patienten nach dem Erhalt eines Stents Ereignisse aufgetreten sind, so wurden sie gemäß dem ITT-Prinzip der Vergleichsbehandlung zugeordnet und entsprechend ausgewertet. Dies würde dann im Vergleich PTAS vs. medikamentöse Behandlung zu einer Verzerrung führen, hier in Richtung einer Unterschätzung des mit der Stentanwendung verbundenen Risikos. 2 Patienten, die der PTAS-Gruppe zugeordnet wurden, erhielten keinen Stent, sondern ausschließlich die medikamentöse Therapie. Gründe dafür werden von den Studienautoren nicht genannt.

Tabelle 8: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnis-gesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
VISSIT	ja	ja	nein	nein	ja	nein ^{a,b}	hoch
a: Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen. Der Studienabbruch erfolgte nicht im Rahmen einer geplanten Interimsanalyse, sondern initiiert durch den Sponsor aufgrund der Veröffentlichung der SAMMPRIS-Ergebnisse. b: 9 Patienten aus der medikamentösen Behandlungsgruppe erhielten nach Eintreten eines unerwünschten Ereignisses einen Stent, 2 Patienten, die der PTAS-Gruppe zugewiesen waren, erhielten keinen Stent (Therapiewechsel).							

5.1.2 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten VISSIT-Studie

In Tabelle 9 sind alle patientenrelevanten Endpunkte und ihre Datenverfügbarkeit in der VISSIT-Studie dargestellt.

Tabelle 9: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte, Datenverfügbarkeit

Studie	Endpunkte	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	
				periprozedural (innerhalb von 30 Tagen) ^a			innerhalb von 12 Monaten ^b		modifizierte Rankin-Skala	NIHSS		EQ - 5D		
				alle Schlaganfälle + TIA	ischämische Schlaganfälle	hämorrhagische Schlaganfälle	Schlaganfälle							schwere Schlaganfälle
VISSIT	x	x	x	x	x	x	x	- ^c	x	x	-	- ^d	-	

a: Ereignisse im gesamten Hirnareal werden dargestellt.

b: Die berichteten Schlaganfälle und TIAs stellen die Schlaganfälle im behandelten Hirnareal (distal) dar.

c: Die unerwünschten Ereignisse stellen die SAEs dar, sie unsystematisch im Studienregistereintrag dargestellt sind. Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfolgte laut Studienautoren unsystematisch.

d: Die Ergebnisse des EQ-5D-Fragebogens liegen nicht vor. Es wird lediglich berichtet, dass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen besteht.

-: Es liegen keine Daten zu diesem Endpunkt vor.

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale; TIA: transitorische ischämische Attacke; SAE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

5.1.2.1 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Alle Endpunkte weisen ein hohes Verzerrungspotenzial auf, da bereits auf Studienebene hohes Verzerrungspotenzial besteht. Kein Endpunkt wurde verblindet erhoben.

Bezüglich des Endpunkts schwere Schlaganfälle, definiert über einen mRS > 3 nach 1 Jahr, stellten die Studienautoren nur die Ergebnisse für die Patienten dar, für die mRS-Daten nach Nachbeobachtung vorlagen (Tabelle 12). Im Interventionsarm fehlten 8 von 58 Patienten (13,8 %), im Kontrollarm 11 von 53 Patienten (20,8 %). Aufgrund des großen Anteils an nicht berücksichtigten Patienten wurde das ITT-Prinzip nicht adäquat angewendet.

Tabelle 10: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene

VISSIT-Studie	Verzerrungspotenzial Studienebene	Verblindung Endpunkterheber^a	Adäquate Umsetzung ITT-Prinzip	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt
Endpunkt-kategorie						
Endpunkte						
Gesamtmortalität	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch ^b
zerebrovaskuläre Mortalität	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch ^b
zerebrovaskuläre Morbidität						
Schlaganfälle	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch ^b
schwere Schlaganfälle	hoch	nein	nein ^c	ja	ja	hoch ^b
unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch ^b
Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit						
mRS	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch ^b
NIHSS	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch ^b
a: Alle Endpunkte wurden von Neurologen erhoben, die nicht an der Studiendurchführung beteiligt waren. Eine Verblindung der Endpunkterheber erfolgte nicht. b: Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene hoch c: Bei den schweren Schlaganfällen wurde das ITT-Prinzip nicht adäquat angewendet. Es wurden nur Patienten ausgewertet, für die mRS-Daten nach Nachbeobachtung vorlagen. Laut Studienprotokoll war der Umgang mit fehlenden Werten nach LOCF-Methode geplant. In der Ergebnispublikation wird eine „observed cases“-Auswertung unter der Annahme „missing at random“ (MAR) dargestellt. Die MAR-Annahme wird nicht begründet. ITT: intention to treat; LOCF: last observation carried forward; MAR: missing at random; mRS: modified Rankin-Skala; NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale						

5.1.2.2 Gesamtmortalität und zerebrovaskuläre Mortalität

Bei den Endpunkten Gesamtmortalität und zerebrovaskuläre Mortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 11: Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtmortalität und zerebrovaskuläre Mortalität

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Intervention		Vergleichsintervention		Intervention vs. Vergleichsinter- vention OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
	N	Patienten mit Ereignis (%)	N	Patienten mit Ereignis (%)	
Gesamtmortalität					
	PTAS + medikamentöse Behandlung		Medikamentöse Behandlung		
VISSIT					
	58	4 ^c (6,9 %)	53	2 ^d (3,8 %)	1,89 [0,33; 10,76] 0,525
Zerebrovaskuläre Mortalität					
	PTAS + medikamentöse Behandlung		Medikamentöse Behandlung		
VISSIT					
	58	3 (5,2 %)	53	0 (0,0 %)	6,75 [0,34; 133,77] ^e 0,104
a: eigene Berechnung b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martin Andres [11]) c: 2 Todesfälle resultierten aufgrund hämorrhagischer Schlaganfälle innerhalb von einem Tag nach Eingriff. 1 Todesfall resultierte aufgrund eines ischämischen Schlaganfalls innerhalb von 20 Tagen nach Randomisierung. 1 Todesfall resultierte durch Suizid. d: Beide Todesfälle resultierten aufgrund bösartiger Tumoren jeweils 2 und 11 Monate nach Randomisierung. e: eigene Berechnung mit Stetigkeitskorrektur von 0,5 in beiden Behandlungsarmen k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio; PTAS: perkutane transluminale Angioplastie mit Stenteinlage					

5.1.2.3 Zerebrovaskuläre Morbidität

Periprozedural (innerhalb von 30 Tagen) werden alle Schlaganfälle im gesamten Hirnareal berichtet, Schlaganfälle innerhalb von 12 Monaten und schwere Schlaganfälle innerhalb von 12 Monaten werden nur aus dem behandelten Hirnareal berichtet (Tabelle 12).

Periprozedural zeigt sich bei allen Schlaganfällen, also ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfällen und TIAs, ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten der PTAS-Gruppe. Hämorrhagische Schlaganfälle traten ausschließlich in der PTAS-Gruppe auf.

Für Schlaganfälle innerhalb von 12 Monaten besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der PTAS-Gruppe. Aufgrund der Datenlage ist eine Unterscheidung zwischen ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfällen nicht möglich.

Unter allen Schlaganfällen wurden schwere Schlaganfälle als mRS > 3 von den Studienautoren definiert. Zwischen beiden Behandlungsgruppen besteht kein statistisch signifikanter Unterschied. Die Ergebnisse sind in Tabelle 12 dargestellt.

Um zu überprüfen, ob die nicht vollständig beobachteten Patienten einen potenziellen Einfluss auf das Ergebnis haben könnten, wurden Sensitivitätsanalysen bezüglich schwerer Schlaganfälle oder Tod und mittels einer Ersetzungsstrategie durchgeführt. Das Vorgehen und die Ergebnisse sind in Anhang C in Tabelle 21 dargestellt. Auch nach Anwendung der Sensitivitätsanalysen ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Tabelle 21).

Tabelle 12: Ergebnisse zum Endpunkt Schlaganfall (inklusive TIA) und schwere Schlaganfälle

Zerebrovaskuläre Morbidität Endpunkt Studie	Intervention		Vergleichsintervention		Intervention vs. Vergleichsintervention OR [95 %-KI] ^c ; p-Wert ^d
	N	Patienten mit Ereignis (%) ^c	N	Patienten mit Ereignis (%) ^c	
		PTAS + medikamentöse Behandlung		Medikamentöse Behandlung	
VISSIT					
periprozedural^a					
alle Schlaganfälle oder TIA ^b	58	14 (24,1)	53	5 (9,4)	3,05 [1,02; 9,18] 0,045
ischämische Schlaganfälle	58	10 (17,2)	53	3 (5,7)	3,47 [0,90; 13,39] 0,062
TIA ^b	58	0 (0,0)	53	2 (3,8)	0,18 [0,01; 3,75] 0,143
hämorrhagische Schlaganfälle	58	5 ^e (8,6)	53	0 (0,0)	11,00 [0,59; 203,90] ^f 0,029
nach 12 Monaten					
Schlaganfälle^g					
	58	21 (36,2)	53	8 (15,1)	3,19 [1,27; 8,04] 0,012
					Log-Rank-Test: p-Wert = 0,01 ^h
schwerer Schlaganfallⁱ					
VISSIT					
	50 ^j	7 (14,0)	42 ^k	3 (7,1)	2,12 [0,51; 8,76] 0,359
a: innerhalb von 30 Tagen nach Randomisierung b: Von Tag 2 bis 30 nach Randomisierung. TIA ist definiert als transitorische ischämische Attacke, die eine neurologische Störung hervorruft, die mindestens 10 Minuten, aber nicht länger als 24 h andauert. c: eigene Berechnung d: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martin Andres [11]) e: Ein Patient erlitt periprozedural sowohl einen hämorrhagischen als auch einen ischämischen Schlaganfall. f: Eigene Berechnung erfolgte asymptotisch mit Stetigkeitskorrektur von 0,5 in beiden Behandlungsarmen. Die Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) resultiert aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden. g: Die berichteten Schlaganfälle und TIAs stellen die Schlaganfälle im behandelten Hirnareal (distal) dar. Die Gesamtrate der Schlaganfälle ist in der Ergebnispublikation nicht ausgewiesen. h: Aus der Ergebnispublikation: Der Kaplan-Meier-Schätzer für ereignisfreies Überleben nach 12 Monaten lag nach ITT-Auswertung in der Gruppe PTAS + medikamentöse Behandlung bei 62,2 % KI [48,2; 73,5] und in der Gruppe, die rein medikamentös behandelt wurde, bei 83,7 % KI [69,9; 91,5]. k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; mRS: modifizierte Rankin-Skala; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio; PTAS: perkutane transluminale Angioplastie mit Stenteinlage; TIA: transitorische ischämische Attacke					

5.1.2.4 Hospitalisierungen

Zu diesem Endpunkt werden keine Daten berichtet.

