



Spitzenverband

GKV-Spitzenverband • Mittelstraße 51 • 10117 Berlin

Herrn
Dr. Harald Deisler
Vorsitzender des UA Methodenbewertung
Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Dr. Diedrich Bühler

Abteilung Medizin

Ansprechpartner/-in: Dr. Diedrich Bühler
Referatsleiter Methodenbewertung

Tel.: 030 206288-1302
Fax: 030 206288-81302

Diedrich Bühler@
gkv-spitzenverband.de

GKV-Spitzenverband
Postfach 04 05 65 • 10063 Berlin
Mittelstraße 51 • 10117 Berlin
www.gkv-spitzenverband.de

**Antrag auf Bewertung der Methode „Einsatz von
Stents zur Behandlung von intrakraniellen arteriellen
Stenosen“**

Berlin, 27.03.2013

Sehr geehrter Herr Dr. Deisler,

hiermit stellen wir einen Antrag auf Bewertung der Methode „Einsatz von Stents zur Behandlung von intrakraniellen arteriellen Stenosen“ auf der Rechtsgrundlage von § 137c SGB V.

Methode

Darstellung des Krankheitsbildes

Verengungen (Stenosen) intrakranieller Arterien führen – abhängig vom Grad der Verengung und der Versorgung durch kollaterale Gefäße – zu einer Minderdurchblutung in den durch sie versorgten Gehirnregionen. Dies kann zu einer irreversiblen Schädigung von Nervenzellen und damit zu einem Hirninfarkt bzw. zu einem Schlaganfall führen. Vorrangiges Therapieziel ist, diese Schädigung durch die Wiederherstellung eines ausreichenden Blutflusses zu vermeiden. Hierzu wird bei der Akutversorgung in der Regel eine medikamentöse Thrombolyse durchgeführt. In letzter Zeit kommen auch zunehmend Methoden zur mechanischen Entfernung von Thromben (Thrombektomien) zum Einsatz, um akute Gefäßverschlüsse zu behandeln.

Bei Patienten, die aufgrund einer Gefäßstenose bereits einen Schlaganfall erlitten haben, ist die Wahrscheinlichkeit eines erneuten Gefäßverschlusses und damit eines weiteren Schlaganfalls trotz einer medikamentösen vorbeugenden Behandlung mit 15 % pro Jahr hoch. Besonders erhöht ist das Risiko bei hochgradigen Stenosen. Es liegt nahe, dass es Bemühungen gibt, hier für Verbesserungen der Behandlungsmöglichkeiten zu sorgen.

Im September 2011 sind die Ergebnisse der sogenannten SAMMPRIS-Studie veröffentlicht worden, die Hinweise auf ein erhebliches Schadenspotential des Einsatzes des sogenannten „Wingspan-Stents“ im Vergleich zu einer intensiven medikamentösen Therapie gaben. Die Studie wurde aufgrund einer geplanten Interimsanalyse aus Sicherheitsgründen abgebrochen. Mittlerweile wurden auch die Daten der einjährigen Nachbeobachtung veröffentlicht, welche die Bedenken bezüglich des Schadenspotentials der Intervention untermauern.

Bei der beantragten Methode handelt es sich um die Versorgung von stark verengten intrakraniellen Arterien mit der Einlage eines Stents. Dieser kann entweder selbstexpandierend sein (wie der in der SAMMPRIS-Studie untersuchte Wingspan Stent) oder in der Zielläsion mit Hilfe eines Ballons aufgeweitet werden. Die Behandlung hat zum Ziel, einen ausreichenden Blutfluss zur Versorgung des Gehirns wiederherzustellen und/oder aufrechtzuerhalten.

Derzeit sind in Deutschland verschiedene Stentsysteme auf dem Markt verfügbar, die für diese Zweckbestimmung mit einem CE-Kennzeichen versehen sind. Hierzu gehören neben dem angesprochenen Wingspan Stent (Boston Scientific) der Pharos-Stent (Cordis) sowie der Channel Stent (ab medica). Laut Daten des Statistischen Bundesamtes wurden im Jahr 2011 insgesamt 1.368 Patientinnen und Patienten, die an einer intrakraniellen arteriellen Stenose litten, mit einem Stent versorgt. Bis zur Veröffentlichung der Ergebnisse der SAMMPRIS-Studie zeigte die Anwendung der Methode eine steigende Tendenz. Es ist davon auszugehen, dass die Studienergebnisse dazu geführt haben, dass im Jahr 2012 weniger Patienten mit dieser Methode behandelt wurden; hierzu liegen jedoch noch keine Daten vor.

Nutzen, Notwendigkeit

Gemäß der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses ist der Nutzen einer Methode durch qualitativ angemessene Unterlagen zu belegen. Dies sollen, soweit möglich, Unterlagen der Evidenzstufe I mit patientenbezogenen Endpunkten (z. B. Mortalität, Morbidität, Lebensqualität) sein. Ergebnisse zum Nutzen und Schaden der intrakraniellen Anwendung von Stents zur Behandlung von arteriellen Gefäßstenosen sind in dem beigelegten Gutachten des MDS detailliert dargestellt.

Im Wesentlichen fußen die Betrachtungen auf den Ergebnissen der oben genannten SAMMPRIS-Studie, bei der eine intensive medikamentöse Therapie von klinisch symptomatischen intrakraniellen arteriellen Stenosen mit einer intensiven medikamentösen Therapie und der zusätzlichen Einlage eines Wingspan Stents verglichen wurde. Nach 30 Tagen Beobachtungszeit waren in der Stentgruppe mehr als zweimal so viele Patienten verstorben oder haben einen weiteren Schlaganfall erlitten wie in der Kontrollgruppe. Die Studie wurde daraufhin aus Sicherheitsgründen abgebrochen.



Zur Anwendung der anderen auf dem Markt verfügbaren Stents gibt es für diese Indikation keine Ergebnisse aus vergleichenden Studien. Eine randomisierte und kontrollierte Studie zum Pharos-Stent wurde, wie im Gutachten dargestellt, vorzeitig abgebrochen. Die Gründe für den Abbruch sind nicht bekannt. Mit Ergebnissen ist laut Studiengruppe im Laufe des Jahres 2013 zu rechnen. Es steht nach unserer Auffassung damit in Frage, ob die für intrakranielle Stent Systeme derzeit vorliegenden Erkenntnisse dazu berechtigen, dem Wirkprinzip eine begründet positive Erwartung bezüglich des therapeutischen Nutzens zuzusprechen.

Alternative Behandlungsverfahren

Für die langfristige Behandlung des dargestellten Krankheitsbildes gibt es über die Gabe von Acetylsalicylsäure sowie das Management von Risikofaktoren (Behandlung von Bluthochdruck, Hyperlipidämie) hinaus keine etablierten alternativen Behandlungsverfahren. Auch die Gabe einer sogenannten dualen Plättchenhemmung mit Clopidogrel, wie sie im Rahmen der SAMMPRIS-Studie angewendet wurde, gehört (zumal Clopidogrel bei in dieser Indikation keine Zulassung hat) bisher nicht zum therapeutischen Standard.

Wirtschaftlichkeit

Der Einsatz intrakranieller Stents erfolgt ausschließlich stationär. Die Methode ist im bestehenden DRG-System, insbesondere in den Fallpauschalen für eine neurologische Komplexbehandlung des akuten Schlaganfalls, abgebildet. Die Sachkosten für die eingesetzten Stents belaufen sich auf 2.500 – 3.500 € (Listenpreise). Die Durchführung der Methode erfordert das Vorhandensein einer Neuroradiologie.

Priorisierung

Gemäß der europäischen Medizinprodukte-Richtlinien legt ein Hersteller von Medizinprodukten eigenverantwortlich fest, bei welchen Indikationen sein Produkt angewandt werden darf (Zweckbestimmung). Während in den USA als Ergebnis der SAMMPRIS-Studie durch die Zulassungsbehörde FDA eine dramatische Indikationseinschränkung vorgenommen wurde (der Stent ist dort nur noch bei Patienten einsetzbar, die trotz aggressiver medikamentöser Therapie zwei oder mehr Schlaganfälle erlitten haben, die eine 70 – 99 prozentige Restenose aufweisen, bei denen der letzte Schlaganfall mindestens sieben Tage zurückliegt und die sich davon gut erholt haben), hat der Hersteller des Wingspan Stents für die Anwendung in Europa erst nach Rückfrage der Überwachungsbehörde BfArM eine Änderung der Zweckbestimmung seines Produktes vorgenommen (Anwendung bei Patienten mit intrakraniellen arteriosklerotischen Krankheiten, die nicht auf medizinische Therapien ansprechen, bei intrakraniellen Gefäßen mit einer Stenose von $\geq 50\%$, die mit dem System zugänglich sind). Diese Einschränkung bleibt jedoch weit hinter den jetzt geltenden Anforderungen der US-amerikanischen Zulassungsbehörden zurück und bildet lediglich das ab, was vor Beginn der SAMMPRIS-Studie in den USA das zugelassene Anwendungsgebiet war.



Die letzte Veröffentlichung des BfArM zum Wingspan-Stent datiert vom 13.01.2012 und schließt mit der Bemerkung, dass die Behörde derzeit keine Veranlassung für weitere Maßnahmen sieht, da „die nach geltendem Rechtsrahmen Verantwortlichen (Hersteller und Benannte Stelle) dem BfArM bestätigt haben, dass das Risiko der Anwendung nicht erhöht ist.“ Für die anderen in Verkehr befindlichen Produkte hat es bisher keine herstellerseitigen Konsequenzen aus der SAMMPRIS-Studie oder gar eine offizielle Befassung der Überwachungsbehörden mit der Frage gegeben, ob die Ergebnisse der SAMMPRIS-Studie nicht Konsequenzen für die Risikobewertung gleichartiger oder ähnlicher Produkte haben müsste. So lautet die Zweckbestimmung des CHANNEL Stents nach wie vor ohne jegliche Einschränkung „Behandlung der Arteriosklerose von intrakraniellen Arterien, darunter die Halsschlagader – und Wirbelarterien“.

Es ist aktuell nicht erkennbar, dass sich die deutschen Überwachungsbehörden mit der Frage befassen werden, ob aufgrund einer Risikobewertung eine Indikationseinschränkung erfolgen sollte oder nicht. In Kenntnis der verfügbaren Studienergebnisse und dem sich darin offenbarenden Schadenspotential erscheint es geboten, unverzüglich eine Methodenbewertung im G-BA durchzuführen.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag



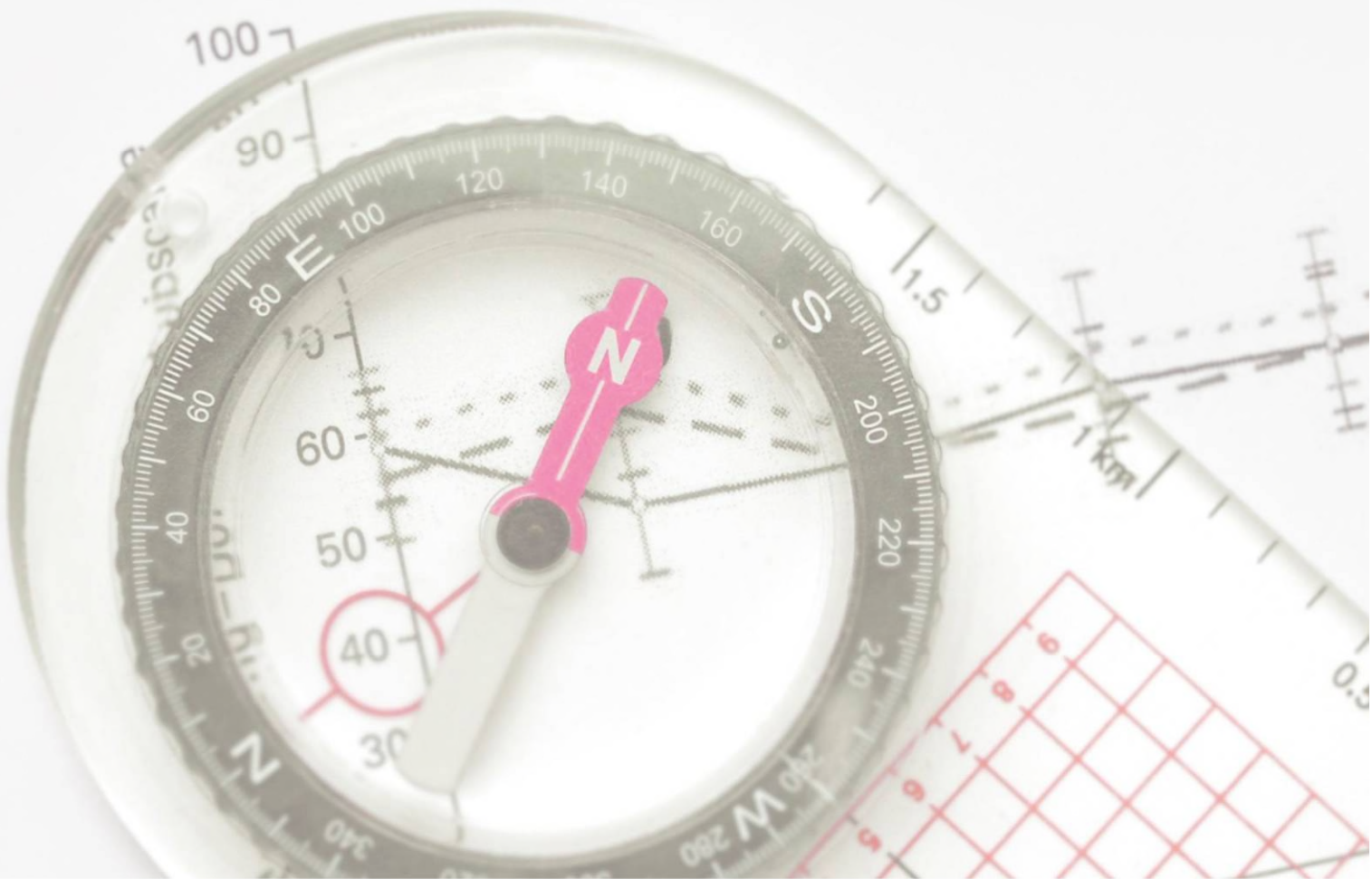
Dr. Diedrich Bühler

Anlage: Literatur



Stents zur Behandlung intrakranieller arterieller Stenosen

Gutachten zum Nutzen und Schaden (G3)



MDS
Medizinischer Dienst
des Spitzenverbandes Bund
der Krankenkassen e.V.

Impressum

Herausgeber:

Medizinischer Dienst
des Spitzenverbandes Bund
der Krankenkassen e.V. (MDS)
Theodor-Althoff-Str. 47
D-45133 Essen
Telefon: 0201 8327-0
Telefax: 0201 8327-100
E-Mail: office@mds-ev.de
Internet: <http://www.mds-ev.de>

Final, Version 1.1, Stand 14.03.2013

Titelfoto: MDS Foto-Archiv

Dok.-Zeichen:

1 Autoren

Dr. Dirk Eyding, Bereich Evidenzbasierte Medizin, MDS Essen

Recherche Medizinprodukte :

Sigrun Most-Ehrlein, Bereich Medizinprodukte, MDS Essen

Literaturrecherche:

Corina Preuß, Bereich Evidenzbasierte Medizin, MDS Essen

Internes Review:

Dr. Monika Lelgemann, Stephan Rieks, Dr. Sandra Janatzek, PD Dr. Annegret Herrmann-Frank, Bereich Evidenzbasierte Medizin, MDS Essen

Externes Review:

Dr. Wolfgang Handrick, MDK Sachsen, Dresden

2 Zusammenfassung

2.1 Fragestellung

Systematisches Review zum Nutzen und Schaden der Behandlung von intrakraniellen arteriellen Stenosen mit vorausgegangener TIA oder einem Schlaganfall (intracranial artery disease, ICAD) mit intrakraniellen arteriellen Stents, basierend auf randomisierten kontrollierten Studien, und die Darstellung der nationalen und internationalen Diskussion zum Stand dieser Technik

2.2 Methode

Systematische Literatur- und Studienregisterrecherche nach abgeschlossenen und laufenden RCT von mindestens 30 Tagen Dauer mit patientenrelevanten Endpunkten (Mortalität [Gesamtmortalität und fatale Schlaganfälle], Morbidität [jeglicher Schlaganfall, Schlaganfall mit Behinderung als Folge, Herzinfarkte und funktionales und kognitives Outcome], Lebensqualität oder Schäden [unerwünschte bzw. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und als Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse]) zu den in Deutschland verfügbaren Stent-Systemen bei erwachsenen ICAD-Patienten anhand prospektiver Ein- und Ausschlusskriterien; zusätzliche Suche nach Editorials zum Thema. In einer Vorabrecherche per Herstelleranfrage wurden 3 in Deutschland verfügbare Systeme identifiziert. Das Wingspan-Stentsystem (selbstexpandierend), das PHAROS- und das CHANNEL-System (beide ballonexpandierbar). Zusätzlich wurden die Webseiten der FDA und des BfArM nach Informationen zu den 3 Stentsystemen durchsucht.

Durchsucht wurden MEDLINE, EMBASE und Cochrane Controlled Trials Datenbanken nach Primärpublikationen und zusätzlich die Datenbanken Cochrane Reviews, DARE, EED und HTA nach systematischen Reviews bzw. HTA-Berichten zum Thema. An Studienregistern wurden clinicaltrials.gov und das WHO-Register ICTRP durchsucht. Nach Editorials wurde lediglich in MEDLINE gesucht.

Das Verzerrungspotenzial wurde anhand üblicher Kriterien bewertet und zunächst rein quantitativ in „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Die Bewertung, ob ein „hohes“ Verzerrungspotenzial auch qualitativ eine Aussage ändert, erfolgte in einem zweiten Schritt. Die Daten wurden in standardisierte Tabellen extrahiert.

2.3 Ergebnisse

Die Literaturrecherche ergab 1 einzuschließenden RCT mit dem Wingspan-Stentsystem, zu dem Daten berichtet wurden: die sog. SAMMPRIS-Studie. Zudem wurden 3 laufende RCT gefunden, die nicht eingeschlossen werden konnten, zu denen möglicherweise ab 2013 Daten veröffentlicht werden (1 mit dem PHAROS-Stentsystem, 1 weiterer mit dem Wingspan-System und 1 letzter, in dem verschiedene Stentsysteme zum Einsatz kommen).

Auf der Webseite der FDA wurden zusätzliche Analysen zu SAMMPRIS gefunden und für unsere Auswertung verwendet. Die Daten sind andernorts nicht publiziert.

Bei SAMMPRIS handelt es sich um eine offene Studie an Patienten mit symptomatischer (innerhalb der letzten 30 Tage) intrakranieller Stenose von 70%-99% (mit oder ohne TIA oder

Schlaganfall in der Anamnese), in der aggressives medikamentöses Management (AMM)ⁱ plus Perkutane Transluminale Angioplastie mit Stenting (PTAS) des Wingspan Stentsystems mit AMM alleine verglichen wurde.

Primärer Endpunkt war ein Kombinationsendpunkt aus Tod oder Schlaganfall innerhalb der ersten 30 Tage oder ischämischem Schlaganfall im Stromgebiet der betroffenen Arterie ab Tag 31 (bis 1 Jahr Nachbeobachtung), der als bedingt patientenrelevant eingestuft wurde.

Die Patienten waren im Mittel etwa 60 Jahre alt und zu etwa 60% männlich. Je etwa ein Viertel hatten eine koronare Herzkrankheit bzw. einen weiteren Schlaganfall in der Anamnese außer dem Indexereignis. Die Index-Stenosen lagen zu einem guten Drittel im posterioren (hinteren) Kreislauf und entsprechend zu knapp Zweidritteln im anterioren (vorderen) Kreislauf. Im Median wurde 7 Tage nach dem Indexereignis behandelt. Es wurden keine nennenswerten Imbalancen zwischen den Studienarmen beobachtet.

SAMMPRIS wurde nach Einschluss von 451 von 764 geplanten Patienten abgebrochen, aufgrund einer statistisch signifikant überhöhten Rate an periprozeduralen (innerhalb von 30 Tagen nach Stenteinlage) Komplikationen (Tod oder Schlaganfall; Teil des primären Endpunktes) im PTAS-Arm (Kaplan-Maier-Wahrscheinlichkeit von 14,7% vs. 5,8% im Kontrollarm). Für knapp die Hälfte der eingeschlossenen Patienten lagen zum Zeitpunkt der Publikation Daten für den 1-Jahres-Nachbeobachtungszeitpunkt vor.

Aufgrund der fehlenden Doppelverblindung wurde das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend und aufgrund des vorzeitigen Abbruchs zusätzlich für die meisten Morbiditätsendpunkte (auch den primären Studienendpunkt) als hoch eingestuft.

Es zeigte sich eine statistisch signifikante *Unterlegenheit* des PTAS-Arms gegenüber der Kontrolle hinsichtlich des Endpunktes jeglicher Schlaganfall und *mehr* Schäden in Form von schwerwiegenden Blutungen. Hinsichtlich des primären Studienendpunktes blieb die Unterlegenheit des PTAS-Arms gegenüber der Kontrolle, die nach 30 Tagen zum Studienabbruch führte, nach 1 Jahr erhalten (KM-Wahrscheinlichkeit 20,0% vs. 12,2%). Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.

In verschiedenen Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen wurde untersucht, ob prozedurale oder klinische Faktoren auffindig zu machen waren, die dieses unerwartete Ergebnis erklären könnten.

Eine wesentliche Frage war, ob die Erfahrung der Interventionisten im Rahmen der Mindestanforderungen an deren Qualifikation in SAMMPRIS (erfolgreich durchgeführte Stenting-Mindestmenge war Voraussetzung zur Studienteilnahme) die Ereignisrate im PTAS-Arm erklärte. Es zeigte sich, dass weder die Rekrutierungsrate während der Studie noch die Vorerfahrung der Interventionisten einen eindeutigen Einfluss auf das Ergebnis im PTAS-Arm hatten – auch dann nicht, wenn man die klinischen Faktoren in das statistische Modell mit einbezog.

Die Untersuchung des Einflusses möglicher klinischer Faktoren wurde seitens der Studiengruppe aus nicht nachvollziehbaren Gründen nicht als Interaktionsuntersuchung einer

ⁱ AMM: 325mg/d ASS, 75mg/d Clopidogrel für die ersten 90 Tage, bei Bedarf: Rosuvastatin zur Erreichung eines Ziel-LDL von <70mg/dl, Antihypertensiva zur Erreichung eines Zielblutdrucks von systolisch <140/90mmHg (<130/80mmHg bei Diabetikern), zusätzlich Hilfe bei Reduktion non-HDL, Rauchen, Übergewicht, Bewegungsmangel

möglichen Effektmodifikation durchgeführt, sondern lediglich als Regressionsmodell bezüglich der Ereignisrate im PTAS-Arm in Abhängigkeit von den verschiedenen klinischen Faktoren.

Für hämorrhagische Ereignisse war prädiktiv die Kombination aus Clopidogrel Aufsattdosis und überlanger Gerinnungszeit, und fehlende vorherige funktionale Einschränkung (mRS=0). Für ischämische Ereignisse waren dies das Nie-Rauchen, Stenose der A. basilaris (vs. alle anderen), Diabetes und höheres Alter.

Verschiedene Subgruppenauswertungen standen bzgl. des primären Studienendpunktes auf der FDA-Webseite zur Verfügung, die im Rahmen eines von der FDA einberufenen Expertentreffens am 23.03.2012 veröffentlicht wurden.

Es wurde untersucht, inwiefern der Charakter der ICAD einen Einfluss auf den Effekt des PTAS im Vergleich zur Kontrolle hatte. Es wurden aber auch hier keine formalen Interaktionstests durchgeführt.

Für keine der untersuchten Subgruppen (Therapierefraktäre [=Indexereignis unter antithrombotischer Behandlung], Therapierefraktäre mit Schlaganfall in der Anamnese und TIA oder Schlaganfall als Indexereignis, Therapierefraktäre mit Schlaganfall in der Anamnese und Schlaganfall als Indexereignis) zeigte sich eine numerische Umkehrung der Effektrichtung, oder gar ein statistisch signifikanter Vorteil des PTAS gegenüber dem AMM alleine. Im Gegenteil, bis auf die letzte Subgruppe blieb das PTAS trotz abnehmender Power statistisch signifikant schlechter als die AMM-Kontrolle.

Auch die Vermutung, dass das Risiko vor allem sehr früh nach dem Indexereignis durch das PTAS erhöht gewesen sein könnte, konnte nicht bestätigt werden. Auch nach Tag 7 nach Indexereignis blieb es numerisch schlechter als das AMM.

2.4 Diskussion

Die SAMMPRIS-Studie liefert aufgrund ihres hohen Verzerrungspotenzials keine Belege für die Unterlegenheit des PTAS gegenüber einem konservativeren Vorgehen mit dem AMM alleine. Basierend auf empirischen Untersuchungen zum quantitativen Einfluss der hier identifizierten, potenziell verzerrenden Aspekte kann aber gefolgert werden, dass eine Unterlegenheit für viele Endpunkte und Subgruppen auch bei Behebung der verzerrenden Aspekte wahrscheinlich und eine Umkehrung der Effektrichtung so gut wie ausgeschlossen ist.

Es zeigte sich weder für bestimmte Endpunkte noch in bestimmten Subgruppen auch nur ein Trend, der zugunsten des PTAS ausgefallen wäre – angesichts der Erwartungen ein enttäuschendes Ergebnis.

Der Einfluss der dualen Plättchenaggregationshemmung im Vergleich zu einer (zugelassenen) Monotherapie bleibt unklar. Einerseits waren die Ereignisraten auch für Blutungsereignisse im AMM-Arm niedrig. Andererseits ist die Interaktion zwischen intrakraniellen Stenten und dualer Hemmung schlecht untersucht, sodass eine starke negative Interaktion zwischen der dualen Hemmung und dem PTAS nicht ausgeschlossen werden kann. Da im PTAS-Arm trotz dualer Hemmung immer noch mehr ischämische als hämorrhagische Komplikationen auftraten und beide häufiger als im AMM-Arm, scheint es aber unwahrscheinlich, dass unter Monotherapie das PTAS weniger schlecht oder besser als das AMM abgeschnitten hätte.

Indizien deuten darauf hin, dass die niedriger als erwartet ausfallende Endpunktrate im Kontrollarm eher auf das schnelle und nachhaltige Risikofaktormanagement zurückzuführen ist

als auf die duale Plättchenhemmung, für die es gegenüber der Monotherapie bei Patienten mit Schlaganfällen oder TIA innerhalb der letzten 3 Monate, die nicht notwendigerweise auf intrakranielle, arterielle Stenosen zurückzuführen gewesen sein mussten, keine Vorteile zu geben scheint.

Die Frage der Qualifikation der Interventionisten ist nicht abschließend geklärt. Zwar zeigte sich kein Einfluss verschiedener Marker für diese Qualifikation auf die Ereignisrate (auch nicht bei Berücksichtigung möglicher klinischer Faktoren). Allerdings kann die gewählte Untersuchungsmethode (Dichotomisierung der „Qualifikation“ anhand des Medians des gewählten Markers statt Verwendung des stetigen Maßes oder wenigstens verschiedener Schwellenwerte der Dichotomisierung) nicht endgültig Auskunft erteilen. Des Weiteren steht die These im Raum, dass alle Interventionisten unterhalb einer Relevanzschwelle qualifiziert waren und daher kein Einfluss des Maßes an Qualifikation auf die Ereignisrate festzustellen war. Insgesamt erscheint letzterer Punkt aber eher als unwahrscheinliche Erklärung für das schlechte Abschneiden des PTAS-Arms, weil viele (nicht quantitativ angebbare) Interventionisten schon in Vorgängerstudien mitgewirkt hatten und dort geringere Ereignisraten zu verzeichnen waren. Bezüglich ersteren Punktes bleibt festzuhalten, dass die „Qualifizierteren“ eher *mehr* Ereignisse produzierten als die weniger „Qualifizierten“, sodass unwahrscheinlich erscheint, dass bei anderer Auswertungsmethode ein weniger negativer oder gar positiver Effekt des PTAS gegenüber dem AMM alleine in einer bestimmten Gruppe von Interventionisten zu erwarten wäre.

Hinsichtlich der optimalen periprozeduralen Heparinisierung im PTAS-Arm bestehen für das intrakranielle Stenten insgesamt noch gewisse Wissenslücken, die auch durch weitere Auswertungen der SAMMPRIS-Studie nicht gefüllt werden. In den verfügbaren Analysen zeigte sich kein Einfluss der Heparinisierung (anhand der ACT) allein (z.T. in Übereinstimmung mit anderen Studien zum intrakraniellen Stenten); lediglich für die Kombination aus der 600mg-Loadingdose Clopidogrel und verlängerter ACT zeigte sich ein Effekt auf die intrakraniellen Blutungen. Es erscheint daher unwahrscheinlich, dass eine andere Wahl der Heparindosis mit anderen Ziel-ACT-Zeiten eine wesentliche Änderung der Ereignisraten bewirkt hätte.

Bezüglich aller anderen, möglichen klinischen Effektmodifikatoren wurde aus nicht erkennbaren Gründen keine adäquate Analyse publiziert. Das verwendete Regressionsmodell lediglich für die Patienten des PTAS-Arms ist nicht geeignet, potenzielle Subgruppen zu identifizieren, die im Verhältnis zum AMM vom PTAS profitieren könnten. Daher bleibt es zukünftigen Analysen vorbehalten, eventuelle Subgruppen zu identifizieren, die vom PTAS gegenüber dem AMM profitieren könnten. Diskutiert werden z.B. bestimmte Läsionscharakteristika oder Kollateralisierungsgrade.