5.1.2.5 Schwerwiegende unerwünschte Therapieereignisse

Für den Endpunkt unerwünschte Therapieereignisse wurden die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SAEs) aus dem Studienregistereintrag extrahiert (Tabelle 13). SAEs werden ausschließlich im Studienregistereintrag berichtet. In den berichteten SAEs sind auch neurologische Ereignisse wie Schlaganfälle enthalten. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen.

Tabelle 13: Ergebnisse zum Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Therapieereignisse (SAEs)

SAEs ^a Studie	Intervention		Vergleichsintervention		Intervention vs. Vergleichsintervention
	N	Patienten mit Ereignis (%) ^a	N	Patienten mit Ereignis (%) ^a	OR [95 %-KI] ^b ; p-Wert ^c
		PTAS + medikamentöse Behandlung		Medikamentöse Behandlung	
VISSIT	58	30 (51,7 %)	53	20 (37,7 %)	1,77 [0,83; 3,77] 0,149

a: SAEs werden ausschließlich im Studienregistereintrag berichtet.
b: eigene Berechnungen
c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martin Andres [11])
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; k. A. keine Angabe; OR: Odds Ratio;
PTAS: perkutane transluminale Angioplastie mit Stenteinlage; SAE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

5.1.2.6 Lebensqualität

Die Ergebnisse des EQ-5D, die nach 12 Monaten erhoben wurden, sind nicht dargestellt. Laut Studienautoren besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Aus der Ergebnispublikation geht hervor, dass die Studienautoren den EQ-5D-Nutzwert ermittelt haben. Für das Arbeitspapier wären die Ergebnisse der EQ-5D VAS relevant. Eine Beschreibung des EQ-5D ist in Anhang D dargestellt.

5.1.2.7 Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit

Responderanalysen bzgl. der mRS sind in Tabelle 14 dargestellt. Nach 12 Monaten haben sich in der Interventionsgruppe numerisch mehr Patienten um 1 Punkt auf der modifizierten Rankin-Skala (mRS) verschlechtert als in der Vergleichsgruppe. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (Tabelle 14). Eine Beschreibung der mRS ist in Anhang D aufgeführt.

Tabelle 14: Ergebnisse zum Endpunkt: Verschlechterung der modifizierten Rankin-Skala nach 12 Monaten

Endpunkt Studie	Intervention		Vergleichsintervention		Intervention vs. Vergleichsintervention OR [95 %-KI] ^b ; p-Wert ^c
	N	Patienten mit Ereignis (%) ^a	N	Patienten mit Ereignis (%) ^a	
	PTAS + medikamentöse Behandlung		Medikamentöse Behandlung		
VISSIT	58	14 (24,1 %)	53	6 (11,3 %)	2,49 [0,88; 7,06] 0,087
a: Anzahl der Patienten, die nach 12 Monaten eine Verschlechterung der modifizierten Rankin-Skala um mindestens 1 Punkt aufwiesen					
b: eigene Berechnungen					
c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martin Andres [11])					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; k. A. keine Angabe; OR: Odds Ratio; PTAS: perkutane transluminale Angioplastie mit Stenteinlage					

Analysen bzgl. der National Institutes of Health Strokes Scale (NIHSS) sind in Tabelle 15 und Responderanalysen zur NIHSS in Tabelle 16 dargestellt. Tabelle 15 stellt den Unterschied zwischen Studienbeginn und nach 12 Monaten mittels der National Institutes of Health Strokes Scale (NIHSS) dar. Die Verbesserung in der Vergleichsintervention ist im Mittel größer. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant. Eine Beschreibung der NIHSS ist in Anhang D dargestellt.

Tabelle 15: Ergebnisse zum Endpunkt Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit mittels NIHSS-Responderanalyse

End- punkt Studie	Intervention				Vergleichsintervention				Intervention vs. Vergleichsinter- vention
	N	Werte bei Studien- beginn	N	Werte bei Studienende ^a	N	Werte bei Studien- beginn	N	Werte bei Studienende ^a	Hedges' g [95 %- KI]; p-Wert
	PTAS + medikamentöse Behandlung				Medikamentöse Behandlung				
VISSIT	58	1,9 ^b (2,4) ^c	48	1,35 ^b (2,02) ^c	53	1,5 ^b (1,6) ^c	41	0,46 ^b (0,90) ^c	0,26 [-0,16; 0,68] ^f 0,227 ^g
	1 ^d (0–3) ^e		0,5 ^d (0–2) ^e		1 ^d (0–2) ^e		0 ^d (0–1) ^e		
a: Werte der NIHSS nach 12 Monaten b: Mittelwert c: Standardabweichung d: Median e: Interquartilsrange f: eigene Berechnung unter Annahme von homogenen Varianzen und Unabhängigkeit der Vorher-nachher- Beobachtungen g: eigene Berechnung, asymptotisch KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale; PTAS: perkutane transluminale Angioplastie mit Stenteinlage									

In Tabelle 16 ist die Anzahl derjenigen Patienten dargestellt, die sich um 4 Punkte auf der NIHSS-Skala verschlechtern. Eine Begründung für das Response-Kriterium von 4 Punkten wird von den Studienautoren nicht gegeben. Nur in der Prüfintervention weisen 3 Patienten eine Verschlechterung der NIHSS-Skala von 4 Punkten auf. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

Tabelle 16: Ergebnisse zum Endpunkt Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit – Responderanalyse

Studie	Instrument (Bereich)	Zeit- punkt (Mon.)	Intervention		Vergleichs- intervention		Gruppen- unterschied OR [95 %-KI]; p-Wert
			N	Patienten mit Response n (%)	N	Patienten mit Response n (%)	
VISSIT	NIHSS ^a	12	58	3 (5,2)	53	0 (0,0)	6,75 [0,34; 133,77] ^b 0,104 ^c
a: Responder-Definition: Verschlechterung von 4 Punkten b: eigene Berechnung mit Stetigkeitskorrektur von 0,5 in beiden Behandlungsarmen c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martin Andres [11]) KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in Gruppe; n: Anzahl Patienten mit Response; NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale; OR: Odds Ratio							

5.1.2.8 Körperliche Belastbarkeit, Bewältigung von Alltagsaktivitäten, Arbeitsfähigkeit

Zu diesem Endpunkt werden keine Daten berichtet.

5.1.3 Ergebniszusammenfassung Frage 1 – Vergleich Ergebnisse VISSIT-Studie Rapid Report N14-01

Die Ergebnisse der VISSIT-Studie stimmen in allen wesentlichen Punkten mit den Ergebnissen der SAMMPRIS-Studie überein. Auch hier zeigt sich ein Schaden, der sich in einem erhöhten Schlaganfallrisiko abbildet. Diesem Nachteil stehen keine Vorteile der Therapie gegenüber.

Die Ergebnisse stützen und bestätigen daher die im Rapid Report N14-01 abgegebene Bewertung.

5.2 Frage 2a

5.2.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

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

Insgesamt ergab sich eine Gesamtzahl von 219 zu screenenden Treffern. 165 Treffer wurden im Rahmen des Titel- und Abstractscreenings als nicht relevant ausgeschlossen. Von den übrigen 54 Treffern, die im Volltext gesichtet wurden, wurden 48 Treffer aufgrund fehlender Relevanz ausgeschlossen. Die Zitate der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang B. Es wurde keine relevante systematische Übersicht identifiziert.

Es verblieben 6 Publikationen zu 6 Studien, die die Kriterien zum Studieneinschluss erfüllten.

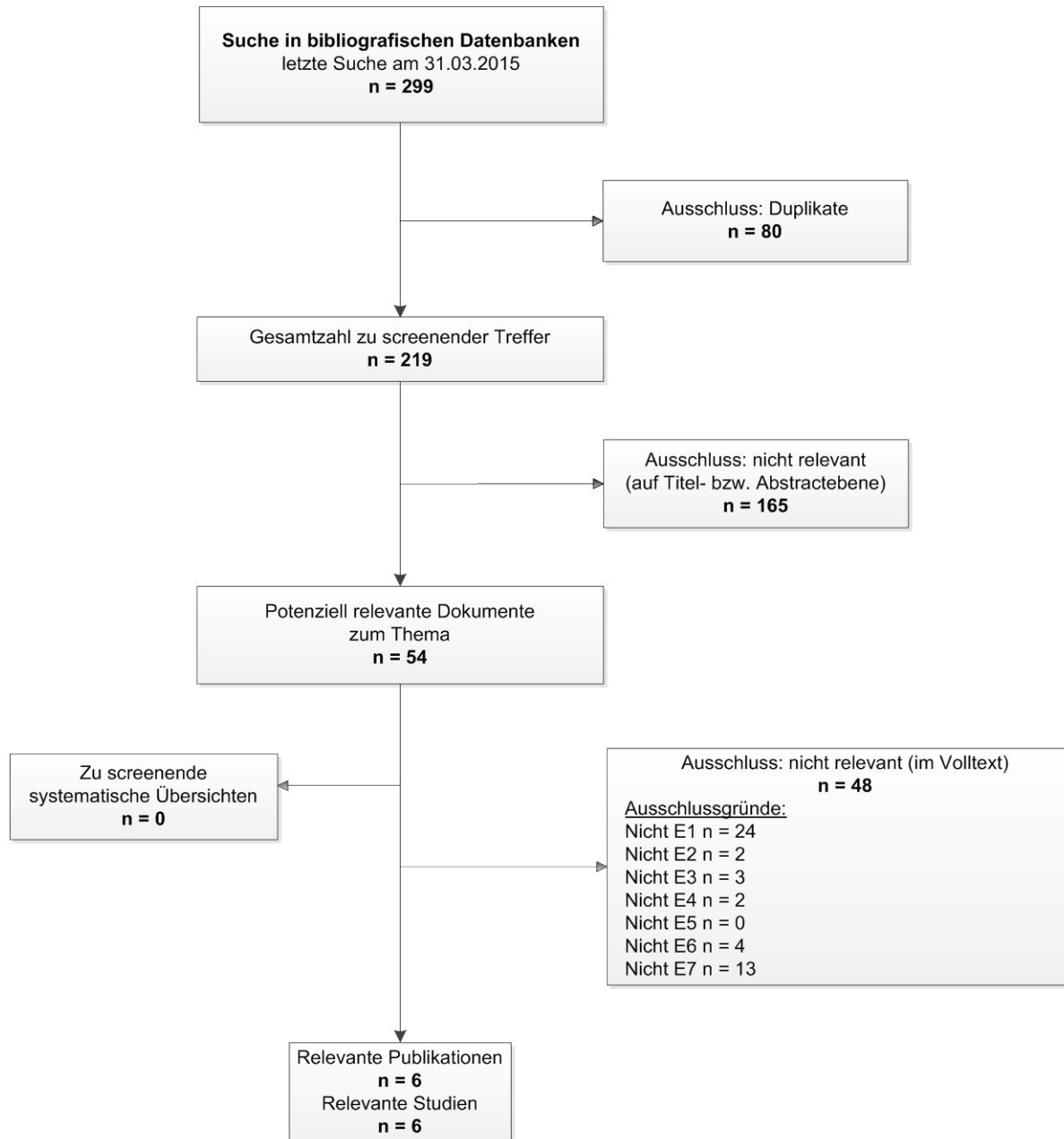


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings

5.2.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

5.2.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Für Frage 2a lagen insgesamt 6 retrospektive Fallserien (Evidenzstufe IV) vor (Behme 2014, Dorn 2012, Eberhardt 2006, Kowoll 2013, Kurre 2008, Straube 2005). In allen eingeschlossenen Fallserien wurden Patienten beschrieben, bei denen aufgrund akuter symptomatischer intrakranieller arterieller Stenosen ein Stent eingesetzt wurde. In 2 Fallserien (Dorn 2012, Eberhardt 2006) wurden auch Patienten mit extrakraniellen Stenosen

untersucht. Der Fokus dieses Arbeitspapiers ist auf die Bewertung bei intrakraniellen Stenosen gerichtet, daher werden Ergebnisse zu extrakraniellen Stenosen nicht dargestellt.

Die Behandlungen mit Stents wurden vor allem in der Arteria basilaris und der Arteria vertebralis durchgeführt. Dies erfolgte zum größten Teil wegen eines thrombotischen Verschlusses aufgrund einer hochgradigen symptomatischen Stenose (> 75 %). Detaillierte Angaben sind in Tabelle 17 dargestellt.

Tabelle 17: Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien und der Studienpopulation (Frage 1)

Studie	Studiendesign	Population	Symptomatische qualifizierende Arterie bei Akutpatienten	Stenosegrad vor Intervention in % bei Akutpatienten
Behme 2014 [12]	retrospektive Fallserie	7 Patienten mit akutem Verschluss der A. basilaris wurden akut behandelt.	A. basilaris (n = 7)	k. A.
Dorn 2012 [13]	retrospektive Fallserie	8 Patienten mit intrakranieller Stenose wurden akut behandelt, 6 davon erhielten ein BES (N = 1) oder SES (N = 5).	A. basilaris (n = 5) A. cerebri media (n = 1)	k. A.
Eberhardt 2006 [14]	retrospektive Fallserie	9 Patienten mit intrakranieller Stenose (von 20 Patienten, die in der Studie betrachtet wurden), davon wurden 4 akut behandelt.	A. basilaris (n = 1) A. vertebralis (n = 3)	A. basilaris: 82 %; A. vertebralis: 89 %; 87 %; 78 %
Kowoll 2013 [15]	retrospektive Fallserie	Von 12 Patienten mit intrakranieller Stenose, die in dieser Studie betrachtet wurden, wurden 4 akut behandelt.	A. basilaris (n = 4)	k. A.
Kurre 2008 [16]	retrospektive Fallserie	Von 21 Patienten mit intrakranieller Stenose wurden 7 Patienten akut behandelt.	A. basilaris (n = 1) A. cerebri media (n = 1) A. vertebralis (n = 3) A. carotis interna (n = 2)	A. basilaris, A. vertebralis: thrombotischer Verschluss mit hochgradiger Stenose; A. carotis interna, A. cerebri media: hochgradige Stenose (99 %)
Straube 2005 [17]	retrospektive Fallserie	Von 12 Patienten mit intrakranieller Stenose wurden 3 akut behandelt.	A. basilaris (n = 3)	A. basilaris: 95 % (bei allen Patienten)
A.: Arteria; BES: ballonexpandierendes System; k. A.: keine Angabe; rtPA: Recombinant tissue plasminogen activator; SES: selbstexpandierendes System				

5.2.2.2 Interventionen

In 4 der eingeschlossenen Fallserien wurde vor Einsetzen eines Stents eine lokale Thrombolyse intraarteriell oder intravenös, in den meisten Fällen mit rtPA, durchgeführt

(Behme 2014, Eberhardt 2006, Kowoll 2013, Straube 2005). In Behme 2014 wurde beim Großteil der Patienten vor Einsetzen des intrakraniellen Stents eine Thrombusextraktion mittels eines mechanischen Thrombektomieverfahrens durchgeführt. In 4 Fallserien wurden intrakranielle Stents verwendet. In den anderen beiden Fallserien wurden Koronarstents verwendet (Eberhardt 2006, Straube 2005). Eine Übersicht der Charakteristika der Interventionen ist in Tabelle 18 dargestellt.

Tabelle 18: Charakteristika der Interventionen

Studie	Intervention
Behme 2014	Allgemeinanästhesie Thrombolyse i. a. (n = 1); i. v. (n = 3); keine (n = 3) Thrombusextraktion mittels eines mechanischen Thrombektomieverfahrens (Solitaire AB n = 3; Penumbra 3D n = 3) Angioplastie mittels SeQuent-Katheter-System (n = 5) Stenteinlage mittels Pharos-Vitesse-Stent-Systems (n = 7) <u>Periprozedural:</u> Eptifibatide über 24 h 300 mg Clopidogrel (Loadingdose) und 500 mg ASS ^a (Loadingdose) <u>Medikamentöse Therapie:</u> 75 mg Clopidogrel täglich über 8 Wochen ^b 100 mg ASS täglich als Dauermedikation
Dorn 2012	Allgemeinanästhesie 5000 IU Heparin i. v. Stenteinlage mittels des Wingspan-Stent-Systems (n = 3) oder Enterprise Stents (n = 2) oder Pharos-Vitesse (n = 1) <u>Medikamentöse Therapie:</u> 500 mg ASS i. v. <u>Postprozedural:</u> 600 mg Clopidogrel via Magenschlauch ASS 100 mg/d und 75 mg/d Clopidogrel für 3 Monate
Eberhardt 2006	intraarterielle Thrombolyse mit rtPA Allgemeinanästhesie antithrombotische Behandlung mit Heparin i. v. (aktivierte Gerinnungszeit zwischen 250–300 s) Einsetzen eines koronaren Edelstahlstents ^c <u>Medikamentöse Therapie:</u> Plättchenhemmung (ASS und / oder Clopidogrel) ggf. weitere Thrombozytenaggregationshemmer (Abciximab)

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Charakteristika der Interventionen (Fortsetzung)

Kowoll 2013	Thrombolyse i. a. oder i. v. oder Thrombolyse i. v. mit rtPA 5000 IU Heparin i. v. Angioplastie mittels Gateway-PTA-Ballonkatheter Stenteinlage mittels des Wingspan-Stent-Systems <u>Medikamentöse Behandlung:</u> Loadingdose 375 mg Clopidogrel und 500 mg ASS <u>Postprozedural:</u> ASS 100 mg/d und 75 mg/d Clopidogrel für 3 Monate
Kurre 2008	Bolus 0,4 µg/kg Tirofiban über 30 Minuten i. v., ggf. mit 5000 IU Heparin i. v. Angiografie transbrachialer, transradialer oder transfemoraler Zugang Stenteinlage mittels Pharos-Stent-System (n = 7) und ggf. mittels Wingspan-Stent-System (n = 1) <u>Postprozedural:</u> Loadingdose Clopidogrel (6-mal 75 mg) Tirofiban 0,1µg/kg oder Heparin i. v. bis 24 h nach Eingriff
Straube 2005	lokale Thrombolyse mit rtPA Allgemeinanästhesie antithrombotische Behandlung mit Heparin i. v. (aktivierte Gerinnungszeit zwischen 250–300 s) Stenteinlage mittels koronaren Ballon-Stent-Systems
a: Patienten, die bereits vor dem Eingriff ASS einnahmen, erhielten keine 500 mg ASS als Loadingdose. b: Nach 72 h wurden alle Patienten getestet, ob sie auf Clopidogrel reagieren. Bei Clopidogrel Nonrespondern wurden 10 mg Prasugrel täglich für 8 Wochen verabreicht. c: Es wurden diverse Stenttypen (Herculin, Multilink, S670/AVE 670, BX Sonic/Velocity, Terumo oder INX) benutzt. Es ist aus der Publikation nicht nachvollziehbar, welche Modelle zur Behandlung der akuten intrakraniellen Stenosen verwendet wurden. I.U. international Unit; i. a.: intraarteriell; i. v. intravenös; rtPA: Recombinant tissue plasminogen activator; s: Sekunden	

5.2.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Aus allen eingeschlossenen Fallserien konnten für die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtmortalität und zerebrovaskuläre Morbidität Ereignisraten extrahiert werden. Insgesamt wurden in den Fallserien jedoch kaum weitere patientenrelevante Endpunkte dargestellt. Die Ereignisraten wurden in allen eingeschlossenen Fallserien mittels der modifizierten Rankin-Skala (mRS) dargestellt. Eine Erläuterung zur mRS ist in Anhang D aufgeführt. Zur einfacheren Darstellung der Ereignisraten wurden Kategorien gebildet, die in Tabelle 19 dargestellt sind.

Insgesamt umfassten die 6 Fallserien 31 Patienten. 7 Patienten (23 %) wiesen keine oder nur geringe zerebrovaskuläre Morbidität auf. 11 Patienten (35 %) mittlere bis mittelschwere Beeinträchtigungen (mRS 3–5) und 13 Patienten (42 %) verstarben.

Tabelle 19: Ereignisraten für patientenrelevante Endpunkte

Studie	N	Patienten mit Ereignis (%)		
		Gesamtmortalität ^a n (%)	Zerebrovaskuläre Morbidität ^b n (%)	Keine oder nur geringe zerebrovaskuläre Morbidität ^c n (%)
Behme 2014	7	1 (14)	4 (57)	2 (29)
Dorn 2012	6	3 (50)	2 (33)	1 (17)
Eberhardt 2006	4	2 (50)	1 (25)	1 (25)
Kowoll 2013	4	2 (50)	1 (25)	1 (25)
Kurre 2008	7	2 (29)	3 (43)	2 (29)
Straube 2005	3	3 ^d (100)	0 (0)	0 (0)

a: entspricht mRS 6
b: entspricht mRS 3–5
c: entspricht mRS 0–2
d: Die Mortalität resultierte aufgrund von Hirnstammstenosen, die laut Autoren wahrscheinlich schon vor dem Eingriff bestanden haben und nicht auf Komplikationen während des Eingriffs selbst zurückzuführen sind.
mRS: modifizierte Rankin-Skala; N: Gesamtpopulation; n: Anzahl Patienten mit Ereignis

Keine der Publikationen zu diesen Fallserien enthielt Angaben zur Prognose der Patienten ohne Stentimplantation, die eine vergleichende Aussage ermöglichen würden.