Angesichts des durchgängigen Fehlens auch nur einer numerischen Umkehrung der Effektrichtung in den bereits analysierten Subgruppen – zumeist bleibt eine statistisch signifikante *Unterlegenheit* des PTAS gegenüber dem AMM bestehen –, erscheint es unwahrscheinlich, dass eine Subgruppe identifiziert werden könnte, in der sich ein Vorteil des PTAS gegenüber dem AMM zeigen würde. Wenn überhaupt wäre eine solche sehr klein. Beim gegenwärtigen Erkenntnisstand erscheint es wahrscheinlich, dass das inhärente Risiko des PTAS mit dem Wingspan-Stentsystem mögliche Vorteile allgemein überwiegt und nachteilig gegenüber dem konservativeren Vorgehen mit dem AMM ist.

2.5 Schlussfolgerungen

Das hohe Verzerrungspotenzial lässt keinen Schluss auf die definitive Unterlegenheit des PTAS gegenüber dem AMM alleine zu; basierend auf empirischen Untersuchungen zum quantitativen Einfluss der hier identifizierten, potenziell verzerrenden Aspekte kann lediglich gefolgert werden, dass eine Unterlegenheit für viele Endpunkte und Subgruppen auch bei Behebung der verzerrenden Aspekte wahrscheinlich und eine Umkehrung der Effektrichtung so gut wie ausgeschlossen ist.

Auf dem heutigen Erkenntnisstand sollte daher vom intrakraniellen Stenten mit dem Wingspan-Stentsystem bei erwachsenen Patienten mit symptomatischen Stenosen abgesehen werden.

3 Verzeichnisse

3.1 Inhaltsverzeichnis

1	Autoren	3
2	Zusammenfassung	4
2.1	Fragestellung	4
2.2	Methode.....	4
2.3	Ergebnisse.....	4
2.4	Diskussion	6
2.5	Schlussfolgerungen	8
3	Verzeichnisse	9
3.1	Inhaltsverzeichnis	9
3.2	Abkürzungen und Bezeichnungen	11
3.3	Tabellenverzeichnis	12
3.4	Abbildungsverzeichnis	12
4	Einleitung (Fragestellung / Auftrag).....	13
4.1	Fragestellung	13
4.2	Verlauf des Projektes.....	13
5	Beschreibung des medizinischen Hintergrundes	15
6	Beschreibung des zu begutachtenden Verfahrens	16
6.1	Regulatorische Situation Wingspan Stent	16
7	Beschreibung des Vorgehens	19
7.1	Methoden zu Teilfrage 1 (systematisches Review zum intrakraniellen Stenten)...	19
7.1.1	Ein- und Ausschlusskriterien	20
7.1.2	Informationsbeschaffung	20
7.1.3	Informationsbewertung.....	21
7.1.4	Informationsanalyse und –synthese	22
7.2	Methoden zu Teilfrage 2 (Darstellung des Diskussionsstandes)	24
8	Ergebnisse zu Teilfrage 1	25
8.1	Ergebnis der Recherche	25
8.1.1	Literaturdatenbanken	25
8.1.2	Studienregister.....	26

8.1.3	Behördenseiten	26
8.2	Darstellung und Begründung ausgeschlossener Studien.....	27
8.2.1	Literatur-Recherche	27
8.2.2	Studienregister-Recherche	27
8.3	Studiendaten	29
8.3.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	29
8.3.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.....	34
8.3.3	Ergebnisse zu den Endpunkten	35
9	Diskussion zu Teilfrage 1.....	43
9.1	Allgemeine Diskussion der Ergebnisse in der Studienpopulation.....	43
9.1.1	Verzerrungspotenzial.....	43
9.1.2	Ergebnisdaten	44
9.2	Die medikamentöse Therapie.....	47
9.3	Subgruppen.....	49
9.3.1	Population gemäß deutscher Gebrauchsanweisung.....	49
9.3.2	Effekte in anderen Subgruppen?	50
10	Ergebnisse zu Teilfrage 2	51
10.1	Berücksichtigte Dokumente	51
10.2	Auswertung der berücksichtigten Dokumente.....	51
10.2.1	Literatur	51
10.2.2	Stellungnahme der DGNR	57
10.2.3	Gemeinsame Presseinformation von DGNR, DGN, DSG	59
10.2.4	Stellungnahme der Hong Kong Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology	59
11	Diskussion zu Teilfrage 2.....	60
12	Fazit und zusammenfassende sozialmedizinische Empfehlung	61
13	Review	63
14	Literaturverzeichnis.....	64
15	Anhang 1	71
16	Anhang 2	75

3.2 Abkürzungen und Bezeichnungen

ACT	Activated Clotting Time
AMM	Aggressives medikamentöses Management
Anam	Anamnese
ASS	Acetyl-Salicyl-Säure,
BI	Barthel-Index
CTA	Computer-Tomographie-Angiogramm
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DGNR	Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie
DSG	Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft
EP	Endpunkt
FDA	Food and Drug Administration
HDE	Humanitarian Device Exemption
HDL	High-Density-Lipoprotein
HR	Hazard Ratio
ICA	Intracranial Carotid Artery
ICAD	symptomatische intrakranielle arteriosklerotische Erkrankung
(s)ICH	(symptomatische) Intrakranielle Blutung
IDE	Investigational Device Exemption
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
LDL	Low-Density-Lipoprotein
MCA	Medial Cerebral Artery
MoCA	Montreal Cognitive Assessment;
MRA	Magnetresonanz-Angiogramm
mRS	modified Rankin Scale
OR	Odds Ratio
PTAS	Perkutane Transluminale Angioplastie mit Stenting
RCT	randomisierte kontrollierte Studien
SA	Schlaganfall
SAH	Subarachnoidalblutung
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
TCD	Transkranieller Dopplerultraschall
TIA	Transitorische ischämische Attacke (Transient Ischemic Attack)
TR	Therapierefraktär
UE	unerwünschte Ereignisse

3.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einschlusskriterien.....	20
Tabelle 2: Ausschlusskriterien.....	20
Tabelle 3: Studiencharakteristika	30
Tabelle 4: Haupt-Ein- und -Ausschlusskriterien der Studie.....	31
Tabelle 5: Endpunktmatrix	32
Tabelle 6: Verzerrungspotenzial auf Studienebene	34
Tabelle 7: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene (alle Endpunkte zusammenfassend).....	35
Tabelle 8: Ergebnisse zu den Endpunkten, Gesamtstudiendauer	36
Tabelle 9: Ergebnisse verschiedener Subgruppen, Schätzer für die 30-Tage-Komponente des primären EP, p-Werte für den primären EP und die Gesamtstudiendauer	40
Tabelle 10: Ergebnisse verschiedener Subgruppen differenziert nach Zeit nach Indexereignis, Schätzer für die 30-Tage-Komponente des primären EP, p-Werte für den primären EP und die Gesamtstudiendauer.....	41

3.4 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flowchart zur Literaturrecherche, Datum der Recherche in der jeweiligen Datenbank in Klammern.....	25
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Wahrscheinlichkeit für ein primäres Ereignis bis Tag 30 in Abhängigkeit von der Behandlung und der Zeit nach dem Indexereignis für verschiedene Subgruppen	42

4 Einleitung (Fragestellung / Auftrag)

Am 22.03.2012 beauftragte der GKV-Spitzenverband den MDS mit der Erarbeitung eines G3-Gutachtens zu Stents bei intrakraniellen arteriellen Stenosen.

Aus unkontrollierten prospektiven oder retrospektiven Studien hat sich eine vorsichtig optimistische Haltung gegenüber dem intrakraniellen Stenting bei Patienten mit einem hohen Risiko für das Wiederauftreten eines Schlaganfalls aufgrund einer arteriellen Stenose entwickelt¹⁻⁶ und in Deutschland zur Anwendung auch außerhalb von Studien geführt⁷. Durch die unerwartet negativen Ergebnisse der SAMMPRIS-Studie⁸ ist diese Praxis und Haltung wieder infrage gestellt und hat etliche Diskussionen – auch in Form von Stellungnahmen von Fachgesellschaften^{9,10} – und regulatorische Aktivitäten in Deutschland¹¹ ebenso wie in den USA¹²⁻¹⁴ zur Folge gehabt.

4.1 Fragestellung

Die im Auftrag formulierte Fragestellung umfasst 3 Teilfragen, von denen die ersten beiden im vorliegenden Gutachten beantwortet werden, die 3. später nachgereicht wird.

1. Systematisches Review zum Nutzen- und Schadenpotenzial von Stents bei Patienten mit intrakraniellen arteriellen Stenosen und vorangegangenen nicht-schwerwiegenden Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA)ⁱⁱ gemäß der in Deutschland geltenden Gebrauchsinformation, basierend auf randomisierten kontrollierten Studien mit patientenrelevanten Endpunkten (u.a. Schlaganfälle, Tod).
2. Darstellung und Bewertung des Diskussionsstandes zu solchen Stents in der deutschen und internationalen Fachöffentlichkeit
3. Kurze Darstellung der Weiterentwicklung dieser mechanischen Intervention z.B. durch Drug-Eluting Balloons, Drug-Eluting Stents u.dgl. basierend auf einer systematischen Literaturrecherche

4.2 Verlauf des Projektes

Der Beginn der Bearbeitung des Auftrages wurde einvernehmlich bis zum 15.08.2012 zurückgestellt, weil aufgrund einer Autorenanfrage im April zur jüngst veröffentlichten SAMMPRIS-Studie⁸, die aufgrund ihrer methodischen Hochwertigkeit absehbar einen wichtigen Beitrag zum Thema leisten würde, 2 weitere Publikationen innerhalb der folgenden Monate u.a. mit Subgruppenanalysen angekündigt wurden und mittlerweile verfügbar sind^{17,18}.

Am 08.08.2012 hat die FDA eine aktualisierte Safety Communication¹³ publiziert, die die Schlussfolgerungen der eigenen Analysen (u.a. inkl. SAMMPRIS-Studie und Subgruppen derselben), die nach einem Meeting mit einer eigens einberufenen Experten-Runde am 23.03.2012 repräsentieren¹².

Am 10.02.2013 wurde eine nicht-systematische Aktualisierungsrecherche zu den als relevant angesehenen, laufenden RCT durchgeführt. Es wurden 4 relevante Dokumente identifiziert, die in die Auswertung mit eingeschlossen wurden. Des Weiteren wurden Unstimmigkeiten in der

ⁱⁱ Gemäß den Leitlinien der DGN¹⁵ wird heutzutage nicht mehr zwischen TIA und Schlaganfall unterschieden, weil ihnen derselbe pathophysiologische Prozess zugrunde liegt; in der Literatur – auch in der Leitlinie zur Sekundärprophylaxe der DGN¹⁶ – wird aber fast durchgängig noch danach unterschieden, weshalb dies hier noch nachvollzogen wird.

Bewertung des Verzerrungspotenzials beseitigt und die Begründung der Schlussfolgerungen geschärft. Es wurden folgende Abschnitte ergänzt bzw. verändert:

7.1.2.1, 8.1.1, 8.2.1, 8.2.2, 8.3.2, 8.3.3.1, 9.1.1, 10.1, 10.2.1.1, 10.2.1.8, 10.2.4 (neu), 11 und 12 (und entsprechend die Zusammenfassung).

Es wurden einige redaktionelle Änderungen vorgenommen.

Gegenüber der Version 1.0. wurde die Argumentation zum Verzerrungspotenzial geschärft. An den Empfehlungen wurde im Grundsatz nichts geändert.

Einvernehmlich mit dem Auftraggeber wurde die Bearbeitung der Teilfrage 3 bis auf Weiteres zurückgestellt.

5 Beschreibung des medizinischen Hintergrundes

Stenosen der hirnversorgenden Gefäße führen in Abhängigkeit des Stenosegrades und der Kollateralversorgung über den Circulus willisi (Kollateralen im Schädel an der Hirnbasis mit allen versorgenden Arterien) zu Ischämien im Gehirn, die zu neurologischen Symptomen führen können, aber fast immer morphologische Hirnschäden hinterlassen.

Vorrangiges Therapieziel ist die Wiederherstellung und Aufrechterhaltung eines ausreichenden Blutflusses zur Versorgung des Gehirns.

In der akuten Situation wird zumindest bis 4,5h nach Symptombeginn und nach Ausschluss von Kontraindikationen die Thrombolyse empfohlen^{15;19}. Zunehmend werden bei Nachweis eines Gefäßverschlusses auch Thrombektomien durchgeführt, auch jenseits der 4,5h^{20;21}.

In der nicht-akuten Situation sind im Falle von (angiographisch) nachgewiesenen Stenosen der hirnversorgenden Gefäße ohne Verschluss und vorübergehender/rekurrierender oder milder Symptomatik eines persistierenden Schlaganfalls Maßnahmen der Sekundärprävention indiziert (Einleitung nach ^{15;16;22;23}).

Die Wahrscheinlichkeit für einen weiteren Schlaganfall bei Patienten mit nachgewiesenen Stenosen, die eine klinische Symptomatik hatten, beträgt bis zu 15%/Jahr^{24;25} trotz Behandlung mit Warfarin (Vitamin K-Antagonist aus der Gruppe der Cumarine) oder ASS, wobei das Risiko insbesondere in den ersten Wochen besonders erhöht ist. Auch in der randomisierten Vergleichsstudie WASID von 2005²⁶, die den retrospektiven, nicht-randomisierten Vergleichen folgte, war die jährliche Schlaganfallrate mit 14% bis 15% sehr hoch, besonders erhöht in Patienten mit 70%- bis 99%-igen Stenosen im Vergleich zu denen mit 50%- bis 69%-igen²⁷ – eine Bestätigung aus früheren Untersuchungen²⁴ (Stenosegradbestimmung nach WASID-Kriterien²⁸). Durch diesen ersten randomisierten Vergleich zeigte sich, dass die Schlaganfallraten nahezu identisch, das Risiko für Tod oder eine größere Blutung unter Warfarin gegenüber ASS aber so erhöht war, dass die Studie abgebrochen werden musste²⁶. Die empfohlene Therapie ist die Behandlung mit einem Blutplättchenaggregationshemmer^{22;23;29} (nach deutschen Leitlinien 100-300mg/d ASS^{15;16}).

Aufgrund dieses hohen Risikos für weitere zerebrovaskuläre Ereignisse in dieser Hoch-Risikogruppe von Patienten mit nachgewiesener Stenose – besonders bei denen mit ausgeprägteren Stenosen – bei Abwesenheit weiterer medikamentöser Behandlungsmöglichkeiten sind intravaskuläre Interventionen – Ballon-Angioplastie mit oder ohne Stenteinlage zusätzlich zu einer optimalen medikamentösen Therapie – eingesetzt worden. In einem Cochrane-Review von 2006³⁰ zu diesen Verfahren konnte allerdings keine randomisierte oder quasi-randomisierte Studie gefunden werden. Ein Nutznachweis für das intrakranielle Stenten liegt daher nicht vor.

Für Aufsehen sorgte dann im November 2011 die Veröffentlichung der aufgrund von einer erhöhten Rate an Todesfällen oder Schlaganfällen im Stent-Arm abgebrochene SAMMPRIS-Studie⁸, in der zum ersten Mal in einem randomisierten Design das Stenting mit dem Wingspan-Stent plus medikamentöser Therapie mit der medikamentösen Therapie alleine in Patienten mit 70%- bis 99%-iger arterieller Stenose verglichen wurde, sodass die vorsichtig positiven Schlussfolgerungen aus den unkontrollierten Studien¹⁻³ auch des Wingspan-Stents⁴⁻⁶ wieder infrage standen. Auch ein jüngst publizierter chinesischer systematischer Review³¹, der den Zeitraum bis März 2011 abdeckte, hat auf RCT-Niveau nur die SAMMPRIS-Studie identifiziert.

6 Beschreibung des zu begutachtenden Verfahrens

In einer Vorabrecherche wurde nach den in Deutschland verfügbaren Stents im Indikationsgebiet per Herstelleranfrage gesucht. Drei Produkte konnten identifiziert werden: der Wingspan-Stent (selbst-expandierend), der PHAROS-Stent und der CHANNEL-Stent (beide ballonexpandierbar). Im Prinzip handelt es sich bei allen 3 Stensystemen um eine Kombination aus Prädilaton des Gefäßes mit einem Ballon und anschließender Stenteinlage. Beim PHAROS- und CHANNEL-System wird auch der Stent anschließend per Ballon expandiert, während das Wingspan-Stentsystem selbstexpandierend ist.

Da in dieses Gutachten nur eine Studie zum Wingspan-Stentsystem eingeht, wird auch nur dieses Verfahren im Folgenden kurz beschrieben. Für Details wird auf die ausführliche Beschreibung im Prüfplan der SAMMPRIS-Studie verwiesen⁸.

Zunächst wurde ein Führungsdraht über einen konventionellen Mikrokatheter eingeführt; dieser Führungsdraht wurde im Anschluss durch einen dünneren Führungsdraht ersetzt, über den dann nach Entfernen des ersten Mikrokatheters zunächst der Gateway-PTA-Ballonkatheter eingeführt und die Läsion prädilatiert wurde. Anschließend wurde das Wingspan-Stentsystem passender Größe (Durchmesser 2,5mm bis 4,5mm in 0,5mm-Schritten, Längen: 9mm, 15mm, 20mm) eingeführt und über der Läsion so abgesetzt, dass der Stent an beiden Enden der Läsion diese um mindestens 3mm überragte. Eine Postdilatation war möglich unter Verwendung eines neuen Ballons, falls die Stenose nach Stenteinlage immer noch $\geq 50\%$ betrug (SAMMPRIS-Prüfplan⁸).

6.1 Regulatorische Situation Wingspan Stent

In den USA wurde eine Zulassung per Humanitarian Device Exemption (HDE; eine Art Orphan-Zulassung für Medizinprodukte) auf Basis einer einarmigen Studie⁴ mit 45 Patienten ausgesprochen (im Folgenden HDE-Studie genannt). In Deutschland kam das System offenbar 2008 auf den Markt³². Die deutsche Gebrauchsinformation hatte folgenden Wortlaut:

„Das Wingspan Stentsystem mit Gateway PTA-Ballonkatheter wird bei Patienten mit TIA oder mit einem Schlaganfall, der auf eine intrakranielle atherosklerotische Gefäßstenose zurückzuführen ist, indiziert.“³³

Basierend auf den negativen Ergebnissen für den Wingspan-Stent im Vergleich zu einer medikamentösen Therapie in der SAMMPRIS-Studie hat der Hersteller nach Aufforderung durch das BfArM eine Maßnahme eingeleitet, die mit Datum 10.02.2012 in einer Änderung der Gebrauchsinformation bestand (veröffentlicht am 22.02.2012)¹¹, in der die Kriterien für die indizierte Patientenpopulation klargestellt wurden. Im Wesentlichen wurde eine Angabe ergänzt, wie folgendem Wortlaut der Veröffentlichung entnommen werden kann¹¹:

„Obwohl es dem Behandlungsstandard entspricht, Patienten mit intrakraniellen arteriosklerotischen Erkrankungen zunächst mit medikamentöser Therapie zu behandeln, hatten wir in der Gebrauchsanweisung für das Wingspan® Stentsystem und den Gateway® PTA Ballonkatheter nicht angegeben, dass die Patienten vor der Verwendung des Wingspan® Stents therapierefraktär hinsichtlich medikamentöser Therapie sein sollten. Wir haben den Abschnitt „Verwendungszweck/Indikationen“ für den Wingspan® Stent wie folgt überarbeitet:

Verwendungszweck/Indikationen

Das Wingspan® Stentsystem und der Gateway® PTA Ballonkatheter sind indiziert zur Verbesserung des Lumendurchmessers von Hirnarterien bei Patienten mit intrakraniellen arteriosklerotischen Erkrankungen, die hinsichtlich medikamentöser Therapie therapierefraktär sind, im Fall von intrakraniellen Gefäßen mit einer Stenose von $\geq 50\%$, welche für das System zugänglich sind.“

Diese Klarstellung führt die Gebrauchsinformation in diesem Punkt auf den Stand der US-amerikanischen HDE-Zulassung aus dem Jahre 2005 zurück. In der Summary of Safety and Probable Benefit heißt es dort zum Anwendungsgebiet³⁴:

„The Wingspan Stent System with Gateway PTA Balloon Catheter is indicated for use in improving cerebral artery lumen diameter in patients with intracranial atherosclerotic disease, refractory to medical therapy, in intracranial vessels with $\geq 50\%$ stenosis that are accessible to the system.“

Die in Umlauf gebrachte, aktualisierte Gebrauchsanleitung lautet in Abweichung von der auf der BfArM-Seite veröffentlichten Version¹¹ anders:

„Das Wingspan Stentsystem mit Gateway PTA-Ballonkatheter dient zur Verbesserung des Durchmessers des Lumens von Zerebralarterien bei Patienten mit intrakraniellen arteriosklerotischen Krankheiten, die nicht auf medizinische Therapien ansprechen, bei intrakraniellen Gefäßen mit einer Stenose von $\geq 50\%$, die mit dem System zugänglich sind.“ (Hervorhebung durch den Autor).³⁵

Es ist unklar, auf welcher Basis der Hersteller seine Risikoabschätzung für Deutschland in Abweichung von der US-Zulassung vorgenommen hatte und entsprechend von der Markteinführung 2008³² bis zum 22.02.2012 eine Indikation für eine größere Population zertifiziert bekam, die hinsichtlich der medikamentösen Refraktarität erst durch SAMMPRIS erreicht werden sollte, in der Therapierefraktarität kein Einschlusskriterium war. Ebenfalls unklar ist, weshalb die beiden Texte zur Indikation in den beiden Dokumenten (Ankündigung auf bfarm.de¹¹ vs. verwendeter Gebrauchsinformation³⁵) voneinander abweichen.

Die HDE-Studie rekrutierte ausschließlich Patienten mit rekurrentem Ereignis, die refraktär gegenüber einer medikamentösen Therapie waren^{4;34}. Das Index-Ereignis musste mindestens 7 Tage zurückliegen und war ein Schlaganfall in 93,3% der Fälle⁴. Das Anwendungsgebiet wich also in den USA schon seit Zulassung von der der Zulassung zugrunde liegenden Studienpopulation ab. Es ist nicht ersichtlich, wie „therapierefraktär“ definiert ist. Es kann das Wiederauftreten einer TIA/eines Schlaganfalles unter einer gegen eine Thrombose gerichteten Therapie sein, könnte aber auch anders bestimmt werden (z.B. wenn antithrombotisch behandelt aufgrund anderer als zerebrovaskulärer Risiken). Auch die mindestens 7 Tage Abstand zwischen Index-Ereignis und Stent-Einlage entfielen.

Da SAMMPRIS, u.a. wesentlich basierend auf Subgruppenauswertungen der WASID-Studie²⁶, initiiert wurde und entsprechende Ein-/Ausschlusskriterien hatte, um die Patientenpopulation zu erweitern auf Patienten, die nicht notwendigerweise refraktär gegenüber einer medikamentösen Therapie sein mussten (also definitiv auch nach einem *Erstereignis*, das auf eine arterielle Stenose zurückzuführen war, eingeschlossen werden konnten ohne Zeitbeschränkung nach unten, siehe Fiorella et al.³⁶), hatte der Studien-Sponsor (NINDS) eine entsprechende „Investigational Device Exemption“ (IDE) bei der FDA beantragt¹².

In einer aktualisierten Safety Communication (Sicherheitsbericht) der FDA vom 08.08.2012¹³ wird die Population, die für eine Behandlung mit dem Wingspan-Stent infrage kommt, in den USA stark eingeschränkt. Verfügbar bleiben soll der Wingspan-Stent im Prinzip sozusagen für Hoch-Hochrisiko-Patientenⁱⁱⁱ, für die keine andere Behandlungsoption mehr zur Verfügung steht, und lautet¹³:

„Wingspan is now approved only for patients who are between 22 and 80 years old AND who meet ALL of the following criteria:

- who have had two or more strokes despite aggressive medical management;*
- whose most recent stroke occurred more than seven days prior to planned treatment with Wingspan;*
- who have 70-99 percent stenosis due to atherosclerosis of the intracranial artery related to the recurrent strokes; and*
- who have made good recovery from previous stroke and have a modified Rankin score of 3 or less prior to Wingspan treatment. The Rankin scale is used to measure the degree of disability in stroke patients. Lower scores indicate less disability.*

The Wingspan Stent System should not be used for:

- the treatment of stroke with an onset of symptoms within seven days or less of treatment; or*
- for the treatment of transient ischemic attacks (TIAs).“*

Die Rekurrenz der Schlaganfälle also ist als Kriterium nun schließlich eingeführt worden; gleichzeitig wird „therapierefraktär“ expliziter formuliert und verschärft. Gleichzeitig wird die Schwelle für den Stenosegrad von 50% auf 70% nach oben gesetzt, und die Behandlung innerhalb 7 Tage nach Index-Ereignis ausgeschlossen.

Die Einschränkung basiert auf Einbeziehung aller vorliegenden Daten, die seit der Zulassung 2005 verfügbar wurden, inklusive der Gesamtpopulation und explorativer Subgruppen der SAMMPRIS-Studie¹² und der Einberufung einer Expertenrunde am 23.03.2012, während dessen diese Daten diskutiert wurden¹⁴.

In keiner einzigen der untersuchten Subgruppen konnte auch nur ein Trend mit numerischen Vorteilen für den Stent im Vergleich zur aggressiven medikamentösen Therapie alleine festgestellt werden. Die Experten sind zu dem Schluss gekommen, dass weder die ursprüngliche Indikation durch die vorliegenden Daten aus SAMMPRIS gestützt wird, noch dass es unter den untersuchten Subgruppen eine gebe, für die eine mögliche positive Nutzen-Risiko-Bilanz vorliege¹⁴. Nicht ausgeschlossen sei, dass es Subgruppen gibt, für die eine positive Nutzen-Risiko-Bilanz vorliegen könnte.

Es ist z.Zt. nicht absehbar, ob in Deutschland weitere Konsequenzen gezogen werden. Wir haben am 06.09.2012 beim BfArM eine Anfrage gestellt, „ob das BfArM die Risikolage nach seiner Maßnahme am 22.02.2012 als unverändert ansieht.“ Das BfArM hat am 28.09.2012 geantwortet, dass es den Vertreiber schon aufgefordert habe „mitzuteilen, ob eine erneute Änderung der Indikationshinweise geplant“ sei. Eine Stellungnahme stehe nach Angaben des BfArM zurzeit noch aus.

ⁱⁱⁱ Schon die in SAMMPRIS definierte Population war die „Hochrisiko“-Population aus der WASID-Studie.

7 Beschreibung des Vorgehens

7.1 Methoden zu Teilfrage 1 (systematisches Review zum intrakraniellen Stenten)

Die Zielpopulation bestand in Patienten mit einer symptomatischen intrakraniellen arteriosklerotischen Erkrankung (ICAD). Das qualifizierende Ereignis (im folgenden „Indexereignis“) konnte sowohl ein leichter Schlaganfall als auch eine transitorische ischämische Attacke (TIA, s. Fußnote ii) sein. Zum Zeitpunkt des Indexereignisses konnten die Patienten antithrombotisch behandelt worden sein oder nicht.

Als Intervention wurden alle in Deutschland für die Zielpopulation gemäß Gebrauchsinformation geeigneten Stents bzw. Stentsysteme eingeschlossen; als Kontrollintervention konnten medikamentöse oder andere nicht-medikamentöse Interventionen verwendet worden sein ebenso wie Placebo oder keine Intervention.

Als patientenrelevante Endpunkte wurden die Gesamtmortalität, die zerebrovaskuläre Mortalität, die zerebrovaskuläre Morbidität, die operationalisiert wurde als die Rate an Schlaganfällen und die Rate an Schlaganfällen mit einer Behinderung als Konsequenz, das funktionale und kognitive Outcome, Herzinfarkte, die Lebensqualität und der Komplex aus unerwünschten Ereignissen [UE] (Gesamtrate UE, schwerwiegende UE [SUE] und Studienabbrüche wegen UE) angesehen.

Um eine hinreichend sichere Aussage zu ermöglichen, wurden nur randomisierte kontrollierte Studien (RCT) eingeschlossen, die mindestens 30 Tage andauerten.

Um eine hinreichend sensitive aber auch möglichst spezifische Recherche zu ermöglichen, wurde in einer Vorabrecherche nach den Bezeichnungen der in Deutschland verfügbaren Stents im Indikationsgebiet per Herstelleranfrage gesucht. Die Namen der Produkte wurden bei der eigentlichen Recherche als Suchbegriffe verwendet. Identifiziert wurden der Wingspan-Stent (selbst-expandierend), der PHAROS-Stent und der CHANNEL-Stent (beide ballonexpandierbar).

7.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Tabelle 1: Einschlusskriterien

1.	Patienten	Erwachsene Patienten mit symptomatischen, intrakraniellen, arteriosklerotischen Stenosen (nicht-schwerwiegend ^a Schlaganfall (SA) oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) [=symptomatic intracranial atherosclerotic disease (ICAD)]), mit oder ohne SA oder TIA in der Anamnese
2.	Intervention	Intrakranieller arterieller Stent sofern in Deutschland gemäß Gebrauchsinformation für die Behandlung der Zielpopulation vorgesehen
3.	Kontroll-intervention	Andere Stents, andere nicht-medikamentöse Interventionen, rein medikamentöse Interventionen oder keine Intervention bzw. Placebo
4.	Outcomes	Studien mit mindestens 1 patientenrelevanten Endpunkt aus: Gesamtmortalität, zerebrovaskulärer Mortalität, zerebrovaskulärer Morbidität (Schlaganfälle), funktioneller oder kognitiver Beeinträchtigung, Lebensqualität, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, unerwünschten Ereignissen, Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
5.	Beobach-tungsdauer	≥ 30 Tage
6.	Studien-design	Randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 2: Ausschlusskriterien

1.	Dokument	Keine Vollpublikation der Studie verfügbar ^b
2.	Sprache	Titel/Abstract nicht in Englisch, Französisch oder Deutsch
3.	Sprache	Wenn Dokument nicht auf Titel/Abstract-Ebene zu beurteilen, Volltext der Publikation nicht in Englisch, Französisch oder Deutsch

a: Als nicht-schwerwiegend wird allgemein ein Schlaganfall angesehen, der keine nennenswerte Behinderung hinterlässt.

b: Als Vollpublikation gelten auch öffentlich verfügbare Dokumente oder Studienberichte, die eine Auswertung und Bewertung der Studie ermöglichen wie z.B wenn gemäß CONSORT³⁷ berichtet wird.