5.3 Frage 2b

5.3.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Abbildung 2 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche nach Studien in der bibliografischen Datenbank und des Literaturscreenings gemäß den Kriterien zum Studieneinschluss.

Insgesamt ergab sich eine Gesamtzahl von 219 zu screenenden Treffern. 165 Treffer wurden im Rahmen des Titel- und Abstractscreenings als nicht relevant ausgeschlossen. Von den übrigen 54 potenziell relevante Treffern, die im Volltext gesichtet wurden, wurden 44 Treffer aufgrund fehlender Relevanz ausgeschlossen. Die Zitate der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang B. Es wurde keine relevante systematische Übersicht identifiziert.

Es verblieben 10 Publikationen zu 10 Studien, die die Kriterien zum Studieneinschluss erfüllten.

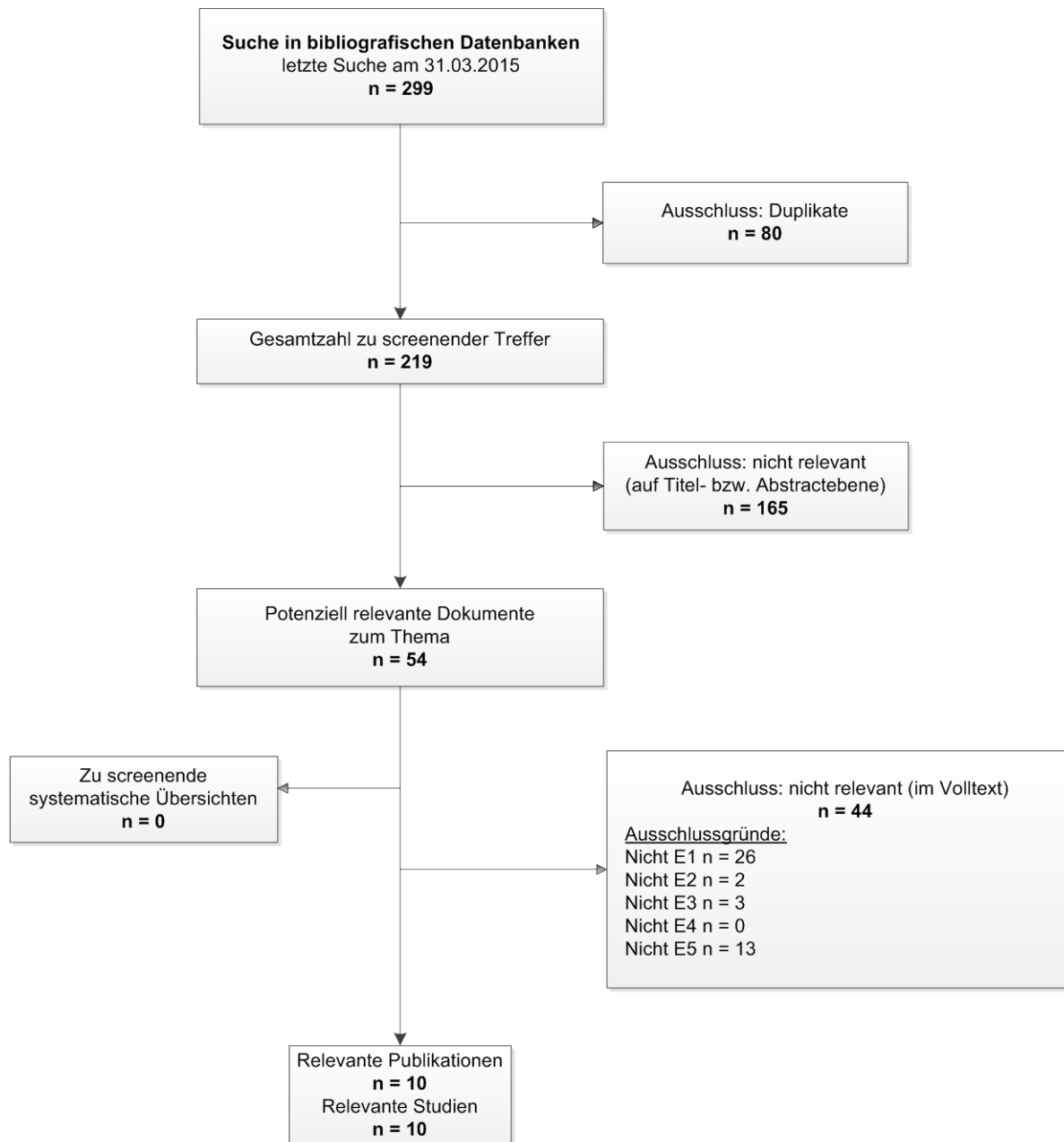


Abbildung 2: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings

Um bestimmen zu können, wie groß der Patientenanteil ist, bei dem die Stentimplantation infolge symptomatischer intrakranieller arterieller Stenosen im Rahmen einer Akutbehandlung in Deutschland erfolgt, konnten insgesamt 10 Studien eingeschlossen werden.

5.3.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

5.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Zusätzlich zu den in Frage 2a eingeschlossenen Studien berichteten 6 Fallserien über das Einsetzen eines Stents im Rahmen einer Akutbehandlung. Aus Frage 2a konnten lediglich Kowoll 2013 und Behme 2014 zur Beantwortung der Frage 2b nicht eingeschlossen werden,

weil ausschließlich Akutbehandlungen betrachtet wurden und somit keine Aussage zum Anteil dieser Patientengruppe an allen Patienten mit Stentimplantation möglich ist.

Die 6 zusätzlich zur Frage 2a identifizierten Fallserien sind auch allesamt retrospektive Fallserien aus einzelnen radiologischen oder neuroradiologischen Abteilungen. Von den 10 Fallserien stammten 8 aus Universitätsklinika und 2 aus Krankenhäusern der Maximalversorgung.

5.3.2.2 Ergebnisse für Frage 2b

In 4 Fallserien (Hauth 2004, Hähnel 2006, Henkes 2005, Riedel 2009) wurde kein Patient im Rahmen einer Akutbehandlung mit einem Stent behandelt. In den Fallserien von Blasel 2010 und Silber 2014 wurden Stents in 20 % und 15 % im Rahmen einer Akutbehandlung eingesetzt. Eberhardt 2006 und Kurre 2008 haben mit 44,4 % und 33,3 % den höchsten Anteil an Patienten mit Stenteinlage bei Akutbehandlung behandelt. In allen vorliegenden Fallserien zusammen ist in 13 % der Fälle ein Stent in Deutschland im Rahmen einer Akutbehandlung eingesetzt worden. Eine genaue Übersicht über den Anteil der Patienten, die im Rahmen einer Akutbehandlung einen Stent erhalten haben, ist in Tabelle 20 dargestellt.

Ein zeitlicher Trend lässt sich aus diesen Fallserien nicht erkennen. Auch die neuesten weisen Raten von weniger als 20 % auf.

Differenziertere Angaben zu den der Stentimplantation zugrunde liegenden Indikationen konnten den Publikationen nicht entnommen werden.

Tabelle 20: Anteil Akutpatienten mit Stentbehandlung (Frage 2b)

Studie	n	N	Anteil an Gesamtpopulation
Blasel 2010 [18]	8	40	20 %
Dorn 2012 [13]	6	46	13 %
Eberhardt 2006 [14]	4	9	44 %
Hauth 2004 [19]	0	4	0 %
Hähnel 2006 [20]	0	5	0 %
Henkes 2005 [21]	0	15	0 %
Kurre 2008 [16]	7	21	33 %
Riedel 2009 [22]	0	67	0 %
Silber 2014 [23]	12	80	15 %
Straube 2005 [17]	3	12	25 %
Summe	40	299	13 %
n: Zielpopulation; N: Gesamtpopulation			

6 Diskussion / Fazit

6.1 Frage 1

Die Ergebnisse der VISSIT-Studie, die zum Zeitpunkt der Fertigstellung des Rapid Reports N14-01 noch nicht vorlagen, stützen dessen Ergebnis. Die Studie ist hinsichtlich des Studienaufbaus, der Studiendurchführung und auch der Studienpopulationen mit der für die Erstbewertung maßgeblichen SAMMPRIS-Studie vergleichbar. In beiden Studien wurde auch eine duale Plättchenhemmung mit Clopidogrel und ASS angewendet. In der SAMMPRIS-Studie wurden durchgehend 325 mg ASS verabreicht, während in der VISSIT-Studie die ASS-Dosis zwischen 81 und 325 mg variierte. Das heißt, dass bei einem Teil der Studienpopulation die in Deutschland zugelassene Höchstdosis ASS von 150 mg angewendet wurde. Aufgrund der Datenlage ist es nicht möglich diesen Anteil auszuweisen.

Beide Studien kommen zu dem gleichen Ergebnis, dass die Anwendung der jeweiligen – unterschiedlichen – Stentsysteme das Risiko von insbesondere periprozeduralen Schlaganfällen deutlich erhöht. Diesem Schaden steht kein Nutzen, z. B. in anderen Endpunkten gegenüber. Ein Vorbehalt bezüglich der SAMMPRIS-Studie bestand darin, dass die negativen Ergebnisse auf das verwendete SES zurückzuführen seien [24]. Aus diesem Grund wurden die Ergebnisse der VISSIT-Studie, in der das BES angewendet wurde, mit Spannung erwartet. Der größte Nachteil des SES wird darin gesehen, dass die doppelte Manipulation im Gefäß (erst Dilatation, dann Stenteinlage) das Risiko hämorrhagischer Schlaganfälle erhöhen könnte [25]. Die Anwendung des BES hingegen soll das Risiko ischämischer Schlaganfälle erhöhen [25]. Diesbezügliche Unterschiede zwischen SAMMPRIS und VISSIT sind nicht erkennbar. In der Literatur sind bislang keine Unterschiede zwischen SES und BES bekannt [26-28].

6.2 Frage 2a

Der Umstand, dass aus der deutschen Versorgung lediglich 6 Fallserien mit insgesamt 31 Patienten identifiziert werden konnten, für die das Ergebnis der Stentanwendung hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte dokumentiert ist, ist in Anbetracht der Vielzahl implantierter Stents sehr bemerkenswert. Offensichtlich gelangen Erkenntnisse, die aus der Anwendung solcher Methoden resultieren, nicht in die (Fach-)öffentlichkeit und sind daher kaum in der Lage, die Praxis zu beeinflussen.

Der akute Basilaris-Verschluss hat eine ungünstige Prognose (zwischen 40 % [29] über 44 % [30] bis hin zu 74 % [31] Mortalität oder schwere Morbidität [mRS > 3]). Ob und wie weit die Anwendung intrakranieller Stents diese Prognose verbessert oder verschlechtert, lässt sich den sehr limitierten Daten der 6 Fallserien nicht entnehmen. Jedenfalls gibt es derzeit keine Anhaltspunkte, dass die Ergebnisse der Studien, die der generellen Bewertung zugrunde liegen, nicht auf die Akutbehandlung symptomatischer Patienten übertragen werden können.

Um für die Akutbehandlung, speziell für die Behandlung prognostisch sehr ungünstiger Stenosen, festzustellen, ob die Stenteinlage mehr Nutzen als Schaden mit sich bringt, sind vergleichende, möglichst randomisierte Studien erforderlich. Solche Studien zur Akut-

behandlung erscheinen weder aus praktischen noch aus ethischen Gründen unmöglich. Sie werden vielmehr von verschiedenen klinischen Experten gefordert [32-34]. Dass solche Studien möglich sind, zeigen auch aktuelle Ergebnisse zum Einsatz von mechanischen Thrombektomieverfahren im Vergleich zu medikamentöser Therapie [35-38].

6.3 Frage 2b

Nach dem Bekanntwerden der überraschend negativen Ergebnisse aus der SAMMPRIS-Studie setzte in der Fachwelt – auch in Deutschland – eine breite Diskussion dazu ein, wie diese Ergebnisse zu interpretieren sind und die klinische Behandlung beeinflussen sollten. Insbesondere die Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie betonte, dass sich die „bisher geltenden, konservativ geprägten Indikationsstellungen (medikamentöse Therapieversager)“ [39] nicht durch die SAMMPRIS-Ergebnisse beeinflussen lassen sollten. Eine Indikation für einen intrakraniellen Stent sollte also nur in der Zweitlinientherapie, also bei rezidivierenden hirnischämischen Ereignissen trotz medikamentöser Therapie, gestellt werden [39].

Inzwischen hält man eine intrakranielle Stentimplantation vor allem für notwendig bei Patienten, die „akute Gefäßverschlüsse auf dem Boden einer intrakraniellen Stenose“ erlitten haben, weil hier „keine therapeutische Alternative zum intrakraniellen Stenting“ bestehe [40].

Die vorliegende Recherche zeigt, dass von 299 in Publikationen dokumentierten Stentimplantationen in Deutschland (über einen Zeitraum von mehr als 10 Jahren) ca. 13 % einer solchen Akutsituation (neurologisches Ereignis in den letzten 48 h) zuzurechnen sind, die große Mehrzahl der Anwendungen also anscheinend gerade nicht diese favorisierte Indikation betraf. Der Anteil hat sich auch in neueren Publikationen (nach Veröffentlichung von SAMMPRIS) nicht geändert.

Auch wenn die publizierten Fallserien aus einer größeren Zahl von Institutionen stammen, durch den konsekutiven Einschluss von Patienten grobe Selektionseinflüsse vermeiden und daher vermutlich eine gute Orientierung bieten, ist selbstverständlich nicht gewährleistet, dass die Ergebnisse ein zutreffendes Bild der deutschen Versorgungssituation zeichnen. Eine epidemiologische Analyse mit Auswertung der §-301-Datensätze wäre hierfür besser geeignet. Zusätzlich hätte dies den Vorteil, dass Selektionseffekte und Publikationsbias keinen Einfluss hätten. Eine Differenzierung, ob die Stenteinlage im Rahmen einer Akutbehandlung erfolgte oder nicht, erscheint auf Basis der Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS-Kennziffern) theoretisch möglich.

7 Liste der eingeschlossenen Studien

Frage 1

VISSIT-Studie:

Codman & Shurtleff. VISSIT intracranial stent study for ischemic therapy: study results [online]. In: ClinialTrials.gov. 02.02.2015 [Zugriff: 23.04.2015]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00816166>.

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.

Zaidat OO, Fitzsimmons BF, Woodward BK, Wang Z, Killer-Oberpfalzer M, Wakhloo A et al. Effect of a balloon-expandable intracranial stent vs medical therapy on risk of stroke in patients with symptomatic intracranial stenosis: the VISSIT randomized clinical trial. JAMA 2015; 313(12): 1240-1248.

Frage 2a

Behme D, Weber W, Mpotsaris A. Acute basilar artery occlusion with underlying high-grade basilar artery stenosis: multimodal endovascular therapy in a series of seven patients. Clin Neuroradiol 12.04.2014 [Epub ahead of print].

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.

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.

Kowoll CM, Moeller-Hartmann W, Fink GR, Haupt WF, Sobesky J. Acute interventional recanalisation of vertebrobasilar stenoses by angioplasty: complications and 12 months follow up. Neuroradiology 2013; 55(9): 1135-1141.

Kurre W, Berkefeld J, Sitzer M, Neumann-Haefelin T, Du Mesnil de Rochemont R. Treatment of symptomatic high-grade intracranial stenoses with the balloon-expandable Pharos stent: initial experience. Neuroradiology 2008; 50(8): 701-708.

Straube T, Stingele R, Jansen O. Primary stenting of intracranial atherosclerotic stenoses. Cardiovasc Intervent Radiol 2005; 28(3): 289-295.

Frage 2b

Blasel S, Yukzek Z, Kurre W, Berkefeld J, Neumann-Haefelin T, Hattingen E et al. Recanalization results after intracranial stenting of atherosclerotic stenoses. Cardiovasc Intervent Radiol 2010; 33(5): 914-920.

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.

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.

Hahnel S, Ringleb P, Hartmann M. Treatment of intracranial stenoses using the Neuroform stent system: initial experience in five cases. *Neuroradiology* 2006; 48(7): 479-485.

Hauth EA, Gissler HM, Drescher R, Jansen C, Jaeger HJ, Mathias KD. Angioplasty or stenting of extra- and intracranial vertebral artery stenoses. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2004; 27(1): 51-57.

Henkes H, Miloslavski E, Lowens S, Reinartz J, Liebig T, Kuhne D. Treatment of intracranial atherosclerotic stenoses with balloon dilatation and self-expanding stent deployment (WingSpan). *Neuroradiology* 2005; 47(3): 222-228.

Kurre W, Berkefeld J, Sitzler M, Neumann-Haefelin T, Du Mesnil de Rochemont R. Treatment of symptomatic high-grade intracranial stenoses with the balloon-expandable Pharos stent: initial experience. *Neuroradiology* 2008; 50(8): 701-708.

Riedel CH, Tietke M, Alfke K, Stinge R, Jansen O. Subacute stent thrombosis in intracranial stenting. *Stroke* 2009; 40(4): 1310-1314.

Silber T, Ziemann U, Ernemann U, Bischof F. Analysis of periinterventional complications of intracranial angioplasty and stenting: a single center experience. *Eur J Radiol* 2014; 83(12): 2190-2195.

Straube T, Stinge R, Jansen O. Primary stenting of intracranial atherosclerotic stenoses. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2005; 28(3): 289-295.

8 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Stents zur Behandlung intrakranieller arterieller Stenosen: Rapid Report; Auftrag N14-01 [online]. 10.09.2014 [Zugriff: 14.10.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 243). URL: https://www.iqwig.de/download/N14-01_Rapid-Report_Intrakranielle-Stents.pdf.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Zaidat OO, Fitzsimmons BF, Woodward BK, Wang Z, Killer-Oberpfalzer M, Wakhloo A et al. Effect of a balloon-expandable intracranial stent vs medical therapy on risk of stroke in patients with symptomatic intracranial stenosis: the VISSIT randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 313(12): 1240-1248.
7. 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.
8. Codman & Shurtleff. VISSIT intracranial stent study for ischemic therapy: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 02 2015 [Zugriff: 12.05.2015]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00816166>.
9. 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.
10. Micrus Endovascular announces CE mark for PHAROS Vitesse stent [online]. In: *Bloomberg.com*. 23.06.2008 [Zugriff: 22.04.2015]. URL: <http://www.bloomberg.com/apps/news?pid=newsarchive&sid=aEiOTcYRmzwo>.
11. 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.

12. Behme D, Weber W, Mpotsaris A. Acute basilar artery occlusion with underlying high-grade basilar artery stenosis: multimodal endovascular therapy in a series of seven patients. Clin Neuroradiol 12.04.2014 [Epub ahead of print].
13. 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.
14. 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.
15. Kowoll CM, Moeller-Hartmann W, Fink GR, Haupt WF, Sobesky J. Acute interventional recanalisation of vertebrobasilar stenoses by angioplasty: complications and 12 months follow up. Neuroradiology 2013; 55(9): 1135-1141.
16. Kurre W, Berkefeld J, Sitzler M, Neumann-Haefelin T, Du Mesnil de Rochemont R. Treatment of symptomatic high-grade intracranial stenoses with the balloon-expandable Pharos stent: initial experience. Neuroradiology 2008; 50(8): 701-708.
17. Straube T, Stinge R, Jansen O. Primary stenting of intracranial atherosclerotic stenoses. Cardiovasc Intervent Radiol 2005; 28(3): 289-295.
18. Blasel S, Yukzek Z, Kurre W, Berkefeld J, Neumann-Haefelin T, Hattingen E et al. Recanalization results after intracranial stenting of atherosclerotic stenoses. Cardiovascular & Interventional Radiology 2010; 33(5): 914-920.
19. Hauth EA, Gissler HM, Drescher R, Jansen C, Jaeger HJ, Mathias KD. Angioplasty or stenting of extra- and intracranial vertebral artery stenoses. Cardiovascular & Interventional Radiology 2004; 27(1): 51-57.
20. Hahnel S, Ringleb P, Hartmann M. Treatment of intracranial stenoses using the Neuroform stent system: initial experience in five cases. Neuroradiology 2006; 48(7): 479-485.
21. Henkes H, Miloslavski E, Lowens S, Reinartz J, Liebig T, Kuhne D. Treatment of intracranial atherosclerotic stenoses with balloon dilatation and self-expanding stent deployment (WingSpan). Neuroradiology 2005; 47(3): 222-228.
22. Riedel CH, Tietke M, Alfke K, Stinge R, Jansen O. Subacute stent thrombosis in intracranial stenting. Stroke 2009; 40(4): 1310-1314.
23. Silber T, Ziemann U, Ernemann U, Bischof F. Analysis of periinterventional complications of intracranial angioplasty and stenting: a single center experience. Eur J Radiol 2014; 83(12): 2190-2195.
24. 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.