7.1.2 Informationsbeschaffung

Es wurden Literaturdatenbanken, Behördenwebseiten und Studienregister durchsucht. Bei den Studienregistereinträgen wurde sowohl nach laufenden Studien als auch nach abgeschlossenen Studien und deren Ergebnissen gesucht.

Neben der Primärliteratur wurde nach systematischen Reviews und HTA-Berichten zum Thema gesucht. Beide Dokumenttypen wurden aber nicht als Evidenz herangezogen sondern lediglich zum Auffinden weiterer Primärstudien genutzt.

7.1.2.1 Literaturdatenbanken

Nach Primärstudien wurden die Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Controlled Trial Database durchsucht (Suchstrategie in Anhang 2).

Die Suche nach relevanten Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTA-Berichte) erfolgte in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur mittels geeigneter Formulierung der Suchstrategie (siehe Anhang 2). Zusätzlich wurde eine Suche in den spezialisierten Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), DARE, EED und HTA vorgenommen. Es wurde unabhängig von 2 Personen (Dirk Eyding und Stephan Rieks) gescreent. Dissente Bewertungen wurden gemeinsam konsentiert.

Nach Entfernung von Duplikaten wurden die Treffer in einem 2-stufigen Verfahren gescreent. Zunächst wurden auf Titel/Abstract-Ebene nur die Treffer eingeschlossen, die die folgenden minimalen Einschlusskriterien erfüllten:

- Erwachsene Patienten mit TIA/Schlaganfall aufgrund von arteriellen intrakraniellen Stenosen
- Intrakranieller arterieller Stent
- Bei Reviews: Systematisches Review

Im Zweifelsfall wurde eingeschlossen. Die Ausschlussgründe der nicht eingeschlossenen Publikationen wurden nicht dokumentiert.

Im zweiten Schritt wurde anhand der o.g. Ein- und Ausschlusskriterien ggf. anhand des Volltextes gescreent und die Treffer eingeschlossen oder mit dokumentiertem Grund ausgeschlossen. Die Ausschlussgründe wurden nicht hierarchisiert; sobald ein Ausschlussgrund identifiziert war, wurde der Treffer ausgeschlossen und mit diesem Ausschlussgrund dokumentiert.

Im Falle von Unklarheiten bzw. Unvollständigkeiten wurden Autorenanfragen zur Klärung der entsprechenden Fragen gestellt.

In einer nicht-systematischen Nachrecherche zu den in der Primärrecherche identifizierten, laufenden RCT (SAMMPRIS, VISSIT, ESASIS) wurde nach aktuellen Publikationen zu diesen Studien mit den Schlagwörtern des Studienakronyms und der in den Studienregistern gefundenen IDs in MEDLINE gesucht.

7.1.2.2 Studienregister

Es wurden die folgenden Register durchsucht: clinicaltrials.gov und das Meta-Register ICTRP der WHO.

7.1.2.3 Behördeninformationen

Als Aufsichtsbehörde für Deutschland wurden die Seiten des BfArM durchsucht. Zusätzlich wurden auch die Seiten der FDA durchsucht.

7.1.3 Informationsbewertung

7.1.3.1 Datenextraktion

Die wesentlichen Studiencharakteristika wurden in Standardtabellen extrahiert. Die Endpunkte der Studie wurden den patientenrelevanten Endpunkten des Gutachtens in ihrer jeweiligen

Operationalisierung zugeordnet. Die Ergebnisdaten zu diesen Endpunkten wurden soweit verfügbar im Anschluss in Standardtabellen extrahiert.

Fehlende Daten wurden, sofern adäquat aufgrund der vorhandenen Daten möglich, errechnet. In den Evidenztabelle ist dies entsprechend vermerkt.

7.1.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials wurde sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene durchgeführt.

Auf Studienebene wurden folgende Kriterien angelegt:

- Erzeugung Randomisierungssequenz
- Verdeckte Gruppenzuteilung
- Patientenfluss
- Verblindung des Patienten und Behandlers
- Ergebnissteuertes Berichten
- Sonstiges

Auf Endpunktebene wurden folgende Kriterien angelegt:

- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Verblindung der Endpunkterheber
- Statistische Auswertung
- Ergebnissteuertes Berichten
- Sonstiges

Das Verzerrungspotenzial wurde entweder mit hoch oder niedrig bewertet. Unklare oder fehlende Angaben führten zur Bewertung „Hohes Verzerrungspotenzial“. „Hoch“ und „Niedrig“ werden als rein quantitative Einstufungen verwendet. Die Bewertung, ob ein hohes Verzerrungspotenzial die Aussage für einen Endpunkt qualitativ ändert (z.B. einen kleinen Effekt mit hoher Wahrscheinlichkeit als rein verzerrungsbedingt zustande gekommen einstuft), muss in einem zweiten Schritt erfolgen.

7.1.4 Informationsanalyse und –synthese

7.1.4.1 Beschreibung der Studien

In Standardtabellen werden die jeweiligen Studiencharakteristika wie Design, Intervention und Kontrollinterventionen, Endpunkte, Anzahl der Patienten, Ort und Zeitdauer der Durchführung sowie die wesentlichen, die untersuchte Patientenpopulationen definierenden Ein- und Ausschlusskriterien dargestellt.

Des Weiteren werden die Ergebnisdaten zu den definierten patientenrelevanten Endpunkten mit den entsprechenden Streuungsmaßen und die Effektschätzer mit den entsprechenden 95%-Konfidenzintervallen dargestellt.

7.1.4.2 Meta-Analysen

Es wurden keine Meta-Analysen in diesem Gutachten durchgeführt.

7.1.4.3 Sensitivitätsanalysen

Soweit notwendig und möglich wurden Sensitivitätsanalysen zur Prüfung der Robustheit beobachteter Effekte durchgeführt.

7.1.4.4 Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen wurden – sofern anhand verfügbarer Daten möglich – durchgeführt und in die Bewertung mit einbezogen, z.B. wenn es notwendig schien im Hinblick auf den deutschen Versorgungskontext, diese separat von der Gesamtstudienpopulation zu betrachten.

Eine notwendige Voraussetzung für das Aussprechen eines unterschiedlichen Effektes in der Subgruppe im Vergleich zur Gesamtstudienpopulation war ein statistisch signifikanter Interaktionstest für den Effekt bzgl. des subgruppenbildenden Merkmals. Unterschiede lediglich in den p-Werten der Effekte in unterschiedlichen Subgruppen waren dafür nicht ausreichend.

7.2 Methoden zu Teilfrage 2 (Darstellung des Diskussionsstandes)

Um die aktuelle Diskussion zu intrakraniellen Stents abzubilden, wurde eine Recherche nach Editorials in Medline durchgeführt. Da die Recherche zu Teilfrage 1 nur für eines der Stentsysteme (für das Wingspan Stentsystem) eine hochqualitative Studie identifizierte, die überhaupt das Potenzial hat, die gängige Praxis wesentlich zu beeinflussen, wurde die Suche auf das Wingspan Stentsystem eingeschränkt. Die Studie wurde am 05.04.2011 abgebrochen, sodass der Suchzeitraum auf 2011 und später eingeschränkt werden konnte. Ergänzend wurden die Reviews der Recherche zu Teilfrage 1 von 2011 oder 2012 (systematisch oder unsystematisch) auf ihre Eignung für die Fragestellung zu Teilfrage 2 hin herangezogen.

Zusätzlich wurden die Homepages der großen deutschen und US-amerikanischen Fachgesellschaften für Neurologie bzw. Neuroradiologie nach Stellungnahmen durchsucht.

8 Ergebnisse zu Teilfrage 1

8.1 Ergebnis der Recherche

8.1.1 Literaturdatenbanken

Es wurden insgesamt 858 Treffer erzielt. Das Flow-Chart zur Suche ist in Abbildung 1 dargestellt.

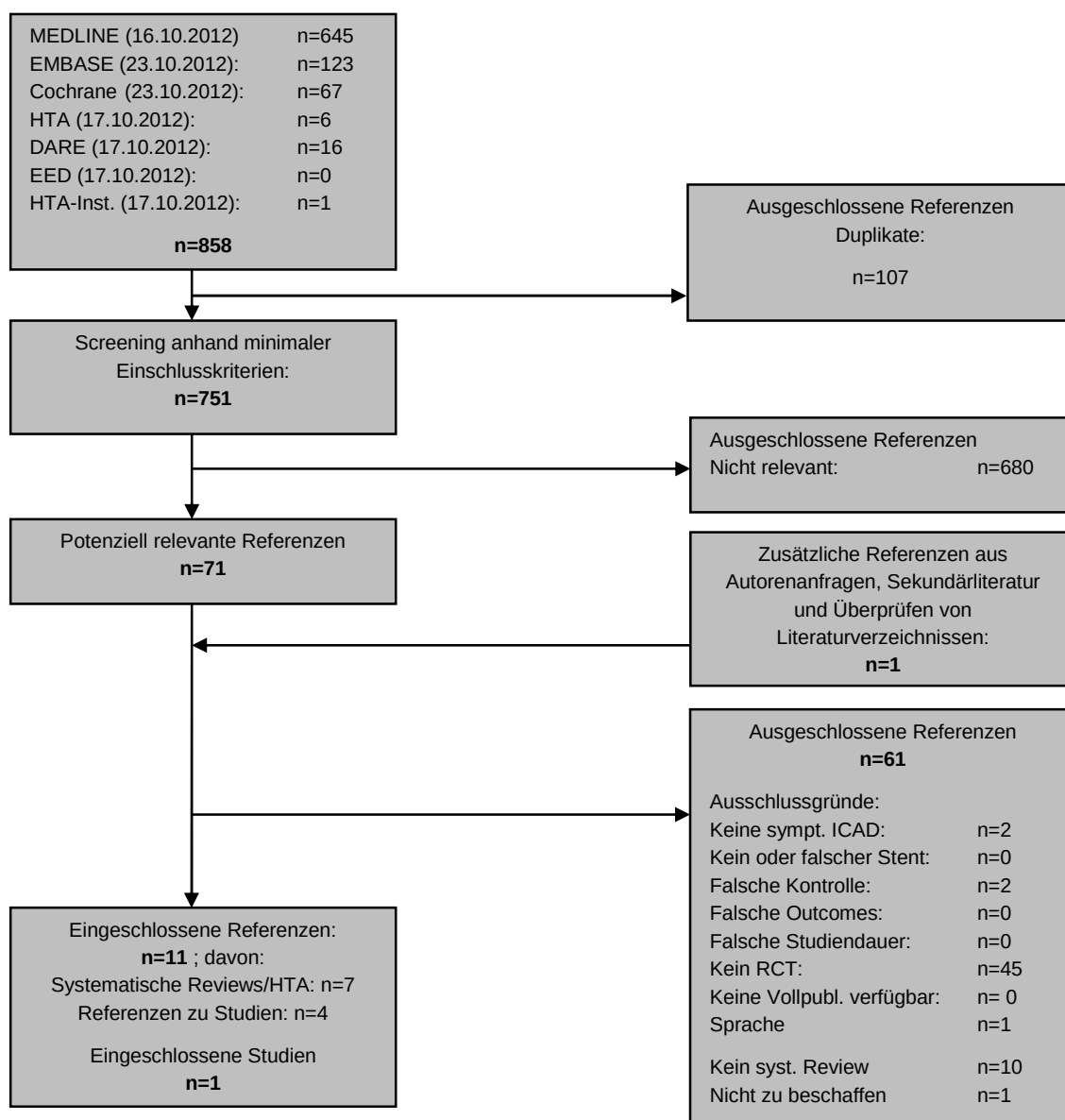


Abbildung 1: Flowchart zur Literaturrecherche, Datum der Recherche in der jeweiligen Datenbank in Klammern

Es konnte 1 RCT, auf den sich 4 Publikationen beziehen^{8;17;18;38}, identifiziert werden. Zudem wurden 7 systematische Reviews identifiziert^{30;31;39-43}, aus denen aber keine weitere einzuschließende Studie identifiziert werden konnte.

Die nicht eingeschlossenen Treffer aus dem ersten Screeningschritt waren in erster Linie Studien oder Reviews zu Patienten mit extrakraniellen Stenosen bzw. narrative Reviews.

Ein potenziell relevanter HTA-Bericht zum Wingspan-Stent aus dem Jahre 2008 konnte nicht beschafft werden, und ein potenziell relevantes systematisches Review wurde aufgrund des chinesischen Volltextes ausgeschlossen. Da mehrere relevante systematische Reviews identifiziert wurden, kann davon ausgegangen werden, dass keine relevante Studie übersehen wurde. Zusätzlich wurde eine Autorenanfrage beim Erstautor der Primärpublikation⁸ gestellt, die z.T. beantwortet wurde (siehe Fußnoten in den Ergebnistabellen) und eine zum Zeitpunkt der Recherche noch nicht verschlagwortete Sekundärpublikation zur eingeschlossenen Studie ergab¹⁸.

Da es sich bei der Nachrecherche vom 10.02.2013 nicht um eine systematische Nachrecherche zur Identifizierung neuer RCT handelte, wurde das Flowchart und Anhang 1 nicht aktualisiert.

Es wurde eine weitere Publikation zur SAMMPRIS-Studie identifiziert: Derdeyn et al. 2013⁴⁴.

8.1.2 Studienregister

Die Suche in den Studienregistern wurde am 25.10.2012 durchgeführt. Es konnte im Register clinicaltrials.gov ein noch laufender RCT identifiziert werden, der eingeschlossen wurde; die Rekrutierung wurde abgebrochen, die Nachbeobachtung läuft noch:

1. SAMMPRIS-Studie NCT00576693⁴⁵

Bei der SAMMPRIS-Studie handelt es sich um dieselbe Studie, die in der Literaturrecherche identifiziert wurde.

Drei weitere noch laufende RCTs wurden identifiziert, aber nicht eingeschlossen; s. Abschnitt 8.2.2.

8.1.3 Behördenseiten

Auf den Seiten des BfArM wurden weder eine weitere relevante Studie noch weitere Daten zur in der Literaturrecherche identifizierten Studie gefunden.

Auf den Seiten der FDA wurde keine weitere, einzuschließende Studie gefunden, jedoch umfangreiche Unterlagen inklusive etlicher Subgruppenanalysen zur in der Literaturrecherche identifizierten Studie, die für ein von der FDA einberufenes Expertentreffen am 23.03.2012 zur Verfügung gestellt wurden.

8.2 Darstellung und Begründung ausgeschlossener Studien

8.2.1 Literatur-Recherche

Die ausgeschlossenen Dokumente sind mit Ausschlussgrund in Anhang 1 dokumentiert.

Es sei darauf hingewiesen, dass in der Nachrecherche vom 10.02.2013 eine Designpublikation zu dem laufenden und daher ausgeschlossenen RCT zum PHAROS-System (VISSIT-Studie) identifiziert wurde⁴⁶.

Da in dieser abgesehen von einer Begründung für den Abbruch der Studie keinerlei Daten publiziert wurden, bleibt die Studie ausgeschlossen. Zur Darstellung der Begründung s.u. (Abschnitt 8.2.2)

8.2.2 Studienregister-Recherche

Drei noch laufende RCT konnten identifiziert werden. Über clinicaltrials.gov wurde folgende Studie identifiziert:

1. VISSIT-Studie NCT00816166⁴⁷

Ausschlussgrund: Laufende Studie

Bei der VISSIT-Studie handelt es sich um einen RCT, bei dem der PHAROS-Stent plus medikamentöser Therapie (ASS und Clopidogrel in den ersten 3 Monaten sind benannt) mit der medikamentösen Therapie allein in geplant 250 Patienten verglichen wird, und deren Ergebnisse laut Eintrag ab Juni 2013 verfügbar sein werden.

Eine Anfrage bei der im Eintrag benannten Person ergab, dass diese Studie vor dem geplanten Rekrutierungsziel beendet wurde, und dass mit Ergebnissen 2013 zu rechnen sei. Eine Begründung für die Beendigung der Studie wurde nicht mitgeteilt.

In der in der Nachrecherche identifizierten Designpublikation zu VISSIT⁴⁶ wird berichtet, dass die Studie nach 112 Patienten abgebrochen wurde. Die Begründung dafür bleibt etwas unklar.

Man kann diese so lesen, dass die Studie wegen Unerreichbarkeit des Studienziels des Nachweises der Überlegenheit des Stentens mit dem PHAROS-System gegenüber dem medikamentösen Management abgebrochen wurde.

Man kann die Begründung aber auch so lesen, dass die Studie aufgrund der überraschend niedrigen Ereignisrate im Kontrollarm der SAMMPRIS-Studie abgebrochen worden sei. Dies wäre allerdings verwunderlich angesichts der Existenz eines Data Safety Monitoring Boards, das – wie die ganze Studie – unverblindet war und jedes SUE und jeden Schlaganfall bzw. jede TIA zeitnah zur Bewertung übermittelt bekam, sodass eigentlich zu erwarten gewesen wäre, dass nach studieninternen Kriterien entschieden worden wäre.

An anderer Stelle wird jedoch gesagt, dass es keine „recruitment safety concerns“ zum Zeitpunkt des Anhaltens gegeben habe. Diese Aussage – sofern man „recruitment safety concerns“ als „safety concerns“ versteht – scheint aber nur sehr unwahrscheinlich mit einem rein studienintern begründeten Abbruch kompatibel zu sein, weil ein Abbruch schon nach 112/250 Patienten (also 45%) wegen großer Unwahrscheinlichkeit das Studienziel noch erreichen zu können, eigentlich einen geringeren Nutzen bzw. größeren Schaden im Testarm, insofern also „safety concerns“, bedeuten müsste.

Auch bleibt unklar, ob der Abbruch zum Zeitpunkt der einen geplanten Interimsanalyse erfolgte (die allerdings wegen Überlegenheit des Testarms vorgesehen war).

Über das WHO-Register konnten 2 noch laufende Studien identifiziert werden:

2. ESASIS-Studie ChiCTR-TRC-06000689⁴⁸

Ausschlussgrund: Laufende Studie

Bei der ESASIS-Studie handelt es sich um einen RCT, in dem der Wingspan-Stent mit einer medikamentösen Therapie in 200 Patienten verglichen wird. Es geht aus dem Eintrag nicht klar hervor, welche Interventionen genau miteinander verglichen werden, insbesondere worin die medikamentöse Therapie genau besteht, und inwiefern sich diese zwischen den Armen unterscheidet. Nach Auskunft der im Eintrag benannten Person rekrutiert diese Studie noch. Er konnte kein Datum nennen, wann mit der ersten Publikation der Daten zu rechnen sei, weil die Rekrutierung sehr langsam laufe. Trotz der Ähnlichkeit dieser Studie zur SAMMPRIS-Studie wurden die Ein- und Ausschlusskriterien nicht verändert.

3. VAST-Studie: ISRCTN29597900⁴⁹

Ausschlussgrund: Laufende Studie; Daten für in Deutschland zugelassene Stents nicht auswertbar.

Nach einer Anfrage bei dem verantwortlichen Studienleiter ergab sich, dass die Studie erst in 2 Jahren sein Rekrutierungsziel von 180 Patienten erreicht haben wird, und dass sie von den bisher eingeschlossenen 104 Patienten nur 8 dem Stentarm zugeteilt wurden. Da der Typ des Stents dem Interventionisten überlassen bleibt und keine Stratifizierung nach Typ erfolgt, wird eine Auswertung für die Fragestellung dieses Gutachtens nicht sinnvoll möglich sein.

8.3 Studiendaten

8.3.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Bei dem einzigen gefundenen RCT, der SAMMPRIS-Studie, handelt es sich um eine offene Studie an Patienten mit symptomatischer intrakranieller Stenose von 70%-99% (Stenosegradbestimmung nach WASID-Kriterien²⁸), in der aggressives medikamentöses Management (AMM^{iv}) plus Perkutane Transluminale Angioplastie mit Stenting (PTAS) des Wingspan Stentsystems mit AMM alleine verglichen wurde, und die nach Einschluss von 451 von 764 geplanten Patienten abgebrochen wurde, nachdem das unabhängige Safetyboard eine überhöhte Rate an periprozeduralen (innerhalb von 30 Tagen nach Stenteinlage) Komplikationen (Tod oder Schlaganfall) im PTAS-Arm in einer prospektiv geplanten Interimsanalyse festgestellt hatte⁸.

Die Studie war auf Überlegenheit des PTAS-Arms unter Annahme von 35%-iger Risikoreduktion bzgl. des primären Endpunktes (s. Tabelle 3) ausgelegt⁸. Zu den relevantesten Studiencharakteristika siehe folgende Tabellen.

^{iv} Zur genauen Beschreibung des AMM siehe Fußnote a. in Tabelle 3

Tabelle 3: Studiencharakteristika

Design/ Interven- tionen	Behand- lungs- dauer	Gesamt- dauer	N	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Endpunkte
RCT, offen			451	50 Zentren, USA November 2008 bis 05.04.2011	Primär: Tod oder Schlaganfall bis Tag 30 oder Tod oder Schlaganfall bis Tag 30 nach einer weiteren Revaskularisierungsmaßnahme der Indexstenose oder ischämischer Schlaganfall im Indexstenosenterritorium ab Tag 31 ^d Sekundär: • Ischämischer Schlaganfall ab Tag 31 außerhalb des Indexstenosenterritoriums^d • Hämorrhagischer Schlaganfall ab Tag 31^d • Herzinfarkt • Schlaganfall^d oder Tod • Schlaganfall^d mit Behinderung als Folge • Funktionales Outcome nach 1 Jahr (mRS, BI) • Kognitives Outcome nach 4 Monaten und 1 Jahr (MoCA) • Schwerwiegende Nicht-Schlaganfall-Blutungen (inkl. Sub- und epiduraler Hämorrhagien) • SUE
1. AMM ^a + PTAS ^b	3 Jahre ^c Einmalig	3 Jahre ^c	224		
2. AMM ^a	≥1 Jahr ^c	≥1 Jahr ^c	227		

a: AMM: 325mg/d ASS, 75mg/d Clopidogrel für die ersten 90 Tage, bei Bedarf: Rosuvastatin zur Erreichung eines Ziel-LDL von <70mg/dl, Antihypertensiva zur Erreichung eines Zielblutdrucks von systolisch <140/90mmHg (<130/80mmHg bei Diabetikern), zusätzlich Hilfe bei Reduktion non-HDL, Rauchen, Übergewicht, Bewegungsmangel

b: Zusätzliche Medikation bei PTAS: einmalig 600mg Clopidogrel 6h-24h vor Prozedur, wenn nicht ≥5 Tage vor Prozedur 75mg/d Clopidogrel genommen wurden, Heparinisierung während der Prozedur mit Zielwerten der ACT von 250s bis 300s

c: Der letzte eingeschlossene Patient wird für 1 Jahr behandelt und nachbeobachtet, sodass früher eingeschlossene Patienten länger behandelt und nachbeobachtet werden; im PTAS-Arm werden alle Patienten für 3 Jahre behandelt und nachbeobachtet

d: Per Autorenanfrage geklärt, dass „Schlaganfall“ in allen Fällen rein klinisch definiert war als neurologisches Defizit, das >24h anhielt oder eine symptomatische Blutung; asymptomatische Blutungen oder TIAs wurden ausgeschlossen.

ACT: Activated Clotting Time; AMM: Aggressives medikamentöses Management, ASS: Acetyl-Salicyl-Säure, BI: Barthel-Index; d: Tag, HDL: High-Density-Lipoprotein, LDL: Low-Density-Lipoprotein, MoCA: Montreal Cognitive Assessment; mRS: modified Rankins Scale; PTAS: Perkutane transluminale Angioplastie und Stenting, SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4: Haupt-Ein- und -Ausschlusskriterien der Studie

Haupteinschlusskriterien	Hauptausschlusskriterien
- TIA oder nicht-schwerer Schlaganfall innerhalb von 30 Tagen vor Einschluss, der auf eine 70-99%-ige Stenose einer intrakraniellen Arterie (ICA, MCA-Stamm [M1], Arteria vertebralis oder Arteria basilaris) zurückgeführt werden kann (Stenose per Angiogramm zu bestätigen, wenn primär per MRA, CTA oder TCD diagnostiziert) - Alter zwischen 30 und 80 Jahren - Patienten 30 bis 49 Jahre mussten Risikofaktoren für eine Arteriosklerose aufgewiesen haben - mRS ≤ 3 - Stenose in Gefäßen, die normal 2,0mm bis 4,5mm Durchmesser hätten - Stenose 14mm oder kürzer	- Tandemstenosen (außer wenn in einer A. vertebralis und A. basilaris und Versorgung der zu stentenden A. basilaris durch andere A. vertebralis gewährleistet) - Bilaterale Stenosen und Unklarheit, welche die symptomatische ist - Intra- oder extrakranielle vaskuläre Intervention innerhalb 30 Tagen - Thrombus proximal der Indexstenose - Aneurysma proximal oder distal von der Indexstenose - Thrombolyse innerhalb 24h - Progressive neurologische Symptome innerhalb 24h - Hirnfarkt innerhalb 30 Tagen in einer Größe (>5cm), die Risiko für eine hämorrhagische Konversion während der Prozedur darstellt - Jeglicher hämorrhagische Infarkt innerhalb 14 Tagen - Hämorrhagischer Infarkt mit Masseneffekt innerhalb 15-30 Tagen - Geschichte einer primären ICH - Andere intrakranielle Hämorrhagien (sub-, epidurale, Subarachnoidal-) innerhalb von 30 Tagen - Vorhandensein eindeutiger kardialer Embolusquellen (AF, Mitralklappenstenose etc.)
A.: Arteria; AF: Vorhofflimmern, CTA: Computer-Tomographie-Angiogramm, ICA: Intracranial Carotid Artery, ICH: Intracranial hemorrhage, MCA: Medial Cerebral Artery, MRA: Magnetresonanz-Angiogramm, mRS: modified Rankin Scale, TCD: Transkranieller Dopplerultraschall, TIA: Transient Ischemic Attack	

Die Zuordnung der in der Studie erhobenen Endpunkte zu den patientenrelevanten Endpunkten wie in 7.1 definiert und ihr Vorhandensein wird in folgender Matrix dargestellt:

Tabelle 5: Endpunktmatrix

Patientenrelevante Endpunkte des Gutachtens	Mortalität	Cerebrovaskuläre Mortalität	Cerebrovaskuläre Morbidität		Herzinfarkte	Funktionales Outcome	Kognitives Outcome	Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse		
			Jeglicher Schlaganfall	Jeglicher Schlaganfall mit Behinderung als Folge					UE	SUE	Studienabbruch wegen UE
Operationalisierung	Gesamt-mortalität	Fataler Schlaganfall	Jeglicher Schlaganfall	Jeglicher Schlaganfall mit Behinderung als Folge	Herzinfarkte	mRS, BI (nach 1a)	MoCA (nach 4m)	-	UE	SUE	Studienabbruch wegen UE
Berichtet [•/-] (Studienendpunkt?)	• (nein)	• (nein)	• (nein)	• (ja)	• (ja)	- (ja)	- (ja)	- (nein)	- (ja)	• (ja, aber nur schwerwiegende Blutungsereignisse berichtet)	• (nein)
a: Jahr, BI: Barthelindex, m: Monat, MoCA: Montreal Cognitive Assessment, mRS: modified Rankin Scale, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis											

Es ist festzuhalten, dass nur eine Teilpopulation der in der Studie behandelten Population der seit dem 22.02.2012 geltenden deutschen Gebrauchsanweisung entspricht. Zum einen sind Patienten mit einem Stenosegrad von 50% bis 69% nicht in die Studie eingeschlossen worden. Zum anderen wurden in die Studie therapierefraktäre^v (286/451: 63,4%)^{8;12} und nicht therapierefraktäre Patienten eingeschlossen (vgl. Kapitel 6.1).

(Im Verhältnis zur bis zum 21.02.2012 geltenden Gebrauchsinformation gilt, dass die in die Studie eingeschlossenen Patienten eine Teilpopulation der Patienten sind, für die das Stentsystem laut Gebrauchsanweisung indiziert war.)

Für die Darstellung hat das zur Konsequenz, dass zunächst die Ergebnisse der Gesamtstudie berichtet werden, aber – soweit Daten verfügbar – auch die Subgruppen dargestellt werden, die der z.Zt. geltenden Gebrauchsinformation entsprechen bzw. dieser so nah wie möglich entsprechen. Eine Diskussion der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die in Deutschland gemäß Gebrauchsanweisung behandelbare Population schließt sich an.

Darüber hinaus besteht auch für die verwendete Kombination von ASS und Clopidogrel für die Sekundärprophylaxe von Schlaganfällen in Deutschland keine Zulassung (sondern lediglich für die Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom).

Auch dieser Umstand wird hinsichtlich seiner Auswirkungen auf die Situation in Deutschland diskutiert.

Weiterhin ist zu beachten, dass zum Zeitpunkt der Publikationen nur ca. die Hälfte der Patienten das Ende des 1. Jahres nach Einschluss erreicht hatten, sodass sich das Gesamtergebnis der Studie nach Abschluss der Behandlungsphase für alle Patienten noch ändern könnte. Allerdings sind die Unterschiede der Gruppen vor allem durch periprozedurale Ereignisse innerhalb der ersten 30 Tage nach der Intervention getrieben, die für alle Patienten schon jetzt erfasst sind.