25. Chimowitz MI, Derdeyn CP. Endovascular therapy for atherosclerotic intracranial arterial stenosis: back to the drawing board. *JAMA* 2015; 313(12): 1219-1220.
26. 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.
27. Jiang WJ, Cheng-Ching E, Abou-Chebl A, Zaidat OO, Jovin TG, Kalia J et al. Multicenter analysis of stenting in symptomatic intracranial atherosclerosis. *Neurosurgery* 2012; 70(1): 25-30.
28. 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.
29. Voetsch B, DeWitt LD, Pessin MS, Caplan LR. Basilar artery occlusive disease in the New England Medical Center Posterior Circulation Registry. *Arch Neurol* 2004; 61(4): 496-504.
30. Devuyst G, Bogousslavsky J, Meuli R, Moncayo J, De Freitas G, Van Melle G. Stroke or transient ischemic attacks with basilar artery stenosis or occlusion: clinical patterns and outcome. *Arch Neurol* 2002; 59(4): 567-573.
31. Archer CR, Horenstein S. Basilar artery occlusion: clinical and radiological correlation. *Stroke* 1977; 8(3): 383-390.
32. 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.
33. Mortimer AM, Bradley M, Renowden SA. Endovascular therapy for acute basilar artery occlusion: a review of the literature. *J Neurointerv Surg* 2012; 4(4): 266-273.
34. Ellis JA, Youngerman BE, Higashida RT, Altschul D, Meyers PM. Endovascular treatment strategies for acute ischemic stroke. *Int J Stroke* 2011; 6(6): 511-522.
35. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, Van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372(1): 11-20.
36. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* 2013; 368(10): 893-903.
37. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013; 368(10): 904-913.
38. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372(11): 1019-1030.

39. Hartmann M, Jansen O. DGNR Stellungnahme zum Beitrag im Dt. Ärzteblatt: "Wingspan-Stent erhöht Schlaganfall-Risiko" [online]. [Zugriff: 29.04.2015]. URL: www.dkgev.de/media/file/14351.rs260_13_anlage_2.pdf.
40. Fiehler J, Berlis A, Grond M, Knauth M, Hamann G, Kurre W. Nutzenbewertung von Stents zur Behandlung symptomatischer intrakranieller Stenosen: Kommentar zum Rapid Report des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durch BDNr, DGNR, DGN und DSG [online]. 10.10.2014 [Zugriff: 27.02.2015]. URL: http://www.dgn.org/images/red_stellungnahmen/pdf/141010_stellungnahme_stents_final.pdf.
41. Higgins JP, White IR, Wood AM. Imputation methods for missing outcome data in meta-analysis of clinical trials. Clin Trials 2008; 5(3): 225-239.
42. EuroQol Research Foundation. Webauftritt [online]. [Zugriff: 27.04.2015]. URL: <http://www.euroqol.org/>.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. National Institute of Health. NIH Stroke Scale [online]. 10.01.2003 [Zugriff: 26.05.2014]. URL: http://www.ninds.nih.gov/doctors/NIH_Stroke_Scale.pdf

Anhang A – Bibliografische Literaturrecherche**1. Embase*****Suchoberfläche: Ovid***

- Embase 1974 to 2015 March 30

#	Searches
1	Brain Atherosclerosis/
2	exp Occlusive Cerebrovascular Disease/su, th
3	Vertebrobasilar Insufficiency/su, th
4	((basilar arter* or vertebrobasilar arter* or vertebro-basilar arter* or vertebral arter* or cerebral arter* or intracranial* or intra-cranial*) adj6 (stenoses* or stenosis*)).ti,ab.
5	((intracranial* or intra-cranial*) adj6 (atherosclerotic* or atheromatous* or atherosclerosis* or atherostenos* or arteriosclerotic*)).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	(deutsch* or german*).ti,ab,ot,la,in.
14	exp Germany/
15	or/13-14
16	and/12,15
17	16 not medline.cr.

2. MEDLINE***Suchoberfläche: Ovid***

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present

#	Searches
1	exp Intracranial Arteriosclerosis/
2	exp Cerebral Arterial Diseases/th, su
3	exp Vertebrobasilar Insufficiency/th, su
4	((basilar arter* or vertebrobasilar arter* or vertebro-basilar arter* or vertebral arter* or cerebral arter* or intracranial* or intra-cranial*) adj6 (stenoses* or

#	Searches
	stenosis*))).ti,ab.
5	((intracranial* or intra-cranial*) adj6 (atherosclerotic* or atheromatous* or atherosclerosis* or atherostenos* or arteriosclerotic*))).ti,ab.
6	sammpris.ti,ab.
7	or/1-6
8	exp Stents/
9	stent*.ti,ab.
10	or/8-9
11	and/7,10
12	exp Animals/ not Humans/
13	11 not 12
14	(deutsch* or german*).ti,ab,ot,la,in.
15	exp Germany/
16	14 or 15
17	13 and 16

Anhang B – Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen**Frage 2a****E1**

1. De Rochemont Rdu M, Turowski B, Buchkremer M, Sitzler M, Zanella FE, Berkefeld J. Recurrent symptomatic high-grade intracranial stenoses: safety and efficacy of undersized stents; initial experience. *Radiology* 2004; 231(1): 45-49.
2. Dietrich P, Roth C, Simgen A, Junk D, Reith W. Behandlung hochgradiger intrakranieller Stenosen. *Radiologe* 2012; 52(12): 1112-1117.
3. Du Mesnil de Rochemont R, Berkefeld J, Buchkremer M, Arndt H, Neumann-Haefelin T, Singer O et al. Langzeitergebnisse nach Behandlung intrakranieller vertebrobasilärer Stenosen mit Stents. *Rofo* 2006; 178(1): 96-102.
4. Eckert B, Koch C, Thomalla G, Kucinski T, Grzyska U, Roether J et al. Aggressive therapy with intravenous abciximab and intra-arterial rtPA and additional PTA/stenting improves clinical outcome in acute vertebrobasilar occlusion: combined local fibrinolysis and intravenous abciximab in acute vertebrobasilar stroke treatment (FAST); results of a multicenter study. *Stroke* 2005; 36(6): 1160-1165.
5. Fesl G, Patzig M, Holtmannspoetter M, Mayer TE, Pfefferkorn T, Opherk C et al. Endovascular mechanical recanalisation after intravenous thrombolysis in acute anterior circulation stroke: the impact of a new temporary stent. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012; 35(6): 1326-1331.
6. Hahnel S, Ringel P, Hartmann M. Treatment of intracranial stenoses using the Neuroform stent system: initial experience in five cases. *Neuroradiology* 2006; 48(7): 479-485.
7. Hauth EA, Gissler HM, Drescher R, Jansen C, Jaeger HJ, Mathias KD. Angioplasty or stenting of extra- and intracranial vertebral artery stenoses. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2004; 27(1): 51-57.
8. Henkes H, Miloslavski E, Lowens S, Reinartz J, Liebig T, Kuhne D. Treatment of intracranial atherosclerotic stenoses with balloon dilatation and self-expanding stent deployment (WingSpan). *Neuroradiology* 2005; 47(3): 222-228.
9. Kurre W, Aguilar-Perez M, Fischer S, Arnold G, Schmid E, Bätzner H et al. Solving the issue of restenosis after stenting of intracranial stenoses: experience with two thin-strut drug-eluting stents (DES)-taxus element and resolute integrity. *Cardiovasc Intervent Radiol* 24.10.2014 [Epub ahead of print].
10. 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.

11. 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.
12. Niesen WD, Rosenkranz M, Eckert B, Meissner M, Weiller C, Sliwka U. Hemodynamic changes of the cerebral circulation after stent-protected carotid angioplasty. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25(7): 1162-1167.
13. Puetz V, Gahn G, Becker U, Mucha D, Mueller A, Weir NU et al. Endovascular therapy of symptomatic intracranial stenosis in patients with impaired regional cerebral blood flow or failure of medical therapy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29(2): 273-280.
14. Riedel CH, Tietke M, Alfke K, Stingele R, Jansen O. Subacute stent thrombosis in intracranial stenting. *Stroke* 2009; 40(4): 1310-1314.
15. 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.
16. Schlötzer W, Huber R, Schmitz BL. Stentgestützte intrakranielle Angioplastie: Möglichkeiten und Grenzen der prä- und postinterventionellen CT-Angiografie. *Rofo* 2009; 181(2): 121-128.
17. Vajda Z, Aguilar M, Göhringer T, Horváth-Rizea D, Bänzner H, Henkes H. Treatment of intracranial atherosclerotic disease with a balloon-expandable paclitaxel eluting stent: procedural safety, efficacy and mid-term patency. *Clin Neuroradiol* 2012; 22(3): 227-233.
18. Vajda Z, Güthe T, Perez MA, Kurre W, Schmid E, Bänzner H et al. Prevention of intracranial in-stent restenoses: predilatation with a drug eluting balloon, followed by the deployment of a self-expanding stent. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013; 36(2): 346-352.
19. Vajda Z, Miloslavski E, Güthe 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.
20. Vajda Z, Schmid E, Guthe T, Klotzsch C, Lindner A, Niehaus L et al. The modified Bose method for the endovascular treatment of intracranial atherosclerotic arterial stenoses using the Enterprise stent. *Neurosurgery* 2012; 70(1): 91-101.
21. 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.
22. Von Schoenfeldt P, Krutzelmann A, Busmeyer 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* 2015; 7(3): 188-193.

23. Weber W, Mayer TE, Henkes H, Kis B, Hamann GF, Schulte-Altdorneburg G et al. Stent-angioplasty of intracranial vertebral and basilar artery stenoses in symptomatic patients. *Eur J Radiol* 2005; 55(2): 231-236.

24. Wittkugel O, Rosenkranz M, Burckhardt D, Niessen WD, Espersen T, Zeumer H et al. Langzeitergebnisse nach endovaskulärer Behandlung von Hochrisiko-Patienten mit mehrfach symptomatischen intrakraniellen Stenosen der vertebrobasilären Strombahn. *Rofo* 2009; 181(8): 782-791.

E2

1. Kurre W, Vorlaender K, Aguilar-Perez M, Schmid E, Bätzner H, Henkes H. Frequency and relevance of anterior cerebral artery embolism caused by mechanical thrombectomy of middle cerebral artery occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013; 34(8): 1606-1611.

2. Singer OC, Berkefeld J, Nolte CH, Böhner G, Haring HP, Trenkler J et al. Mechanical recanalization in basilar artery occlusion: The ENDOSTROKE study. *Ann Neurol* 2015; 77(3): 415-424.

E3

1. Castano C, Garcia-Bermejo P, Garcia MR. A single center experience of stenting in symptomatic intracranial atherosclerosis. *Neuroradiol J* 2012; 25(5): 548-562.

2. Krajickova D, Krajina A, Lojik M, Mulacova M, Valis M. Periprocedural risk and long-term outcome of intracranial angioplasty based on a single-centre experience. *Vasa* 2013; 42(4): 264-274.

3. Schonewille WJ, Wijman CA, Michel P, Rueckert CM, Weimar C, Mattle HP et al. Treatment and outcomes of acute basilar artery occlusion in the Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS): a prospective registry study. *Lancet Neurol* 2009; 8(8): 724-730.

E5

1. Blasel S, Yukzek Z, Kurre W, Berkefeld J, Neumann-Haefelin T, Hattingen E et al. Recanalization results after intracranial stenting of atherosclerotic stenoses. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33(5): 914-920.

2. Silber T, Ziemann U, Ernemann U, Bischof F. Analysis of periinterventional complications of intracranial angioplasty and stenting: a single center experience. *Eur J Radiol* 2014; 83(12): 2190-2195.

E6

1. Boy S, Isenhardt K, Gardill K, Kapp B, Schneider R, Berkefeld J. Interventionelle endovaskuläre Therapie (Stentimplantation) bei residuellen Stenosen nach Lyse der A. basilaris. *Nervenarzt* 2005; 76(12): 1488-1494.

2. Oehm E, Els T, Spreer J, Kassubek J, Hetzel A. Transcranial color-coded sonography in basilar artery stenting. *Ultrasound Med Biol* 2002; 28(3): 383-387.

3. Rössel T, Heller AR, Müller M, Müller A, Kersting S. Management of intraoperative embolic stroke during carotid surgery under regional anesthesia. *Vasa* 2013; 42(2): 139-143.

4. Schroth G, Berlis A, Mayer T, Remonda L, Brekenfeld C, Ozdoba C et al. Interventionelle neuroradiologische Techniken zur frühen Behandlung des Schlaganfalles. *Ther Umsch* 2003; 60(9): 569-583.

E7

1. Bruening R, Fitting T, Hoeltje J, Pohlmann C, Urban PP. Intracranial stenting in patients with double platelet inhibiting therapy: single center analysis. *Interv Neuroradiol* 2011; 17(Suppl 1): 43.

2. Kurre W, Aguilar-Perez M, Fischer S, Arnold G, Schmid E, Bänzner H et al. Reduced rates of restenosis after stent angioplasty of intracranial atherosclerotic stenosis with drug-eluting stents: preliminary experience with Taxus Element. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013; 36(3 Suppl): S234.

3. Kurre W, Aguilar-Perez M, Fischer S, Arnold G, Schmid E, Bänzner H et al. Solving the issue of restenosis after stenting of intracranial stenoses: experience with two thin strut drug eluting stents (DES)-Taxus Element (Boston Scientific) and Resolute Integrity (Medtronic Inc.). *Neuroradiology* 2013; 55(Suppl 1): S26.

4. Mpotsaris A, Von Schonfeldt P, Weber W. Symptomatic high-grade intracranial stenosis: 1-year results for the balloon expandable Pharos stent. *Cerebrovasc Dis* 2012; 33(Suppl 2): 691-692.

5. Ragoschke-Schumm A, Schindhelm S, Schmidt P, Schiffler S, Hansen A, Drescher R et al. Postdilation of the wingspan-stent instead of predilation is feasible and safe. *Neuroradiol J* 2010; 23(Suppl 1): 238-239.

6. Ragoschke-Schumm A, Schmidt P, Schiffler S, Günther A, Weise J, Mayer TE. Treatment of Intracranial stenoses with self-expandable microstents. first year experience in a newly established endovascular neuroradology unit. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27(Suppl 6): 144.

7. Schmid E, Vajda Z, Klötzsch C, Niehaus L, Lindner A, Peters J et al. Endovascular treatment of intracranial atherosclerotic stenoses with the Enterprise stent. *Eur J Neurol* 2010; 17(Suppl 3): 26.

8. Schmid E, Vajda Z, Klötzsch C, Niehaus L, Lindner A, Peters J et al. Treatment of intracranial atherosclerotic stenoses with undersized angioplasty and enterprise stent deployment. *Int J Stroke* 2010; 5(Suppl 2): 18.

9. Vajda Z, Miloslavski E, Fischer S, Güthe T, Albes A, Bettolo W et al. Endovascular treatment of atherosclerotic intracranial arterial stenoses using undersized balloon dilatation and oversized Enterprise stent deployment. *Neuroradiol J* 2010; 23(Suppl 1): 236-237.

10. Vajda Z, Schmid E, Albes G, Bänzner H, Henkes H. Treatment of intracranial atherosclerotic stenoses with a balloon-expandable paclitaxel eluting coronary stent (Coroflex Please): Preliminary results. *Interv Neuroradiol* 2011; 17(Suppl 1): 201.

11. Vajda Z, Schmid E, Albes G, Bätzner H, Henkes H. Treatment of intracranial atherosclerotic stenoses with a balloon-expandable drug eluting coronary stent (coroflex please): Preliminary results. *Neuroradiology* 2011; 53(Suppl 1): S70.
12. Vajda Z, Schmid E, Guthe T, Klotzsch C, Lindner A, Niehaus L et al. Endovascular treatment of intracranial atherosclerotic stenoses using the Enterprise stent. *Interv Neuroradiol* 2011; 17(Suppl 1): 200-201.
13. Vajda Z, Schmid E, Güthe T, Klötzsch C, Lindner A, Niehaus L et al. Endovasculartreatment of intracranial atherosclerotic arterial stenoses using the self expanding enterprise stent. *Neuroradiology* 2011; 53(Suppl 1): S69.

Frage 2b

E1

1. Behme D, Weber W, Mpotsaris A. Acute basilar artery occlusion with underlying high-grade basilar artery stenosis: multimodal endovascular therapy in a series of seven patients. *Clin Neuroradiol* 12.04.2014 [Epub ahead of print].
2. Boy S, Isenhardt K, Gardill K, Kapp B, Schneider R, Berkefeld J. Interventionelle endovaskuläre Therapie (Stentimplantation) bei residuellen Stenosen nach Lyse der A. basilaris. *Nervenarzt* 2005; 76(12): 1488-1494.
3. De Rochemont Rdu M, Turowski B, Buchkremer M, Sitzler M, Zanella FE, Berkefeld J. Recurrent symptomatic high-grade intracranial stenoses: safety and efficacy of undersized stents; initial experience. *Radiology* 2004; 231(1): 45-49.
4. Dietrich P, Roth C, Simgen A, Junk D, Reith W. Behandlung hochgradiger intrakranieller Stenosen. *Radiologe* 2012; 52(12): 1112-1117.
5. Du Mesnil de Rochemont R, Berkefeld J, Buchkremer M, Arndt H, Neumann-Haefelin T, Singer O et al. Langzeitergebnisse nach Behandlung intrakranieller vertebrobasilärer Stenosen mit Stents. *Rofo* 2006; 178(1): 96-102.
6. Eckert B, Koch C, Thomalla G, Kucinski T, Grzyska U, Roether J et al. Aggressive therapy with intravenous abciximab and intra-arterial rtPA and additional PTA/stenting improves clinical outcome in acute vertebrobasilar occlusion: combined local fibrinolysis and intravenous abciximab in acute vertebrobasilar stroke treatment (FAST); results of a multicenter study. *Stroke* 2005; 36(6): 1160-1165.
7. Fesl G, Patzig M, Holtmannspoetter M, Mayer TE, Pfefferkorn T, Opherke C et al. Endovascular mechanical recanalisation after intravenous thrombolysis in acute anterior circulation stroke: the impact of a new temporary stent. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012; 35(6): 1326-1331.
8. Kowoll CM, Moeller-Hartmann W, Fink GR, Haupt WF, Sobesky J. Acute interventional recanalisation of vertebrobasilar stenoses by angioplasty: complications and 12 months follow up. *Neuroradiology* 2013; 55(9): 1135-1141.

9. Kurre W, Aguilar-Perez M, Fischer S, Arnold G, Schmid E, Bätzner H et al. Solving the issue of restenosis after stenting of intracranial stenoses: experience with two thin-strut drug-eluting stents (DES)-taxus element and resolute integrity. *Cardiovasc Intervent Radiol* 24.10.2014 [Epub ahead of print].
10. 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.
11. 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.
12. Niesen WD, Rosenkranz M, Eckert B, Meissner M, Weiller C, Sliwka U. Hemodynamic changes of the cerebral circulation after stent-protected carotid angioplasty. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25(7): 1162-1167.
13. Oehm E, Els T, Spreer J, Kassubek J, Hetzel A. Transcranial color-coded sonography in basilar artery stenting. *Ultrasound Med Biol* 2002; 28(3): 383-387.
14. Puetz V, Gahn G, Becker U, Mucha D, Mueller A, Weir NU et al. Endovascular therapy of symptomatic intracranial stenosis in patients with impaired regional cerebral blood flow or failure of medical therapy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29(2): 273-280.
15. 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.
16. Rössel T, Heller AR, Müller M, Müller A, Kersting S. Management of intraoperative embolic stroke during carotid surgery under regional anesthesia. *Vasa* 2013; 42(2): 139-143.
17. Schlötzer W, Huber R, Schmitz BL. Stentgestützte intrakranielle Angioplastie: Möglichkeiten und Grenzen der prä- und postinterventionellen CT-Angiografie. *Rofo* 2009; 181(2): 121-128.
18. Schroth G, Berlis A, Mayer T, Remonda L, Brekenfeld C, Ozdoba C et al. Interventionelle neuroradiologische Techniken zur frühen Behandlung des Schlaganfalles. *Ther Umsch* 2003; 60(9): 569-583.
19. Vajda Z, Aguilar M, Göhringer T, Horváth-Rizea D, Bätzner H, Henkes H. Treatment of intracranial atherosclerotic disease with a balloon-expandable paclitaxel eluting stent: procedural safety, efficacy and mid-term patency. *Clin Neuroradiol* 2012; 22(3): 227-233.
20. Vajda Z, Güthe T, Perez MA, Kurre W, Schmid E, Bätzner H et al. Prevention of intracranial in-stent restenoses: predilatation with a drug eluting balloon, followed by the deployment of a self-expanding stent. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013; 36(2): 346-352.