Bei der Erfassung unerwünschter Ereignisse (UEs) wurde ein für Arzneimittelstudien ungewöhnliches Verfahren gewählt, indem nicht alle UEs dokumentiert wurden sondern nur diejenigen, die nach Einschätzung des Prüfarztes mindestens möglicherweise („possibly“) kausal auf einen der Bestandteile der Prüfinerventionen zurückzuführen waren (medikamentös oder im Zusammenhang mit der angioplastischen Prozedur). Angesichts der langen Marktverfügbarkeit der zum Einsatz kommenden Medikamente (Heparine, ASS, Clopidogrel) und der Bekanntheit ihrer gefürchtetsten Nebenwirkungen (v.a. Blutungsereignisse) mag das als eine vertretbare Reduktion des Dokumentationsaufwandes erscheinen. Für noch unbekannte und nicht unmittelbar eintretende Effekte der relativ neuen und relativ selten eingesetzten Intervention mit dem Wingspan Stentsystem erscheint dies jedoch ein fragwürdiges Vorgehen. Zudem muss das Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Verblindung und der relativen Willkür der Kausalzuschreibung in Zweifelsfällen als „hoch“ eingestuft werden (s. Tabelle 7).

Der primäre Studienendpunkt scheint explorativ-wissenschaftlich ein sinnvoller Endpunkt, da er sich auf Ereignisse einschränkt, die mit hoher Wahrscheinlichkeit kausal auf die Intervention mit einem Stent zurückzuführen sein könnten: In den ersten 30 Tagen wurden alle Todesfälle und alle sowohl ischämischen als auch hämorrhagischen Schlaganfälle berücksichtigt unabhängig

^v Therapierefraktär hier definiert als Patienten, die zum Zeitpunkt des qualifizierenden Ereignisses antithrombotisch behandelt wurden

davon, ob sie im Stromgebiet der betroffenen Arterie auftraten oder nicht. Nach Tag 30 wurden dann nur noch ischämische Schlaganfälle im Stromgebiet der betroffenen Arterie gezählt.

Diese Beschränkung nach Tag 30 stellt eine gewisse Einschränkung hinsichtlich der unmittelbaren Patientenrelevanz dieses Endpunktes dar, weshalb dieser Endpunkt nicht als unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt angesehen wird. Aufgrund der als relativ gering eingeschätzten Einschränkung und aus Gründen der Vergleichbarkeit in einigen Subgruppenanalysen wird er im Folgenden dennoch mit berichtet.

Die Patienten waren im Mittel etwa 60 Jahre alt und zu etwa 60% männlich. Etwa 70% waren Weiße, 23% Afroamerikaner. Fast 90% waren Hypertoniker, fast 50% Diabetiker und fast 90% hatten Störungen des Lipidstoffwechsels. Je etwa ein Viertel hatten eine koronare Herzkrankheit bzw. einen weiteren Schlaganfall in der Anamnese außer dem Indexereignis. Die Index-Stenosen lagen zu einem guten Drittel im posterioren (hinteren) Kreislauf und entsprechend zu knapp Zweidritteln im anterioren (vorderen) und wurden im Median 7 Tage nach dem Indexereignis behandelt.

Es wurden keine nennenswerten Imbalancen zwischen den Studienarmen beobachtet.

8.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene wird in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Erzeugung Randomisie- rungssequenz adäquat	Verdeckte Gruppeneinteilung	Patientenfluss transparent	Verblindung des Patienten und Behandlers	Ergebnisse- steuertes Berichten	Sonstiges	Verzerrungs- potenzial auf Studienebene
Ja ³⁸	Ja ^{8,a}	Ja ^{8,b}	Nein	Nein	Nein	Hoch ^c
a: Webappendix: SAMMPRIS-Prüfplan: Zentrale Telefonrandomisierung						
b: Webappendix						
c: Aufgrund fehlender Verblindung						

Das Verzerrungspotenzial der Studie muss aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft werden. Ein Performance-Bias kann nicht ausgeschlossen werden, insbesondere, weil sich bei den Risikofaktoren LDL-Cholesterin und Blutdruck, die unmittelbar ursächlich für Endpunktereignisse sein können, Unterschiede zwischen den Gruppen an manchen Zeitpunkten nach der Randomisierung zeigten (s. Tabelle 2 in Chimowitz et al. 2011⁸ und im Appendix dazu), was auf ein unterschiedliches Management dieser Faktoren zurückzuführen sein könnte.

8.3.3 Ergebnisse zu den Endpunkten

8.3.3.1 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials für alle Endpunkte wird in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene (alle Endpunkte zusammenfassend)

Endpunkt	Umsetzung ITT-Prinzip adäquat	Statistische Auswertung adäquat?	Verblindung des Endpunkt-erhebers	Ergebnisgesteuertes Berichten	Sonstiges	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verzerrungspotenzial für Endpunkt
Mortalität	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein ^a	Hoch	Hoch ^b
Fataler Schlaganfall	Ja	Ja	Ja ^c	Nein	Nein ^a	Hoch	Hoch ^b
Gesamtrate an Schlaganfällen	Ja	Ja	Ja ^c	Nein	Ja ^d	Hoch	Hoch ^{b,d}
Rate zu Behinderung führender Schlaganfälle	Ja	Ja	Ja ^c	Nein	Ja ^d	Hoch	Hoch ^{b,d}
Herzinfarkte	Ja	Ja	Ja ^c	Nein	Nein	Hoch	Hoch ^{b,d}
Funktionelles Outcome	n.b.	n.b.	Ja	Unklar	-	Hoch	-
Kognitives Outcome	n.b.	n.b.	Nein	Unklar	-	Hoch	-
Lebensqualität	-	-	-	-	-	Hoch	-
SUE^e	Ja	Ja	Teilweise ^f	Nein	Ja ^d	Hoch	Hoch ^{b,d}
UE	n.b.	n.b.	Nein	Unklar	-	Hoch	-
Studienabbruch wegen UE	Ja	n.b.	Nein	Nein	Ja ^g	Hoch	Hoch ^b
Primärer EP	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja ^d	Hoch	Hoch ^{b,d}

a: Geringer Anteil am kombinierten primären Endpunkt, der zum Studienabbruch geführt hat (Tod oder Schlaganfall bis Tag 30)

b: Wegen hohem Verzerrungspotenzial auf Studienebene aufgrund fehlender Verblindung

c: Beurteilung der Bildgebung, des neurologischen Status und vermuteter kardialer Ereignisse durch verblindetes Panel aus Neurologen und Kardiologen

d: Studie ist vorzeitig aufgrund prospektiv definierter Interimsanalyse abgebrochen worden; größerer Anteil am kombinierten primären Endpunkt, der zum Studienabbruch führte; erhöht das Verzerrungspotenzial

e: Nur schwerwiegende Blutungsereignisse

f: Intrakranielle Blutungen: ja, gastrointestinale Blutungen: unklar

g: Aufgrund der Erfassung nicht aller UE sondern lediglich derer, die vom Prüfarzt als mindestens „möglicherweise“ mit einer der Prüfinerventionen kausal im Zusammenhang stehen, wird die Rate an UE unterschätzt und das Verzerrungspotenzial in Zweifelsfällen angesichts der fehlenden Verblindung der Prüfer erhöht.

Der primäre Studienendpunkt wird hier aus Vergleichsgründen mitgeführt, weil für relevante Subgruppenanalysen lediglich für diesen Daten vorliegen.

Der vorzeitige Abbruch führt auf Endpunktebene für alle Endpunkte, die zum primären Studienendpunkt beigetragen haben, der zum Abbruch geführt hat – unabhängig davon, ob der Endpunkterheber bei bestimmten Endpunkten, wo dies möglich war und angewendet wurde, verblindet war – zu einem hohen Verzerrungspotenzial.

8.3.3.2 Ergebnisse

8.3.3.2.1 Studienpopulation

Die Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Ergebnisse zu den Endpunkten, Gesamtstudiendauer

Endpunkt	PTAS+AMM		AMM		PTAS+AMM vs. AMM	
	n/N	KM-Prob. (%) [95% KI]; 1 Jahr	n/N	KM-Prob. (%) [95% KI]; 1 Jahr	Effekt [95%-KI]	p-Wert
Mortalität	7/224	3,4 [1,6-7,2]	7/227	4,1 [2,0-8,5]	HR ^a : 0,83 [0,29-2,35]	0,95
Fataler Schlaganfall	5/224	n.b.	1/227	n.b.	OR ^b : 5.16 [0.60-44.52]	0,12 ^c
Zu Behinderung führender Schlaganfall^d	14/224	n.b.	12/227	n.b.	OR ^b : 1.19 [0.54-2.64]	0,69 ^c
Jeglicher Schlaganfall	50/224	22,3[17,2-28,7]	32/227	14,9 [10,6-20,7]	HR ^a :1,50 [0,98-2,28] ^e	0,03
Herzinfarkte	5/224	2,2 [0,8-5,8]	7/227	4,0 [1,9-8,4]	HR ^a :0,55 [0,16-1,90]	0,60
Jegliche Schwerwiegende Blutungen	22/224	9,0 [5,9-13,5]	5/227	1,8 [0,7-4,8]	HR ^a :5,00 [1,75-14,26]	<0,001
Schwerwiegende Nicht-SA Blutungen	10/224	3,6 [1,8-7,1]	4/227	1,4 [0,4-4,2]	HR ^a : 2,57 [0,66-10,03]	0,10
Studienabbruch wegen UE	0/224	n.b.	0/227	n.b.	OR: -	
Primärer EP	46/224	20,0 [15,2-26,0]	26/227	12,2 [8,4-17,6]	HR ^a : 1,64 [1,04-2,59]	0,009

a: HR und zugehöriges KI selbst berechnet: HR näherungsweise berechnet durch den Quotienten der beiden 1-Jahres-KM-Prob., zugehöriges KI näherungsweise berechnet aus den KI-Grenzen der beiden 1-Jahres-KM-Prob., indem eine Normalapproximation der beiden logarithmierten 1-Jahres-KM-Prob. verwendet wurde. Die Werte haben aufgrund dieses approximativen Vorgehens insbesondere bei kleinen Patientenzahlen lediglich ergänzenden Charakter.

b: OR selbst berechnet, zugehöriges KI selbst berechnet über Normalapproximation

c: Fisher's exakter Test

d: Per Autorenanfrage geklärt, dass Subtraktion der fatalen Schlaganfälle vom berichteten kombinierten Endpunkt korrekt ist.

e: Die Diskrepanz zwischen KI und P-Wert ist durch die näherungsweise Berechnung des KI zu erklären. Der dargestellte P-Wert ist der verbindliche Wert, das KI hat ergänzenden Charakter.

AMM: Aggressives medikamentöses Management; HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall; KM-Prob.: Kaplan-Meier-Wahrscheinlichkeit, n.b.: nicht berichtet; OR: Odds Ratio; PTAS: Perkutane transluminale Angioplastie mit Stenting

Beim Endpunkt „jeglicher Schlaganfall“ wurde eine statistisch signifikante Unterlegenheit des PTAS-Arms gegenüber dem Kontrollarm mit AMM alleine festgestellt.

Auch hinsichtlich des primären Studienendpunktes ergab sich eine statistisch signifikante Unterlegenheit. Diese war basierend auf der Komponente des primären Endpunktes, der nur Daten bis Tag 30 berücksichtigt, noch etwas ausgeprägter ($p=0,002^8$) und hat zum Abbruch der Studie geführt. Eine zum selben Zeitpunkt durchgeführte Futility-Analyse zeigte, dass die Wahrscheinlichkeit, das Studienziel zu erreichen, nur noch bei 1% lag⁸. Am Ergebnis änderte

sich nichts, wenn eine „as treated“-Analyse durchgeführt wurde, für die alle Patienten entsprechend ihrer tatsächlichen Behandlung betrachtet wurden ($p=0,009$)⁸.

Gleichzeitig waren die schwerwiegenden Blutungsereignisse im PTAS-Arm statistisch signifikant häufiger als im Kontrollarm.

Hinsichtlich aller anderen Endpunkte ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen PTAS-Arm und Kontrollarm.

Nähere Charakterisierung der Ereignisse

Bei den Todesfällen unterschieden sich die Ursachen zwischen den Armen erheblich: Während 5/7 Todesfälle im PTAS-Arm Schlaganfallbedingt waren, war dies im Kontrollarm nur 1/7 Fällen. Im PTAS-Arm hatten die beiden anderen Todesfälle 1-mal eine kardiale Ursache und 1-mal eine nicht-vaskuläre Ursache, während im Kontrollarm 4 nicht-vaskuläre und 2 kardiovaskuläre Ursachen festgestellt wurden⁸.

Alle fatalen Schlaganfälle des PTAS-Arms ereigneten sich innerhalb der ersten 30 Tage nach Einschluss⁸, 4 der 5 Fälle waren symptomatische Blutungen, 1 ein ischämischer Schlaganfall; der fatale hämorrhagische Schlaganfall im Kontrollarm ereignete sich nach mehr als 30 Tagen. Der eine Todesfall des Kontrollarms innerhalb der ersten 30 Tage war nicht Schlaganfallbedingt.

Alle 33 Schlaganfall- bzw. Todes-Ereignisse im PTAS-Arm innerhalb der ersten 30 Tage ereigneten sich tatsächlich zwischen Tag 0 und Tag 6, 25 der 33 sogar innerhalb der ersten 24h⁸. Darunter befanden sich 10 Hirnblutungen⁸ (6 symptomatische intrakranielle Hämorrhagien [sICH], 4 Subarachnoidalblutungen [SAH]¹⁸), von denen 9 innerhalb der ersten 48h auftraten¹² (davon die 4 fatalen). Im Kontrollarm ereigneten sich keine symptomatischen Hirnblutungen innerhalb der ersten 30 Tage (und insgesamt 1 jenseits der 30 Tage).

Ab Tag 31 ereigneten sich in beiden Armen jeweils 13 ischämische Schlaganfälle im Stromgebiet der Indexarterie⁸.

Von den 4 SAHs waren 3 definitiv auf eine prozedurbedingte Gefäßperforation zurückzuführen und eine weitere auf eine Gefäßruptur^{18,vi}. Die 6 sICHs wurden als Reperfusionshämorrhagien und nicht als Gefäßperforationen eingestuft, weil sie zwar innerhalb von 12h nach der Prozedur identifiziert wurden, aber nicht unmittelbar nach der Prozedur¹⁸.

Bezüglich des Endpunktes jeglicher Schlaganfall bleibt festzuhalten, dass sich im PTAS-Arm im Vergleich zum Kontrollarm sowohl mehr ischämische im Stromgebiet der Indexarterie (36 vs. 23) als auch insgesamt mehr hämorrhagische (10 vs. 1) Schlaganfälle ereignet haben. Ischämische Schlaganfälle außerhalb des Stromgebietes der Indexarterie kamen im Kontrollarm häufiger als im PTAS-Arm vor (8 vs. 4)⁸.

^{vi} Die Zahlen in Derdeyn et al. 2012¹⁸ weichen von denen in der Primärpublikation⁸ leicht ab, weil 2 asymptomatische Blutungen und 2 leichte Schlaganfälle, die kein primäres Ereignis waren, hinzukamen, und ein als ischämisch gewertetes Ereignis in der primären Publikation hier als (symptomatische) SAH gewertet wurde, weil die Ischämie zustande kam, nachdem eine durch den Führungsdraht verursachte Gefäßperforation (also eine 4. Perforation) per Coil verschlossen wurde, was einen ischämischen Schlaganfall auslöste. Auch wurden alle Patienten aus der Analyse ausgeschlossen, bei denen die PTAS nicht durchgeführt wurde, was ebenfalls 3 Patienten mit symptomatischem ischämischen Schlaganfall ausschloss (1 Patient, bei dem unmittelbar nach der Angiographie der Stenosegrad auf <50% zurückging, 2 Patienten, bei denen sich eine Okklusion entwickelte).

8.3.3.2.2 Sensitivitätsanalysen

Die beiden Sekundärpublikationen zur SAMMPRIS-Studie können als Sensitivitätsanalysen aufgefasst werden, in denen der Einfluss der Interventionisten bzw. Zentren¹⁸ und einiger klinischer Faktoren¹⁷ und ihrer Kombination auf den Effekt des PTAS gegenüber dem AMM untersucht wurde.

Einfluss der Interventionisten/Zentren auf den PTAS-Erfolg

Unter den 6 Zentren, in denen mehr als 1 primäres Endpunktereignis innerhalb der ersten 30 Tage im PTAS-Arm auftraten, gehörten 5 zu den am besten rekrutierenden Zentren, und in den bestrekrutierenden 12 Zentren, die die Hälfte der Patienten beisteuerten (entspricht ≥ 12 Patienten/Zentrum), war die Rate an primären Ereignissen 13,5% im PTAS-Arm, während in den anderen 38 Zentren die Rate 14,7% betrug ($p=0,77^8$). Die Wahrscheinlichkeit für ein primäres Ereignis innerhalb von 30 Tagen hing nicht von der Rekrutierungsdauer der Studie ab⁸. Es konnte also kein Trainingseffekt im Laufe der Studie in den Zentren festgestellt werden, zumal die meisten der beteiligten Interventionisten auch schon bei der Vorläuferregisterstudie⁶ dabei waren⁸. In einer weiteren Publikation, die speziell den Einfluss der Interventionisten auf das Ergebnis des PTAS-Arms untersuchte, stellte sich heraus, dass die erfahreneren Interventionisten (≥ 10 Wingspan-Anwendungen vor der Studie) eher mehr (19,0%) Ereignisse produzierten als die weniger erfahrenen (3-9 Anwendungen; 9,9%, univariater p-Wert 0,11)¹⁸. Differenziert man nach ischämischen und hämorrhagischen Ereignissen, so zeigte sich bei den Hämorrhagien kein Unterschied zwischen Erfahreneren und Unerfahreneren (6,3% vs. 5,6%, $p=0,99$), während ein Trend zuungunsten der Erfahreneren bei den ischämischen Ereignissen festgestellt werden konnte (12,7% vs. 4,2%, $p=0,054$)¹⁸.

Differenziert man nach Rekrutierungsraten bzgl. Ischämie und Hämorrhagie, zeigte sich, dass die Vielrekrutierer weniger Hämorrhagien als die Wenigrekrutierer (2,7% vs. 9,8%, $p=0,043$) produzierten, aber im Trend mehr ischämische Ereignisse (12,6% vs. 6,9%, $p=0,18$)^{18,vi}. Bezüglich aller anderen untersuchten Faktoren (z.B. ärztliche Fachgruppe, Dauer der Anwendung mechanischer intrakranieller Interventionen) waren die p-Werte deutlich größer, und in multivariaten Analysen zeigten sich weder für hämorrhagische noch für ischämische Ereignisse statistisch signifikante Zentrumsfaktoren, wenn die klinischen Risikofaktoren (siehe Fiorella et al. 2012¹⁷ und unten) mit eingeschlossen wurden¹⁸.

Klinische Risikofaktoren im PTAS-Arm

Um den Einfluss möglicher klinischer Risikofaktoren zu untersuchen, wurde eine weitere Analyse der Daten des PTAS-Arms publiziert¹⁷, ebenfalls basierend auf der als „Per-Protokoll-Population“ zu verstehenden Population aus Derdeyn et al. 2012^{18,vi}. Es wurde eine schrittweise multiple logistische Regression durchgeführt. Kandidatenfaktoren waren solche, die in der univariaten Analyse ein $p<0,2$ zeigten. Einschlusskriterium im endgültigen Modell war ein p-Wert von $<0,05$.

Für hämorrhagische Ereignisse blieben als statistisch signifikante Faktoren der Stenosegrad, keine funktionale Einschränkung (mRS von 0) und die 600mg Aufsättigungsdosis Clopidogrel bei gleichzeitig erhöhter aktivierter Gerinnungszeit übrig. Für die ischämischen Ereignisse waren dies das Nie-Rauchen, Stenose der A. basilaris (vs. alle anderen), Diabetes und höheres Alter (jeweils höhere Werte bzw. „ja“ mit höherem Risiko für ein Ereignis). Die A. basilaris war schon bei der Analyse des NIH-Registers⁶ als Risikofaktor identifiziert worden⁵⁰, wobei aber nicht nach ischämischen und hämorrhagischen Ereignissen differenziert wurde (derselbe

primäre Endpunkt wie in SAMMPRIS). Die Hypothese, dass das Nichtausschließen von Gefäßen mit vielen Perforatorabgängen der Grund für übermäßig viele perforatorverschlussbedingte, ischämische Ereignisse beim Stenten der A. basilaris (hintere Kopfarterie) seien (20,8% in SAMMPRIS), konnte in der univariaten Analyse der SAMMPRIS-Daten insofern nicht bestätigt werden, als dass in der ebenfalls perforatorreichen MCA eine relativ niedrige Rate ischämischer Ereignisse beobachtet wurde (5,6%)¹⁷. Auch ergab sich keine Korrelation zwischen Perforator-Schlaganfall als primärem Endpunkt und Perforator-Schlaganfall als qualifizierendem Ereignis.

Eine Untersuchung der Effektmodifikation dieser klinischen Faktoren erfolgte nicht.

8.3.3.2.3 Subgruppen

Wie in Kapitel 6.1 beschrieben entsprachen die Einschlusskriterien der SAMMPRIS-Studie nicht der derzeit geltenden Gebrauchsinformation in Deutschland. Um eine Einschätzung für den deutschen Kontext zu ermöglichen, wurden entsprechende Subgruppenanalysen der FDA herangezogen, die im Zuge des am 23.03.2012 durchgeführten Expertentreffens veröffentlicht wurden¹². Diese Subgruppen umfassen allerdings nicht diejenigen Patienten mit einem Stenosegrad von 50% bis 69%, da diese in die SAMMPRIS-Studie nicht eingeschlossen wurden.

Diese Subgruppen sind nicht prospektiv definiert worden. Sie wurden auch nicht auf eine Interaktion zwischen dem subgruppenbildenden Merkmal und dem Behandlungseffekt statistisch untersucht (Interaktionstest). Insofern müssen sie als rein explorativ angesehen werden. Es wurde lediglich der primäre Studienendpunkt berichtet.

In Tabelle 9 werden zunächst Subgruppen präsentiert, die Einschränkungen aufwiesen hinsichtlich der Therapierefraktarität und den qualifizierenden bzw. in der Anamnese identifizierten Ereignissen, die eine Symptomatisität der ICAD bedingten. Diese Subgruppen wurden gebildet, um einerseits eine Patientengruppe zu beschreiben, die der zur Zeit geltenden Gebrauchsanleitung am nächsten kommt, und andererseits diejenige, die der einarmigen HDE-Zulassungsstudie⁴ in den USA am nächsten kommt.

In Tabelle 10 werden weitere, explorative Subgruppenanalysen präsentiert, die durchgeführt wurden, um eine Interaktion zwischen Zeit nach Indexereignis und Behandlungseffekt zu untersuchen. Auch diesbezüglich weicht SAMMPRIS⁸ von der HDE-Zulassungsstudie⁴ deutlich ab, indem *innerhalb* von 30 Tagen nach Indexereignis behandelt werden musste, während in den Vorgängern^{4,6} nur mindestens 7 Tage *nach* dem Indexereignis behandelt werden konnte.

Tabelle 9: Ergebnisse verschiedener Subgruppen, Schätzer für die 30-Tage-Komponente des primären EP, p-Werte für den primären EP und die Gesamtstudiendauer

Subgruppe	PTAS+AMM		AMM		PTAS+AMM vs. AMM	
	n/N	KM-Prob. (%) [95% KI]; 30 Tage	n/N	KM-Prob. (%) [95% KI]; 30 Tage	Effekt [95%-KI]	p-Wert ^a
Therapie- refraktär^b	23/144	16,0 [10,9-23,1]	6/140	4,4 [2,0-9,4]	HR ^d :3,64 [1,54-8,59]	0,028
TR, Anamn.: SA; Index: SA o. TIA	13/51	25,5 [15,7-39,8]	4/49	8,3 [3,2-20,7]	HR ^d :3,07 [1,08-8,72]	0,014
TR, Anamn.: SA; Index: SA^c	5/28	17,9 [7,9-37,7]	4/29	13,9 [5,5-33,0]	HR ^d :1,29 [0,39-4,23]	0,59

a: p-Wert für die gesamte Follow-up-Zeit der Zeitserie

b: Entspricht bis auf den Stenosegrad der deutschen Gebrauchsanweisung

c: Entspricht am ehesten den Einschlusskriterien der Studie, die in den USA zur HDE geführt hat

d: HR und zugehöriges KI selbst berechnet: HR näherungsweise berechnet durch den Quotienten der beiden 30-Tage-KM-Prob., zugehöriges KI näherungsweise berechnet aus den KI-Grenzen der beiden 30-Tage-KM-Prob., indem eine Normalapproximation der beiden logarithmierten 30-Tage-KM-Prob. verwendet wurde. Die Werte haben aufgrund dieses approximativen Vorgehens insbesondere bei kleinen Patientenzahlen lediglich ergänzenden Charakter.

AMM: Aggressives medikamentöses Management; Anamn.: Anamnese; EP: Endpunkt; HDE: Humanitarian Device Exemption; Index: Indexereignis; KI: Konfidenzintervall; KM-Prob.: Kaplan-Meier-Wahrscheinlichkeit, PTAS: Perkutane transluminale Angioplastie mit Stenting, SA: Schlaganfall, TIA: Transitorische ischämische Attacke, TR: Therapierefraktär

In der in der deutschen Gebrauchsanweisung beschriebenen am nächsten kommenden Population der therapierefraktären Patienten zeigte sich hinsichtlich des primären Endpunktes der Studie eine statistisch signifikante Unterlegenheit des PTAS-Arms gegenüber dem AMM-Arm. Auch bei weiter eingeschränkten Populationen, die sich den Einschlusskriterien der HDE-Zulassungsstudie⁴ annähern, bleibt zumindest numerisch die Effektrichtung dieselbe, bei den Patienten mit einem Schlaganfall in der Anamnese und einem Indexereignis leichter Schlaganfall oder TIA auch statistisch signifikant. Lediglich in der nur noch 57 Patienten umfassenden Population der Patienten mit Schlaganfall in der Anamnese und als Indexereignis verschwindet die statistische Signifikanz und geht die Größe des numerischen Unterschiedes zurück, ohne dass sich die Effektrichtung aber ändert.

Tabelle 10: Ergebnisse verschiedener Subgruppen differenziert nach Zeit nach Indexereignis, Schätzer für die 30-Tage-Komponente des primären EP, p-Werte für den primären EP und die Gesamtstudiendauer

Subgruppe	PTAS+AMM		AMM		PTAS+AMM vs. AMM	
	n/N	KM-Prob. (%) [95% KI]; 30 Tage	n/N	KM-Prob. (%) [95% KI]; 30 Tage	Effekt [95%-KI]	p-Wert ^a
Gesamt, ≤7d	18/114	15,8 [10,3-23,9]	8/114	7,1 [3,6-13,7]	HR ^b :2,23 [1,01-4,90]	0,021
Gesamt >7d	15/110	13,6 [8,5-21,6]	5/112	4,5 [1,9-10,5]	HR ^b :3,02 [1,14-8,00]	0,15 ^c
TR, Anamn.: SA; Index: SA o. TIA, ≤7d	7/23	30,4 [15,8-53,4]	2/25	8,2 [2,2-30,0]	HR ^b :3,71 [0,88-15,67] ^d	0,018
TR, Anamn.: SA; Index: SA o. TIA, >7d	6/28	21,4 [10,2-41,6]	2/24	8,5 [2,1-28,9]	HR ^b :2,52 [0,57-11,14]	0,31
TR, Anamn.: SA; Index: SA, ≤7d	3/12	25,0 [8,8-59,2]	2/12	16,7 [4,4-51,8]	HR ^b :1,50 [0,32-7,11]	0,68
TR, Anamn.: SA; Index: SA, >7d	2/16	12,5 [3,3-41,4]	2/17	12,2 [3,2-40,5]	HR ^b :1,02 [0,17-6,15]	0,99

a: p-Wert für die gesamte Follow-up-Zeit der Zeitserie

b: HR und zugehöriges KI selbst berechnet: HR näherungsweise berechnet durch den Quotienten der beiden 30-Tage-KM-Prob., zugehöriges KI näherungsweise berechnet aus den KI-Grenzen der beiden 30-Tage-KM-Prob., indem eine Normalapproximation der beiden logarithmierten 30-Tage-KM-Prob. verwendet wurde. Die Werte haben aufgrund dieses approximativen Vorgehens insbesondere bei kleinen Patientenzahlen lediglich ergänzenden Charakter.

c: Unplausibler p-Wert im Verhältnis zu den Raten, möglicherweise aber hier deutliche Diskrepanz zwischen Tag 30 (KM-Prob.-Schätzer) und 1 Jahr (p-Wert)

d: Die Diskrepanz zwischen KI und P-Wert ist durch die näherungsweise Berechnung des KI zu erklären. Der dargestellte P-Wert ist der verbindliche Wert, das KI hat ergänzenden Charakter.

AMM: Aggressives medikamentöses Management; Anamn.: Anamnese; d: Tage; EP: Endpunkt; HDE: Humanitarian Device Exemption; Index: Indexereignis; KI: Konfidenzintervall; KM-Prob.: Kaplan-Meier-Wahrscheinlichkeit, PTAS: Perkutane transluminale Angioplastie mit Stenting, SA: Schlaganfall, TIA: Transitorische ischämische Attacke, TR: Therapierefraktär

Daten zur Gruppe der allein therapierefraktären Patienten sind in den Subgruppenauswertungen zum Einfluss des Behandlungszeitpunktes nicht berichtet worden. Wie oben erwähnt ist kein Interaktionstest durchgeführt worden.

Für die 6 möglichen Vergleiche sind in 5 Fällen die Raten in den >7-Tage-Gruppen niedriger als in den ≤7-Tage Gruppen, sowohl im PTAS-Arm als auch im AMM-Arm (s. Abbildung 2). Allerdings ist der Unterschied angesichts der Konfidenzintervalle gering und insbesondere im AMM-Arm von sehr wenigen Ereignissen getragen, selbst bei der Gesamtpopulation (und entsprechend großer Empfindlichkeit gegenüber Änderungen).

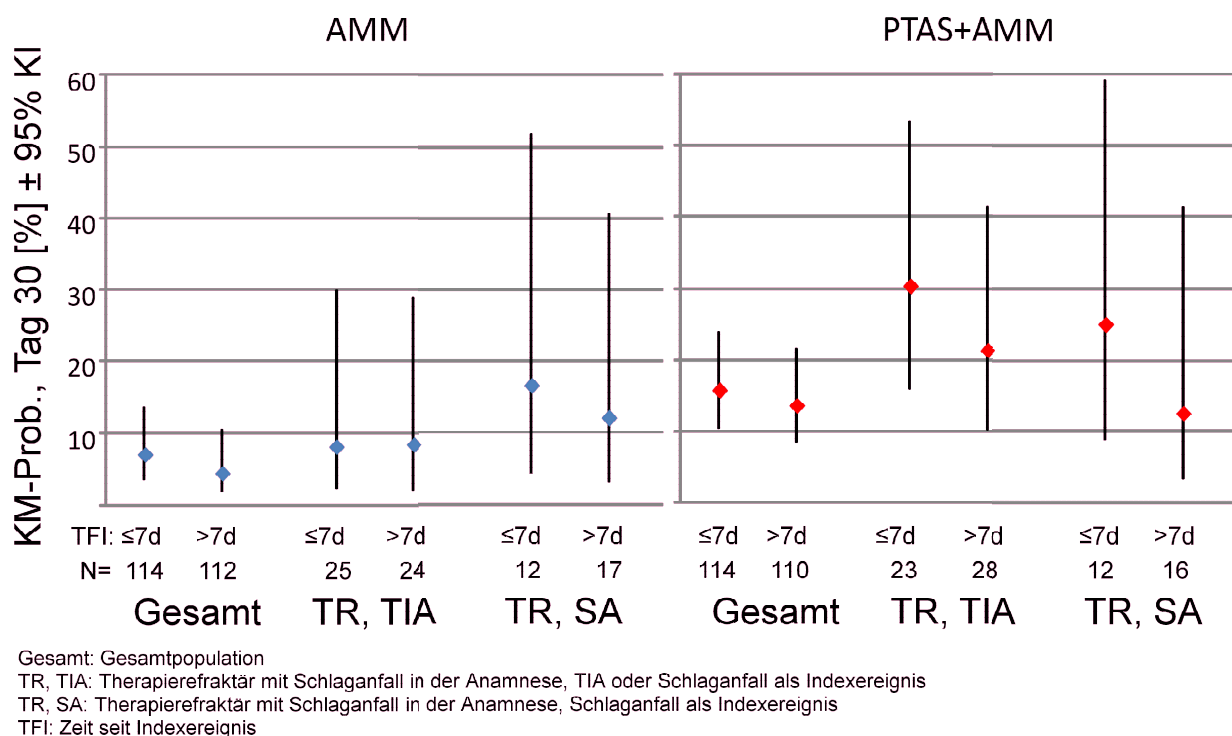


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Wahrscheinlichkeit für ein primäres Ereignis bis Tag 30 in Abhängigkeit von der Behandlung und der Zeit nach dem Indexereignis für verschiedene Subgruppen

Insgesamt ist nur ein geringfügiger Einfluss der Zeit nach Indexereignis auf den Effektunterschied zwischen PTAS+AMM vs. AMM alleine festzustellen.

9 Diskussion zu Teilfrage 1

Wie schon beim EC-IC Bypass hat sich bei Patienten mit symptomatischer ICAD in einem RCT eine Unterlegenheit der vaskulären Intervention gezeigt, obwohl große Hoffnungen aufgrund unkontrollierter Vorgängerstudien bestanden⁵¹. Auch die Befunde aus nicht-randomisierten Studien zur Präventionswirkung von ASS vs. Vitamin-K-Antagonisten bei Patienten mit symptomatischer ICAD (mit Vorteilen für die Vitamin-K-Antagonisten)²⁴ wurden im folgenden RCT nicht bestätigt²⁶.

Im Falle von SAMMPRIS musste die Studie aufgrund statistisch signifikant geringeren Nutzens sogar vorzeitig nach einer geplanten Interimsanalyse abgebrochen werden. Die ersten Ergebnisse sind relativ schnell publiziert worden, sodass beachtet werden muss, dass nur knapp die Hälfte der Patienten über 1 Jahr behandelt/beobachtet wurden. Da der Unterschied zwischen den Armen aber in erster Linie durch – immer noch wenige – Ereignisse innerhalb der ersten 30 Tage nach Einschluss getrieben wurden (33 [PTAS] vs. 13 [Kontrollarm]) und die Ereignisraten ischämischer Schlaganfälle im Stromgebiet der Indexarterie nach Tag 30 bei den bisher nachbeobachteten Patienten nahezu identisch, wenn auch gering an Zahl waren (je 13), kann erwartet werden, dass sich keine größeren Verschiebungen in der Beurteilung des PTAS mit dem Wingspan-Stent und AMM gegenüber dem AMM alleine mehr ergeben – zumindest nicht aus dieser Studie, in der die Nachbeobachtung im Kontrollarm nach 1 Jahr endet. Eventuelle Unterschiede auf längere Sicht können nicht erfasst werden.

9.1 Allgemeine Diskussion der Ergebnisse in der Studienpopulation

9.1.1 Verzerrungspotenzial

Obwohl SAMMPRIS eine zwar nicht doppelblinde (und auch kaum doppelblind durchführbare), aber mit hohem Aufwand durchgeführte, und für die wesentlichen Endpunkte auch verblindet ausgewertete und gut dokumentierte Studie ist, muss das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft werden.

Sowohl eine unterschiedliche Patientenerwartung als auch eine willentlich oder unwillkürlich unterschiedliche Begleitbehandlung in den beiden Studienarmen kann bei nicht-doppelverblindeten Studien zu einem Bias führen. (Letzteres wird Performance-Bias genannt). Da sich dies prinzipiell auf alle Endpunkte auswirkt, wird dies z.B. vom IQWiG auch als endpunktübergreifendes Kriterium zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials von Studien herangezogen⁵². Auch empirisch scheint sich zu bestätigen, dass fehlende Doppelverblindung sich auf alle Endpunkttypen auswirkt. Für objektive Endpunkte und die Mortalität scheint das empirisch ermittelte Ausmaß der Effektübertreibung in unverblindeten gegenüber verblindeten Studien allerdings nur mäßig zu sein (und etwas geringer als für subjektive Endpunkte)⁵³.

Da eine Doppelverblindung in SAMMPRIS fehlt und ein Performance-Bias auch nicht ausgeschlossen werden kann auch aufgrund der zu bestimmten Zeitpunkten messbaren Unterschiede in den für Endpunktereignisse relevanten Risikofaktoren, denen ein unterschiedliches Management zugrunde liegen kann, muss das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend als hoch angesehen werden.

Zusätzlich problematisch bleibt der vorzeitige Abbruch für die Endpunkte, auf denen der Abbruch basiert, auch wenn die entsprechenden Interimsanalysen prospektiv festgelegt waren.

Prinzipiell gelten für die Einschätzung der Effektgröße im Hinblick auf den Endpunkt, der zum Studienabbruch geführt hat, dieselben Einschränkungen wie für Studien, die aufgrund großer Wirksamkeit abgebrochen wurden: Bei Studien, die aufgrund – auch prospektiv geplanter – Interimsanalysen bei insgesamt geringer Ereignisrate vorzeitig abgebrochen werden, wird der Effekt mit hoher Wahrscheinlichkeit aufgrund zufälliger Schwankungen der Entwicklung der Effektstärke über die Zeit überschätzt^{54;55}. Dies wurde empirisch anhand der Implausibilität der (großen) Effektschätzer⁵⁶ und des Vergleichs von abgebrochenen vs. nicht abgebrochenen Studien in Meta-Analysen gezeigt⁵⁷ und wird bei systematischen Übersichtsarbeiten zu selten adäquat berücksichtigt⁵⁸. Je geringer die Zahl der Ereignisse war, desto größer war die Abweichung im Verhältnis zu den nicht abgebrochenen Studien⁵⁷. Da die Zahl der Ereignisse in SAMMPRIS, die zum Abbruch geführt haben, mit 46 Ereignissen (33 vs. 13) eher am unteren Ende der im systematischen Review von Montori et al. untersuchten Studien lag (Median: 66)⁵⁶, die vorzeitig abgebrochen wurden, musste das Verzerrungspotenzial bei den zum Abbruch führenden Messgrößen als hoch eingestuft werden. Für alle anderen Messgrößen und darauf aufbauenden Endpunkten gilt dies nicht notwendig, insbesondere, wenn sie unabhängig von den primären Abbruchendpunkt definierenden Messgrößen sind. Aufgrund des endpunktübergreifend hohen Verzerrungspotenzials aufgrund der fehlenden Doppelverblindung bleibt das Verzerrungspotenzial aber auch für diese Endpunkte hoch.

Das Ausmaß des durch den vorzeitigen Abbruch hervorgerufenen Verzerrungspotenzials ist deutlich größer als jenes, das für eine fehlende Verblindung empirisch gezeigt wurde: Bassler et al. (2010)⁵⁷ berichten ein Verhältnis der relativen Risiken von abgebrochenen zu vergleichbaren nicht abgebrochenen Studien von 0,71, d.h. bezogen auf relative Risiken eine Übertreibung der abgebrochenen Studien von 29% (ca. 10% für Doppelverblindung nach multivariabler Analyse in Savovic 2012⁵³).

Eine definitive Antwort hinsichtlich der Unterlegenheit des PTAS plus AMM gegenüber dem AMM allein (bzw. vice versa, der Überlegenheit des AMM allein gegenüber der PTAS plus AMM) kann aus SAMMPRIS aufgrund des Verzerrungspotenzials und der daraus folgenden Ergebnisunsicherheit daher nicht geschlussfolgert werden. Allerdings ist das Ausmaß des Verzerrungspotenzials aufgrund der hier festgestellten, potenziell verzerrenden Faktoren (fehlende Doppelverblindung, vorzeitiger Abbruch für viele Schlaganfallendpunkte) nicht dazu geeignet, das Studienergebnis grundsätzlich infrage zu stellen. Die mit der gebotenen Vorsicht zu interpretierenden, empirisch gemessenen Überschätzungen von Effekten sind kleiner als die zumeist gemessenen Effekte in der Gesamtpopulation oder verschiedenen Subgruppen, sodass sehr wahrscheinlich ist, dass auch nach Beseitigung der verzerrenden Aspekte die Effektrichtung erhalten bleibt und eine Umkehr der Effektrichtung so gut wie ausgeschlossen ist^{vii}.

9.1.2 Ergebnisdaten

In der Studienpopulation zeigte sich für die Intervention mit dem Wingspan Stentsystem in Kombination mit aggressivem medikamentösen Management (AMM) sowohl kein Nutzen in der

^{vii} Es ist zu beachten, dass die HR der 30-Tages-Werte, die zum Abbruch führten 2,53 betrug, invertiert also 0,39. Die überschlagene Übertreibung der Effekte durch fehlende Verblindung und Abbruch beträgt ca. 36% (1-0,9*0,71), sodass immer noch ein deutlich negativer Effekt der PTAS vs. AMM übrig bliebe. Auch die 1-Jahres HR für den primären Studienendpunkt von 1,64 (invertiert 0,61) würde durch die angenommenen verzerrenden Aspekte nicht in eine andere Effektrichtung gebracht. Auch die HRs einiger wichtiger Subgruppen sind sogar noch größer als die 2,53 der Gesamtpopulation.

Verhinderung von Schlaganfällen, von Todesfällen, von fatalen Schlaganfällen oder von Schlaganfällen, die zu einer Behinderung führen, als auch ein Schaden hinsichtlich schwerwiegender Blutungsereignisse gegenüber dem AMM alleine. Bezüglich der Endpunkte „jeglicher Schlaganfall“ und dem primären Studienendpunkt ergab sich sogar ein statistisch signifikant geringerer Nutzen des PTAS plus AMM gegenüber AMM allein. Die im PTAS-Arm häufiger auftretenden Ereignisse zeigten sich zum überwiegenden Teil früh bis sehr früh nach der Prozedur und stehen damit zeitlich und von der Art (Reperfusionshämorrhagien, Perforationen, Rupturen bzw. ischämische Ereignisse) in einem plausiblen Zusammenhang mit der mechanischen Intervention selbst oder der sie begleitenden antithrombotischen Medikation (Clopidogrel-Aufsättigung, Heparinisierung). Späte Ereignisse nach Tag 30 in der Indexarterie waren gleich häufig im PTAS- bzw. AMM-Arm.

Es ist zu beachten, dass die symptomatischen intrakraniellen Blutungen wesentlich auch bei den schwerwiegenden Blutungen eingehen, sodass die Endpunkte zu den Schlaganfällen und den schwerwiegenden Blutungen nicht gänzlich unabhängig sind. (Umgekehrt gehen die schwerwiegenden Blutungsereignisse nicht so dominant in die Schlaganfallendpunkte ein). Aber auch bei den schwerwiegenden Nicht-Schlaganfall-Blutungen sind numerisch mehr Fälle (10/224) im PTAS-Arm zu verzeichnen als im AMM-Arm (4/227). Um abschätzen zu können, ob diese Erhöhung auf die einzigen Unterschiede in der medikamentösen Behandlung der beiden Arme zurückzuführen ist – die 600mg Clopidogrel-Aufsättigungsdosis im PTAS-Arm, falls keine ≥ 5 -tägige, kontinuierlich 75mg/d Clopidogrel betragende Behandlung vorlag, und die Heparinisierung während der Prozedur –, müssten die Zeitpunkte dieser Blutungen bekannt sein, was nicht der Fall ist. Daher bleibt unklar, inwiefern diese Erhöhung ein plausibler Hinweis auf einen Unterschied sein könnte oder zufallsbedingt ist.

Die Suche nach möglichen prozeduralen Einflüssen auf die mit 14,7% an Tag 30 höher als aus den unkontrollierten Vorläufer-Studien (mit z.T. geringeren Risiken, z.B. aufgrund weniger strenger Kriterien hinsichtlich des Stenosegrades)⁴⁻⁶ erwarteten Ereignisraten (4,5% bis 9,6%) im PTAS-Arm, z.B. die Qualifikation oder Erfahrung der Interventionisten oder Trainingseffekte im Verlauf der Studiendurchführung, haben keine Anhaltspunkte dafür hervorgebracht, dass innerhalb des ohnehin schon selektierten Pools an Zentren und Interventionisten eine Subgruppe existierte, in dem das PTAS einen geringeren Grad an Komplikationen hervorgerufen hätte¹⁸. Die Autoren ziehen daraus den Schluss, dass die Formulierung und Prüfung der Anforderungen an Zentren, die an der Studie teilnehmen wollten, eine hinreichend hohe untere Schwelle an Erfahrung zur Anwendung des PTAS mit dem Wingspan Stentsystem bedeutete. Drei Publikationen⁵⁹⁻⁶¹ jedoch machen geltend, dass alle Interventionisten zu unerfahren gewesen sein könnten, wobei Kühn und Grunwald⁵⁹ sich sehr sicher sind, dass dies der Fall war, weil die Qualifikationsanforderungen zur Aufnahme als Studienzentrum viel zu niedrig gewesen seien und auch nicht den Anforderungen, die bestimmte Fachgesellschaften formuliert haben, entsprächen⁶⁰. Gegen diese Interpretation spricht, dass in SAMMPRIS (nicht quantitativ angebbare) viele Interventionisten schon in den Vorläufer-Registerstudien^{5,6} beteiligt waren und dort deutlich geringere und erwartete Raten an Ereignissen produziert hatten.

Methodenkritisch anzumerken bleibt hinsichtlich der Analyse von Derdeyn et al.¹⁸ dennoch, dass sie „Erfahrung“ anzeigende Variablen nicht als kontinuierliche Variablen in ihre multivariaten Modelle mit aufgenommen haben sondern mit dem Median eine Dichotomisierung vorgenommen haben. Vor dem Hintergrund der Vermutung, dass diese generell zu geringe Werte haben, könnten tatsächliche Unterschiede, die sich aber nur am oberen Rand des

Wertebereichs dieser Variablen zeigen, durch diese Einschränkung verwischt worden sein. Auch Alexander⁶¹ argumentiert ähnlich.

Eine weitere Erklärung für die scheinbare Abwesenheit eines Einflusses der Interventionistenerfahrung könnte sein, dass am Zentrum selbst der erfahrene Interventionist immer die riskanten Fälle behandelt hat, während der unerfahrenere die einfacheren. Nimmt man die aus der Analyse der klinischen Einflussfaktoren identifizierten Risikofaktoren als Surrogatmarker für „riskante Fälle“ ergibt sich nach Derdeyn et al.¹⁸ jedoch, dass die mit den klinischen Risikofaktoren adjustierten Komplikationsraten keinen Effekt der Interventionistenerfahrung anzeigen.

Es bleibt unklar, weshalb bei der Analyse der klinischen Faktoren nicht tatsächlich deren *Effektmodifikation* für den Vergleich PTAS gegenüber AMM untersucht wurde – was die eigentlich interessante Fragestellung gewesen wäre¹⁷. Es kann daher nicht geschlussfolgert werden, ob einer der identifizierten Risikofaktoren (Nichtrauchen, Basilarisstenose, Alter, Diabetes für ischämische, keine funktionale Einschränkung, sehr hoher Stenosegrad, Clopidogrel Aufsattdosis zusammen mit verlängerter ACT für hämorrhagische Ereignisse) tatsächlich eine Population ausgliedert, die keine Nachteile oder sogar Vorteile des PTAS gegenüber dem AMM alleine erfahren würde. Es ist zu beachten, dass sehr viele Faktoren zunächst univariat geprüft wurden (bei insgesamt wenigen Ereignissen), sodass die Wahrscheinlichkeit von falsch-positiven Ergebnissen bzw. Konfundierung hoch ist. So ist der Befund, dass funktional nicht eingeschränkte Patienten eine höhere Wahrscheinlichkeit für ein hämorrhagisches Ereignis haben, eher unplausibel und wird von den Autoren als α -Fehler diskutiert¹⁷. Das Nie-Rauchen als Risikofaktor für ischämische Ereignisse könnte konfundiert sein durch einen höheren Anteil an Frauen, die wiederum häufiger Diabetikerinnen und hypertensiv waren¹⁷ (wobei das „Raucherparadox“ auch bei kardiologischen Patienten beobachtet wurde). Auch die Erklärung, weshalb das PTAS in der A. basilaris ein besonders hohes Risiko für ein ischämisches Ereignis bergen könnte, dass nämlich Perforatorarterien durch ein Verlegen der Plaquemasse während der Prozedur verschlossen werden könnten⁶², wird angesichts der besonders niedrigen Ereignisraten in der ebenfalls mit vielen Perforatorabgängen versehenen MCA und der fehlenden Assoziation zwischen Perforator-Schlaganfällen als Endpunktereignis und Perforator-Schlaganfällen als qualifizierendem Ereignis von den Autoren als eher unplausibel angesehen¹⁷.

Eine Erklärung, die in der Primärpublikation⁸ angedeutet wird, ist die frühe Behandlung, im Median nach 7 Tagen, was einen instabilen Plaque anzeigen könnte, was zu mehr periprozeduralen Komplikationen führe. An anderer Stelle sind aber gerade die ‚frühen‘ Patienten mit dem höchsten Risiko eines Rezidivs²⁶ die genaue Zielpopulation und die Begründung, weshalb man von den Kriterien der HDE-Zulassungsstudie⁴ abwich. Auch zeigt die Subgruppenanalyse (s.u.), dass eine deutliche Interaktion zwischen Zeit und Effekt nicht besteht. Auch wird ein Detektionseffekt angeführt wegen der rigorosen Kontrolle von Verdachtsfällen, sodass auch sonst übersehene mildere Formen von Schlaganfällen eingehen würden⁸. Allerdings gilt dies für beide Arme, sodass damit der Unterschied zwischen PTAS und AMM nicht erklärt werden kann. Abou-Chebl und Steinmetz 2012⁶² diskutieren noch weitere mögliche Gründe für die erhöhte Ereignisrate im PTAS-Arm, die z.T. in den 2 jüngeren Publikationen der Studiengruppe^{17;18} aufgegriffen wurden (Qualifikation der Interventionisten, einige prozedurale Aspekte), z.T. neue Fragen aufwerfen, die durch weitere Analysen der SAMMPRIS-Daten nicht beantwortet werden können (Rolle der Anästhesie, risikostratifizierte

Charakterisierung der Plaques) und einen neuen Forschungshorizont beschreiben (s.a. Abschnitt 10.2.1).

Der Grad der Kollateralisierung als ein weiterer Kandidat für einen Effektmodifikator ist schon in der Regressionsanalyse im PTAS-Arm nicht berücksichtigt worden. In der WASID-Population konnten Liebeskind et al. zeigen, dass bei den hochgradigen Stenosen ($\geq 70\%$) das Risiko für einen ischämischen Schlaganfall im Indexterritorium bei abwesender bzw. schlechter Kollateralisierung 4,6- bzw. 5,9-fach erhöht war gegenüber guter Kollateralisierung⁶³, und es ist naheliegend zu untersuchen, ob das Stenten in der Gruppe der schlecht Kollateralisierten nicht doch einen Vorteil gegenüber dem AMM alleine haben könnte. Ausgehend von den in Liebeskind et al.⁶³ präsentierten Daten sollte auch die SAMMPRIS-Datenbank hinreichend viele auswertbare Patienten enthalten (genügend auswertbare Fälle und hinreichend gleichmäßige Verteilung über unterschiedliche Kollateralisierungsgrade), die bei adäquater Durchführung als Interaktionsanalyse eine erste Hypothesenbildung in dieser Frage ermöglichen könnte. Fargen et al.⁶⁴ argumentieren in Folge von SAMMPRIS in diese Richtung [und präsentieren 4 Fälle mit „flow failure“ trotz maximaler medikamentöser Therapie, die nach Ballonangioplastie (ohne Stenten) ein gutes Outcome zeigten].

9.2 Die medikamentöse Therapie

Die duale Plättchenaggregationshemmung mit ASS und Clopidogrel hat zur Verhinderung arteriosklerotischer Folgeereignisse bei Patienten mit ICAD in Deutschland keine Zulassung. Es konnte in der MATCH-Studie bei Hochrisiko-Patienten (innerhalb von 3 Monaten vorangegangener SA oder TIA plus ≥ 1 Risikofaktor aus: weiterer vorangegangener SA, vorangegangener MI, symptomatische PAVK, Diabetes, vorangegangene Angina pectoris) kein Vorteil der dualen Therapie gegenüber Clopidogrel alleine gezeigt werden bei gleichzeitiger Erhöhung der Blutungsrate – dies bei einer Dosierung der Kombination von 75mg/d ASS und 75mg/d Clopidogrel vs. 75mg/d Clopidogrel alleine⁶⁵. Die Rationale, dennoch auch im Kontrollarm die duale Therapie anzuwenden, bestand einerseits in dem Befund, dass das symptomatische intrakranielle Blutungsrisiko in der MATCH-Studie erst nach gut 3 Monaten dualer Therapie anzusteigen schien (s. fig. 4 in Diener et al. 2004⁶⁵) und dass in den Subgruppen, die an Tag 30 und weniger nach dem Indexereignis behandelt wurden (s. fig. 3 in Diener et al. 2004⁶⁵), eher positive Ergebnisse zu verzeichnen waren³⁸. Da zudem für den PTAS-Arm die Mehrheit der Interventionisten 90 Tage duale Therapie gegenüber 30 Tagen bevorzugten und mit 90 Tagen die Unterschiede zwischen den beiden Armen (fast) ausschließlich auf Aspekte des PTAS zurückzuführen wären, wurde für beide Arme die 90-tägige duale Plättchenaggregationshemmung festgelegt³⁸.

Angesichts der Unsicherheiten in Schlussfolgerungen aus Post-Hoc Subgruppenbildungen aus MATCH, Unklarheit, ob andere als symptomatischer intrakraniellen Blutungen eher vor oder nach Tag 90 auftraten, und der deutlich höheren ASS-Dosis in SAMMPRIS im Vergleich zu MATCH erscheint die duale Therapie als riskantes Vorgehen (auch wenn für das Stenten selbst in etlichen unkontrollierten Studien mit ähnlichen Dosisschemata gearbeitet wurde^{4-6;66;67}, aber auch mit niedrigeren⁶⁸, oder auch beim koronaren Stenten Standard ist⁶⁹). Allerdings könnte der fehlende Nutzen der dualen Therapie auch damit zusammenhängen, dass in MATCH 53% der Patienten lakunäre Schlaganfälle hatten⁶⁵, denen vermutlich eine andere Pathophysiologie zugrunde liegt, die weniger von einer Plättchenaggregationshemmung profitiert, eine Hypothese, die durch den vorzeitigen Abbruch der SPS3-Studie wegen Futility (und erhöhter Blutungsrate und erhöhter Mortalität), in die ausschließlich Patienten mit lakunären SA als

Indexereignis eingeschlossen wurde, und in der 325mg/d ASS plus 75mg/d Clopidogrel mit 325mg/d ASS alleine verglichen wurde, bestätigt zu werden scheint⁷⁰.

Ein weiterer Grund, mit einer aggressiveren Plättchenaggregationshemmung vorzugehen, war das deutlich höhere Risiko, ein weiteres ischämisches Ereignis zu erleiden, bei Patienten mit einer nachgewiesenen Stenose im Vergleich zu den Patienten der MATCH-Studie. Erlichen in der MATCH-Studie ca. 8% der Patienten nach 18 Monaten einen ischämischen Schlaganfall⁶⁵, betrug diese Rate in der WASID-Studie, in der ASS (1300mg/d) gegen Warfarin (INR 2,0 bis 3,0) getestet wurde bei Patienten mit 50%iger bis 99%iger, innerhalb von 90 Tagen eine TIA oder einen SA verursachender Stenose, nach 1 Jahr 15%, nach 2 Jahren 20%²⁶. Bei Patienten mit $\geq 70\%$ -iger Stenose in der WASID-Studie war das Risiko nach 1 Jahr sogar bei knapp 20%, während Stenosen von $<70\%$ ein nur etwa 7%-iges Risiko für einen weiteren ischämischen Schlaganfall hatten²⁷. Dennoch bleibt festzuhalten, dass es keine direkte positive Evidenz für die in SAMMPRIS angezielte Patientenpopulation gab, die die Kombination von ASS und Clopidogrel überhaupt oder in der verwendeten Dosierung oder die Kombination mit aggressiver Cholesterin- und Blutdruckkontrolle nahelegten. Daher war die für SAMMPRIS gemachte Annahme der Ereignisraten für die Fallzahlkalkulation⁸ noch nicht einmal historisch gestützt und hinsichtlich des Blutungsrisikos riskant.

Im historischen Vergleich mit WASID²⁶ muss man feststellen, dass der AMM-Arm in SAMMPRIS unerwartet wenige Ereignisse aufwies, auch bei den Blutungen (0,9% nach 1 Jahr vs. ca. 1,5% in WASID), wobei die Ereigniszahlen mit 5 in SAMMPRIS und 9 in WASID^{8;26} sehr niedrig sind. Da bei symptomatischen Patienten mit Stenose, die Wahrscheinlichkeit für ein weiteres Ereignis insbesondere früh nach dem Indexereignis besonders hoch ist, kann die deutlich geringer als erwartete Ereignisrate schon nach 30 Tagen beobachtet werden. Während in WASID 10,7% (beide Arme) nach 30 Tagen einen Schlaganfall erlitten oder starben, waren das im AMM-Arm von SAMMPRIS nur 5,8%. Auch nach 1 Jahr war das Verhältnis um 2:1 (25,0% vs. 12,2%)⁸. Bei der Fallzahlplanung wurde von einer 15%igen Reduktion für das AMM gegenüber WASID ausgegangen (und nicht von einer ca. 50%igen wie beobachtet).

Durch die Kombination von bisher nicht verwendeter dualer Plättchenaggregationshemmung mit der schnellen Behandlung der primären Risikofaktoren Blutdruck und Cholesterin konnte kein historischer Vergleich vorgenommen werden. Auf welche Komponente diese unerwartet geringe Ereignisrate zurückzuführen ist, kann nur schwer eingeschätzt werden. In WASID war das Risiko für einen Schlaganfall, Herzinfarkt oder vaskulären Tod um 44% bis 79% höher bei Patienten mit Werten von $>140\text{mmHg}$ bzw. $>200\text{mg/dl}$ Cholesterin⁷¹.

Für die Komponenten, die die Primärrisikofaktoren erhöhte Blutdruck- und Cholesterinwerte kontrollieren, konnte bei rezidivierenden Schlaganfällen oder TIAs ein Effekt der jeweiligen medikamentösen Intervention gezeigt werden^{72;73}. Dies gelang für die duale Plättchenaggregationshemmung nicht⁶⁵. Dieser Befund und das deutlich erhöhte Risiko für ein Ereignis bei den WASID-Subgruppen mit erhöhtem Blutdruck bzw. erhöhten Cholesterinwerten sowie der Tatsache, dass auch im Zeitraum nach dem Absetzen von Clopidogrel nach 90 Tagen der Unterschied zwischen den Ereignisraten in der WASID-Studie und dem AMM-Arm der SAMMPRIS-Studie ähnlich groß blieb wie in den ersten 30 Tagen⁷⁴, lässt es nicht unwahrscheinlich erscheinen, dass ein guter Teil der niedrigen Ereignisrate dem schnellen Risikomanagement zuzuschreiben ist. Der bei allen Einschränkungen fehlende Nachweis des Zusatznutzens der dualen Plättchenaggregationshemmung⁶⁵ gegenüber der Monotherapie verweist auch eher auf eine stärkere Rolle des Risikofaktormanagements.

Die Frage, ob bei zulassungskonformer Monotherapie ein anderer Effekt des PTAS gegenüber der medikamentösen Kontrolle erzielt worden wäre, ist unklar. Einerseits waren die Ereignisraten auch für Blutungsereignisse im AMM-Arm niedrig. Andererseits ist die Interaktion zwischen intrakraniellem Stenten und dualer Hemmung schlecht untersucht, sodass eine starke negative Interaktion zwischen der dualen Hemmung und dem PTAS nicht ausgeschlossen werden kann. Da im PTAS-Arm trotz dualer Hemmung immer noch mehr ischämische als hämorrhagische Komplikationen auftraten und beide häufiger als im AMM-Arm, scheint es aber unwahrscheinlich, dass unter Monotherapie das PTAS weniger schlecht oder besser als das AMM abgeschnitten hätte.

Eine abschließende Beurteilung des AMM, insbesondere der Anteile seiner Komponenten, im Vergleich zum empfohlenen Standard ist mangels vergleichender Studien nicht möglich.

Unklar bleibt des Weiteren, ob die in SAMMPRIS zwar nicht gemessene, aber zu erwartende Resistenz gegen Plättchenaggregationshemmer in einem Teil der Patienten (10%-15%) unterschiedlich auf die beiden Arme ausgewirkt hätte – was Alexander suggeriert⁶¹. Relativ klar scheint derzeit lediglich zu sein, dass eine solche Resistenz das Risiko für ein (weiteres) ischämisches Ereignis unabhängig von der Intervention ansteigen lässt⁷⁵.

9.3 Subgruppen

9.3.1 Population gemäß deutscher Gebrauchsanweisung

Da für die Subgruppe, die der deutschen Gebrauchsanweisung am nächsten kommt, (1. Zeile in Tabelle 9 in Kapitel 8.3.3.2.3) nur der primäre Studienendpunkt berichtet wurde¹², muss man sich im Vergleich auf denselben Endpunkt der Studienpopulation beziehen. Auch in dieser Population bleibt die statistisch signifikante Unterlegenheit des PTAS-Arms gegenüber dem AMM-Arm erhalten ($p=0,028$) und ist numerisch sogar größer als in der Studienpopulation.

Auch die in den Stellungnahmen der deutschen Fachgesellschaften^{9;10} für den deutschen Versorgungskontext geltend gemachte strengere Indikationsstellung als die, die durch reine Therapierefraktarität wie in SAMMPRIS definiert ist (Therapierefraktarität allein durch antithrombotische Medikation zum Zeitpunkt des Indexereignisses), ändert am Befund nichts. Betrachtet man die Subgruppe, die therapierefraktär gegen einen Schlaganfall und mit einem neuen ischämischen Ereignis wieder behandlungsbedürftig wurde, also einer strengeren Indikationsstellung entsprach, blieb das PTAS immer noch statistisch signifikant unterlegen ($p=0,014$), und auch in der Gruppe, in der das neue ischämische Ereignis ein Schlaganfall war, blieb das PTAS numerisch unterlegen, wenn auch in geringerem Maße und nicht mehr statistisch signifikant (Tabelle 9, 2. und 3. Zeile), wobei zu bedenken ist, dass der p-Wert sich auf die 1-Jahresfrist bezieht, während die Schätzer für die 30-Tage-Daten gelten.

Kann man einen unterschiedlichen Gradienten des Komplikationsrisikoanstiegs hin zu den „risikoreicheren“ Subgruppen zwischen PTAS- und AMM-Arm beobachten? Betrachtet man also die Auftretenswahrscheinlichkeiten selbst, fällt auf, dass im AMM-Arm das Risiko mit zunehmendem „Schweregrad“ erwartungsgemäß ansteigt von 4,4% über 8,3% auf 13,9%. Im PTAS-Arm ist dieses Verhältnis weniger eindeutig, wenn es auch bei den am wenigsten schwer betroffenen, lediglich therapierefraktären Patienten mit 16,0% am niedrigsten ist, dann über 25,5% bei den therapierefraktären mit TIA oder Schlaganfall als Indexereignis und Schlaganfall in der Anamnese wieder auf 17,9% zurückgeht bei den Patienten, die nur einen Schlaganfall als Indexereignis hatten (und Schlaganfall in der Anamnese). Angesichts der geringen Fallzahlen

und entsprechend weiten Konfidenzintervallen kann aber kein Unterschied im Gradienten zwischen PTAS- und AMM-Arm abgeleitet werden. Auch im PTAS-Arm steigt das Risiko hin zu den risikoreicheren Fällen deutlich an.

Es gibt daher insgesamt keinen Anlass von der Interpretation der Ergebnisse für die Studienpopulation und deren Zugrundelegung für die Schlussfolgerungen für den deutschen Versorgungskontext abzuweichen, was ebenso für die Einordnung der Schlussfolgerungen zur nicht-zulassungskonformen dualen Plättchenaggregationshemmung gilt.

9.3.2 Effekte in anderen Subgruppen?

In den von der FDA durchgeführten Subgruppenanalysen¹² (s. Tabelle 9 und Tabelle 10 in Kapitel 8.3.3.2.3) zeigte sich für keine Subgruppe eine Umkehrung der Effektrichtung. Numerisch blieb in sämtlichen Analysen der PTAS-Arm dem AMM-Arm unterlegen, wenn auch die Unterschiede z.T. kleiner wurden, bzw. die statistische Signifikanz des Unterschieds aufgrund der kleineren Fallzahlen verschwand.

Für die von der FDA als wichtig erachteten Unterscheidung zwischen „früh“ (Tag 7 und weniger) und „spät“ (>Tag 7) nach dem Indexereignis behandelten Patienten (s. Tabelle 10) ist kein Interaktionstest durchgeführt worden, sodass die Schlussfolgerungen entweder an der noch vorhandenen statistischen Signifikanz in der frühen und der nicht mehr vorhandenen Signifikanz in der späten Gruppe, an den numerischen Unterschieden im Gruppenunterschied oder, unter Absehung vom Gruppenunterschied, an der Betrachtung der Wahrscheinlichkeiten selbst (Abbildung 2) festgemacht wurden. Angesichts der weiten Konfidenzintervalle kann man keine bedeutsamen Unterschiede ausmachen zwischen den Gruppen, die an Tag 7 oder weniger nach dem Indexereignis behandelt wurden, und denjenigen nach Tag 7. Die numerisch größeren Unterschiede zwischen „früh“ und „spät“ im PTAS-Arm (Abbildung 2, rechts) zugunsten einer „späten“ Behandlung im Vergleich zum AMM-Arm (Abbildung 2, links) können daher in keiner Weise als belastbar angesehen werden.

Methodisch kann man weder aus den Unterschieden in den Gruppenunterschieden ohne Interaktionstest noch aus den unterschiedlichen Differenzen der Wahrscheinlichkeiten zwischen „früh“ und „spät“ in den beiden Armen einen belastbaren Schluss ziehen, und bei Fallzahlen von häufig nur noch n=2 scheint die Indikationseinschränkung auf Patienten mit 2 oder mehr therapierefraktären Schlaganfällen, wovon der letzte 7 oder mehr Tage her sein muss¹³, nicht wirklich adäquat begründet. Im Gegenteil, da mit diesen kleinen Subgruppen die Nicht-Unterlegenheit des PTAS gegenüber dem AMM nicht gezeigt werden kann, wäre nur die Rücknahme der HDE-Zulassung für *beide* Zeitfenster konsequent gewesen.

10 Ergebnisse zu Teilfrage 2

10.1 Berücksichtigte Dokumente

Aus der bibliographischen Recherche ergaben sich 3 Treffer^{59;76;77}, die alle berücksichtigt wurden. Bergui⁷⁷ ist ein sehr knapper Kommentar von weniger als 1 Seite und bezieht sich auf eine monozentrische Fallserie und liefert keine hier relevanten Argumente und wird daher weiter nicht berücksichtigt.

Zusätzlich waren 4 Reviews^{60;64;78;79} (alle unsystematisch) Diskussionsbeiträge zur Interpretation der SAMMPRIS-Studie und wurden berücksichtigt. Ein weiteres Review von Qureshi et al.⁸⁰, von denen eines mit ähnlichem Titel berücksichtigt wurde⁶⁰, konnte nicht beschafft werden, sodass unwahrscheinlich ist, dass wesentliche Argumente übersehen wurden. Zusätzlich wurde ein Artikel von Abou-Chebl und Steinmetz⁶² berücksichtigt, der schon in der Vorabrecherche gefunden wurde, aber durch den RCT-Filter in der Primärrecherche nicht gefunden wurde und auch kein Editorial war. Zur noch nicht verschlagworteten Sekundärpublikation von Derdeyn et al. 2012¹⁸ wurden noch 2 Editorials berücksichtigt^{61;81}.

An Stellungnahmen bzw. Presseerklärungen wurden lediglich die schon erwähnten Dokumente der deutschen Fachgesellschaften gefunden^{9;10}.

In der Nachrecherche vom 10.02.2013 wurde eine Antwort der Studiengruppe⁸² auf Abou-Chebl und Steinmetz⁶² und eine Stellungnahme der Hong Kong Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology identifiziert⁸³.

10.2 Auswertung der berücksichtigten Dokumente

10.2.1 Literatur

Alle im Folgenden zitierten Reviews und Editorials bis auf Alexander⁶¹ und Derdeyn⁸¹ kannten die detaillierten Analysen, die im Oktober 2012 publiziert wurden, noch nicht.

In den berücksichtigten Reviews und Editorials herrscht weitgehend Konsens, dass viele Fragen offen sind: Patientengruppen (pathophysiologische Differenzierung unterschiedlicher Stenosen, Lokation der Stenosen [anteriöres vs. posteriores Kreislauf bzw. perforatorbedingtes Ereignis oder nicht], Durchmesser bzw. Länge der Stenosen, designbedingte Selektion eher für medikamentöse Kontrolle geeigneter Patienten), technisches Design des Stents/Ballons selbst, Kollateralisierung, Erfahrung der Interventionisten, periprozedurale Heparinisierung, peri- und postprozedurale Plättchenaggregationshemmung, Anästhesie, weitere Bildgebung, wirklicher Stellenwert der Risikofaktorbehandlung u.a.m. Es herrscht Einigkeit, dass die Behandlungsmöglichkeiten trotz Unterlegenheit des PTAS in SAMMPRIS mit allein medikamentöser Therapie so unbefriedigend sind, dass eine Weiterentwicklung dieser Intervention geboten ist.

Im Folgenden werden – teilweise in einer Verbreiterung der Diskussion in Abschnitt 9 – die Fragen vorgestellt und auch im Hinblick darauf diskutiert, inwiefern weitere Analysen von SAMMPRIS noch erste Antworten auf die aufgeworfenen Fragen erwarten lassen können, oder ob diese neue Studien erfordern. Aspekte, die sich unmittelbar auf SAMMPRIS beziehen, werden zunächst besprochen, allgemeinere, über SAMMPRIS hinausweisende anschließend.

10.2.1.1 Erfahrung der Interventionisten

Vor der Veröffentlichung der detaillierten Analyse der Interventionistenerfahrung durch Derdeyn et al.¹⁸ lag es nahe, die allerdings in der Primärpublikation⁸ schon gemachte Aussage kritisch zu hinterfragen, dass der Einfluss der Erfahrung keine Rolle bei der überraschend hohen Komplikationsrate im PTAS-Arm gespielt habe. Dieser Punkt wird von etlichen Autoren aufgegriffen^{59;60;62;78}. Alexander⁶¹, Kühn und Grunwald⁵⁹ und Qureshi⁶⁰ führen an, dass die im Credentialing-Prozess geforderten Mengen viel zu niedrig seien. Im Bereich des extrakraniellen Stentens der ICA, in der der EVA-3S-Studie nachfolgenden CREST-Studie, waren die Anforderungen an die Menge erfolgreicher Prozeduren deutlich höher als in EVA-3S mit geringeren Komplikationsraten im Stentarm und dann fehlendem Unterschied zum Endarteriektomiearm – und deutlich höher auch als in SAMMPRIS⁶⁰. Auch die American Society of Neuroimaging z.B. fordert mindestens 50 Katheterapplikationen in intrakraniellen Gefäßen jenseits der ICA bzw. VA, um als hinreichend qualifiziert zu gelten. Auch sollten mindestens 25 Fälle intrakranieller Eingriffe aufgrund von Stenosen unter Supervision durchgeführt werden, bevor ein selbständiges Vorgehen unternommen werden sollte. Auch im Vergleich zu anderen endovaskulären Verfahren (extrakraniell, kardiologisch) waren die geforderten Mindestmengen klein⁶⁰.

Marks⁷⁸ und Abou-Chebl und Steinmetz⁶² bemerken, dass die Rate an Perforationen noch höher sein könnte als von der Studiengruppe publiziert, da die ICH, die als Reperfusionshämorrhagien interpretiert wurden, so früh auftraten (innerhalb 24h), dass sie auch Perforationen indizieren könnten, da Reperfusionshämorrhagien typischerweise erst an Tag 3 bis 5 aufträten, was, wenn dem so wäre, ebenfalls auf eine zu geringe Erfahrung hindeuten könnte. Dieser Deutung wird in der detaillierten Beschreibung der einzelnen Fälle nicht dezidiert widersprochen⁴⁴.

Wollte man das Argument der zu geringen Erfahrung der Interventionisten in SAMMPRIS aufrecht erhalten, würde das nach der Publikation der detaillierten Analyse der Studiengruppe¹⁸, die keinen Zusammenhang zwischen „Erfahrung“ und „Komplikationsrate“ zeigte – insbesondere dann nicht, wenn man klinische Risikofaktoren als Kovariate mit in die Analyse mit aufgenommen hat – allerdings nahelegen, dass *alle* Interventionisten unterhalb einer für die risikoarme Durchführung des PTAS notwendigen Schwelle an „Erfahrung“ liegen würden. Die hohe Komplikationsrate im PTAS-Arm wäre dann nicht auf die unerfahrensten der Interventionisten sondern auf ihre Unerfahrenheit insgesamt zurückzuführen (s. auch Abschnitt 9.1.2. und Alexander⁶¹).

Insgesamt liefert die Analyse von Derdeyn et al.¹⁸ Antworten auf die wesentlichen Punkte in diesem Zusammenhang außer der, ob die Erfahrungsanforderung nicht generell zu niedrig war. Wie schon in Abschnitt 9.1.2 angemerkt hätte man bei Wahl anderer, höherer Schwellenwerte für die unabhängigen Variablen der Qualifikation der Interventionisten möglicherweise einen Hinweis erhalten können, ob sich (zwar unpräzise, aber) andere Ergebnisse zeigen. Aber auch wenn man keine solchen bekäme, hieße das nur, dass auch die erfahrensten Interventionisten noch unterhalb einer relevanten Erfahrungsschwelle liegen könnten. Angesichts der Tatsache, dass viele der SAMMPRIS-Zentren schon bei dem Vorgängeregister^{5;6} mitgemacht haben und dort günstigere Ergebnisse produziert haben – bei weniger Erfahrung zu diesem Zeitpunkt und obwohl sich dort tatsächlich eine Erfahrungsabhängigkeit zeigte⁶ – legt eher nahe, dass das eine weniger plausible Interpretation ist, und das dem Wingspan-Stentsystem inhärente periprozeurale Risiko ursächlich ist. Argumentationslogisch ist auch zu beachten, dass

Erfahrungsunabhängigkeit letztlich nicht zu beweisen ist. Die Behauptung, dass mit besserem Training die Ergebnisse besser würden, lässt sich immer aufrecht erhalten.

10.2.1.2 Lokalisation der Läsionen

In der Literatur wird von einem höheren Risiko periprozeduraler Komplikationen im posterioren Kreislauf gegenüber dem anterioren Kreislauf gesprochen⁶⁰. Erklärt wird dies u.a. mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für einen Perforatorverschluss in der an Perforatorabgängen reichen A. basilaris^{62;76;79}. Auch in der Analyse der SAMMPRIS-Daten zeigt sich im PTAS-Arm ein erhöhtes Risiko für ischämische Komplikationen bei Basilaris-Stenosen¹⁷, wobei unklar ist, inwiefern dies wirklich ein prozedurales Risiko ist oder nicht generell das medizinische Risiko von Basilaris-Stenosen, die auch im AMM-Arm auftreten. Die fehlende Interaktionsanalyse in Fiorella et al.¹⁷ verhindert hier eine Aussage. Generell wird die Erklärung der Perforatorverschlüsse als Folge des Nichtausschließens von Gefäßen mit vielen Perforatorabgängen und dies als Ursache für das erhöhte Risiko im PTAS-Arm in SAMMPRIS mit Verweis auf das Fehlen einer erhöhten Rate bei der ebenfalls mit vielen Perforatorabgängen versehenen MCA und der fehlenden Assoziation zwischen Perforator-Schlaganfällen als Endpunktereignis und Perforator-Schlaganfällen als qualifizierendem Ereignis als unwahrscheinlich angesehen¹⁷.

Hier könnte eine adäquate Analyse von SAMMPRIS neue, relevante Erkenntnisse liefern.

10.2.1.3 Kollateralisierung

Fargen⁶⁴ argumentiert, dass Hochrisikopatienten, die für eine Stent-Intervention infrage kämen, diejenigen seien, die aufgrund schlechter Kollateralisierung ein besonders hohes Rezidivrisiko haben^{viii}. Neben der Tatsache, dass die von ihm präsentierten 4 Fälle alle lediglich angioplastisch ohne Stenten behandelt wurden, müsste auch für diese Gruppe gezeigt werden, dass sie besser als AMM abschneidet. Die plausible Überlegung, dass das Rezidivrisiko im natürlichen Verlauf nur hoch genug sein muss, damit das der mechanischen Intervention inhärente Risiko an Gewicht verliert und einen Vorteil gegenüber der medikamentösen haben würde, ist schon bei SAMMPRIS gescheitert – weil auch das Risiko trotz technisch einwandfreier und erfolgreicher mechanischer Rekanalisierung stark ansteigen kann, sei es durch mehr Reperfusionshämorrhagien im ischämisch stärker kompromittierten distalen Gefäßbett, höhere Wahrscheinlichkeit von Perforationen/Rupturen durch die arteriosklerotisch und ischämisch stärker beschädigten Gefäße an bzw. distal der Läsion oder generell erhöhte Neigung durch die Katheter auch proximaler liegende arteriosklerotische Plaques mit der Folge arterioarterieller Thrombosen zu beschädigen in einer generell stärker belasteten Population.

Hier könnte eine adäquate Analyse von SAMMPRIS neue, relevante Erkenntnisse liefern.

10.2.1.4 Differenzierung der Läsionen (Pathophysiologie, Länge, Durchmesser)

Viele Autoren bringen die Frage nach der Art der Stenosen (Länge, Durchmesser) auf^{60;62;76;78}, die in Fiorella et al.¹⁷ weiter analysiert wird und einzig einen höheren Stenosegrad als Risikofaktor für hämorrhagische Komplikationen aus den Variablen zum Läsionstyp erbringt. Alle Feststellungen in den hier diskutierten Kommentaren beziehen sich auf einarmige Studien, in denen z.T. deutlich gezeigt wurde, dass die Komplikationsrate mit kleiner werdendem

^{viii} In Fargen et al. ist ein signifikanter, irreführender Fehler: Die Auswertung von Liebeskind et al.⁶³ beruht nicht wie fälschlicherweise berichtet auf der SAMMPRIS-Population sondern auf der WASID-Population.

Durchmesser und größerer Länge der Läsion ansteigt. Ein klarer Effekt dieser Faktoren im PTAS-Arm konnte in SAMMPRIS bis auf Stenosegrad, der etwas mit dem Durchmesser des Gefäßes zu tun haben könnte, nicht gezeigt werden. Eine Untersuchung der Interaktion zwischen Läsionscharakteristika und dem Effekt des PTAS gegenüber dem AMM fehlt hingegen. Bevor eine solche vorliegt, ist es nicht möglich, eine Subgruppe, in der das PTAS einen Vorteil gegenüber dem AMM allein haben könnte, zu identifizieren. Es könnte sich auch herausstellen, dass eine mögliche Interaktion an sehr unterschiedlichen Risiken im AMM-Arm liegt.

Abou-Chebl^{62;76} bringt von der pathophysiologischen Seite die Unterscheidung von (grob) „hämodynamischen“ und „mikroembolischen“ Stenosen ein. Während erstere von einem Stent profitieren könnten, weil eher auf einer stabilen, in erster Linie durch die (singuläre) Stenose verursachten, hämodynamischen Einschränkung beruhend, sei das bei letzteren nicht unbedingt so, weil eher auf instabilen, Mikroembolie produzierenden und diffus verteilten Plaques beruhende. Sie könnten eher von einer guten medikamentösen Therapie profitieren. Auch Perforator-Schlaganfälle könnten deutlich geringer vom PTAS profitieren. Insofern sei eine ausführlichere Bildgebung inkl. dem distalen Perfusionsstatus und eine genauere Differenzierung der Stenose- (Läsions-)Ursachen notwendig. Ähnlich argumentieren Wong und Poon, die den Unterschied zwischen „hämodynamischen“ und Perforator-Schlaganfällen machen⁷⁹. Es reiche das Heranziehen der absoluten Höhe des Risikos nicht aus, um eine Population zu definieren, für die das Stenten eine sinnvolle Option gegenüber der Medikation sein könnte. Es komme auf die Ursache des Risikos an.

Für einige Läsionscharakteristika, für die eine funktionelle Bildgebung erforderlich wäre, wird SAMMPRIS keine neuen Erkenntnisse liefern können. Eine adäquate Interaktionsuntersuchung der vorhandenen Daten könnte neue, relevante Erkenntnisse liefern.

10.2.1.5 Rolle der Anästhesie

Im Zusammenhang mit der Interpretation der frühen Blutungen als doch möglicherweise nur verzögert registrierte Perforationen bringen Abou-Chebl und Steinmetz⁶² den Punkt auf, dass in SAMMPRIS das PTAS immer unter genereller Anästhesie vorgenommen wurde, was verhindert, dass man den genauen Zeitpunkt klinischer Zwischenfälle nach einer Prozedur wie PTAS bestimmen kann, was aber auch generell während der Prozedur nachteilig ist, weil insbesondere schmerzassoziierte Komplikationen (Vasospasmus, Ballonexpansion, Intimaverletzung) nicht sofort erkannt und auf sie reagiert werden kann.

Dies ist eine relevante, aber aus den SAMMPRIS-Daten nicht zu beantwortende, neue Forschungsfrage.

10.2.1.6 Periprozedurale Heparinisierung

Die genauen Anforderungen an eine Antikoagulation während der Prozedur scheint nach Qureshi⁶⁰ ungenügend definiert und deren Einfluss könnte negativ gewesen sein, etwas, das sich in der Analyse der intrakraniellen Blutungen zunächst aber nicht zeigte (im Gegenteil: bei zu langer ACT traten weniger Blutungen auf als bei nicht zu langer ACT und erstaunlicherweise mehr ischämische Ereignisse). Erst wenn man die Kombination mit einer „Loading-Dose“ Clopidogrel von 600mg zeigte sich in der multivariaten Analyse ein Effekt¹⁷. Möglicherweise hätte die Ziel-ACT mit 160s-220s niedriger liegen können als in SAMMPRIS, wo 250s-300s angestrebt wurden, weil sich in einer anderen Studie kein erhöhtes Risiko (weder für Blutungen noch für Re-Stenosen) mit der starken Heparinisierung gezeigt habe. Allerdings hat sich eben

kein Zusammenhang zwischen Ziel-ACT und Blutungsneigung gezeigt, auch in einer anderen Studie lediglich ein geringer⁸⁴. Aus der Kardiologie wird angenommen, dass die optimale ACT instrumentenspezifisch ist und nicht für das Stenten allgemein gilt. Hier gibt es beim PTAS noch große Wissenslücken.

Auch sei die ACT in SAMMPRIS für 24h IV aufrechterhalten worden, während in Jiang et al.⁶⁶ die IV-Applikation 3h nach der Prozedur beendet wurde und nach weiteren 3h auf SC umgestellt wurde.

Insgesamt ist nach Qureshi⁶⁰ unklar, inwiefern Änderungen am Heparinprotokoll wirklich das Risiko bedeutend gesenkt hätte. Es bestünde aber noch Potenzial zu Verbesserungen und die Möglichkeit, dass sich diese Wissenslücken negativ auf das Ergebnis im PTAS-Arm ausgewirkt hätten. Angesichts eines teilweise fehlenden Zusammenhangs in anderen Studien und eines fehlenden Zusammenhangs im PTAS-Arm von SAMMPRIS erscheint die Wahrscheinlichkeit eines großen Einflusses jedoch gering.

Aus SAMMPRIS sind hier keine weiteren Antworten zu erwarten.

10.2.1.7 Entwicklung der medikamentösen Intervention

Die meisten Autoren erkennen an, dass sich die rein medikamentöse Intervention im Laufe der Zeit verbessert habe und der adäquate Vergleichsstandard für aggressivere Interventionen wie das Stenten ist^{62;78;79}. Einzig Kühn und Grunwald⁵⁹ finden die Auswahl der Kontrolle sei „unzulänglich, unlogisch und widersprüchlich“, weil die Stentindikation sich klar auf medikamentös ausgereizte Patienten beziehe. Man hat mit SAMMPRIS tatsächlich 2 Schritte auf einmal gemacht, indem man für die vulnerabelste Population aus WASID das Stenten und eine „neue“ medikamentöse Begleittherapie auswählte, aber es ist schon verwunderlich, dass Kühn und Grunwald⁵⁹ überhaupt nicht zur Kenntnis nehmen, dass sogar die ‚ungeeignete‘ Kontrolle bessere Ergebnisse erzielte als die Prüfintervention und das bei nahezu identischem medikamentösen Anteil in den beiden Armen. Dabei zeigt das Ergebnis viel eher, dass die Entwicklung einer Intervention bis in die Praxis ohne eine einzige unverzerrte Studie (=RCT) für die Patienten ein desaströses Ergebnis zeitigt, das sich gerade nicht gezeigt hätte, wenn man eine ähnlich schlecht evaluierte Intervention als Kontrolle eingesetzt hätte, wie es Kühn und Grunwald⁵⁹ augenscheinlich vorschwebt.

Dessen ungeachtet kann der Stellenwert der medikamentösen Therapie, die in SAMMPRIS zur Anwendung kam, nicht abschließend beurteilt werden (s. Abschnitt 9.2).

10.2.1.8 Fehlende Anwendbarkeit

Abou-Chebl und Steinmetz⁶² vermuten, dass ein möglicher „Selektionsbias“ (wie sie es fälschlich nennen; eigentlich: fehlende Anwendbarkeit) besteht aufgrund der rigorosen aber länglichen Eingangsprozedur mit Angiographie inkl. zentraler Beurteilung zu einem Ausschluss von Hochrisikopatienten z.B. mit stärker hämodynamischen Einschränkungen, die vom PTAS profitiert hätten (und dann außerhalb der Studie profitiert haben), geführt hat und damit zu einem künstlich niedrigen Risiko im AMM-Arm. In ihrer Antwort auf Abou-Chebl und Steinmetz weist die Studiengruppe⁸² aber darauf hin, dass das die Verzögerung maßgeblich bestimmende zentrale Review der Angiogramme nur bei 32% der Patienten durchgeführt wurde, weil nur in der Gruppe der Patienten mit 70% bis 79% Stenose dieses vorab durchgeführt wurde, um die Rate an Patienten mit <70%-Stenosen möglichst gering zu halten. Auch Qureshi et al. benennen (richtiger) dieses „cherry-picking“-Problem⁶⁰. Die niedriger als erwartete Rate an

Komplikationen im AMM-Arm könnten ein Hinweis auf solch einen Mechanismus sein. Andererseits sind die Ein- und Ausschlusskriterien von SAMMPRIS gerade darauf ausgerichtet gewesen, eine Hochrisikopopulation zu behandeln. Inwiefern die Verzögerungen durch das zentrale Auswerten der Angiogramme bedeutende Mengen mit besonders hohem Risiko und für die Stentbehandlung besonders geeigneter Pathophysiologie ausgeschlossen wurden, ist unklar, aber angesichts der Tatsache, dass bei den Patienten mit 80%-iger bis 99%-iger Stenose diese Verzögerung gar nicht geltend gemacht werden kann, möglicherweise unbedeutend. Das gute Abschneiden der AMM-Patienten kann auch gut auf die Weiterentwicklung des Gesamtkomplexes „aggressives medikamentöses Management“ zurückzuführen sein.

10.2.1.9 Weitere Aspekte

Marks⁷⁸ hebt auf den technischen Entwicklungsstand des Wingspan-Systems als 1st-generation Intervention ab, das wegen seines 2-stufigen Vorgehens und des relativ dicken Führungskatheter Probleme machen könnte. Insgesamt setzt Marks auf die technische Weiterentwicklung auch mit DEBs oder DESs.

Qureshi et al.⁶⁰ beziehen sich auf das Beispiel des extrakraniellen Stentens der Carotis im Vergleich zur vaskulären Chirurgie. Auch dort sei die EVA-3S-Studie vorzeitig beendet worden, während nachfolgende Studien eher Vorteile des Stentens im Vergleich zur Endarteriektomie zeigten, was sie zur Schlussfolgerung führt, dass eine einzige Studie eine definitive Antwort auf den Wert einer Therapie nicht geben kann.

Qureshi et al.⁶⁰ prüfen auch eingehend die Ein- und Ausschlusskriterien im Vergleich zu früheren Studien, hinsichtlich ihres Einflusses auf die Wahrscheinlichkeit einer Komplikation und ihrer Übertragbarkeit auf die allgemeine Praxis. Zeit nach Indexereignis, Therapierefraktarität oder nicht, TIA oder Schlaganfall als Indexereignis haben nach Einschätzung durch Qureshi für die Wahrscheinlichkeit einer Komplikation keinen großen Einfluss, wenn man andere Studien oder Subgruppenanalysen in Betracht zieht – ein Befund, der durch die Analysen der FDA und der Studiengruppe selbst dann eher bestätigt denn widerlegt wird.

Wie schon in Abschnitt 9.2 gesagt ist auch der effektmodifikatorische Einfluss der Resistenzen gegen Plättchenaggregationshemmer völlig offen. Mangels Messung dieser Resistenz wird SAMMPRIS vermutlich hier keine weiteren Antworten liefern können.

10.2.1.10 Fazit

Bis auf die potenziell aus SAMMPRIS noch auswertbare Subgruppe der Patienten mit schlechter Kollateralisierung ergeben sich keine unmittelbar evidenten Faktoren, die noch nicht im Hinblick auf ihren Einfluss auf das Ereignisrisiko im PTAS-Arm betrachtet wurden. Erst eine endlich richtig durchgeführte Untersuchung der Interaktion dieser klinischen Faktoren (Läsionslokalisation, -typ, -länge, -durchmesser, Stenosegrad u.a.) mit dem Effekt (und nicht nur zwischen Faktor und Ergebnis im PTAS-Arm), kann Aufschluss geben, ob in bestimmten Subgruppen positive Effekte des PTAS gegenüber dem AMM zu erwarten wären.

Viele weitere, explorative Fragen liegen offen (Rolle der Anästhesie, Heparinisierung, Läsionstypen, Rolle der Resistenz gegenüber Plättchenaggregationshemmern u.a.).

10.2.2 Stellungnahme der DGNR

Die Stellungnahme¹⁰ datiert auf den Januar 2012 und befasst sich im Wesentlichen mit den Ergebnissen der SAMMPRIS-Studie⁸. Die Folgepublikationen^{17;18;44} konnten noch nicht berücksichtigt werden.

Schlussfolgerung der Stellungnahme ist, dass eine generelle Ablehnung des Stenteingriffs nicht die adäquate Konsequenz aus den Ergebnissen der SAMMPRIS-Studie sei. Der Begründungskern ist, dass die viel zu weitgehende Indikationsstellung für den Stenteinsatz in der SAMMPRIS-Studie zu dem (aus Sicht der deutschen Experten wenig überraschenden) Abschneiden des PTAS-Arms in SAMMPRIS geführt habe. „Zu weitgehend“ heißt, dass Patienten mit dem Erstereignis ohne Geschichte ischämischer Ereignisse, mit instabilen Plaques, also zu früh und ohne nachgewiesene schwere hämodynamische Defizite in SAMMPRIS eingeschlossen werden konnten. Dieses Vorgehen entspreche nicht der deutschen Praxis, in der wesentlich konservativer verfahren werde.

Weitere Argumente sind der hohe Anteil an MCA-Stenosen und die hohen technischen Anforderungen mit entsprechend hoher Versagensrate.

Die der Begründung zugrunde liegenden Tatsachen werden allerdings z.T. irreführend wiedergegeben. So ist die angebliche Indikationserweiterung zwar durchaus gegeben, aber doch nicht so klar wie suggeriert.

Zum einen muss klargestellt werden, dass in SAMMPRIS nicht nur Patienten eingeschlossen wurden, die erstmalig symptomatisch wurden (wie aus der Stellungnahme interpretiert werden könnte). Es *konnten* allerdings diese Patienten eingeschlossen werden, aber es wurden eben auch therapierefraktäre Patienten eingeschlossen, wobei unklar ist, aus welchen Gründen die Patienten antithrombotisch behandelt wurden. Es war aber nicht zwingend ein ischämisches Ereignis im Gehirn, sodass maximal alle TR-Patienten in SAMMPRIS ein Folgeereignis erlitten (284/451; dann TIA oder Schlaganfall in der Anamnese) oder minimal die explizit ausgewiesenen 100/451 TR-Patienten mit Schlaganfall in der Anamnese. Bei den Stenosen ist die Indikation gegenüber den meisten Vorgängerstudien sogar eingeschränkt worden von mind. 50% auf mind. 70% – nach sorgfältiger Analyse der WASID-Daten.

Des Weiteren ist nicht so klar wie behauptet, dass die deutsche Praxis wesentlich konservativer vorgehe. Aus der Publikation eines deutschen Registers⁷ kann entnommen werden, dass sowohl Patienten mit <70%-Stenosegrad, mit TIA als Indexereignis, auch ohne vorangegangenes Ereignis und offenbar ohne Zeiteinschränkung behandelt und eingeschlossen werden konnten. Die Zeit seit dem Indexereignis war 2010 offenbar kein wichtiger Faktor, da er auch als Ergebnis nicht berichtet wird.

Von den in der allgemeinen Wahrnehmung offenbar als besonders riskant angesehenen MCA-Stenosen wurden in die Analyse nur 18,6% aufgenommen⁷; es bleibt aber unklar, ob distalere gar nicht behandelt werden oder nur nicht ins Register aufgenommen wurden („Of the middle cerebral artery (MCA), only M1 stenoses (common trunk to bifurcation) were included.“).

Auch dass Faktoren wie eine schlechte Kollateralisierung Eingang in die deutsche Leitlinie gefunden hätte, stimmt nicht. Hierzu ist in der derzeit verfügbaren Version¹⁶ nichts zu finden^{ix}.

^{ix} Die Bitte um die Angabe der Textstelle bei den entsprechenden Fachgesellschaften ergab, dass diese tatsächlich nicht existiert.

Zudem wird der Unterschied hinsichtlich der Zeit seit Indexereignis zwischen der SAMMPRIS-Studie und der HDE-Validierungsstudie⁴ irreführend dargestellt. Für die HDE-Studie wird gesagt, dass Patienten eingeschlossen wurden, die einen „Schlaganfall bzw. eine[r] TIA im Versorgungsgebiet der stenotischen Arterie [hatten], die länger als 30 Tage zurückliegen konnten.“ Das ist korrekt, aber die minimale Zeit waren aber 7 Tage, sodass die zeitliche Überlappung der Populationen in Wirklichkeit viel größer war als suggeriert. Die Verlagerung hin zu frühem Intervenieren war ebenfalls eine Konsequenz aus der WASID-Analyse.

Die Änderung der Indikationsstellung war also keineswegs nur eine Ausweitung sondern im Gegenteil evidenzgestützt, um eine Hochrisikopopulation zu identifizieren, die trotz des der mechanischen Intervention inhärenten Risikos, von dieser zu profitieren versprach. Sie war beim Stenosegrad eine Beschränkung, und sie führte nicht zu im Vergleich zum vorangehenden Vorgehen disjunkten Populationen, sondern diese überlappten stark. Die Subgruppenanalysen der FDA zeigen, dass die geänderte Indikationsstellung kein nachgewiesener Effektmofikator ist und wenn überhaupt nur einen schwachen solchen darstellt, was man in einer größeren Studie nachweisen müsste. Die Daten des deutschen Registers zeigen, dass die Patienten sehr gut zur Population in SAMMPRIS passen, die angeblich so konservative Indikationsstellung bis 2010 jedenfalls nicht so wiedergefunden wird. Es bleibt also unklar, ob die deutsche Versorgungswirklichkeit wirklich anders ist. Ebenso unklar mangels verfügbarer Evidenz ist, ob dies für die behandelten Patienten von Vorteil wäre.

Weitere Argumente bzw. Fragen wurden im Wesentlichen durch die beiden Folgepublikationen^{17,18} adressiert, bzw. schon in der Primärpublikation⁸. Eine berechtigte Frage war die nach dem Einfluss der Qualifikation der Interventionalisten, was Derdeyn et al.¹⁸ analysierten. Eine andere war die aus Sicht der SN relativ hohe technische Versagensrate. Aber auch die in der Primärpublikation angesprochene „As-Treated“-Auswertung ergab kein anderes Ergebnis als die ITT-Analyse.

Weiterhin wurde die Frage der Perforator-Schlaganfälle berührt, zu der Fiorella et al.¹⁷ Stellung bezogen.

Andere Bemerkungen sind durch die heute verfügbare Evidenz nicht gedeckt. So ist nicht nachvollziehbar, wie aus der Tatsache, dass 9 Patienten aus dem AMM-Arm, die dennoch gestentet wurden, abgeleitet werden kann, dass das Stenten eine „echte, meist die einzige alternative Therapieoption“ sei. Sie mag zwar die einzige sein, aber angesichts der gezeigten Unterlegenheit des Stentens auch in der „As-Treated“-Population bleibt unklar, weshalb sie denn „echt“ sein soll. Auch dass insinuiert wird, ein Erfolg des Stentens sei in „spezialisierten neurovaskulären Zentren mit etablierten interdisziplinären Strukturen“ (doch) möglich, kann aus SAMMPRIS gerade nicht abgeleitet werden, weil sich oberhalb der durch das Auswahlverfahren der Interventionisten für SAMMPRIS etablierten Schwelle (vorausgesetzt man folgt der Interpretation, dass das der Fall sei) gerade keine Vorteile der erfahreneren gegenüber den weniger erfahrenen Interventionalisten gezeigt haben. Man könnte – s.o. – nur noch behaupten, alle Zentren seien zwar homogen, aber homogen *unter* der notwendigen Qualifikationsschwelle.

Fazit

Die zum Zeitpunkt der Stellungnahme angebotenen, plausiblen möglichen Erklärungen für das relative Versagen des Stentens konnten durch weitere Analysen entkräftet werden, sodass bzgl. des Wingspansystems übrigbleibt, dass das inhärente Risiko des Stentens mit großer

Wahrscheinlichkeit einfach höher ist als das einer medikamentösen Intervention, auch wenn das nicht definitiv mit einer einzigen, abgebrochenen Studie gezeigt werden kann.

Die deutsche Praxis scheint nicht so konservativ gewesen zu sein wie behauptet wird, diese wäre auch durch gar keine Evidenz hinsichtlich ihres Nutzens mehr gedeckt. Der aus SAMMPRIS möglicherweise abzuleitende eigentliche Fortschritt – das AMM inklusive scharfer Kontrolle von wesentlichen Risikofaktoren – findet hingegen keine besondere Erwähnung.

10.2.3 Gemeinsame Presseinformation von DGNR, DGN, DSG

Die gemeinsame Presseinformation der DGN, DGNR und DSG⁹ wiederholt viele Argumente der DGNR-Stellungnahme, titelt allerdings, dass primär medikamentös behandelt werden solle. Im Text betont sie allerdings noch stärker die weniger strengen Kriterien der SAMMPRIS-Studie und die strengere Indikationsstellung der deutschen Praxis. Auf diese Weise wird noch stärker suggeriert, dass eine Gefährdung deutscher Patienten durch Stent-Interventionen ausgeschlossen sei, und die strengere Indikationsstellung einen Nutzen für die Patienten implizieren könnte. Genau das ist nicht der Fall; es existieren für die angedeuteten Patienten gar keine Daten mehr. Der vermutlich eigentliche Fortschritt, das aggressive medikamentöse Management inklusive scharfer Kontrolle wesentlicher Risikofaktoren findet hingegen wie auch in der DGNR-Stellungnahme keine besondere Erwähnung.

10.2.4 Stellungnahme der Hong Kong Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology

Basierend auf der hohen Komplikationsrate insbesondere bei Blutungsereignissen macht diese Stellungnahme⁸³ das generell zu niedrige Qualifikationsniveau auch der besten Zentren wesentlich mit verantwortlich für das schlechte Abschneiden des PTAS-Arms in SAMMPRIS. Die vom Erstautor der Stellungnahme selbst im eigenen, sehr erfahrenen Haus, durchgeführte monozentrische Fallserie an 57 Patienten, von denen 3 eine periprozedurale Komplikation erlitten (5,3%), wird angeführt, gemeinsam mit weiteren asiatischen Fallserien, die wenige Perforatorverschlüsse nach MCA-Stenten und geringer als im Westen übliche Restenoserraten berichten, um für den asiatischen Bereich mit im Verhältnis zum Westen deutlich höher berichteten Prävalenzen an intrakraniellen Stenosen und mehr hämodynamischen Ischämien in der asiatischen Bevölkerung das Stenten mit dem Wingspan-System zu befürworten, ohne wesentliche Einschränkungen gegenüber den Kriterien der SAMMPRIS-Studie.

11 Diskussion zu Teilfrage 2

In der Diskussion, die der Veröffentlichung der Zwischenergebnisse der SAMMPRIS-Studie folgte, sind Punkte adressiert worden, die z.T. durch die Folgepublikationen beantwortet worden sind, weitere Punkte, die den Stellenwert des intrakraniellen Stentens wieder völlig offen erscheinen lassen, einen Punkt, für den aus Subgruppenanalysen der SAMMPRIS-Daten noch Anhaltspunkte für einen möglichen Vorteil des PTAS gegenüber dem AMM folgen könnten, und die schon gemachte Feststellung, dass die Auswertung von Fiorella et al.¹⁷ viel Potenzial zur möglichen Identifikation weiterer Subgruppen verschenkt.

Die für den deutschen Versorgungskontext geltend gemachte viel strengere Indikationsstellung kann aus der Literatur nicht nachvollzogen werden und wäre in Bezug auf ihren Nutznachweis, wenn sie denn über die Kriterien der SAMMPRIS-Studie wirklich hinausgingen, durch keinerlei Daten gestützt. Die zitierte Leitlinie sagt lediglich: „Bei Rezidivereignissen kann eine Stentimplantation in Zentren mit entsprechender neuroradiologischer Erfahrung erwogen werden (C).“¹⁶ Es ist auch kein Trend aus SAMMPRIS abzuleiten, der aufzeigen würde, dass Patienten mit höherem Basisrisiko ein weniger schlechtes oder gar besseres Ergebnis im Vergleich zum AMM zeigen.

Die Stellungnahme aus Hong Kong vom Februar 2013⁸³ ist für den deutschen Kontext weitgehend irrelevant, da sie explizit auf asiatische Besonderheiten der Bevölkerung und der Versorgungssituation abhebt. Es sei nur bemerkt, dass den eigenen Fallserien mehr Vertrauen geschenkt wird als den Ergebnissen von SAMMPRIS, ohne dass die fehlende Übertragbarkeit von SAMMPRIS begründet wird, abgesehen von der fehlenden Qualifikation der Interventionisten, wobei die Analyse von Derdeyn et al. 2012¹⁸ noch nicht berücksichtigt wurde.

Das ändert nichts an der nach wie vor unbefriedigenden Situation für die Hochrisikopatienten selbst unter aggressiver medikamentöser Therapie und rigoroser Kontrolle der wesentlichen Risikofaktoren. Eine erfolgreichere Intervention wird dringend benötigt.

12 Fazit und zusammenfassende sozialmedizinische Empfehlung

Nach sorgfältiger Überprüfung der vorhandenen Evidenz auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien, konnte ein RCT für ein in Deutschland vertriebenes Produkt, das Wingspan Stentsystem, identifiziert werden.

In dieser Studie zeigte sich bei hohem Verzerrungspotenzial der betrachteten patientenrelevanten Schlaganfall-Endpunkte ein statistisch signifikant geringerer Nutzen für den Endpunkt „jeglicher Schlaganfall“ der perkutanen transluminalen Angioplastie mit Stenting (PTAS) und aggressivem medikamentösen Management inkl. dualer Plättchenaggregationshemmung, Senkung des Blutdrucks auf $\leq 140/90$ mmHg und Senkung des LDLs auf ≤ 70 mg/dl (AMM) gegenüber dem AMM alleine. Die Rate fataler Schlaganfälle war erhöht, erreichte aber keine statistische Signifikanz.

Auch für den nicht unmittelbar als patientenrelevant angesehenen primären Studienendpunkt (Schlaganfall oder Tod bis Tag 30, ischämischer Schlaganfall im Stromgebiet der Indexarterie ab Tag 31) ergab sich ein statistisch signifikanter Nachteil des PTAS gegenüber dem AMM. Bei der Gesamtmortalität ergab sich bei insgesamt geringen Ereigniszahlen (7 je Arm) kein Unterschied.

Gleichzeitig zeigte sich ein höherer Schaden des PTAS gegenüber dem AMM alleine in Form von schwerwiegenden Blutungen.

In keinem Endpunkt zeigte sich ein Hinweis auf eine Überlegenheit des PTAS gegenüber dem AMM.

In keiner der betrachteten Subgruppen ergab sich eine Änderung der Effektrichtung für den primären Studienendpunkt; in fast allen blieb die Unterlegenheit des PTAS gegenüber dem AMM alleine trotz geringerer Fallzahlen statistisch signifikant. Daten zu anderen Endpunkten waren nicht verfügbar.

Für die Subgruppe, die der in der deutschen Gebrauchsanweisung beschriebenen Patientenpopulation am nächsten kommt, ergab sich bzgl. des primären Studienendpunktes ebenfalls eine statistisch signifikante Unterlegenheit des PTAS gegenüber dem AMM.

Die Interaktion der in Deutschland nicht zugelassenen dualen Plättchenaggregationshemmung (mit ASS und Clopidogrel) mit dem PTAS kann mangels Evidenz nicht sicher eingeschätzt werden. Es erscheint aber unwahrscheinlich, dass sich bei Einsatz zulassungsgemäßer Plättchenaggregationshemmung eine Gleichwertigkeit oder ein Vorteil des PTAS gegenüber dem AMM eingestellt hätte.

Das hohe Verzerrungspotenzial lässt allerdings keinen Schluss auf die definitive Unterlegenheit des PTAS gegenüber dem AMM alleine zu; basierend auf empirischen Untersuchungen zum quantitativen Einfluss der hier identifizierten, potenziell verzerrenden Aspekte kann lediglich gefolgert werden, dass eine Unterlegenheit für viele Endpunkte und Subgruppen auch bei Behebung der verzerrenden Aspekte wahrscheinlich und eine Umkehrung der Effektrichtung so gut wie ausgeschlossen ist.

Bislang lassen sich aus der SAMMPRIS-Studie keine Hinweise auf eine Subgruppe ableiten, für die ein Vorteil des PTAS gegenüber einer medikamentösen Therapie wahrscheinlich wäre. Das inhärente Risiko des PTAS ist selbst bei den Patienten mit 70%- bis 99%-igem Stenosegrad

und dem höchsten natürlichen Rezidivrisiko (knapp 20%), für die diese Intervention nach der Vorläufer-Studie (der WASID-Studie) speziell als potenziell geeignet angesehen wurde, immer noch so hoch, dass mögliche positive Konsequenzen durch schädliche (Thrombembolie, Reperfusionshämorrhagien, SAH durch Perforationen oder Rupturen, Blutungen durch die prozedurbegleitende Antikoagulation) weit überkompensiert zu werden scheinen. Daher erscheint es unwahrscheinlich, dass in der Population mit 50%- bis 69%igen Stenosen, die nach der deutschen Gebrauchsanweisung behandelt werden könnten und die ein deutlich niedrigeres natürliches Risiko für ein Rezidiv aufwiesen (ca. 7%), gegenüber der in SAMMPRIS untersuchten ein Vorteil des PTAS gegenüber dem AMM zu erwarten wäre.

Bedauerlich ist, dass in der detaillierten Analyse der möglichen Risikofaktoren in der SAMMPRIS-Studie die Effektmodifikation nicht untersucht wurde und die Rolle der Kollateralisierung und weiterer möglicher Effektmodifikatoren nicht beleuchtet wurde.

Eine bessere Evidenzgrundlage wird durch die Endauswertung der SAMMPRIS-Studie mit 1-Jahresdaten für alle Patienten erreicht werden, auch wenn keine größeren Ergebnisänderungen zu erwarten sind. Weitere RCT-Evidenz ist zum PHAROS-Stent 2013 zu erwarten. Auch diese Studie ist vorzeitig – anscheinend ebenfalls wegen Futility – abgebrochen worden. Ein weiterer Wingspan-RCT ähnlich zu SAMMPRIS ist noch aktiv, scheint aber langsam zu rekrutieren, sodass unabsehbar ist, wann weitere Daten verfügbar sein werden.

Die nun anliegenden Aufgaben sind explorativer Natur: einerseits das Identifizieren anderer als der bisher angenommenen Risikofaktoren, die die Beschreibung einer Patientenpopulation ermöglichen würde, in der das PTAS tatsächlich einen Vorteil gegenüber konventionell-pharmakologischen Verfahren haben könnte, und andererseits die Etablierung des im AMM-Arm ebenfalls neuen Ansatzes der dualen Plättchenaggregation in Kombination mit schnellem Risikofaktor-Management. Hierzu reicht mangels adäquater Vergleichsgruppe die SAMMPRIS-Studie nicht aus.

SAMMPRIS unterstreicht, dass es möglich ist auch bei medizintechnischen Interventionen Klasse-I-Studien durchzuführen, und der überraschende Ausgang mahnt die Notwendigkeit auch bei nicht-pharmakologischen Interventionen an.

13 Review

Das vorliegende Gutachten wurde in einer vorläufigen Version extern gereviewt. Die Kommentare des Reviews wurden bei der Überarbeitung des Gutachtens einbezogen.

14 Literaturverzeichnis

- (1) Marks MP, Marcellus M, Norbash AM, Steinberg GK, Tong D, Albers GW. Outcome of angioplasty for atherosclerotic intracranial stenosis. *Stroke* 1999; 30(5):1065-1069.
- (2) Marks MP, Marcellus ML, Do HM, Schraedley-Desmond PK, Steinberg GK, Tong DC et al. Intracranial angioplasty without stenting for symptomatic atherosclerotic stenosis: long-term follow-up. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26(3):525-530.
- (3) Marks MP, Wojak JC, Al-Ali F, Jayaraman M, Marcellus ML, Connors JJ et al. Angioplasty for symptomatic intracranial stenosis: clinical outcome. *Stroke* 2006; 37(4):1016-1020.
- (4) Bose A, Hartmann M, Henkes H, Liu HM, Teng MM, Szikora I et al. A novel, self-expanding, nitinol stent in medically refractory intracranial atherosclerotic stenoses: the Wingspan study. *Stroke* 2007; 38(5):1531-1537.
- (5) Fiorella D, Levy EI, Turk AS, Albuquerque FC, Niemann DB, Aagaard-Kienitz B et al. US multicenter experience with the wingspan stent system for the treatment of intracranial atheromatous disease: periprocedural results. *Stroke* 2007; 38(3):881-887.
- (6) Zaidat OO, Klucznik R, Alexander MJ, Chaloupka J, Lutsep H, Barnwell S et al. The NIH registry on use of the Wingspan stent for symptomatic 70-99% intracranial arterial stenosis. *Neurology* 2008; 70(17):1518-1524.
- (7) 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.
- (8) Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, Turan TN, Fiorella D, Lane BF et al. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2011; 365(11):993-1003.
- (9) Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Gemeinsame Presseinformation der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR), der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft (DSG) und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), vom: 19-1-2012
http://www.dgn.org/images/stories/PM_Wingspan_190112_final.pdf, zugegriffen am: 15-8-2012
- (10) Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie. Stellungnahme zum Beitrag im Dt. Ärzteblatt: "Wingspan-Stent erhöht Schlaganfall-Risiko", vom: 13-1-2012
<http://www.dgnr.org/presse/pressemitteilungen/339-stellungnahme-dae-wingspan-stent?format=phocapdf>, zugegriffen am: 15-8-2012
- (11) Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Dringende Produktsicherheitsinformation vom 10.02.2012, vom: 22-2-2012
http://www.bfarm.de/SharedDocs/1_Downloads/DE/Medizinprodukte/riskinfo/kundeninfo/11/2012/4192-11_Download_de.pdf?__blob=publicationFile, zugegriffen am: 10-8-2012
- (12) Food and Drug Administration. FDA Executive Summary: Current Knowledge of the Safety and Effectiveness of the Wingspan Stent System with Gateway PTA Balloon Catheter for the Treatment of Intracranial Arterial Stenosis, vom: 23-3-2012

<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/NeurologicalDevicesPanel/UCM296664.pdf>,
zugegriffen am: 10-8-2012

(13) Food and Drug Administration. FDA Safety Communication: Narrowed Indications for Use for the Stryker Wingspan Stent System, vom: 8-8-2012
<http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm314600.htm>, zugegriffen am: 10-8-2012

(14) Food and Drug Administration. Summary of the Neurological Devices Panel Meeting - March 23, 2012, vom: 23-3-2012
<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/NeurologicalDevicesPanel/UCM297354.pdf>,
zugegriffen am: 13-8-2012

(15) Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls, vom: 2009
http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/II08kap_023.pdf, zugegriffen am: 13-11-2012

(16) Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie, vom: 2008
http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/II08kap_024.pdf, zugegriffen am: 10-10-2012

(17) Fiorella D, Derdeyn CP, Lynn MJ, Barnwell SL, Hoh BL, Levy EI et al. Detailed Analysis of Periprocedural Strokes in Patients Undergoing Intracranial Stenting in Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis (SAMMPRIS). Stroke 2012.

(18) Derdeyn CP, Fiorella D, Lynn MJ, Barnwell SL, Zaidat OO, Meyers PM et al. Impact of operator and site experience on outcomes after angioplasty and stenting in the SAMMPRIS trial. J Neurointerv Surg 2012.

(19) Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. N Engl J Med 2008; 359(13):1317-1329.

(20) Castano C, Dorado L, Guerrero C, Millan M, Gomis M, Perez dIO et al. Mechanical thrombectomy with the Solitaire AB device in large artery occlusions of the anterior circulation: a pilot study. Stroke 2010; 41(8):1836-1840.

(21) Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin YP et al. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. Stroke 2005; 36(7):1432-1438.

(22) National Stroke Foundation (Australia). Clinical guidelines for stroke management 2010, vom: 2010
http://strokefoundation.com.au/site/media/clinical_guidelines_stroke_managment_2010_interactive.pdf, zugegriffen am: 14-8-2012

(23) European Stroke Organisation. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008, vom: 2008
http://www.eso-stroke.org/pdf/ESO08_Guidelines_Original_english.pdf, zugegriffen am: 14-8-2012

- (24) Prognosis of patients with symptomatic vertebral or basilar artery stenosis. The Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID) Study Group. Stroke 1998; 29(7):1389-1392.
- (25) Chimowitz MI, Kokkinos J, Strong J, Brown MB, Levine SR, Silliman S et al. The Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Study. Neurology 1995; 45(8):1488-1493.
- (26) Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR et al. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. N Engl J Med 2005; 352(13):1305-1316.
- (27) Kasner SE, Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS et al. Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis. Circulation 2006; 113(4):555-563.
- (28) Samuels OB, Joseph GJ, Lynn MJ, Smith HA, Chimowitz MI. A standardized method for measuring intracranial arterial stenosis. AJNR Am J Neuroradiol 2000; 21(4):643-646.
- (29) Algra A, De Schryver EL, van GJ, Kappelle LJ, Koudstaal PJ. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing further vascular events after transient ischaemic attack or minor stroke of presumed arterial origin. Cochrane Database Syst Rev 2006;(3):CD001342.
- (30) Cruz-Flores S, Diamond AL. Angioplasty for intracranial artery stenosis. Cochrane Database Syst Rev 2006;(3):CD004133.
- (31) Zhou Y, Yang QW, Xiong HY. Angioplasty with stenting for intracranial atherosclerosis: a systematic review. J Int Med Res 2012; 40(1):18-27.
- (32) Verband der Ersatzkassen. vdek fordert: Medizinprodukte dürfen nicht zum Risiko der Patienten werden; Patientennutzen und Sicherheit von Medizinprodukten prüfen , vom: 26-6-2012
http://www.vdek.com/presse/pressemitteilungen/2012/0626/pm_vdek_20120626_Medizinprodukte.pdf#search=%22wingspan%22, zugegriffen am: 13-12-2012
- (33) Boston Scientific. **Wingspan™ Stent System with Gateway™ PTA Balloon Catheter** Directions for Use (Deutscher Teil), vom: 2010
- (34) Food and Drug Administration. Summary of Safety and Probable Benefit; HDE-no.: H050001, vom: 3-8-2005
http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf5/H050001b.pdf, zugegriffen am: 10-8-2012
- (35) Boston Scientific. **Wingspan™ Stent System with Gateway™ PTA Balloon Catheter** Directions for Use (Deutscher Teil), vom: 2011
- (36) Fiorella D, Turan TN, Derdeyn CP, Chimowitz MI. Current status of the management of symptomatic intracranial atherosclerotic disease: the rationale for a randomized trial of medical therapy and intracranial stenting. J Neurointerv Surg 2009; 1(1):35-39.
- (37) Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. PLoS Med 2010; 7(3):e1000251.
- (38) Chimowitz MI, Lynn MJ, Turan TN, Fiorella D, Lane BF, Janis S et al. Design of the stenting and aggressive medical management for preventing recurrent stroke in intracranial stenosis trial. J Stroke Cerebrovasc Dis 2011; 20(4):357-368.

- (39) Hussain MS, Fraser JF, Abruzzo T, Blackham KA, Bulsara KR, Derdeyn CP et al. Standard of practice: endovascular treatment of intracranial atherosclerosis. *J Neurointerv Surg* 2012; 4(6):397-406.
- (40) Crawley F, Brown MM. Percutaneous transluminal angioplasty and stenting for vertebral artery stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000516.
- (41) Groschel 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.
- (42) Schumacher HC, Meyers PM, Higashida RT, Derdeyn CP, Lavine SD, Nesbit GM et al. Reporting standards for angioplasty and stent-assisted angioplasty for intracranial atherosclerosis. *J Vasc Interv Radiol* 2009; 20(7 Suppl):S451-S473.
- (43) Schumacher HC, Meyers PM, Higashida RT, Derdeyn CP, Lavine SD, Nesbit GM et al. Reporting standards for angioplasty and stent-assisted angioplasty for intracranial atherosclerosis. *J Neurointerv Surg* 2010; 2(4):324-340.
- (44) Derdeyn CP, Fiorella D, Lynn MJ, Rumboldt Z, Cloft HJ, Gibson D et al. Mechanisms of Stroke after Intracranial Angioplasty and Stenting in the SAMMPRIS Trial. *Neurosurgery* 2013.
- (45) Medical University of South Carolina. Stenting vs. Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis (SAMMPRIS), vom: 4-8-2011
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00576693?term=sammpris&rank=1>, zugegriffen am: 11-10-2012
- (46) 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* 2012.
- (47) Codman & Shurtleff. VISSIT Intracranial Stent Study for Ischemic Therapy, vom: 10-1-2012
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00816166?term=vissit&rank=1>, zugegriffen am: 11-10-2012
- (48) Prince of Wales Hospital, The Chinese University of Hong Kong. Early stent-assisted angioplasty in symptomatic intracranial stenosis (ESASIS), vom: 17-10-2012
<http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=711>, zugegriffen am: 2-11-2012
- (49) University Medical Centre Utrecht (UMCU) (The Netherlands). VAST: Stenting of symptomatic vertebral artery stenosis: a randomised safety and feasibility study, vom: 20-3-2008
<http://www.controlled-trials.com/ISRCTN29597900>, zugegriffen am: 17-10-2012
- (50) Nahab F, Lynn MJ, Kasner SE, Alexander MJ, Klucznik R, Zaidat OO et al. Risk factors associated with major cerebrovascular complications after intracranial stenting. *Neurology* 2009; 72(23):2014-2019.
- (51) Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial. The EC/IC Bypass Study Group. *N Engl J Med* 1985; 313(19):1191-1200.
- (52) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden, Version 4.0, vom: 23-9-2011
https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf, zugegriffen am: 7-1-2013

- (53) Savovic J, Jones H, Altman D, Harris R, Juni P, Pildal J et al. Influence of reported study design characteristics on intervention effect estimates from randomised controlled trials: combined analysis of meta-epidemiological studies. *Health Technol Assess* 2012; 16(35):1-82.
- (54) Schulz KF, Grimes DA. Multiplicity in randomised trials II: subgroup and interim analyses. *Lancet* 2005; 365(9471):1657-1661.
- (55) Guyatt GH, Briel M, Glasziou P, Bassler D, Montori VM. Problems of stopping trials early. *BMJ* 2012; 344:e3863.
- (56) Montori VM, Devereaux PJ, Adhikari NK, Burns KE, Eggert CH, Briel M et al. Randomized trials stopped early for benefit: a systematic review. *JAMA* 2005; 294(17):2203-2209.
- (57) Bassler D, Briel M, Montori VM, Lane M, Glasziou P, Zhou Q et al. Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects: systematic review and meta-regression analysis. *JAMA* 2010; 303(12):1180-1187.
- (58) Bassler D, Ferreira-Gonzalez I, Briel M, Cook DJ, Devereaux PJ, Heels-Ansdell D et al. Systematic reviewers neglect bias that results from trials stopped early for benefit. *J Clin Epidemiol* 2007; 60(9):869-873.
- (59) Kuhn AL, Grunwald IQ. [SAMMPRIS -- a look behind the scenes]. *Radiologe* 2012; 52(2):105-106.
- (60) Qureshi AI, Al-Senani FM, Husain S, Janjua NA, Lanzino G, Lavados PM et al. Intracranial angioplasty and stent placement after stenting and aggressive medical management for preventing recurrent stroke in intracranial stenosis (SAMMPRIS) trial: present state and future considerations. *J Neuroimaging* 2012; 22(1):1-13.
- (61) Alexander MJ. Patient selection, physician experience and antiplatelet therapy testing are critical. *J Neurointerv Surg* 2012.
- (62) 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.
- (63) Liebeskind DS, Cotsonis GA, Saver JL, Lynn MJ, Turan TN, Cloft HJ et al. Collaterals dramatically alter stroke risk in intracranial atherosclerosis. *Ann Neurol* 2011; 69(6):963-974.
- (64) Fargen KM, Velat GJ, Lawson MF, Khanna AY, Hoh B, Mocco J. Flow failure from intracranial atherosclerotic disease: a rationale for endovascular intervention in a population with recurrent symptoms despite maximal medical therapy. *J Neurointerv Surg* 2012.
- (65) Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364(9431):331-337.
- (66) Jiang WJ, Xu XT, Jin M, Du B, Dong KH, Dai JP. Apollo stent for symptomatic atherosclerotic intracranial stenosis: study results. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28(5):830-834.

- (67) Jiang WJ, Yu W, Du B, Gao F, Cui LY. Outcome of patients with $\geq 70\%$ symptomatic intracranial stenosis after Wingspan stenting. *Stroke* 2011; 42(7):1971-1975.
- (68) Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries (SSYLIVA): study results. *Stroke* 2004; 35(6):1388-1392.
- (69) AWMF. NVL Chronische KHK, vom: 2012
http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-004l_S3_Chronische_Koronare_Herzkrankheit_Version1-3.pdf, zugegriffen am: 14-12-2012
- (70) Benavente OR, Hart RG, McClure LA, Szychowski JM, Coffey CS, Pearce LA. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med* 2012; 367(9):817-825.
- (71) Chaturvedi S, Turan TN, Lynn MJ, Kasner SE, Romano J, Cotsonis G et al. Risk factor status and vascular events in patients with symptomatic intracranial stenosis. *Neurology* 2007; 69(22):2063-2068.
- (72) Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358(9287):1033-1041.
- (73) Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, III, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355(6):549-559.
- (74) Turan TN, Lynn MJ, Nizam A, Lane B, Egan BM, Le NA et al. Rationale, Design, and Implementation of Aggressive Risk Factor Management in the Stenting and Aggressive Medical Management for Prevention of Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis (SAMMPRIS) Trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012; 5(5):e51-e60.
- (75) Oxley TJ, Dowling RJ, Mitchell PJ, Davis S, Yan B. Antiplatelet resistance and thromboembolic complications in neurointerventional procedures. *Front Neurol* 2011; 2:83.
- (76) Abou-Chebl A. Intracranial stenting with Wingspan: still awaiting a safe landing. *Stroke* 2011; 42(7):1809-1811.
- (77) Bergui M. Is the Wingspan stent more dangerous than natural history in intracranial stenosis? *AJNR Am J Neuroradiol* 2011; 32(11):E211.
- (78) Marks MP. Is there a future for endovascular treatment of intracranial atherosclerotic disease after Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke and Intracranial Stenosis (SAMMPRIS)? *Stroke* 2012; 43(2):580-584.
- (79) Wong GK, Poon WS. Time to reflect on surgery and neuro-intervention for intracranial atherosclerotic diseases. *J Clin Neurosci* 2012; 19(2):222-223.
- (80) Qureshi AI. Interpretation and implications of the prematurely terminated Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in the Intracranial Stenosis (SAMMPRIS) trial. *Neurosurgery* 2012; 70(1):E264-E268.
- (81) Derdeyn CP, Fiorella D, Chimowitz M. Response from the SAMMPRIS trial principal investigators regarding inaccuracies in this editorial. *J Neurointerv Surg* 2012.

- (82) Chimowitz MI, Fiorella D, Derdeyn CP, Turan TN, Lane BF, Janis S et al. Response to critique of the Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis (SAMMPRIS) trial by Abou-Chebl and Steinmetz. *Stroke* 2012; 43(10):2806-2809.
- (83) Yu SC, Cheng HK, Cheng PW, Lui WM, Leung KM, Tan CB et al. Angioplasty and stenting for intracranial atherosclerotic stenosis: position statement of the Hong Kong Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology. *Hong Kong Med J* 2013; 19(1):69-73.
- (84) Jiang WJ, Du B, Leung TW, Xu XT, Jin M, Dong KH. Symptomatic intracranial stenosis: cerebrovascular complications from elective stent placement. *Radiology* 2007; 243(1):188-197.

15 Anhang 1

Ausgeschlossen wegen Patienten nicht mit sICAD (n=2):

- 1 Hanley D, Gorelick PB, Elliott WJ, Broder MS, Saver JL, Kidwell CS et al. Determining the appropriateness of selected surgical and medical management options in recurrent stroke prevention: a guideline for primary care physicians from the National Stroke Association work group on recurrent stroke prevention. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2004; 13(5):196-207.
- 2 Varcoe RL, Nammuni I, Lennox AF, Yang JL, Crowe P, Walsh WR. Adjunctive ultrasonography -to minimize iodinated contrast administration during carotid artery stenting: a randomized trial. *J Endovasc Ther* 2012; 19(5):638-647.

Ausgeschlossen wegen falscher Kontrollintervention (n=2):

- 1 Gao F, Du B, Xu XT, Wang YJ, Jiang WJ. Safety of low-dose heparin for intracranial stent-assisted angioplasty: a randomized controlled pilot study. *J Endovasc Ther* 2009; 16(5):642-648.
- 2 Yu J, Wang L, Deng JP, Gao L, Zhang T, Zhao ZW et al. Treatment of symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis with a normal-sized Gateway() balloon and Wingspan() stent. *J Int Med Res* 2010; 38(6):1968-1974.

Ausgeschlossen wegen kein RCT (n=45):

- 1 Badawi RA, White CJ, Collins TJ, Jenkins JS, Reilly JP, Grise MA et al. Elective percutaneous intervention for intracranial atherosclerotic stenoses by interventional cardiologists. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012; 80(1):121-127.
- 2 Bendok BR, Przybylo JH, Parkinson R, Hu Y, Awad IA, Batjer HH. Neuroendovascular interventions for intracranial posterior circulation disease via the transradial approach: technical case report. *Neurosurgery* 2005; 56(3):E626.
- 3 Boulos AS, Agner C, Deshaies EM. Preliminary evidence supporting the safety of drug-eluting stents in neurovascular disease. *Neurol Res* 2005; 27 Suppl 1:S95-102.
- 4 Branco G, Branco C, Mauricio JC. [The application of the endovascular prosthesis (stent)]. *Acta Med Port* 1999; 12(4-6):177-181.
- 5 Brennan JW, Morgan MK, Sorby W, Grinnell V. Recurrent stenosis of common carotid-intracranial internal carotid interposition saphenous vein bypass graft caused by intimal hyperplasia and treated with endovascular stent placement. Case report and review of the literature. *J Neurosurg* 1999; 90(3):571-574.
- 6 Brus-Ramer M, Starke RM, Komotar RJ, Meyers PM. Radiographic evidence of cerebral hyperperfusion and reversal following angioplasty and stenting of intracranial carotid and middle cerebral artery stenosis: case report and review of the literature. *J Neuroimaging* 2010; 20(3):280-283.
- 7 Chen Z-Q, Zhang G-Y, Gu B-X, Ling F, Han H-J, Zhan Q et al. The utility of drug-eluting stent in the treatment of posterior circulation artery stenosis
20. *Journal of Interventional Radiology* 2007; 16(7):439-442.
- 8 Dumont TM, Kan P, Snyder KV, Hopkins LN, Siddiqui AH, Levy EI. Revisiting Angioplasty without Stenting for Symptomatic Intracranial Atherosclerotic Stenosis after the Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent stroke in Intracranial Stenosis (SAMMPRIS) Study. *Neurosurgery* 2012.
- 9 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.
- 10 Haubrich C, Kruska W, Diehl RR, Moller-Hartmann W, Klotzsch C. Recovery of the blood pressure - cerebral flow relation after carotid stenting in elderly patients. *Acta Neurochir (Wien)* 2007; 149(2):131-136.
- 11 Horowitz MB, Pride GL, Graybeal DF, Purdy PD. Percutaneous transluminal angioplasty and stenting of midbasilar stenoses: three technical case reports and literature review. *Neurosurgery* 1999; 45(4):925-930.
- 12 Huang H, Chen K, Guo T, Zhang Y, Qu W, Zhou Z et al. Treatment with carotid angioplasty stent placement for post-stroke depression compared to antidepressants. *Neurosciences (Riyadh)* 2012; 17(1):53-56.

- 13 Jiang WJ, Srivastava T, Gao F, Du B, Dong KH, Xu XT. Perforator stroke after elective stenting of symptomatic intracranial stenosis. *Neurology* 2006; 66(12):1868-1872.
- 14 Jiang WJ, Xu XT, Du B, Dong KH, Jin M, Wang QH et al. Comparison of elective stenting of severe vs moderate intracranial atherosclerotic stenosis. *Neurology* 2007; 68(6):420-426.
- 15 Jiang WJ, Yu W, Du B, Gao F, Cui LY. Outcome of patients with $\geq 70\%$ symptomatic intracranial stenosis after Wingspan stenting. *Stroke* 2011; 42(7):1971-1975.
- 16 Jiang WJ, Yu W, Ma N, Du B, Lou X, Rasmussen PA. High resolution MRI guided endovascular intervention of basilar artery disease. *J Neurointerv Surg* 2011.
- 17 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.
- 18 Kilic H, Balci M, Akdemir R. Vertebral artery stenting by using coronary intervention techniques and devices. *Acta Cardiol* 2009; 64(2):279-280.
- 19 Kim JK, Ahn JY, Lee BH, Chung YS, Chung SS, Kim OJ et al. Elective stenting for symptomatic middle cerebral artery stenosis presenting as transient ischaemic deficits or stroke attacks: short term arteriographical and clinical outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(6):847-851.
- 20 Kiyosue H, Okahara M, Yamashita M, Nagatomi H, Nakamura N, Mori H. Endovascular stenting for restenosis of the intracranial vertebrobasilar artery after balloon angioplasty: two case reports and review of the literature. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2004; 27(5):538-543.
- 21 Krajickova D, Krajina A, Lojik M, Bartkova A, Vitkova E. [Endovascular therapy of stenotic cerebral arteries]. *Acta Medica (Hradec Kralove)* Suppl 2002; 45(2):77-84.
- 22 Lee CY, Yim MB. Primary stent therapy for symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis: 1-year follow-up angiographic and midterm clinical outcomes. *J Neurosurg* 2006; 105(2):235-241.
- 23 Lee SH, Jung JH, Shim WH. Endovascular treatment of basilar artery stenosis with drug-eluting stent: a case report and literature review. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; 64(3):296-300.
- 24 Levy EI, Howington JU, Engh JA, Hanel RA, Levy N, Kim SH et al. Submaximal angioplasty and staged stenting for severe posterior circulation intracranial stenosis: a technique in evolution. *Neurocrit Care* 2005; 2(2):189-197.
- 25 Liu L-Q, Zhang Z-Y, Miao Z-R, Jiao L-Q, Liu L-Q, Zhang Z-Y et al. Clinical evaluation of interventional treatment of severe complicated stenosis of vertebrobasilar system
15. *Journal of Interventional Radiology* 2008; 17(11):809-812.
- 26 Miao ZR, Feng L, Li S, Zhu F, Ji X, Jiao L et al. Treatment of symptomatic middle cerebral artery stenosis with balloon-mounted stents: long-term follow-up at a single center. *Neurosurgery* 2009; 64(1):79-84.
- 27 Morera-Guitart J. [Register Alacant: register of the treatment of supra-aortic trunk stenosis with angioplasty and stent placement. Study group of Register Alacant]. *Rev Neurol* 1998; 27(160):1055-1058.
- 28 Moskowitz SI, Kelly ME, Obuchowski N, Fiorella D. Impact of WASID and Wingspan on the frequency of intracranial angioplasty and stenting at a high volume tertiary care hospital. *J Neurointerv Surg* 2009; 1(2):165-167.
- 29 Paluszek P, Pieniazek P, Musialek P, Przewlocki T, Kablak-Ziembicka A, Motyl R et al. Angioplastyka objawowych zwichlen tetnic kregowych z zastosowaniem stentów konwencjonalnych i pokrytych lekiem antymitotycznym
Symptomatic vertebral artery stenting with the use of bare metal and drug eluting stents
11. *Postepy w Kardiologii Interwencyjnej* 2009; 5(1):1-6.
- 30 Prabhakaran S, Wells KR, Lee VH, Flaherty CA, Lopes DK. Prevalence and risk factors for aspirin and clopidogrel resistance in cerebrovascular stenting. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29(2):281-285.
- 31 Qureshi AI, Kirmani JF, Hussein HM, Harris-Lane P, Divani AA, Suri MF et al. Early and intermediate-term outcomes with drug-eluting stents in high-risk patients with symptomatic intracranial stenosis. *Neurosurgery* 2006; 59(5):1044-1051.
- 32 Qureshi AI, Hussein HM, El-Gengaihy A, Abdelmoula M, MF KS. Concurrent comparison of outcomes of primary angioplasty and of stent placement in high-risk patients with symptomatic intracranial stenosis. *Neurosurgery* 2008; 62(5):1053-1060.
- 33 Qureshi AI, Al-Senani FM, Husain S, Janjua NA, Lanzino G, Lavados PM et al. Intracranial angioplasty and stent placement after stenting and aggressive medical management for preventing recurrent stroke in intracranial stenosis (SAMMPRIS) trial: present state and future considerations (small star, filled). *J Neuroimaging* 2012; 22(1):1-13.
- 34 Ralea IC, Nighoghossian N, Tahon F, Derex L, Cakmak S, Trouillas P et al. Stenting of symptomatic basilar and vertebral artery stenosis in patients resistant to optimal medical prevention: the lyon stroke unit experience. *Eur Neurol* 2008; 60(3):127-131.
- 35 Shi Q, Liang C-S, Zang P-Z, Xu K, Shi Q, Liang C-S et al. Interventional treatment for patients with symptomatic middle cerebral artery stenosis
14. *Chinese Journal of Interventional Imaging and Therapy* 2009; 6(1):40.

- 36 Shin YS, Kim SY, Bang OY, Jeon P, Yoon SH, Cho KH et al. Early experiences of elective stenting for symptomatic stenosis of the M1 segment of the middle cerebral artery: reports of three cases and review of the literature. *J Clin Neurosci* 2003; 10(1):53-59.
- 37 Siddiqui FM, Hassan AE, Tariq N, Yacoub H, Vazquez G, Suri MF et al. Endovascular management of symptomatic extracranial stenosis associated with secondary intracranial tandem stenosis. A multicenter review. *J Neuroimaging* 2012; 22(3):243-248.
- 38 Tarlov N, Jahan R, Saver JL, Sayre JW, Ali LK, Kim D et al. Treatment of high risk symptomatic intracranial atherosclerosis with balloon mounted coronary stents and Wingspan stents: single center experience over a 10 year period. *J Neurointerv Surg* 2012; 4(1):34-39.
- 39 Yamagami H, Sakai N, Matsumaru Y, Sakai C, Kai Y, Sugiu K et al. Periprocedural cilostazol treatment and restenosis after carotid artery stenting: the Retrospective Study of In-Stent Restenosis after Carotid Artery Stenting (ReSiSteR-CAS). *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012; 21(3):193-199.
- 40 Yano S, Houkin K, Abe S, Saitoh H, Kuroda S, Asano T et al. [Angioplasty with stenting for intracranial vertebral and basilar artery stenosis: three technical case reports and literature review]. *No Shinkei Geka* 2001; 29(11):1081-1090.
- 41 Yoshizumi H, Inoya H, Masuzawa H, Sato K, Nakamura S. [Stent-assisted percutaneous transluminal angioplasty for intracranial vertebral and basilar artery stenosis: two case reports]. *No Shinkei Geka* 2004; 32(6):627-634.
- 42 Yu SC, Leung TW, Lee KT, Hui JW, Wong LK. Angioplasty and stenting of atherosclerotic middle cerebral arteries with Wingspan: evaluation of clinical outcome, restenosis, and procedure outcome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011; 32(4):753-758.
- 43 Zaidat OO, Klucznik R, Alexander MJ, Chaloupka J, Lutsep H, Barnwell S et al. The NIH registry on use of the Wingspan stent for symptomatic 70-99% intracranial arterial stenosis. *Neurology* 2008; 70(17):1518-1524.
- 44 Zavala-Alarcon E, Emmans L, Little R, Bant A. Percutaneous intervention for posterior fossa ischemia. A single center experience and review of the literature. *Int J Cardiol* 2008; 127(1):70-77.
- 45 Zhang R, Zhou G, Xu G, Liu X. Posterior circulation hyperperfusion syndrome after bilateral vertebral artery intracranial stenting. *Ann Vasc Surg* 2009; 23(5):686-5.

Ausgeschlossen wegen Sprache (n=1)

- 1 Dai H, Peng H-L, Dong M-H, Li H, Yang J, Li X-S et al. Systematical evaluation of vascular stenting for intracranial arterial stenosis. *Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research* 2009; 13(22):4329-4332.

Ausgeschlossen, weil kein systematisches Review (n=10)

- 1 Al HM, Murugan R. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis: more harm than good. *Crit Care* 2012; 16(3):310.
- 2 Fiorella D, Turan TN, Derdeyn CP, Chimowitz MI. Current status of the management of symptomatic intracranial atherosclerotic disease: the rationale for a randomized trial of medical therapy and intracranial stenting. *J Neurointerv Surg* 2009; 1(1):35-39.
- 3 Meyers PM, Schumacher HC, Higashida RT, Barnwell SL, Creager MA, Gupta R et al. Indications for the performance of intracranial endovascular neurointerventional procedures: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, Stroke Council, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. *Circulation* 2009; 119(16):2235-2249.
- 4 Mokin M, Levy EI. What is the best medical treatment for symptomatic intracranial stenosis? *World Neurosurg* 2012; 77(2):235-237.
- 5 National Institutes of Health. Clinical Alert: Angioplasty Combined with Stenting Plus Aggressive Medical Therapy vs. Aggressive Medical Therapy Alone for Intracranial Arterial Stenosis: NINDS Stops Trial Enrollment Due to a Higher Risk of Stroke and Death in the Stented Group. http://www.nlm.nih.gov/databases/alerts/intracranial_arterial_stenosis.html . 2011.
- 6 Patel TR, Bulsara KR. Current strategies for the treatment of intracranial atherosclerotic internal carotid artery stenosis. *Neurosurg Rev* 2009; 32(1):23-27.
- 7 Qureshi AI. Interpretation and implications of the prematurely terminated Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in the Intracranial Stenosis (SAMMPRIS) trial. *Neurosurgery* 2012; 70(1):E264-E268.
- 8 Rabadi MH, Blass JP. Randomized clinical stroke trials in 2007. *Open Neurol J* 2008; 2:55-65.
- 9 Turan TN, Derdeyn CP, Fiorella D, Chimowitz MI. Treatment of atherosclerotic intracranial arterial stenosis. *Stroke* 2009; 40(6):2257-2261.

- 10 HAS. COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS, AVIS DE LA COMMISSION, 21 mars 2007. <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/cepp-1169.pdf>

Nicht zu beschaffen (n=1)

- 1 HAYES, Inc. Wingspan stent system with Gateway PTA balloon catheter (Boston Scientific Corp.) for intracranial atherosclerotic disease (ICAD) Lansdale: Healthcare Technology Brief Publication. 2008. <http://www.hayesinc.com/hayes/crd/?crd=8950>

16 Anhang 2

Recherche in den „NHS CRD-Datenbanken“

Datum	17.10.12
Datenbank(en)	DARE, NHS EED, HTA (http://www.york.ac.uk/inst/crd/)

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	MeSH DESCRIPTOR stents EXPLODE ALL TREES	679
2	MeSH DESCRIPTOR blood vessel prosthesis EXPLODE ALL TREES	70
3	MeSH DESCRIPTOR blood vessel prosthesis implantation EXPLODE ALL TREES	123
4	MeSH DESCRIPTOR vascular grafting	0
5	stent*	991
6	scaffold*	11
7	implant OR implants	724
8	implantat*	861
9	prosthetic graft OR prosthetic grafts	9
10	vascular graft OR vascular grafts	11
11	graft implantation	3
12	vascular prosthesis OR vascular prostheses	0
13	PTAS	8
14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	2194
15	cerebral OR intracranial*	974
16	stenosis OR stenoses	692
17	#15 AND #16	45
18	ICAD	2
19	#17 OR #18	47
20	#14 AND #19	22
21	wingspan OR pharos OR channel	345
22	#19 AND #21	1
23	#20 OR #22	22

Recherche bei HTA-Institutionen

Datum	17.10.12
Institutionen	KBV (http://www.kbv.de/) LBI (http://eprints.hta.lbg.ac.at/view/types/) ASERNIP-S (http://www.surgeons.org/Content/NavigationMenu/ResearchandExternalAffairs/Research/ASERNIPS/ASERNIPSPublications/default.htm) MSAC (http://www.msac.gov.au/) HAS (http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_5443/english?cid=c_5443) CEDIT (http://cedit.aphp.fr/english/index_present.html) NCCHTA (http://www.hta.ac.uk/) NHSQIS (http://www.nhshealthquality.org/) INESSS (http://www.inesss.qc.ca/) IHE (http://www.ihe.ca) CADTH (http://www.cadth.ca) CHSPR (http://www.chspr.ubc.ca/cgi-bin/pub) PATH (http://www.path-hta.ca/Home.aspx) NZHTA (http://nzhta.chmeds.ac.nz/) SBU (http://www.sbu.se/en/) AHRQ (http://www.ahrq.gov) MDH (http://www.health.state.mn.us/) ICSI (http://www.icsi.org/) TEC (http://www.bcbs.com/) VA TAP (http://www.va.gov/vatap/publications.htm)

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	Wingspan	1
2	Pharos	0
3	Channel	0
4	Channel AND stent	0

Recherche in PubMed

Datum	16.10.12
Datenbank(en)	NLM PubMed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi)

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	stents[mesh]	46321
2	blood vessel prosthesis[mesh]	32526
3	blood vessel prosthesis implantation[mesh]	13670
4	vascular grafting[mesh:noexp]	296
5	stent*[tiab]	56559
6	scaffold*	38095
7	implant OR implants	134736
8	implantat*	152146
9	prosthetic graft OR prosthetic grafts	5637
10	vascular graft OR vascular grafts	141452
11	graft implantation	14433
12	vascular prosthesis[tiab] OR vascular prostheses[tiab]	1743
15	PTAS	342
16	((((((((((((#1) OR #2) OR #3) OR #4) OR #5) OR #6) OR #7) OR #8) OR #9) OR #10) OR #11) OR #12) OR #15	452814
17	cerebral OR intracranial*	1486353
18	stenosis OR stenoses	154584
19	(#17) AND #18	12957
20	ICAD	358
21	(#19) OR #20	13282
22	(#16) AND #21	2979
23	wingspan OR pharos OR channel	185367
24	(#21) AND #23	155
25	(#22) OR #24	3056
26	meta-analysis as topic[mesh]	12159
27	review literature as topic[mesh]	6333
28	review[pt]	1714200

29	meta-analysis[pt]	34970
30	meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab]	47864
31	cochrane database syst rev[ta]	8313
32	medline[tiab]	47340
33	search*[tiab]	204969
34	systematic review[tiab] OR systematic overview[tiab]	34424
35	review[ti]	230248
36	intervention[ti]	41599
37	(((((((((#26) OR #27) OR #28) OR #29) OR #30) OR #31) OR #32) OR #33) OR #34) OR #35) OR #36	2019983
38	(#25) AND #37	458
39	randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR controlled clinical trials as topic[mesh] OR random*[tiab] OR placebo[tiab]	860757
40	(#37) OR #39	2762101
41	(#25) AND #40	645

Suchfilter systematische Reviews basierend auf: CRD, health-evidence.ca und Montori et al
Suchfilter RCTs basierend auf: Cochrane (2008 revision), PubMed

Recherche in DIMDI

Datum	23.10.12
Datenbank(en)	Medline (ME66) (http://www.dimdi.de/dynamic/de/index.html)

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	CCTR93 CDSR93 INAHTA ME66 EM74 EA08	41978142
2	CT D stents	115747
3	CT D blood vessel prosthesis	33077
4	CT D blood vessel prosthesis implantation	86615
5	CT=vascular grafting	5651
6	stent*/(Ti;AB)	123888
7	FT=scaffold*	78640
8	FT=(implant ; implants)	269383
9	FT=implantat*	344990
10	FT=(prosthetic graft ; prosthetic grafts)	3488
11	FT=(vascular graft ; vascular grafts)	6893
12	FT=graft implantation	1499
13	vascular prosthesis/(Ti;AB);vascular prostheses/(Ti;AB)	3598
14	FT=PTAS	721
15	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14	762118
16	FT=(cerebral ; intracranial*)	800409
17	FT=(stenosis ; stenoses)	291395
18	16 AND 17	19896
19	FT=ICAD	747
20	18 OR 19	20585
21	15 AND 20	4056
22	FT=(wingspan ; pharos ; channel)	438969
23	20 AND 22	373
24	21 OR 23	4221
25	random*/(Ti;AB)	1606121

26	placebo*/(TI;AB)	424809
27	double-blind*/(TI;AB)	341151
28	CT D placebo	203414
29	25 OR 26 OR 27 OR 28	1923148
30	24 AND 29	470
31	CT D systematic review	48944
32	CT=meta-analysis	56600
33	meta-analy*/(TI;AB);metaanaly*/(TI;AB);metanaly*/(TI;AB);meta analy*/(TI;AB)	103545
34	systematic review/(TI;AB)	70651
35	medline/(TI;AB)	102407
36	intervention*/(TI)	161860
37	31 OR 32 OR 33 OR 34 OR 35 OR 36	405669
38	24 AND 37	201
39	CT D animals	17580136
40	CT D humans	24937120
41	39 NOT 40	4523241
42	30 NOT 41	467
43	38 NOT 41	201
44	42 OR 43	618
45	check duplicates: unique in s=44	398

Suchfilter RCTs basierend auf Wong

Suchfilter systematische Reviews basierend auf health-evidence.ca und Wilczynski u. Haynes

Recherche laufende Studien

Datum	25.10.12
Datenbank(en)	Clinical Trials (http://www.clinicaltrials.gov/) WHO ICTRP (http://apps.who.int/trialsearch/)

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	(wingspan) AND (cerebral OR intracranial)	5
2	wingspan	1

3	(pharos AND stent) AND (cerebral OR intracranial)	1
4	pharos AND stent	0
5	(channel AND stent) AND (cerebral OR intracranial)	1
6	channel AND stent	0