21. Vajda Z, Miloslavski E, Gütthe 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.
22. Vajda Z, Schmid E, Guthe T, Klotzsch C, Lindner A, Niehaus L et al. The modified Bose method for the endovascular treatment of intracranial atherosclerotic arterial stenoses using the Enterprise stent. *Neurosurgery* 2012; 70(1): 91-101.
23. 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.
24. Von Schoenfeldt P, Krutzelmann A, Busmeyer 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* 2015; 7(3): 188-193.
25. Weber W, Mayer TE, Henkes H, Kis B, Hamann GF, Schulte-Altedorneburg G et al. Stent-angioplasty of intracranial vertebral and basilar artery stenoses in symptomatic patients. *Eur J Radiol* 2005; 55(2): 231-236.
26. Wittkugel O, Rosenkranz M, Burckhardt D, Niessen WD, Espersen T, Zeumer H et al. Langzeitergebnisse nach endovaskulärer Behandlung von Hochrisiko-Patienten mit mehrfach symptomatischen intrakraniellen Stenosen der vertebrobasilären Strombahn. *Rofo* 2009; 181(8): 782-791.

E2

1. Kurre W, Vorlaender K, Aguilar-Perez M, Schmid E, Bätzner H, Henkes H. Frequency and relevance of anterior cerebral artery embolism caused by mechanical thrombectomy of middle cerebral artery occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013; 34(8): 1606-1611.
2. Singer OC, Berkefeld J, Nolte CH, Böhner G, Haring HP, Trenkler J et al. Mechanical recanalization in basilar artery occlusion: The ENDOSTROKE study. *Ann Neurol* 2015; 77(3): 415-424.

E3

1. Castano C, Garcia-Bermejo P, Garcia MR. A single center experience of stenting in symptomatic intracranial atherosclerosis. *Neuroradiol J* 2012; 25(5): 548-562.
2. Krajickova D, Krajina A, Lojik M, Mulacova M, Valis M. Periprocedural risk and long-term outcome of intracranial angioplasty based on a single-centre experience. *Vasa* 2013; 42(4): 264-274.
3. Schonewille WJ, Wijman CA, Michel P, Rueckert CM, Weimar C, Mattle HP et al. Treatment and outcomes of acute basilar artery occlusion in the Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS): a prospective registry study. *Lancet Neurol* 2009; 8(8): 724-730.

E5

1. Bruening R, Fitting T, Hoeltje J, Pohlmann C, Urban PP. Intracranial stenting in patients with double platelet inhibiting therapy: single center analysis. *Interv Neuroradiol* 2011; 17(Suppl 1): 43.
2. Kurre W, Aguilar-Perez M, Fischer S, Arnold G, Schmid E, Bätzner H et al. Reduced rates of restenosis after stent angioplasty of intracranial atherosclerotic stenosis with drug-eluting stents: preliminary experience with Taxus Element. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013; 36(3 Suppl): S234.
3. Kurre W, Aguilar-Perez M, Fischer S, Arnold G, Schmid E, Bätzner H et al. Solving the issue of restenosis after stenting of intracranial stenoses: experience with two thin strut drug eluting stents (DES)-Taxus Element (Boston Scientific) and Resolute Integrity (Medtronic Inc.). *Neuroradiology* 2013; 55(Suppl 1): S26.
4. Mpotsaris A, Von Schonfeldt P, Weber W. Symptomatic high-grade intracranial stenosis: 1-year results for the balloon expandable Pharos stent. *Cerebrovasc Dis* 2012; 33(Suppl 2): 691-692.
5. Ragooschke-Schumm A, Schindhelm S, Schmidt P, Schiffler S, Hansen A, Drescher R et al. Postdilation of the wingspan-stent instead of predilation is feasible and safe. *Neuroradiol J* 2010; 23(Suppl 1): 238-239.
6. Ragooschke-Schumm A, Schmidt P, Schiffler S, Günther A, Weise J, Mayer TE. Treatment of Intracranial stenoses with self-expandable microstents. first year experience in a newly established endovascular neuroradology unit. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27(Suppl 6): 144.
7. Schmid E, Vajda Z, Klötzsch C, Niehaus L, Lindner A, Peters J et al. Endovascular treatment of intracranial atherosclerotic stenoses with the Enterprise stent. *Eur J Neurol* 2010; 17(Suppl 3): 26.
8. Schmid E, Vajda Z, Klötzsch C, Niehaus L, Lindner A, Peters J et al. Treatment of intracranial atherosclerotic stenoses with undersized angioplasty and enterprise stent deployment. *Int J Stroke* 2010; 5(Suppl 2): 18.
9. Vajda Z, Miloslavski E, Fischer S, Güthe T, Albes A, Bettolo W et al. Endovascular treatment of atherosclerotic intracranial arterial stenoses using undersized balloon dilatation and oversized Enterprise stent deployment. *Neuroradiol J* 2010; 23(Suppl 1): 236-237.
10. Vajda Z, Schmid E, Albes G, Bätzner H, Henkes H. Treatment of intracranial atherosclerotic stenoses with a balloon-expandable paclitaxel eluting coronary stent (Coroflex Please): Preliminary results. *Interv Neuroradiol* 2011; 17(Suppl 1): 201.
11. Vajda Z, Schmid E, Albes G, Bätzner H, Henkes H. Treatment of intracranial atherosclerotic stenoses with a balloon-expandable drug eluting coronary stent (coroflex please): Preliminary results. *Neuroradiology* 2011; 53(Suppl 1): S70.

12. Vajda Z, Schmid E, Guthe T, Klotzsch C, Lindner A, Niehaus L et al. Endovascular treatment of intracranial atherosclerotic stenoses using the Enterprise stent. Interv Neuroradiol 2011; 17(Suppl 1): 200-201.

13. Vajda Z, Schmid E, Güthe T, Klötzsch C, Lindner A, Niehaus L et al. Endovascular treatment of intracranial atherosclerotic arterial stenoses using the self expanding enterprise stent. Neuroradiology 2011; 53(Suppl 1): S69.

Anhang C– Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt schwere Schlaganfälle

Aus den Angaben in der Veröffentlichung geht hervor, dass 4 Patienten in der PTAS-Gruppe und 2 Patienten in der Vergleichsgruppe während des Follow-ups verstarben. Diese Ereignisse entsprechen einem mRS = 6 und hätten in die Analyse der Studienautoren eingehen müssen. In die nachfolgenden Berechnungen in Tabelle 21 sind die Patienten mit mRS = 6 eingeflossen.

Des Weiteren wurde eine Ersetzung der verbliebenen fehlenden Werte, 4 (6,9 %) in der PTAS-Gruppe und 9 (17 %) in der Vergleichsgruppe durchgeführt. Bei dieser Ersetzungsstrategie wurde für die Patienten, in der Vergleichsgruppe angenommen, dass sie den Endpunkt mit der Wahrscheinlichkeit erreichten, mit der ihn diejenigen Patienten in der Vergleichsgruppe erreichten, die vollständig beobachtet wurden. Für die nicht vollständig beobachteten Patienten in der PTAS-Gruppe wurde angenommen, dass alle 4 Patienten ein Ereignis haben. Auch nach Anwendung der Ersetzungsstrategie ergab sich kein statistisch signifikantes Ergebnis (Tabelle 21).

Tabelle 21: Endpunkt schwere Schlaganfälle Ersetzungsstrategien

zerebrovaskuläre Morbidität Endpunkt Studie Analyseart	PTAS + Medikamentöse Behandlung		Medikamentöse Behandlung		Intervention vs. Vergleichsintervention OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis (%)	N	Patienten mit Ereignis (%)	
Schwerer Schlaganfall ^b					
VISSIT					
vollständig beobachtete Patienten ^c	54	11 (20,4)	44	5 (11,4)	2,00 [0,64; 6,25] 0,260 ^d
Ersetzungsstrategie ^e	58	- (25,9)	53	- (11,4)	2,72 [0,89; 8,28] ^f 0,078
a: eigene Berechnung, p-Wert asymptotisch b: Schwerer Schlaganfall wird von den Studienautoren als mRS > 3 definiert. c: Die Analyse der beobachteten Patienten beruht auf den Patienten, die das Follow-up beendet haben, bzw. während des Follow-up verstorben sind. d: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martin Andres [11]) e: Alle unvollständig beobachtete Patienten im Interventionsarm wurden als Ereignis angesehen, im Kontrollarm wurden die unvollständig beobachteten Patienten gemäß der beobachteten Rate im Kontrollarm ersetzt. f: Die Varianzen wurden gemäß dem data set re-sizing approach (Ansatz W3 in [41]) angepasst; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; mRS: modifizierte Rankin-Skala; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio; PTAS: perkutane transluminale Angioplastie mit Stenteinlage; TIA: transitorische schämische Attacke					

Anhang D – Messinstrumente

Tabelle 22: Übersicht an Messinstrumenten

Instrument	Erläuterung / Kommentar
EQ-5D	Der Gesundheitsfragebogen misst die Lebensqualität eines Patienten. Der EuroQuol 5D kann zum Beispiel für eine klinische oder ökonomische Evaluation im Gesundheitswesen genutzt werden. Der Fragebogen besteht aus 2 Teilen. Im ersten Teil ist der Gesundheitszustand in 5 Dimensionen unterteilt. In jeder Dimensionen hat der Patient je nach Ausprägung des Fragebogens 3 (EuroQuol 5D - 3L) oder 5 (EuroQuol 5D - 5L) Auswahlmöglichkeiten zwischen „no problems“ und „extreme problems“. Die Dimensionen mit denen Lebensqualität gemessen wird, sind: 1. Beweglichkeit, Mobilität; 2. Die Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen; 3. Tägliche Aktivitäten; 4. Schmerzen/Beschwerden; 5. Angst/Depression. Im zweiten Teil wird mit einer visuellen Analogskala (VAS) von 0 (schlimmster vorstellbarer Gesundheitszustand) und 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) die Möglichkeit für den Patienten gegeben, seinen gefühlten Gesundheitszustand mitzuteilen (EQ VAS). [42]
modifizierte Rankin-Skala	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 allein gehen; Stufe 4: mittelschwere Beeinträchtigung; Stufe 5: schwere Beeinträchtigung, permanente Hilfe nötig; Stufe 6: Tod [43,44]. 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 [44]. Mit der mRS wird die Abhängigkeit und Beeinträchtigung bei Aktivitäten des täglichen Lebens gemessen, wodurch der Status mentaler und körperlicher Fähigkeiten erfasst wird [45]. Die Aktivitäten des täglichen Lebens werden global erfasst. Darin sind instrumentelle („IADL“) und grundlegende („BADL“) Tätigkeiten umfasst.
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 [46]. 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 [47].
EQ-5D: EuroQuol 5D ; VAS: visual analog scale; mRS: modifizierte Rankin-Skala; NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale	