

HALO-RYHMÄ:

SATU MUSTANOJA
neurologian dosentti
HUS, neurologian klinikka
satu.mustanoja@hus.fi

JOHANNA PEKKOLA
LT, neuroradiologian erikoislääkäri
HUS-kuvantaminen

HEIKKI NUMMINEN
neurologian dosentti, ylilääkäri
TAYS, neuroalat ja kuntoutus

JAANA ISOJÄRVI
YTM, informaattikko
THL/Finohta

EVA MÄKINEN
LL, tutkijalääkäri
THL/Finohta



LIITETAULUKOT
pdf-versiossa

www.laakarilehti.fi

Sisällysluettelot
SLL 13-14/2013

VERTAISARVIOITU



Akuutin aivovaltimotukoksen endovaskulaarinen hoito

- Aivovaltimon tyvialueen tukos voidaan pyrkiä avaamaan uusia valtimonsisäisiä tekniikoita käyttäen, jos laskimonsisäinen liuotushoito ei tehoa tai on potilaalle vasta-aiheinen. Menetelmänä on joko valtimonsisäinen liuotushoito, mekaaninen tukoksen poisto tai näiden yhdistelmä.
- Endovaskulaaristen hoitojen vaikuttavuutta ja turvallisuutta arvioitiin järjestelmällisessä kirjallisuuskatsauksessa, jossa on mukana 61 alkuperäistutkimusta.
- Satunnaistettua tutkimustietoa on vain valtimonsisäisen liuotushoidon tuloksista verrattuna lumetai hepariinihoitoon. Muu näyttö perustuu tapaus-verrokki- ja kohorttitutkimuksiin.
- Proksimaalisen aivovaltimotukoksen valtimonsisäinen liuotushoito ja mekaaninen tukoksen poisto parantavat potilaiden toimintakykyä verrattuna lumehoittoon tai laskimonsisäiseen liuotushoittoon. Vakavien vuotokomplikaatioiden osuus on suurempi kuin lumehoidossa mutta samaa tasoa kuin laskimonsisäisessä liuotuksessa. Kuolleisuudessa ei ole selviä eroja endovaskulaarisesti hoidettujen ja perinteisemmän hoidon saaneiden potilaiden välillä.
- Valtimonsisäiset tekniikat edellyttävät erikoiskoulutusta ja huolellista potilasvalintaa. Toimenpiteisiin on valmius kaikissa yliopistosairaaloissa.

Aivovaltimotukoksen ensisijainen hoito on lähes aina laskimonsisäinen liuotushoito (intravenoosinen trombolyyysi, IVT). Endovaskulaarista hoitoa harkitaan toissijaisena hoitona (rescue-hoitona), jos laskimonsisäinen liuotus on vasta-aiheinen tai odotettavissa oleva vaste siihen on heikko tai jos vaikea oirekuva ei helpotu liuotuksen aikana.

Endovaskulaarisesti voidaan hoitaa kaulavaltimoiden tai proksimaalisten kallonensisäisten valtimoiden tukoksia (kuva 1). Menetelmiä on kahdenlaisia: valtimonsisäinen liuotushoito (intra-arteriaalinen trombolyyysi, IAT) ja mekaaninen hoito (mekaaninen trombektomia, MET). Näistä valtimonsisäinen liuotus on vanhempi menetelmä. Mekaaniset hoidot ovat yleistyneet vasta vuoden 2004 jälkeen, kun ensimmäiset aivovaltimotukoksen hoitoon (1).

Valtimonsisäisessä liuotushoidossa mikrokateetri viedään tukosalueelle ja trombolyyttistä ainetta ruiskutetaan trombin sisään, kunnes tukos aukeaa tai saavutetaan maksimiannos. Näin voidaan saavuttaa tehokas trombolyyysi suhteellisen pienellä systeemiannoksella.

Mekaanisissa hoidoissa pyritään joko poistamaan trombi kokonaisuina tai aspiroimaan se kappaleina. Nykyisin Suomessa käytetään yleisimmin rekanalisaatiovälineinä tukoksen yliavattavia itsestään laajenevia stenttejä, joihin

trombi tarttuu ja jotka poistetaan suonesta yhdessä trombin kanssa. Jos tukoksen taustalla on suonien stenoosi tai dissekoituma, voidaan suoneen tehdä pallolaajennus tai siihen voidaan asettaa pysyvä stentti.

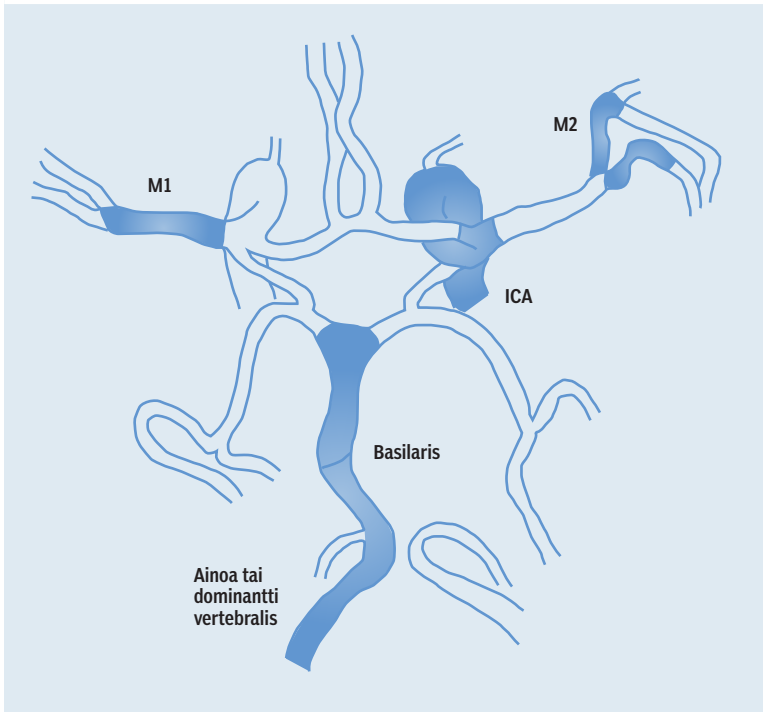
Rekanalisaatiotekniikan valintaan vaikuttavat anatomiset olosuhteet, suonien mutkaisuus ja stenoosit, tukoksen sijainti ja laajuus sekä käyttäjän kokemus. Erilaisia tekniikoita voidaan yhdistää rekanalisaation saavuttamiseksi. Nykyisten tekniikoiden käytettävyys on parempi kuin ensimmäisen sukupolven välineiden, ja niillä saavutetaan tehokas (TICI 2–3) rekanalisaatio 80–90 %:ssa tapauksista. Toimenpide voidaan tehdä yleisanestesiassa tai se-daatiassa.

Aivovaltimoischemian endovaskulaariset hoidot edellyttävät teknistä harjaannusta. Toimenpiteen suorittaa kallonensisäisten suonien toimenpiteisiin perehtynyt neuro- tai toimenpideradiologi angiolaboratoriossa. Lyhimmillään toimenpide kestää alle tunnin; lisäksi potilaan valmisteluun ja siirtoon kuluu aikaa. Invasiivisen toimenpiteen komplikaatoriskit on otettava huomioon.

Tässä järjestelmällisessä kirjallisuuskatsauksessa tarkastellaan aivovaltimotukoksen endovaskulaarisen hoidon vaikuttavuutta, turvallisuutta ja kustannuksia. Katsauksessa ei käsitellä kaulasuonten tukoksia tai dissekoitumia.

KUVA 1.

Endovaskulaarisen hoidon kohdesuonet kallon sisällä.



KIRJALLISUUTTA

- 1 Grunwald IQ ym. Endovascular stroke treatment today. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011;32:238–43.
- 2 Riedel CH ym. The importance of size: Successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length. *Stroke* 2011;42:1775–7.
- 3 Lee KY ym. Early recanalization after intravenous administration of recombinant tissue plasminogen activator as assessed by pre- and post-thrombolytic angiography in acute ischemic stroke patients. *Stroke* 2007;38:192–3.
- 4 Fischer U ym. NIHSS score and arteriographic findings in acute ischemic stroke. *Stroke* 2005;36:2121–5.
- 5 Mono ML ym. Intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke in octogenarians. *Cerebrovasc Dis* 2012;33:116–22.
- 6 Zeevi N, Kuchel GA, Lee NS, Staff I, McCullough LD. Interventional stroke therapies in the elderly: are we helping? *AJNR Am J Neuroradiol* 2012;33:638–42.
- 7 Meretoja A. PERFECT Stroke – Performance, Effectiveness, and Costs of treatment episodes in Stroke. Väitöskirja. Helsingin yliopisto 2011.

Kohderyhmä

Endovaskulaarista hoitoa voidaan harkita vaikeaoireisille akuutin aivoaltimotukoksen saaneille potilaille, joille laskimonsisäinen liuotushoito on vasta-aiheinen tai ei tehoa (kuvio 1). Lisääntyneen vuotoriskin vuoksi laskimonsisäisen liuotushoidon vasta-aiheita ovat esimerkiksi hoitotasolla oleva antikoagulaatio, äskettäinen suuri trauma tai leikkaus. Laskimonsisäinen liuotushoito johtaa rekanalisaation harvoin (10 %), kun kyseessä on proksimaalisten aivoaltimoiden tukos tai kallon ulkopuolinen sisemmän kaulavaltimon tukos (2). Myös tukoksen uusiutuminen on näissä tapauksissa yleistä (3).

Hyvien hoitotulosten saavuttamiseksi potilaiden huolellinen valinta on olennaista. Kuvantamistulosten lisäksi on arvioinnissa otettava huomioon liittännäissairaudet ja kokonaisennuste, aivoverenkiertohäiriön vaikeusaste sekä oireen alusta rekanalisaatioon kuluva aika.

Suuren suonen tukoksen osoittaminen on edellytys endovaskulaariselle toimenpiteelle. Tukos saattaa näkyä jo natiivitetokonomogra-

fiassa (ns. dense media sign), mutta suoniana-tomia ja tukoksen tarkempi sijainti nähdään TT- tai magneettiangiografialla. Lisäksi pelastetavissa olevan aivokudoksen eli penumbran on oltava riittävän suuri. Toimenpiteen vasta-aihe on natiivi-TT:n, TT-perfuusio- tai magneettikuvausten osoittama laaja aivokudosvaurio.

Kuvantamislöydökset on aina suhteutettava kliiniseen statukseen. Akuutin aivoinfarktipotilaan vaikea oirekuva (NIHSS > 10) korreloi usein suureen valtimotukokseen (4). Myös vähäisemmällä NIHSS-pisteillä yksittäiset kliiniset löydökset, kuten heikentynyt tajunnan taso, katsedeviaatio, neglect tai afasia, voivat viitata proksimaaliseen suonitukokseen. Lisäksi on muistettava, että vaikeat oireet voivat väliaikaisesti väistyä suonitukoksesta huolimatta, jos potilaalla on hyvä kollateralisuonisto.

Mitä nopeammin rekanalisaatio saavutetaan, sitä todennäköisempi hyvä hoitotulos yleensä on. Julkaistuissa aineistoissa aikaraja oireiden alusta hoidon aloitukseen vaihtelee: etuverenkierron tukoksissa se on tavallisimmin 3–8 tuntia, takaverenkierron vaikeaoireisen rekanalisoitumattoman tukoksen ennuste on lähtökohtaisesti huono, ja siksi useissa aineistoissa on sallittu takaverenkierron tukosten hoidossa pidempiä viiveitä. Jo kehittyneen iskeemisen vaurion osuus on kuitenkin arvioitava aina yksilöllisesti.

Potilaiden iän noustessa akuutin aivoverenkiertohäiriön jälkeinen kuolleisuus lisääntyy ja toipumisennuste heikkenee. Tutkimustulokset endovaskulaarisen hoidon lisääntyneestä komplikaatoriskistä yli 75-vuotiailla potilailla ovat osin ristiriitaista (5,6). Iäkäsikin potilas voi kuitenkin hyötyä vaikeaoireisen tukoksen endovaskulaarisesta hoidosta.

Nykykäytäntö Suomessa

Vuonna 2011 akuutin aivoaltimoiskemian endovaskulaarisia hoitoja tehtiin Suomen viidessä yliopistosairaalassa yhteensä noin 120. Vaikka yliopistosairaalojen käytännöt eroavat toisistaan, kaikissa yksiköissä arvioitiin, että toimenpiteet ja niiden harkinnat ovat lisääntymässä.

Endovaskulaarinen hoito laskimonsisäisen liuotushoidon jälkeen voidaan toteuttaa ns. siltahoidon (bridging) periaatteella, jossa minimoidaan sairaalan sisäisiä viiveitä. Tällöin endovaskulaarisen hoidon valmistelu käynnistään mahdollisimman pian jo laskimonsisäisen

8 Zaidat O ym. Demand-supply of neurointerventionalists for endovascular ischemic stroke therapy. *Neurology* 2012;79:S35-41.

9 del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M. PROACT: A phase II trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. *Stroke* 1998;29:4-11.

10 Furlan A ym. Intra-arterial pro-urokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *JAMA* 1999;282:2003-11.

11 Ogawa A ym. Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke: the middle cerebral artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan. *Stroke* 2007;38:2633-9.

12 IMS Study I. Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: the Interventional Management of Stroke Study. *Stroke* 2004;35:904-11.

13 Inoue T, Kimura K, Minematsu K, Yamaguchi T, Japan Multicenter Stroke Investigators C. A case-control analysis of intra-arterial urokinase thrombolysis in acute cardioembolic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2005;19:225-8.

14 Nedeltchev K ym. Long-term effect of intra-arterial thrombolysis in stroke. *Stroke* 2006;37:3002-7.

15 IMS II Trial Investigators. The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study. *Stroke* 2007;38:2127-35.

16 Wolfe T ym. Comparison of combined venous and arterial thrombolysis with primary arterial therapy using recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2008;17:121-8.

17 Mattle HP ym. Comparison of intraarterial and intravenous thrombolysis for ischemic stroke with hyperdense middle cerebral artery sign. *Stroke* 2008;39:379-83.

18 Singer OC ym. Risk of symptomatic intracerebral hemorrhage in patients treated with intra-arterial thrombolysis. *Cerebrovasc Dis* 2009;27:368-74.

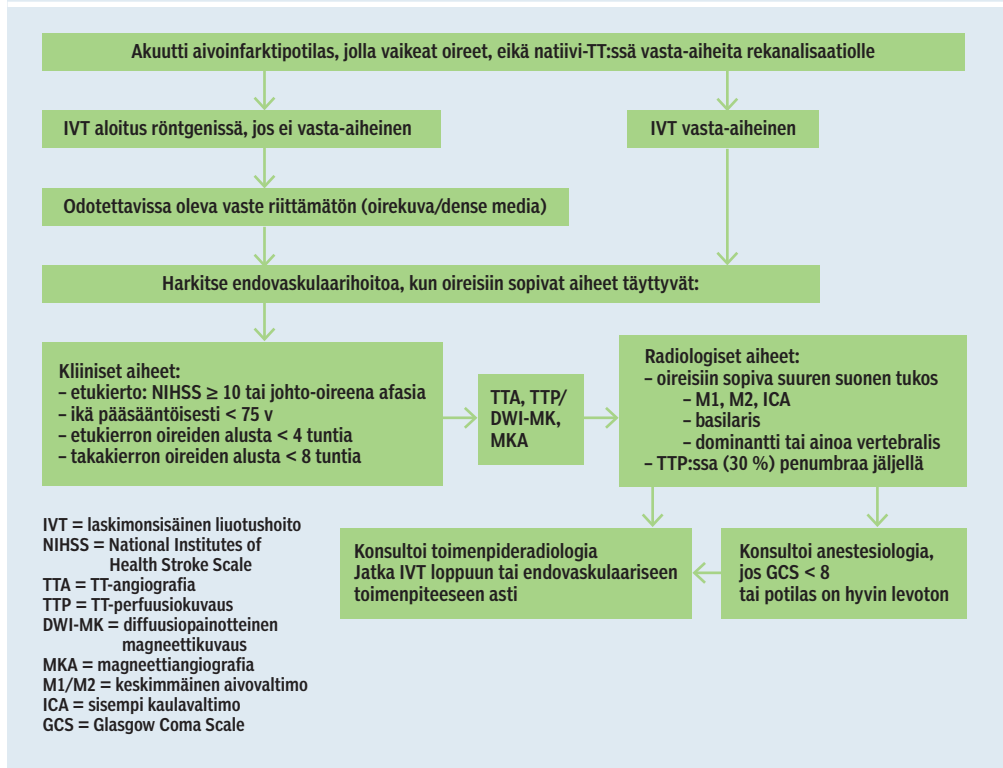
19 Mazighi M ym. Comparison of intravenous alteplase with a combined intravenous-endovascular approach in patients with stroke and confirmed arterial occlusion (RECANALISE study): a prospective cohort study. *Lancet Neurol* 2009;8:802-9.

20 Zhang B ym. Intra-arterial vs intravenous thrombolysis for anterior cerebral occlusion. *Can J Neurol Sci* 2010;37:240-4.

21 Toyota S, Sugiura S, Iwaisako K. Simultaneous combined intravenous recombinant tissue plasminogen activator and endovascular therapy for hyperacute middle cerebral artery m1 occlusion. *Interv Neuroradiol* 2011;17:115-22.

KUVIO 1.

Aivovaltimotukoksen endovaskulaarisen hoidon hoitopolku HUS:ssa. Hoitopolun ohjeet ovat yleisluonteisia ja niistä voi poiketa perustellusta syystä. Muualla kuin yliopistosairaalassa olisi tärkeää tunnistaa oirekuvan ja natiivi-TT:n perusteella mahdollisesti endovaskulaarista hoitoa tarvitseva potilas ja konsultoida jatkotoimista nopeasti yliopistosairaalan päivystävää neurologia.



liuotuksen aikana, jos potilaalla on vaikeaoireinen proksimaalinen suonitukos. Angiolaboratoriossa voidaan kartoittaa aivosuonten tilanne vähennysangiografialla (digital subtraction angiography, DSA) ja jatkaa tarvittaessa endovaskulaariseen toimenpiteeseen.

Aivoinfarktiin sairastuu vuosittain noin 11 000 suomalaista, ja heistä noin 15 %:lle annetaan laskimonsisäinen liuotushoito (7). Arvioiden mukaan 10 % laskimonsisäisen liuotushoidon saaneista potilaista saattaisi hyötyä endovaskulaarisesta hoidosta (8). Iskeemisen aivoverenkiertohäiriön elinikäisiksi kokonaiskustannuksiksi on Suomessa arvioitu keskimäärin 56 000 euroa (7).

Kirjallisuushaku

Kirjallisuushaku suunniteltiin PICO-kriteerien mukaisesti (taulukko 1). Kartoitushaulla touko-

kuussa 2011 etsittiin aiheeseen liittyvät järjestelmälliset katsaukset. Täsmennetty haku marraskuussa 2011 kohdennettiin alkuperäistutkimuksiin (valtimonsisäinen liuotus vuodesta 1998 ja mekaaninen trombektomia vuodesta 2004). Työn loppuvaiheessa tehtiin päivityshaku ulottuen maaliskuun 2012 loppuun. Hakustrategia on esitetty artikkelin sähköisessä versiossa (Liitetaulukko 1).

Vaikuttavuuden ja turvallisuuden arviointiin hyväksyttiin englanninkieliset satunnaistetut ja muut etenevät tutkimukset, joissa tuli olla vähintään 20 tutkittavalla menetelmällä hoidettua potilasta ja vähintään yksi potilaslähtöinen tulosmuuttaja. Eteneväksi tutkimukseksi hyväksyttiin myös ne työt, joiden aineisto on kerätty prospektiivisesta rekisteristä. Taloudelliseen arviointiin valittiin endovaskulaarisen hoidon

- 22 Rubiera M ym. Bridging intravenous-intra-arterial rescue strategy increases recanalization and the likelihood of a good outcome in nonresponder intravenous tissue plasminogen activator-treated patients: a case-control study. *Stroke* 2011;42:993–7.
- 23 Lee KY ym. Sequential combination of intravenous recombinant tissue plasminogen activator and intra-arterial urokinase in acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25:1470–5.
- 24 Sugg RM ym. Intra-arterial reteplase compared to urokinase for thrombolytic recanalization in acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:769–73.
- 25 Shaltoni HM ym. Is intra-arterial thrombolysis safe after full-dose intravenous recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke? *Stroke* 2007;38:80–4.
- 26 Nagel S ym. Therapy of acute basilar artery occlusion: intra-arterial thrombolysis alone vs bridging therapy. *Stroke* 2009;40:140–6.
- 27 Christoforidis GA ym. Hemorrhage rates and outcomes when using up to 100 mg intra-arterial t-PA for thrombolysis in acute ischemic stroke. *Interv Neuroradiol* 2010;16:297–305.
- 28 Goldstein JN ym. Management of thrombolysis-associated symptomatic intracerebral hemorrhage. *Arch Neurol* 2010;67:965–9.
- 29 Angermaier A, Langner S, Kirsch M, Kessler C, Hosten N, Khaw AV. CT-angiographic collateralization predicts final infarct volume after intra-arterial thrombolysis for acute anterior circulation ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2011;31:177–84.
- 30 Karameshev A ym. Diffusion-weighted MRI helps predict outcome in basilar artery occlusion patients treated with intra-arterial thrombolysis. *Cerebrovasc Dis* 2011;32:393–400.
- 31 Davis MJ ym. Anesthetic management and outcome in patients during endovascular therapy for acute stroke. *Anesthesiology* 2012;116:396–405.
- 32 Gobin YP ym. MERCI I: a phase I study of Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia. *Stroke* 2004;35:2848–54.
- 33 Brekenfeld C ym. Endovascular neuroradiological treatment of acute ischemic stroke: techniques and results in 350 patients. *Neuro Res* 2005;27 suppl 1:529–35.
- 34 Smith WS ym. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke* 2005;36:1432–8.
- 35 Kim D ym. Endovascular mechanical clot retrieval in a broad ischemic stroke cohort. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:2048–52.
- 36 Devlin TG, Baxter BW, Feintuch TA, Desbiens NA. The Merci retrieval system for acute stroke: the Southeast Regional Stroke Center experience. *Neurocrit Care* 2007;6:11–21.

TAULUKKO 1.

PICO-muuttujat tutkimuskysymysten rajaamiseksi.

P (potilas)	Aivovaltimotukospotilas
I (interventio)	Endovaskulaarinen hoito – valtimonsisäinen liuotushoito – mekaaninen trombektomia
C (vertailuinterventio)	Laskimonsisäinen liuotushoito Ei laskimonsisäistä liuotushoitoa
O (tulomuuttujat)	Suonen avautuminen Toimintakyky, kuolleisuus Kallonsisäiset oireiset vuoto- komplikaatiot Kustannukset, kustannus- vaikuttavuus

kustannuksia tai kustannusvaikuttavuutta käsittelevät julkaisut.

Aineisto

Kriteerit täyttäviä alkuperäistutkimuksia löytyi 61 (Liitetaulukot 2, 3 ja 4). Satunnaistettuja tutkimuksia on kolme (9,10,11), muita kontrolloituja tutkimuksia 11 (12–22) ja eteneviä kohorttitutkimuksia 47 (5,6,23–67). Tutkittava interventio on joko valtimonsisäinen liuotushoito (19 tutkimusta), mekaaninen tukoksen poisto (3 tutkimusta) tai näiden tekniikoiden yhdistelmä (39 tutkimusta). Kaikki satunnaistetut tutkimukset käsittelevät valtimonsisäistä liuotushoitoa (9–11). Interventior ryhmän potilaita on aineistossa yhteensä 7 640, mutta osa tutkimuksista perustuu samoihin rekistereihin, joten todellinen tutkimuspotilaiden määrä on pienempi. Mekaanisen trombektomian kustannusvaikuttavuutta arvioidaan kolmessa tutkimuksessa (68,69,70).

Tutkimukset ovat erilaisia niin potilasvalinnaltaan, interventioiltaan kuin hoidettavan suonalueenkin suhteen. Satunnaistetuissa tutkimuksissa hoito on rajattu etukierron tukoksiin, muissa julkaisuissa materiaali on vaihtelevampaa. Pelkästään basilaarialueen tukoksia raportoidaan viidessä työssä (26,30,46,62,66).

Kliinisiin tulomuuttujiin liittyvä näytön aste arvioitiin GRADE-menetelmällä (Liitetaulukko 5). Koska satunnaistettujen tutkimusten painoarvo on siinä lähtökohtaisesti muita tutkimuksia suurempi (71), niihin liittyvä harhan riski

arvioitiin tarkemmin aiheeseen soveltuvilla laatuksiteereillä (Liitetaulukko 6).

Tutkimustieto

Satunnaistetut tutkimukset

Aineiston kolme satunnaistettua tutkimusta (PROACT I, PROACT II, MELT) ovat ajalta, jolloin laskimonsisäisen liuotushoidon asema aivovaltimotukoksen hoitona oli vakiintumaton ja muiden hoitomuotojen tehoa ja turvallisuutta voitiin tutkia vertaamalla niitä hepariinihoitoon (9,10,11). Potilaita näissä kolmessa tutkimuksessa on yhteensä 334, ja heistä 204 hoidettiin endovaskulaarisesti (valtimonsisäinen liuotushoito).

Aineistoltaan laajin on pohjoisamerikkalainen monikeskustutkimus PROACT II, jossa toipuminen valtimonsisäisen liuotushoidon jälkeen oli merkittävästi parempaa kuin hepariinihoidon jälkeen (10). Trendi oli samansuuntainen myös kahdessa muussa tutkimuksessa, joskaan tilastollisesti merkitsevää tulosta ei saavutettu (9,11). Toinen näistä, japanilainen monikeskustutkimus MELT, keskeytettiin ennenaikaisesti laskimonsisäisen liuotuksen tultua hyväksytyksi hoidoksi (11).

Kuolleisuudessa tai oireisen aivoverenvuodon riskissä ei todettu merkitseviä eroja valtimonsisäisellä liuotushoidolla hoidettujen ja vertailuryhmien välillä, joskin vuotojen prosentuaalinen osuus oli johdonmukaisesti jonkin verran suurempi valtimonsisäisen liuotuksen ryhmässä (9,10,11). PROACT-tutkimuksissa suoni avautui merkittävästi useammin interventior ryhmän potilailla (9,10). MELT-tutkimuksessa ilmoitettiin vain interventior ryhmän rekanalisatitotulos (11).

Tuore meta-analyysi yhdistää näiden kolmen satunnaistetun tutkimuksen tulokset (72). Sen perusteella valtimonsisäisen liuotushoidon saaneiden toipuminen oli kaikilla mittareilla merkittävästi parempi (mRS ≤ 1: 31 % vs. 20 %, mRS ≤ 2: 43 % vs. 31 %, NIHSS 0–1: 23 % vs. 12 %) ja oireisen aivoverenvuoden riski merkittävästi suurempi (11 % vs. 2 %), mutta kuolleisuus samaa tasoa (20 % vs. 19 %) kuin vertailuryhmässä.

Valtimonsisäisen liuotushoidon tehoa ja turvallisuutta ei ole verrattu satunnaistetuissa tutkimuksissa laskimonsisäiseen. Mekaanisista hoidoista ei ole satunnaistettuihin tutkimuksiin perustuvaa tutkimusnäyttöä.

- 37 Bose A ym. The Penumbra System: a mechanical device for the treatment of acute stroke due to thromboembolism. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:1409–13.
- 38 Smith WS ym. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke* 2008;39:1205–12.
- 39 Choi JW ym. Adjuvant revascularization of intracranial artery occlusion with angioplasty and/or stenting. *Neuroradiology* 2009;51:33–43.
- 40 Grunwald IQ ym. Revascularization in acute ischaemic stroke using the penumbra system: the first single center experience. *Eur J Neurol* 2009;16:1210–6.
- 41 Hallevi H ym. Identifying patients at high risk for poor outcome after intra-arterial therapy for acute ischemic stroke. *Stroke* 2009;40:1780–5.
- 42 Levy EI ym. First food and drug administration-approved prospective trial of primary intracranial stenting for acute stroke: SARIS (Stent-Assisted Recanalization in Acute Ischemic Stroke). *Stroke* 2009;40:3552–6.
- 43 Meier N ym. Prior statin use, intracranial hemorrhage, and outcome after intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke* 2009;40:1729–37.
- 44 Natarajan SK, Snyder KV, Siddiqui AH, Ionita CC, Hopkins LN, Levy EI. Safety and effectiveness of endovascular therapy after 8 hours of acute ischemic stroke onset and wake-up strokes. *Stroke* 2009;40:3269–74.
- 45 Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators. The penumbra pivotal stroke trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke* 2009;40:2761–8.
- 46 Schoneville WJ ym. Treatment and outcomes of acute basilar artery occlusion in the Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS): a prospective registry study. *Lancet Neurol* 2009;8:724–30.
- 47 Abou-Chebl A. Endovascular treatment of acute ischemic stroke may be safely performed with no time window limit in appropriately selected patients. *Stroke* 2010;41:1996–2000.
- 48 Castano C ym. Mechanical thrombectomy with the Solitaire AB device in large artery occlusions of the anterior circulation: a pilot study. *Stroke* 2010;41:1836–40.
- 49 Jumaa MA ym. Comparison of safety and clinical and radiographic outcomes in endovascular acute stroke therapy for proximal middle cerebral artery occlusion with intubation and general anesthesia versus the nonintubated state. *Stroke* 2010;41:1180–4.
- 50 Kulcsar Z ym. Penumbra system: a novel mechanical thrombectomy device for large-vessel occlusions in acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010;31:628–33.

Tapaus-verrokkitutkimukset

Tapaus-verrokkitutkimuksia löytyi 11 (12–22). Endovaskulaarisesti hoidettujen potilaiden määrä (22–144), hoidon toteutustapa (toissijainen tai primaarihoito), inkluusiokriteerit ja endovaskulaarihoidon tekniikka vaihtelivat huomattavasti eri tutkimuksissa (Liitetaulukko 3). Seitsemässä tutkimuksessa oli käytetty valtimonsisäistä liuotushoitoa ja neljässä useampia tekniikoita.

Varhaisimmat tutkimukset vertaavat valtimonsisäisen liuotushoidon tuloksia NINDS-tutkimuksen potilasiin (73), jotka saivat lumehoidon tai laskimonsisäisen liuotushoidon (12,15), tai tilanteeseen, jossa liuotushoitoa ei annettu esimerkiksi aikaviiveen vuoksi (13,14). Kaikissa näissä todettiin toipuminen valtimonsisäisen liuotuksen jälkeen paremmaksi kuin tilanteissa, joissa rekanalisaatioon pyrkivää hoitoa ei annettu. Erot valtimonsisäisesti ja laskimonsisäisesti hoidettujen toipumisessa jäivät pienemmiksi, eikä tilastollisesti merkitsevää eroa todettu (12,15).

Yhdessä tutkimuksessa (16) verrattiin potilasryhmiä, jotka olivat saaneet joko laskimon- ja valtimonsisäisen liuotushoidon tai pelkän valtimonsisäisen hoidon. Merkitsevää eroa toipumisenusteessa, oireisen aivoverenvuodon riskissä tai kuolleisuudessa ei todettu.

Kuudessa myöhemmässä kontrolloidussa tutkimuksessa on verrattu endovaskulaarisen hoidon tuloksia laskimonsisäiseen liuotushoitoon (17–22). Näistä viidessä verrataan eri hoitomuotoilla hoidettujen potilaiden kolmen kuukauden toipumistuloksia (17,19,20,21,22). Neljässä toipuminen oli endovaskulaarisesti hoidetuilla potilailla parempaa kuin laskimonsisäisen liuotuksen saaneilla (17,20,21,22); yhdessä tutkimuksessa ei ollut merkitsevää eroa ryhmien kesken (19). Kahdessa tutkimuksessa potilas- ja vertailuryhmän vakioiminen muiden tulokseen vaikuttavien muuttujien osalta oli puutteellinen (20,21). Yhdessä tutkimuksessa (22) verrokkiryhmän olivat potilaat, joille ei saatu rekanalisaatiota laskimonsisäisellä liuotushoidolla; tämä saattaa olla oleellinen vertailu ajateltaessa endovaskulaarisia hoitoja toissijaisena hoitona.

Kuolleisuus oli yhdessä tutkimuksessa endovaskulaarisesti hoidetussa ryhmässä pienempi kuin laskimonsisäisen liuotuksen saaneissa (17), mutta muissa tutkimuksissa ei todettu

kuolleisuudessa merkitsevää eroa mihinkään vertailuryhmään nähden. Oireisen aivoverenvuoden riski oli lumehoidon saaneilla 1 %, laskimonsisäisen liuotuksen saaneilla 2–7 %, valtimonsisäisen liuotuksen saaneilla 7–12 % ja yhdistelmähoitoa saaneilla 5–20 %. Tilastollisesti merkitsevää eroa oli vain kahdessa tutkimuksessa, joissa trombolyyttiä valtimoon saaneiden vuotoriski oli suurempi kuin lumehoidon tai laskimonsisäisen liuotuksen saaneilla (12,18).

Suonen avautumistulokset ilmoitettiin yleensä vain interventoriyhmän potilaista. Heistä 56–87 %:lle saatiin aikaan osittainen tai täydellinen (TICI 2–3) tukkeutuneen suonen rekanalisaatio. Kahdessa tutkimuksessa ilmoitettiin vastaavat tulokset myös laskimonsisäisen liuotuksen saaneista (19,21), ja kummassakin onnistuneen rekanalisaation osuus oli laskimonsisäisen liuotuksen saaneilla pienempi.

Prospektiiviset sarjat

Kriteerit täyttäviä kohorttitutkimuksia löytyi 47 (Liitetaulukko 4) (5,6,23–67), osa päällekkäisistä aineistoista. Kahdeksassa tutkimuksessa endovaskulaarinen menetelmä on laskimonsisäinen liuotushoito ja viidessä mekaaninen trombektoomia. 34 potilassarjassa on käytetty molempia tai yhdistelmätekniikoita. Tutkimusten potilasvalinta ja hoitojen toteutustapa vaihtelevat kunkin klinikan käytännön mukaisesti, ja vain osassa ilmoitetaan selvästi potilaiden mukaanottokriteerit. Maksimiviive hoidon toteuttamiseen oli yleensä 3, 6 tai 8 tuntia etukierron ja 12–24 tuntia takakierron iskemiassa. Osa sarjoista kuvaa hoitotuloksia hoitoviiveen ollessa tavanomaista pitempi, kun potilaat on valittu kuvantamisperusteista (44,47,51,55).

NIHSS-pistemäärä mukaanottokriteerinä oli määritetty 18 sarjassa. Useimmiten NIHSS-rajaksi oli valittu vähintään 8–10, mutta osassa hyväksyttiin myös pienemmät pisteet, jos potilaan oireena oli afasia tai hemianopia. Endovaskulaarinen hoito annettiin useimmiten toissijaisena hoitona. Suurimmassa osassa tutkimuksista raportoitiin sekä etu- että takakierron tukosten hoitotuloksia.

Näin vaihtelevasta aineistosta on mahdotonta tehdä luotettavia päätelmiä hoidon vaikuttavuudesta. Suuret vaihtelut toipumisessa, kuolleisuudessa ja oireisen aivoverenvuodon saaneiden osuudessa (Liitetaulukko 4) viittaavat siihen, että potilasvalinta ja hoidon toteutuksen

- 51 Natarajan SK ym. Prospective acute ischemic stroke outcomes after endovascular therapy: a real-world experience. *World Neurosurg* 2010;74:455–64.
- 52 Tarr R ym. The POST trial: initial post-market experience of the Penumbra system: revascularization of large vessel occlusion in acute ischemic stroke in the United States and Europe. *J Neurointerv Surg* 2010;2:341–4.
- 53 Costalat V ym. Rescue, combined, and stand-alone thrombectomy in the management of large vessel occlusion stroke using the solitaire device: a prospective 50-patient single-center study: timing, safety, and efficacy. *Stroke* 2011;42:1929–35.
- 54 Jung S ym. Three-month and long-term outcomes and their predictors in acute basilar artery occlusion treated with intra-arterial thrombolysis. *Stroke* 2011;42:1946–51.
- 55 Jovin TG ym. Imaging-based endovascular therapy for acute ischemic stroke due to proximal intracranial anterior circulation occlusion treated beyond 8 hours from time last seen well. Retrospective multicenter analysis of 237 consecutive patients. *Stroke* 2011;42:2206–11.
- 56 De Marchis GM ym. Intracranial hemorrhage, outcome, and mortality after intra-arterial therapy for acute ischemic stroke in patients under oral anticoagulants. *Stroke* 2011;42:3061–6.
- 57 Menon BK ym. Initial experience with the Penumbra Stroke System for recanalization of large vessel occlusions in acute ischemic stroke. *Neuroradiology* 2011;53:261–6.
- 58 Natarajan SK ym. Prediction of adverse outcomes by blood glucose level after endovascular therapy for acute ischemic stroke. *J Neurosurg* 2011;114:1785–99.
- 59 Rouchaud A ym. Outcomes of mechanical endovascular therapy for acute ischemic stroke: a clinical registry study and systematic review. *Stroke* 2011;42:1289–94.
- 60 Yoo AJ ym. Infarct volume is a pivotal biomarker after intra-arterial stroke therapy. *Stroke* 2012;43:1323–30.
- 61 Miteff F, Faulder KC, Goh AC, Steinfurt BS, Sue C, Harrington TJ. Mechanical thrombectomy with a self-expanding retrievable intracranial stent (Solitaire AB): experience in 26 patients with acute cerebral artery occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011;32:1078–81.
- 62 Jung S ym. White matter lesions and intra-arterial thrombolysis. *J Neurol* 2012;259:1331–6.
- 63 San Roman L ym. Single-center experience of cerebral artery thrombectomy using the TREVO device in 60 patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 2012;43:1657–9.
- 64 Jankowitz B ym. Manual aspiration thrombectomy: adjunctive endovascular recanalization technique in acute stroke interventions. *Stroke* 2012;43:1408–11.
- 65 Galimanis A ym. Endovascular therapy of 623 patients with anterior circulation stroke. *Stroke* 2012;43:1052–7.

yksityiskohdat vaikuttavat merkittävästi hoidon lopputulokseen. Hoidon turvallisuutta ajatellen kohorttitutkimusten antama tieto täydentää kontrolloitujen potilassarjojen tuloksia. 42 sarjaa (yhteensä 6 440 potilasta) raportoi oireisen aivoverenvuodon ECASS-kriteerien mukaisesti. Se vaihteli välillä 0–16 % ja ylitti 10 % viidessä potilassarjassa.

Tutkimusnäytön vahvuus

Päätetapahtumiin liittyvä tutkimusnäyttö arvioitiin GRADE-menetelmällä (71), jossa näytön aste luokitellaan nelipohtaisesti tasokkaasta erittäin heikkoon (A–D). Arvioinnissa huomioitiin ainoastaan kontrolloidut tutkimukset sekä kolmen satunnaistetun tutkimuksen meta-analyysin (72) tulokset (Liitetaulukko 5).

Julkaistujen tutkimusten perusteella endovaskulaarisesti hoidettujen potilaiden mRS-asteikolla arvioitu toimintakyky on parempi kuin vertailuryhmien kolme kuukautta hoidon jälkeen (näytön aste A verrattaessa lume- tai hepariinihoitoon, B verrattaessa laskimonsisäiseen liuotushoittoon). Kuolleisuudessa ei ole merkitsevää eroa (näytön aste A verrattaessa lume- tai hepariinihoitoon, B verrattaessa laskimonsisäiseen liuotushoittoon).

Oireisen aivoverenvuodon osuus on endovaskulaarisen hoidon jälkeen jonkin verran suurempi verrattaessa lume- tai hepariinihoitoon (näytön aste A) ja samaa tasoa verrattaessa laskimonsisäiseen liuotushoittoon (näytön aste B).

Tukkeutunut aivoaltimo avautuu endovaskulaarisella hoidolla merkittävästi useammin kuin vertailuhoidolla (näytön aste A verrattaessa lume- tai hepariinihoitoon, C verrattaessa laskimonsisäiseen liuotushoittoon).

Kustannukset ja kustannusvaikuttavuus

Mekaanisen valtimotukoksen poiston kustannusvaikuttavuutta tarkasteltiin kolmessa (68,69,70) pohjoisamerikkalaisessa tutkimuksessa vuosilta 2009–2011 (Liitetaulukko 7). Hoitoryhmän tulokset perustuivat Merci-laitteella tehtyihin tutkimuksiin. Vertailuryhmän hoitovaihtoehtoina oli paras hoito joko ilman laskimonsisäistä liuotushoittoa (68) tai sen kanssa (69,70). Kustannustiedot kerättiin Yhdysvaltain vakuutusjärjestelmästä, ja laskelmissa otettiin huomioon sekä akuutin sairaalahoidon että pitkäaikaishoidon kustannukset.

Konservatiivisinta rekanalisaation todennäköisyyksien eroa käytettiin Kimin (70) julkaisussa (hoitoryhmä 73 % ja vertailuryhmä 46 %). Hoitoryhmässä oireisen aivoverenvuodon riskiksi arvioitiin 6–9 % suonen avatuessa ja 15–17 % ilman sitä. Vastaavat luvut vertailuryhmässä vaihtelivat enemmän (2–4 % ja 6–13 %). Laatupainotteisten elinvuosien (QALY) arvioinnissa omatoimiseksi toipuvan potilaan elämälaadun arvio vaihteli välillä 0,74–0,85 ja muiden avusta riippuvaisen 0,27–0,40 (0 = kuollut, 1 = täysin terve). Hoitoryhmän saama lisähyöty vaihteli välillä 0,54–0,82 QALY, ja yhden laatu-painotteisen elinvuoden suhteellinen lisäkustannus (inkrementaalinen kustannusutiliteetti) oli 9 400–16 000 Yhdysvaltain dollaria (7 200–12 300 euroa).

Näiden lukujen perusteella hoitoa voidaan pitää kustannusvaikuttavana valikoiduilla potilailla, joskaan yhdysvaltalaisia kustannustietoja ei voida suoraan soveltaa suomalaisen terveydenhuoltojärjestelmään.

Meneillään olevat tutkimukset

ClinicalTrials.gov-tutkimusrekisterin mukaan käynnissä on kolme satunnaistettua monikeskustutkimusta, joissa verrataan aivoinfarktin endovaskulaarihoitoa laskimonsisäiseen liuotushoittoon. SYNTHESIS Expansion- ja IMS III -tutkimuksissa potilaat hoidetaan tuloksettomman laskimoliuotuksen jälkeen joko valtimonsisäisellä liuotuksella tai mekaanisella trombektomialla tai näiden yhdistelmällä hoitavan lääkärin harkinnan mukaan. MR RESCUE:ssa verrataan mekaanista tuloksen poistoa laskimoliuotukseen.

Lopuksi

Nykytiedon perusteella aivoaltimotukoksen endovaskulaarinen rekanalisaatio sopii proksimaalisen aivoaltimotukoksen toisen linjan hoidoksi (rescue-hoito). Oikein kohdennettuna näillä hoidoilla voidaan parantaa aivoaltimotukoksen sairastuneen potilaan toimintakykyä. Invasiivinen valtimonsisäinen hoito saattaa jonkin verran lisätä vakavia vuotokomplikaatioita, mutta kuolleisuudessa ei ole todettu merkitseviä eroja verrattuna muihin aivoaltimotukoksen akuuttihoitomenetelmiin.

On muistettava, että endovaskulaarisesti hoidettavien potilaiden oirekuva on vaikea ja toipumisenuste lähtökohtaisesti huonompi kuin ai-

- 66 Webb S, Yashar P, Kan P, Siddiqui AH, Hopkins LN, Levy EI. Treatment and outcomes of acute intracranial vertebral artery occlusion: one institution's experience. *J Neurosurg* 2012;116:952–60.
- 67 Al-Ali F ym. The capillary index score: rethinking the acute ischemic stroke treatment algorithm. Results from the Borgess Medical Center Acute Ischemic Stroke Registry. *J Neurointerv Surg* 2012;5:139–43.
- 68 Patil CG, Long EF, Lansberg MG. Cost-effectiveness analysis of mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke. *J Neurosurg* 2009;110:508–13.
- 69 Nguyen-Huynh MN, Johnston SC. Is mechanical clot removal or disruption a cost-effective treatment for acute stroke? *AJNR Am J Neuroradiol* 2011;32:244–9.
- 70 Kim AS, Nguyen-Huynh M, Johnston SC. A cost-utility analysis of mechanical thrombectomy as an adjunct to intravenous tissue-type plasminogen activator for acute large-vessel ischemic stroke. *Stroke* 2011;42:2013–8.
- 71 Guyatt GH ym. for the GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924–6.
- 72 Fields JD ym. Meta-analysis of randomized intra-arterial thrombolytic trials for the treatment of acute stroke due to middle cerebral artery occlusion. *J Neurointerv Surg* 2011;3:151–5.
- 73 NINDS rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581–7.
- 74 Writing Group for the American Academy of Neurology, AANS/CNS Cerebrovascular Section, Society of NeuroInterventional Surgery, Society of Vascular & Interventional Neurology, Meyers PM, Schumacher HC, Alexander MJ ym. Performance and training standards for endovascular ischemic stroke treatment. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010;31:E8–11.

SIDONNAISUUDET

Kirjoittajat ovat ilmoittaneet sidonnaisuutensa seuraavasti (ICMJE:n lomake):
 Satu Mustanoja, Johanna Pekkola, Jaana Isojärvi, Eeva Mäkinen:
 Ei sidonnaisuuksia
 Heikki Numminen: Korvaus koulutusteollisuuden tuottamisesta (Boehringer-Ingelheim)

voverenkiertohäiriössä keskimäärin. Endovaskulaarisia hoitoja harkittaessa on tärkeää pyrkiä arvioimaan, mikä olisi potilaan todennäköinen ennuste ilman invasiivista hoitoa ja minkälaisen lisäriskin hoito aiheuttaa.

Aivovaltimotukosten endovaskulaarisia hoitoja varten ei tarvita uusia laite- tai tilainvestointeja, jos sairaalassa on neurointerventioihin soveltuva verisuoniangiologian laboratorio ja henkilökunta. Toimenpidevalmiuden ylläpito vaatii jatkuvaa harjaannusta, eikä toiminnan käynnistäminen muualla kuin yliopistosairaaloissa liene perusteltua. Toimenpiteen tekijällä on oltava riittävä harjaannus kaula- ja aivosuonten katetrisaatioon, eri rekanalisaatiomenetelmien käyttöön sekä toimenpiteenaikaiseen päätöksentekoon, jotta voitaisiin saavuttaa hyvät rekanalisaatiotulokset ja minimoida komplikaatiot ja riski sekä toimenpiteeseen kuluva aika (74). Tämä edellyttää pitkää koulutusta, eikä tekijöiden määrä ole siksi nopeasti lisättävissä.

Kuviossa 1 esitetään HUS:n neurologian ja neuroradiologian yksiköissä käytetty aivovaltimotukoksen endovaskulaarisen hoidon hoitopolku. Vaikeassa aivoverenkiertohäiriössä laskimonsisäinen liuotushoito voidaan aloittaa jo

alue- tai keskussairaalassa ja konsultoida endovaskulaarisen jatkohoidon aiheesta päivystävää yliopistosairaalan neurologia.

Toimenpidemäärien seuranta valtakunnallisista rekistereistä kuten HILMO:sta ei vielä ole mahdollista, koska toimenpidetiedot eivät mene niihin kattavasti. Tilastointia ja seuranta vaikeuttaa se, että pohjoismaisen toimenpideluokituksen mukaiset toimenpidekoodit ovat osin päällekkäisiä kroonisen aivovaltimoiskemian hoitoon liittyvien koodien kanssa. Tämä korostaa paikallisesti pidettyjen rekisterien merkitystä.

Vain pieni osa kaikista aivoverenkiertohäiriöpotilaista päätyy endovaskulaariseen toimenpiteeseen. Tulevaisuudessa potilasjoukko todennäköisesti kasvaa, kun tutkimustieto menetelmän soveltuvuudesta karttuu ja toimenpiteet vakiintuvat.

Vaikka osa potilaista toipuu vaikeastakin alkutilanteesta lähes oireettomaksi valtimon sisäisellä hoidolla, yksittäisen potilaan ennusteeseen vaikuttavia tekijöitä ei toistaiseksi tunneta hyvin. On odotettavissa, että potilasvalinta selkiytyy jatkossa, kun tutkimustietoa kertyy riittävästi. ■

ENGLISH SUMMARY WWW.LAAKARILEHTI.FI > IN ENGLISH
 Endovascular treatment for acute ischaemic stroke

■ ENGLISH SUMMARY

Endovascular treatment for acute ischaemic stroke

Endovascular methods can be utilised to treat acute proximal cerebral artery occlusion if intravenous thrombolysis (IVT) is contraindicated or does not recanalise the artery. Techniques include intra-arterial thrombolysis (IAT) and mechanical endovascular thrombectomy (MET), solely or in combination.

This systematic review assesses these techniques' effectiveness and safety. We collected data on clinically important outcomes and assessed the strength of evidence according to the GRADE methodology.

Evidence is based on 61 original studies: 3 randomised trials (all on IAT), 11 case-control studies, and 47 non-controlled prospective cohort studies. Three studies analysed the cost-effectiveness of MET. The literature is heterogeneous as regards patient populations, interventions and treated arteries.

Endovascular treatments (IAT or MET or both together) improve the functional outcome of stroke patients with proximal cerebral artery occlusion compared to that of patients receiving placebo or IVT. Symptomatic intracerebral haemorrhage risk is higher with endovascular treatments than with placebo, but equal to that with IVT. There was no evidence of higher mortality with endovascular treatments in comparison to placebo or IVT.

Applying endovascular techniques requires careful patient selection and special training. All 5 university hospitals in Finland have sufficient readiness for these treatments. Future studies will define more clearly which patients in particular could benefit from these invasive techniques.

SATU MUSTANOJA
M.D., Ph.D.
Department of Neurology,
Helsinki-Uusimaa Hospital District
E-mail: satu.mustanoja@hus.fi

JOHANNA PEKKOLA
HEIKKI NUMMINEN
JAANA ISOJÄRVI
EEVA MÄKINEN

LIITETAULUKKO 1.

Hakustrategiat.

VALTIMONSISÄINEN LIUOTUSHOITO

Centre for reviews and dissemination 15.11.2011

Line	Search	Hits
1	MeSH DESCRIPTOR stroke EXPLODE ALL TREES	549
2	((ischaemic OR ischemic OR acute) NEAR2 stroke)	402
3	((brain OR cerebral) NEAR2 (infarction OR ischemia OR ischaemia))	174
4	MeSH DESCRIPTOR intracranial embolism and thrombosis EXPLODE ALL TREES	19
5	MeSH DESCRIPTOR brain ischemia EXPLODE ALL TREES	144
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	857
7	MeSH DESCRIPTOR thrombolytic therapy EXPLODE ALL TREES	153
8	MeSH DESCRIPTOR infusions, intra-arterial EXPLODE ALL TREES	19
9	#7 AND #8	2
10	((intra-arterial OR intraarterial OR endovascular) NEAR2 thromboly*)	3
11	bridging or recanalis* or recanaliz*	59
12	#7 AND #11	5
13	#9 OR #10 OR #12	10
14	#6 AND #13	8
15	* FROM 1998 TO 2011	41 716
16	#14 AND #15	7

Cochrane Database of Systematic Reviews <2005 to November 2011> 15.11.2011

1	(isch?emic adj2 stroke).ti,ab. (74)
2	(acute adj2 stroke).ti,ab. (65)
3	((brain or cerebral) adj2 (infarct* or isch?em*)).ti,ab. (25)
4	or/1-3 (99)
5	((intra-arterial or intraarterial or endovascular) adj2 thromboly*).ti,ab. (2)
6	thrombolytic therapy.kw. (16)
7	infusions intra-arterial.kw. (5)
8	6 and 7 (1)
9	5 or 8 (2)
10	4 and 9 (1)

Cochrane Central Register of Controlled Trials <4th Quarter 2011> 15.11.2011

1	exp Stroke/ (3068)
2	(isch?emic adj2 stroke).ti,ab. (2589)
3	(acute adj2 stroke).ti,ab. (2512)
4	((brain or cerebral) adj2 (infarct* or isch?em*)).ti,ab. (2085)
5	exp "Intracranial Embolism and Thrombosis"/ (204)
6	exp Brain Ischemia/ (1650)
7	or/1-6 (7856)
8	Thrombolytic Therapy/ (1286)
9	Infusions, Intra-Arterial/ or Injections, Intra-Arterial/ (752)
10	8 and 9 (33)
11	((intra-arterial or intraarterial or endovascular) adj2 thromboly*).ti,ab. (64)
12	(recanalis* or recanaliz* or bridging).ti,ab. (667)
13	8 and 12 (80)
14	10 or 11 or 13 (155)
15	7 and 14 (64)
16	limit 15 to yr="1998-current" (60)

LIITETAULUKKO 1.**Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <November 14, 2011> 15.11.2011**

- 1 (isch?emic adj2 stroke).ti,ab. (1369)
- 2 (acute adj2 stroke).ti,ab. (866)
- 3 ((brain or cerebral) adj2 (infarct* or isch?em*)).ti,ab. (1523)
- 4 or/1-3 (2960)
- 5 ((intra-arterial or intraarterial or endovascular) adj2 (thromboly* or recanalis* or recanaliz*)).ti,ab. (95)
- 6 4 and 5 (49)
- 7 (systemat* adj2 review*).ti,ab. (3780)
- 8 (meta-analy* or metaanaly* or meta analy*).ti,ab. (3016)
- 9 (randomi* or rct*).ti,ab. (15007)
- 10 ((clinic* or control*) adj2 (trial* or stud*)).ti,ab. (23170)
- 11 (cohort or prospective* or follow-up or followup or follow up or (case adj control*)).ti,ab. (40002)
- 12 or/7-11 (64573)
- 13 6 and 12 (14)

Ovid MEDLINE(R) <1948 to November Week 1 2011>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <November 14, 2011> 15.11.2011

- 1 exp Stroke/ (68883)
- 2 (isch?emic adj2 stroke).ti,ab. (17661)
- 3 (acute adj2 stroke).ti,ab. (11143)
- 4 ((brain or cerebral) adj2 (infarct* or isch?em*)).ti,ab. (39279)
- 5 exp "Intracranial Embolism and Thrombosis"/ (17268)
- 6 exp Brain Ischemia/ (73495)
- 7 or/1-6 (134290)
- 8 Thrombolytic Therapy/ (16421)
- 9 Infusions, Intra-Arterial/ or Injections, Intra-arterial/ (16825)
- 10 8 and 9 (596)
- 11 ((intra-arterial or intraarterial or endovascular) adj2 thromboly*).ti,ab. (865)
- 12 (recanalis* or recanaliz* or bridging).ti. (5381)
- 13 8 and 12 (206)
- 14 10 or 11 or 13 (1388)
- 15 7 and 14 (756)
- 16 (news or comment or letter or editorial or interview).pt. (1248033)
- 17 15 not 16 (698)
- 18 Animals/ not (Animals/ and Humans/) (3623303)
- 19 17 not 18 (676)
- 20 limit 19 to yr="1998-current" (611)
- 21 limit 20 to systematic reviews (28)
- 22 limit 20 to meta-analysis (8)
- 23 (systemat* adj2 review*).ti,ab. (32182)
- 24 (metaanalys* or meta analys* or meta-analys*).ti,ab. (36819)
- 25 or/23-24 (60408)
- 26 20 and 25 (11)
- 27 or/21-22,26 (35)
- 28 (random* or rct*).ti,ab. (547353)
- 29 ((clinic* or control*) adj2 (trial* or stud*)).ti,ab. (476831)
- 30 clinical trial.pt. (470103)
- 31 controlled clinical trial.pt. (83986)
- 32 clinical trial.pt. (470103)
- 33 randomized controlled trial.pt. (321919)
- 34 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 (1178764)
- 35 20 and 34 (151)
- 36 Cohort studies/ (130632)
- 37 exp Longitudinal Studies/ (756763)

LIITETAULUKKO 1.

- 38 (follow-up or followup or "follow up" or prospective*).ti,ab. (781273)
 39 36 or 37 or 38 (1211808)
 40 20 and 39 (179)
 41 Case-control studies/ (143903)
 42 (case adj control*).ti,ab. (60566)
 43 41 or 42 (161169)
 44 20 and 43 (11)
 45 or/27,35,40,44 (289)

MEKAANINEN TROMBEKTOMIA

Centre for reviews and dissemination 15.11.2011

Line	Search	Hits
1	MeSH DESCRIPTOR stroke EXPLODE ALL TREES	549
2	((ischaemic OR ischemic OR acute) NEAR2 stroke)	402
3	((brain OR cerebral) NEAR2 (infarction OR ischemia OR ischaemia))	174
4	MeSH DESCRIPTOR intracranial embolism and thrombosis EXPLODE ALL TREES	19
5	MeSH DESCRIPTOR brain ischemia EXPLODE ALL TREES	144
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	857
7	MeSH DESCRIPTOR thrombectomy EXPLODE ALL TREES	23
8	((mechanical OR intra-arterial OR intraarterial OR endovascular) NEAR2 (thrombectom* OR embolect* OR therap*))	66
9	merci or penumbra or solitaire or phenox	11
10	sonothrombol*	2
11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	87
12	#6 AND #11	26
13	* FROM 2004 TO 2011	30 723
14	#12 AND #13	23

Cochrane Database of Systematic Reviews <2005 to November 2011> 15.11.2011

- 1 (isch?emic adj2 stroke).ti,ab. (74)
 2 (acute adj2 stroke).ti,ab. (65)
 3 ((brain or cerebral) adj2 (infarct* or isch?em*)).ti,ab. (25)
 4 ((mechanical or intra-arterial or intraarterial or endovascular) adj2 (thrombectom* or embolect* or therap*)).ti,ab. (6)
 5 ((merci or penumbra or solitaire or phenox) adj2 (system or trial* or retriever)).ti,ab. (0)
 6 sonothromboly*.ti,ab. (1)
 7 or/1-3 (99)
 8 or/4-6 (7)
 9 7 and 8 (1)

Cochrane Central Register of Controlled Trials <4th Quarter 2011> 15.11.2011

- 1 exp Stroke/ (3068)
 2 (isch?emic adj2 stroke).ti,ab. (2589)
 3 (acute adj2 stroke).ti,ab. (2512)
 4 ((brain or cerebral) adj2 (infarct* or isch?em*)).ti,ab. (2085)
 5 exp "Intracranial Embolism and Thrombosis"/ (204)
 6 exp Brain Ischemia/ (1650)
 7 or/1-6 (7856)
 8 Thrombectomy/ (67)
 9 ((mechanical or intra-arterial or intraarterial or endovascular) adj2 (thrombectom* or embolect* or therap* or recanaliz* or recanaliz*)).ti,ab. (222)
 10 ((merci or penumbra or solitaire or phenox) adj2 (system or trial* or retriever)).ti,ab. (2)
 11 sonothrombolys*.ti,ab. (21)

LIITETAULUKKO 1.

- 12 or/8-11 (303)
- 13 7 and 12 (35)
- 14 (news or comment or letter or editorial or interview).pt. (5859)
- 15 13 not 14 (35)
- 16 limit 15 to yr="2004-current" (25)

Ovid MEDLINE(R) <1948 to November Week 1 2011>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <November 14, 2011> 15.11.2011

- 1 exp Stroke/ (68883)
- 2 (isch?emic adj2 stroke).ti,ab. (17661)
- 3 (acute adj2 stroke).ti,ab. (11143)
- 4 ((brain or cerebral) adj2 (infarct* or isch?em*)).ti,ab. (39279)
- 5 exp "Intracranial Embolism and Thrombosis"/ (17268)
- 6 exp Brain Ischemia/ (73495)
- 7 or/1-6 (134290)
- 8 Thrombectomy/ (2529)
- 9 ((mechanical or intra-arterial or intraarterial or endovascular) adj2 (thrombectom* or embolect* or therap* or recanaliz* or recanalis*)).ti,ab. (3690)
- 10 ((merci or penumbra or solitaire or phenox) adj2 (system or trial* or retriever)).ti,ab. (71)
- 11 sonothrombolys*.ti,ab. (64)
- 12 or/8-11 (5897)
- 13 7 and 12 (797)
- 14 (news or comment or letter or editorial or interview).pt. (1248033)
- 15 13 not 14 (765)
- 16 Animals/ not (Animals/ and Humans/) (3623303)
- 17 15 not 16 (745)
- 18 limit 17 to yr="2004-current" (561)
- 19 limit 18 to systematic reviews (24)
- 20 limit 18 to meta-analysis (8)
- 21 (systemat* adj2 review*).ti,ab. (32182)
- 22 (metaanalys* or meta analys* or meta-analys*).ti,ab. (36819)
- 23 or/21-22 (60408)
- 24 18 and 23 (15)
- 25 or/19-20,24 (29)
- 26 (random* or rct*).ti,ab. (547353)
- 27 ((clinic* or control*) adj2 (trial* or stud*)).ti,ab. (476831)
- 28 clinical trial.pt. (470103)
- 29 controlled clinical trial.pt. (83986)
- 30 clinical trial.pt. (470103)
- 31 randomized controlled trial.pt. (321919)
- 32 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 (1178764)
- 33 18 and 32 (142)
- 34 Cohort studies/ (130632)
- 35 exp Longitudinal Studies/ (756763)
- 36 (follow-up or followup or "follow up" or prospective*).ti,ab. (781273)
- 37 34 or 35 or 36 (1211808)
- 38 18 and 37 (161)
- 39 Case-control studies/ (143903)
- 40 (case adj control*).ti,ab. (60566)
- 41 39 or 40 (161169)
- 42 18 and 41 (3)
- 43 or/25,33,38,42 (256)

LIITETAULUKKO 1.

Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <November 14, 2011> 15.11.2011

- 1 (isch?emic adj2 stroke).ti,ab. (1369)
- 2 (acute adj2 stroke).ti,ab. (866)
- 3 ((brain or cerebral) adj2 (infarct* or isch?em*)).ti,ab. (1523)
- 4 or/1-3 (2960)
- 5 ((mechanical or intra-arterial or intraarterial or endovascular) adj2 (thrombectom* or embolect* or therap* or recanaliz* or recanaliz*)).ti,ab. (287)
- 6 ((merci or penumbra or solitaire or phenox) adj2 (system or trial* or retriever)).ti,ab. (10)
- 7 sonothromboly*.ti,ab. (5)
- 8 or/5-7 (294)
- 9 4 and 8 (61)
- 10 (news or comment or letter or editorial or interview).pt. (54916)
- 11 9 not 10 (61)
- 12 limit 11 to yr="2004-current" (54)
- 13 (systemat* adj2 review*).ti,ab. (3780)
- 14 (meta-analy* or metaanaly* or meta analy*).ti,ab. (3016)
- 15 (randomi* or rct*).ti,ab. (15007)
- 16 ((clinic* or control*) adj2 (trial* or stud*)).ti,ab. (23170)
- 17 (cohort or prospective* or follow-up or followup or follow up or (case adj control*)).ti,ab. (40002)
- 18 or/13-17 (64573)
- 19 12 and 18 (20)

LIITETAULUKKO 2.

Päätetapahtumien arvioinnissa käytetyt tulosmittarit.

Toimintakyky

Modified Rankin Scale (mRS)

- | | |
|---|---|
| 0 | täysin oireeton |
| 1 | lieviä jäännösoireita, joista ei oleellista haittaa |
| 2 | selviää kuten aiemmin, mutta joutunut luopumaan esim. harrastuksistaan tai autolla ajosta |
| 3 | kävelee ilman tukea (apuväline sallittu), mutta avun tarvetta joissakin päivittäisissä toiminnoissa |
| 4 | kävelee vain tuettuna, jatkuvaa avun tarvetta |
| 5 | vuodepotilas ja/tai inkontinentti |
| 6 | kuollut |

Suonen avautuminen

Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction(TIMI)

Thrombolysis in Acute Cerebral Infarction (TICI)

- | | |
|---|--|
| 0 | suoni täysin tukossa |
| 1 | vähäinen virtaus, ei tehokasta perfuusiota |
| 2 | suoni osittain tukossa tai suonitusalueesta täyttyy vain osa |
| 3 | suoni täysin auki, koko suonitusalue täyttyy |

LIITETAULUKKO 3.

Alkuperäistutkimukset, kontrolloitu tutkimusasetelma.

NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale, OTT= aika oikean alusta hoitoon, rekanalisaatio = TIMI/TICI 2-3, SICH = oireinen intraserebraalivuoto, hyvä toipuminen = mRs ≤ 2 ja seuranta-aika ≥ 1 kk, kuolleisuus = seuranta-aika ≥ 1 kk, IVT = laskimonsisäinen liuotushoito, IAT = valtimonsisäinen liuotushoito, trombin hajotus mikrokamalla tai PTA/stenttaus stenoosiin tukoksen avautumisen jälkeen sallittu, MET = mekaaninen trombektomia, ei IA-trombolyyttejä, MET + IAT = MET ja/tai IAT, na = tieto puuttuu, ns = tulos ei tilastollisesti merkitsevä.

Tutkimus	n	Tukoksen sijainti	Mukaanottokriteerit	Endovaskulaari-hoidon toteutustapa	Rekanalisaatio-tekniikka	Vertailuryhmä	Rekanalisaatio, %	Endovaskulaariryhmän tulos			Tulos vertailuryhmään nähden			Huomioitavaa	
								SICH, %	hyvä toipuminen, %	kuolleisuus, %	rekanalisaatio	hyvä toipuminen (muuttuja)	kuolleisuus		SICH
SATUNNAISTETUT KONTROLLOIDUT TUTKIMUKSET															
del Zoppo 1998 (PROACT)	26	etukierto	NIHSS 4-30 tai afasia/hemianopia, 18-85 v, OTT ≤ 6 h	primaari	IAT	iv hepariini + lume mikrokatetrin kautta	57,7	15,4	30,8	26,9	IAT > hepariini	ns	ns	ns	
Furlan 1999 (PROACT II)	121	etukierto	NIHSS 4-30 tai afasia/hemianopia, 18-85 v, OTT ≤ 6 h	primaari	IAT	iv hepariini	66	10	40	25	IAT > hepariini	IAT > hepariini (90 mRs ≤ 2)	ns	ns	
Ogawa 2007 (MELT)	57	etukierto	NIHSS 5-22, 20-75 v, OTT ≤ 6 h	primaari	IAT	tavanomainen hoito, ei IVT	na	9	49,1	5,3	na	IAT > ei liuotushoitoa (90 mRs ≤ 1)	ns	ns	Tutkimus keskeytettiin IVT:n tultua käyväksi hoidoksi
MUUT KONTROLLOIDUT TUTKIMUKSET															
IMS study investigators 2004	62	etu- tai takakierto	NIHSS ≥ 10, 18-80 v, OTT ≤ 3 h	rescue/bridging, IVT kaikille	IAT	NINDS: lume ja IVT	56	6,3	43	16	na	IAT > NINDS lume (3 kk mRs ≤ 2), IAT vs NINDS IVT: ns	ns	IMS > NINDS placebo, IMS vs NINDS IVT: ns	Kliinisissä tulosmuuttujissa ja vertailussa NINDS-tutkimukseen koko IMS-ryhmä (n = 80 joista 62 sai IVT + IAT ja 18 IVT)
Inoue 2004	91	etukierto	NIHSS 5-22, 20-75 v, OTT ≤ 4,5 h	primaari	IAT	samat mukaanotto-kriteerit, ei IVT tai IAT	na	na	50,5	11 ¹	na	IAT > ei liuotushoitoa (mRs ≤ 2 kotiutuessa)	ns	na	
Nedeltchev 2006	144	etu- tai takakierto	NIHSS ≥ 4 tai afasia/hemianopia, OTT etukierto ≤ 6 h, takakierto ei aikarajaa	primaari	MET + IAT	ASA	na	na	56	23 ¹	na	IAT + MET > ASA (3 kk mRs ≤ 2 ja 3 kk mRs ≤ 1)	ns	na	Aineisto Bernese stroke bank 2000-2004
IMS II trial investigators 2007	55	etu- tai takakierto	NIHSS ≥ 10, 18-80 v, OTT ≤ 3 h	rescue/bridging, IVT kaikille	IAT	NINDS: lume ja IVT	60	9,9	46	16	na	IAT > NINDS lume (90 mRs ≤ 2 ja 90 mRs ≤ 1), IAT > NINDS IVT (Barthel Index, Global Test Statistic)	ns	ns	Kliinisissä tulosmuuttujissa ja vertailussa NINDS-tutkimukseen koko IMSII-ryhmä n = 81 joista 55 sai IVT + IAT ja 26 IVT)
Wolfe 2008	96	etu- tai takakierto	NIHSS ≥ 4, 18-85 v, OTT: IVT + IAT ≤ 3 h, IAT 3-6 h	rescue/bridging	IAT	IVT + IAT vs. IAT	na	9,4	40,6	25	na	ns	ns	ns	
Mattle 2008	55	etukierto	OTT: IAT ≤ 6 h, IVT ≤ 3 h	primaari	IAT	IVT	70,1	7	53	7	na	IAT > IVT (3 kk mRs ≤ 2)	IAT < IVT	ns	Aineisto Bernese stroke bank 1998-2006
Singer 2009	109	etukierto	OTT ≤ 6 h	na	IAT	IVT	na	14,7	na	na	na	na	na	IAT ja IVT + IAT > IVT	
Mazighi 2009	53	etu- tai takakierto	OTT ≤ 3 h	rescue/bridging, IVT kaikille	MET + IAT	IVT	87	9	57	17	MET + IAT > IVT	ns	ns	ns	Aineisto Bichat 2002-2008
Zhang 2010	23	etukierto	NIHSS 4-24, 18-80 v, OTT: IAT ≤ 6 h, IVT ≤ 4,5 h	rescue/bridging	IAT	IVT	82,6	8,7	82,6	8,7	na	IAT > IVT (90d mRs ≤ 2)	ns	ns	IAT pidemmät viiveet
Toyota 2011	22	etukierto	ikä ≥ 18 v, OTT ≤ 3 h	rescue/bridging, IVT kaikille	MET + IAT	IVT	82	4,5	72,7	4,5	na	MET+ IAT > IVT (3 kk mRs ≤ 2)	ns	ns	Vertailu merkittävä vain toiseen kahdesta IVT-ryhmästä
Rubiera 2011	42	etu- tai takakierto	OTT: etukierto ≤ 4,5 h, takakierto ≤ 8 h	rescue/bridging, IVT kaikille	MET + IAT	IVT (rekanalisoitumaton tukos)	60	11,9	40	50	MET + IAT > IVT	MET+ IAT > IVT (3 kk mRs ≤ 2)	ns	ns	

¹ Seuranta-aika ei tarkasti määritelty

LIITETAULUKKO 4.

Alkuperäistutkimukset, prospektiiviset sarjat.

NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale, OTT = aika oireen alusta hoitoon, rekanalisaatio = TIMI/TICI 2-3, SICH = oireinen intraserebraalivuoto, hyvä toipuminen = mRs ≤ 1 tai mRs ≤ 2 tai mBI ≥ 15 endovaskulaarisesti hoidetuilla ja seuranta-aika ≥ 1 kk, kuolleisuus = endovaskulaarisesti hoidetuilla ja seuranta-aika ≥ 1 kk, IVT = laskimonsisäinen liuotushoito, IAT = valtimonsisäinen liuotushoito, trombin hajotus mikrokaraalla tai PTA/stenttaus stenoosiin tukoksen avautumisen jälkeen sallittu, MET = mekaaninen trombektomia, ei IA-trombolyyttejä, MET + IAT = MET ja/tai IAT, na = tieto puuttuu.

Rekanalisaatiotekniikka	Tutkimus	n	Tukoksen sijainti	Mukaanottokriteerit	Endovaskulaarihoidon toteutustapa	Rekanalisaatio, %	SICH, %	Hyvä toipuminen, %	Kuolleisuus, %	Päällekkäinen aineisto
IAT	Lee 2004	24	etu- ja takakierto	NIHSS	rescue/bridging, edeltävä IVT	67	4	na	na	
	Brekenfeld 2005	350	etu- ja takakierto	NIHSS > 4 (etukierto), 18-85 v, OTT ≤ 3 h	na	75	754,8	na	na	Bernese stroke bank 1992-
	Sugg 2006	55	etu- ja takakierto	NIHSS ≥ 6 tai afasia/hemianopia, OTT > 3 h	rescue/bridging, IVT vasta-aiheinen	75	9	na	na	
	Shaltoni 2007	69	etu- ja takakierto	OTT ≤ 3 h	rescue/bridging, edeltävä IVT	72,5	5,8	na	na	
	Nagel 2009	75	takakierto	ei	rescue/bridging, edeltävä IVT, primaari	74,7	16	13,3	66	
	Christoforidis 2010	67	etu- ja takakierto	OTT ≤ 6 h	na	na	9,1	52	22	
	Angermaier 2011	25	etukierto	NIHSS ≥ 5 18-80 v, OTT ≤ 6 h	primaari	72	8	na	na	
	Karameshev 2011	36	takakierto	OTT ≤ 12 h	primaari	72	3	na	36	Bernese stroke bank 2001-2009
MET	Levy 2009	20	etu- ja takakierto	NIHSS ≥ 8, ≥ 18 v, OTT ≤ 8 h	rescue/bridging ¹	100	5	45 (mRs ≥ 1)	25	
	Penumbra Pivotal Stroke Trial Inv 2009	125	etu- ja takakierto	NIHSS ≥ 8, OTT ≤ 8 h	rescue/bridging	81,60	11,2	25	33	
	Costalat 2011	50	etu- ja takakierto	OTT ≤ 6 h etukierto, ≤ 24 h takakierto	rescue/bridging	88	2	54	12	
	Jankowitz 2012	191	etu- ja takakierto	ei	na	91	13,6 ²	54	25	Pittsburgh 2008-2011
	San Roman 2012	60	etu- ja takakierto	OTT ≤ 8 h etukierto, ≤ 12 h takakierto	na	93	11,7	45	28,3	
MET + IAT	Gobin 2004	28	etu- ja takakierto	NIHSS ≥ 10, ≥ 18 v, OTT 3-8 h	rescue/bridging, IVT vasta-aiheinen	64	640	21	36	
	Smith 2005	151	etu- ja takakierto	NIHSS ≥ 8, ≥ 18 v, OTT ≤ 8 h	rescue/bridging, IVT vasta-aiheinen	48	7,8	27,7	43,5	
	Kim 2006	24	etu- ja takakierto	ei	rescue/bridging	63	638,3	25	29	
	Devlin 2007	25	etu- ja takakierto	NIHSS ≥ 8, ≥ 18 v, OTT ≤ 8 h	rescue/bridging, IVT vasta-aiheinen, primaari	56	4	24	36	
	Bose 2008	20	etu- ja takakierto	≥ 18 v, OTT ≤ 6 h	rescue/bridging, IVT vasta-aiheinen	100	10	35	45	
	Smith 2008	164	etu- ja takakierto	NIHSS ≥ 8, ≥ 18 v, OTT ≤ 8 h	rescue/bridging	68	689,8	36	34	
	Choi 2009	33	etu- ja takakierto	ei	na	79,00	15	52	21	
	Grunwald 2009	29	etu- ja takakierto	NIHSS ≥ 8, OTT ≤ 8 h	rescue/bridging	86	7	38	14	
	Hallevi 2009	190	etu- ja takakierto	OTT ≤ 8 h	rescue/bridging	75	6	na	42	
	Meier 2009	311	etu- ja takakierto	NIHSS ≥ 4 tai afasia/hemianopia, OTT ≤ 6 h etukierto, ≤ 12 h takakierto	primaari	63,70	4,8	48,7	21,9	Bernese stroke bank 2000-2007
	Natarajan 2009	30	etu- ja takakierto	NIHSS 5-22, OTT 8-24 h	rescue/bridging, IVT vasta-aiheinen	66,70	10	20	33,3	Millard Fillmore Gates Hospital 2005-2008
	Schonewille 2009	288	takakierto	≥ 18 v	na	72	14	17,7	40,6	
	Abou-Chebl 2010	55	etukierto	NIHSS ≥ 10 tai afasia	rescue/bridging, IVT vasta-aiheinen	84	849,1	8 441,8	8 427,3	
	Castano 2010	20	etukierto	NIHSS ≥ 8 tai lievemät fluktuoivat oireet, ≤ 80 v, OTT ≤ 8 h	rescue/bridging	90	10	45	20	
	Jumaa 2010	126	etukierto	ei	na	77	na	37	na	Pittsburgh 2006-2009
	Kulcsar 2010	27	etu- ja takakierto	ei	rescue/bridging	100	1000	48	11	
	Natarajan 2010	213	etu- ja takakierto	OTT ≤ 24 h etukierto, ≤ 48 h takakierto	rescue/bridging	72,30	8,9	36,6	27,7	Millard Fillmore Gates Hospital 2006-2009
	Tarr 2010	157	etu- ja takakierto	ei	na	87	876,4	41	20	
	Jung 2011	106	takakierto	NIHSS ≥ 4 tai hemianopia, OTT ≤ 24 h	primaari	69,80	0,9	33	40,6	Bernese stroke bank 1992-

LIITETAULUKKO 4.

Rekanalisaatiotekniikka	Tutkimus	n	Tukoksen sijainti	Mukaanottokriteerit	Endovaskulaarihoidon toteutustapa	Rekanalisaatio, %	SICH, %	Hyvä toipuminen, %	Kuolleisuus, %	Päällekkäinen aineisto
	Jovin 2011	237	etu- ja takakierto	OTT > 8 h	rescue/bridging, IVT vasta-aiheinen	74	8,9 ¹	45	21,5	
	De Marchis 2011	714	etu- ja takakierto	NIHSS ≥ 4 tai afasia/hemianopia, OTT ≤ 8 h etukierto, ≤ 12 h takakierto	na	70	6	48	21	Bernese stroke bank 1992-2010
	Menon 2011	27	etu- ja takakierto	ei	na	85	7,4 ²	48	18,5	
	Natarajan 2011	614	etu- ja takakierto	OTT < 8 h, ≥ 8 h	na	72,10	9,4	38,9	30,8	
	Rouchaud 2011	47	etu- ja takakierto	ei	rescue/bridging	81,00	10,6	47	19	Bichat 2007-2009 (kuten satunnaistettu Mazighi 2009)
	Zeevi 2011	107	na	OTT ≤ 6 h	na	72	14	43 (mBI ≥ 15)	na	
	Yoo 2011	107	etukierto	NIHSS ≥ 8, OTT ≤ 8 h	rescue/bridging	72,9	na	25,2	28	
	Miteff 2011	26	etu- ja takakierto	ei	rescue/bridging, IVT vasta-aiheinen	100	7,7	42,3	19,2	
	Mono 2011	567	etu- ja takakierto	ei	na	70,5	6	44,6	23,4	Bernese stroke bank 2000-2009
	Jung 2011	292	etu- ja takakierto	ei	na	73,3	12	26,3 (mRs ≥ 1)	22,6	Bernese stroke bank 2003-2010
	Galimanis 2012	623	etukierto	NIHSS ≥ 4 tai afasia, OTT ≤ 24 h	na	70,3	5,5	48,9	19,5	Bernese stroke bank 1992-2010
	Webb 2012	22	takakierto	ei	na	73	na	45,5	36	
	Davis 2012	96	etu- ja takakierto	ei	na	na	na	39	26	
Ei määritelty	Al-Ali 2012	46	etukierto	ei	na	72	na	27	na	
	Goldstein 2010	70 (IAT)	na	ei	na	na	2,9 (IAT)	na	na	

¹ stenttaus² PH-1 tai 2 ECASS-kriteerien mukaan

LIITETAULUKKO 5.

Näytön asteen arviointi päätulosmuuttujille GRADE-menetelmän mukaisesti. Perustuu vertaileviin tutkimuksiin (endovaskulaarinen hoito vs. vertailuhoito). Arvioinnissa on huomioitu myös kolmen satunnaistetun tutkimuksen meta-analyysi (Fields 2011).

RCT = satunnaistettu tutkimus, CCT = kontrolloitu tutkimus, IAT = valtimonsisäinen liuotushoito, IVT = laskimonsisäinen liuotushoito, MET = mekaaninen trombektomia, – = tieto puuttuu.

Näytön aste laskee -1 – -2								Näytön aste nousee +1 – +2									
Tutkimukset (interventoryhmän n)	Suonitusalue	Tutkimuksen menetelmälliset puutteet	Tulosten epäyhtenäisyys	Näytön epäsuoruus	Tulosten epä-tarkkuus	Julkaistu harhan epäily		Vaikutuksen voimakkuus: tulos interventio- vs. vertailuryhmällä x > y tilastollisesti merkitsevä ero ns = tilastollisesti ei-merkitsevä ero			Vaikutuksen annos-vastesuhde	Vaikutuksen uskottavuus	Näytön aste (A-D)				
				interventio-ryhmä	vertailu-ryhmä			interventio-ryhmä	vertailu-ryhmä	ero	interventio-ryhmä	vertailu-ryhmä	ero				
Toimintakyky 90 pv, mittarina mRS ≤ 2 tai mRS 0-1, osuus (%) interventio- ja vertailuryhmässä								mRS ≤ 2			mRS 0-1						
RCT (204) del Zoppo 1998	etukierro	ei	ei	IAT	lume i.a. + hepariini kaikille	kyllä	ei	–	–		31 %	21 %	ns	Meta-analyysi: IAT > vertailuryhmä	ei voi arvioida	kyllä	A/B Interventoryhmän toimintakyky on parempi kuin vertailuryhmän (näytön aste A verrattaessa lume- tai hepariinihoito; B verrattaessa IVT-hoitoon).
Furlan 1999		kyllä		IAT	hepariini kaikille			40 %	25 %	IAT > vertailuryhmä	–	–					
Ogawa 2007		kyllä		IAT	ei AT-hoitoa			49 %	39 %	ns	42 %	23 %	IAT > vertailuryhmä				
CCT (408) Mattle 2008, Zhang 2010	etukierro	kyllä		IAT	IVT			53-83 %	23-56 %	IAT > IVT							
IMS I 2004, IMS II 2007	etu- ja takakierro	kyllä		IVT + IAT	lume tai IVT			43-46 %	28 % (lume)	IAT > lume	30-33 %	18 % lume	IAT > lume				
Wolfe 2008	etu- ja takakierro	kyllä		IVT + IAT	IAT			46 %	39 % (IVT)	ns		32 % IVT	ns				
Mazighi 2009, Toyota 2011, Rubiera 2011	etu- ja takakierro	kyllä		IVT + IAT ja/ tai MET osalle	IVT			40-73 %	15-44 %	IVT + IAT (+ MET) > IVT (Toyota, Rubiera) ns (Mazighi)	55 %	25 %	ns (Toyota)				
Toimintakyky muu ajankohta*, mittarina mRS ≤ 2 tai mRS 0-1, osuus (%) interventio- ja vertailuryhmässä								mRS ≤ 2			mRS 0-1						
CCT (235) Inoue 2004 (46 ± 41 pv*)	etukierro	kyllä	ei	IAT	ei IVT tai IAT	ei	ei	51 %	34 %	IAT > vertailuryhmä					ei voi arvioida	kyllä	
Nedeltchev 2006 (24 ± 18 kk*)	etu- ja takakierro			IAT (+ MET)	ASA			56 %	42 %	IAT (+ MET) > vertailuryhmä	40 %	24 %	IAT (+ MET) > vertailuryhmä				
Kuolleisuus 90 pv, osuus (%) interventio- ja vertailuryhmässä																	
RCT (204) del Zoppo 1998, Furlan 1999, Ogawa 2007	etukierro	ei	ei	IAT	lume i.a. + hepariini kaikille	kyllä	ei	5-27 %	4-43 %	ns				Meta-analyysi: ns	ei voi arvioida	kyllä	A/B Interventio- ja vertailuryhmän kuolleisuudessa ei ole merkitsevää eroa (näytön aste A verrattaessa lume- tai hepariinihoito; B verrattaessa IVT-hoitoon).
					hepariini kaikille ei AT-hoitoa												
CCT (408) Mattle 2008, Zhang 2010	etukierro	kyllä		IAT	IVT			7-9 %	16-23 %	IAT < IVT (Mattle) ns (Zhang)							
IMS I 2004, IMS II 2007	etu- ja takakierro	kyllä		IVT + IAT	lume tai IVT			16 %	24 % lume	ns		21 % IVT	ns				
Wolfe 2008	etu- ja takakierro	kyllä		IVT + IAT	IAT			27 %	24 %	ns							

LIITETAULUKKO 5.															
Näytön aste laskee -1 – -2								Näytön aste nousee +1 – +2							
Tutkimukset (interventoryhmän n)	Suonitusalue	Tutkimuksen menetelmälliset puutteet	Tulosten epäyhtenäisyys	Näytön epäsuoruus		Tulosten epä- tarkkuus	Julkaisu- harhan epäily	Vaikutuksen voimakkuus: tulos interventio- vs. vertailuryhmällä							
				interventio- ryhmä	vertailu- ryhmä			x > y tilastollisesti merkitsevä ero		ns = tilastollisesti ei-merkitsevä ero		Vaikutuksen annos- vastesuhde	Vaikutuksen uskottavuus	Näytön aste (A-D)	
				interventio- ryhmä	vertailu- ryhmä			interventio- ryhmä	vertailu- ryhmä	ero	ero				
Mazighi 2009, Toyota 2011, Rubiera 2011	etu- ja takakierto	kyllä		IVT + IAT ja/ tai MET osalle	IVT			5-50 %	4-36 %	ns					
Kuolleisuus muu ajankohta*, osuus (%) interventio- ja vertailuryhmässä															
CCT (235) Inoue 2004 (46 ± 41 pv*) Nedeltchev 2006 (24 ± 18 kk*)	etukierto etu- ja takakierto	kyllä	ei	IAT IAT (+ MET)	ei IVT tai IAT ASA	ei	ei	11 % 23 %	13 % 24 %	ns ns			ei voi arvioida	kyllä	
Suonen avautuminen, mittarina TIMI 2 + 3 -osuus (%) interventio- ja vertailuryhmässä															
RCT (147) del Zoppo 1998, Furlan 1999	etukierto	ei	ei	IAT	lume i.a. + hepariini kaikille	kyllä	ei	58-66 %	14-18 %	IAT > vertailu- ryhmä		Meta- analyysi: IAT > vertailu- ryhmä	ei voi arvioida	kyllä	A/C Suoni avautuu interventoryhmässä useammin kuin vertailuryhmässä (näytön aste A verrattaessa lume- tai hepariinihoito; C verrattaessa IVT-hoitoon).
CCT (75) Mazighi 2009 Toyota 2011	etu- ja takakierto	kyllä		IVT + IAT ja/ tai MET osalle	IVT			87 % 82 %	52% 38%	IVT + IAT (+ MET) > IVT (Mazighi) –					
Hoidon vakavat komplikaatiot, mittarina SICH-osuus (%) interventio- ja vertailuryhmässä (max 1 viikko hoidosta)															
RCT (204) del Zoppo 1998, Furlan 1999, Ogawa 2007	etukierto	ei	ei	IAT	lume i.a. + hepariini kaikille	kyllä	ei	9-15 %	2-7 %	ns		Meta- analyysi: IAT > vertailu- ryhmä	ei voi arvioida	kyllä	A/B SICH:n osuus interventoryhmässä on jonkin verran suurempi verrattaessa lume- tai hepariinihoitoon (näytön aste A) ja samaa tasoa verrattaessa IVT-hoitoon (näytön aste B).
CCT (563) Mattle 2008, Singer 2009, Zhang 2010	etukierto	kyllä	kyllä	IAT tai IVT + IAT	IVT			7-12 %	2-9 %	ns (Mattle, Zhang)					
IMS I 2004, IMS II 2007	etu- ja takakierto	kyllä		IVT + IAT	lume tai IVT			6-10 %	1 % lume	IVT + IAT > IVT (Singer) IVT + IAT > lume (IMS I) ns (IMS II)					
Wolfe 2008	etu- ja takakierto	kyllä		IVT + IAT	IAT			12 %	7 % IVT	ns					
Mazighi 2009, Toyota 2011, Rubiera 2011	etu- ja takakierto	kyllä		IVT + IAT ja/ tai MET osalle	IVT			5-12 %	4-11 %	ns					

Näytön asteen luokitus GRADE-menetelmällä.
Tasokas (A): On hyvin epätodennäköistä, että jatkotutkimukset muuttavat käsitystämme tuloksista (vaikutuksen suunta ja suuruus).
Kohtalainen (B): On todennäköistä, että jatkotutkimuksella on suuri merkitys käsityksemme vaikutuksista, ja se voi muuttaa vaikutusten suuntaa ja suuruutta.
Heikko (C): On hyvin todennäköistä, että uusilla tutkimuksilla on merkittävä vaikutus käsityksemme, ja tulosten suunta ja suuruus voivat muuttua.
Erittäin heikko (D): Tulokset ovat hyvin epävarmoja.

LIITETAULUKKO 6.

Satunnaistettujen tutkimusten laadun arviointi. Valtimonsisäinen liuotushoito vs. vertailuhoito.

+ = kyllä, - = ei, ? = ei raportoitu tai raportointi epäselvä.

Tutkimus	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	Harhan riski	Kommentit
PROACT I (del Zoppo 1998)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	pieni	Pohjoisamerikkalainen monikeskustutkimus. Pienehkö aineisto (n = 40, 26:14). Vertailu: pro-UK 6 mg vs. lumelääke. Heparini iv kaikille, annos vaihtui kesken tutkimuksen. Sidonnaisuus: Abbott Laboratories rahoittajana.
PROACT II (Furlan 1999)	+	+	-	-	+	+	-	+	+	+	+	+	?	pieni: kuolema, oireinen aivoverenvuoto, suonen avautuminen kohtalainen: toimintakyky	Pohjoisamerikkalainen monikeskustutkimus (n = 180, 121:59). Vertailu: pro-UK 9 mg vs. ei trombolyyysiä. Heparini iv kaikille. Sidonnaisuus: Abbott Laboratories rahoittajana.
MELT (Ogawa 2007)	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	pieni: kuolema, oireinen aivoverenvuoto, suonen avautuminen kohtalainen: toimintakyky	Japanilainen monikeskustutkimus (n = 114, 57:57). Vertailu: UK vs. ei trombolyyysiä. Keskeytettiin v 2005, kun iv-liuotus sai virallisen käyttöaiheen aivohalvauksen hoidossa.

Kysymykset:

- 1) Tehtiinkö satunnaistaminen asiaankuuluvasti?
- 2) Salattiinko satunnaistus?
- 3) Oliko potilas sokkoutettu intervention suhteen?
- 4) Oliko hoidon antaja sokkoutettu intervention suhteen?
- 5) Oliko hoidon päätetapahtumien arvioija sokkoutettu intervention suhteen?
- 6) Kerrottiinko sisäänottokriteerit?
- 7) Olivatko ryhmät samanlaiset merkittävien prognostisten tekijöiden osalta?
- 8) Kerrottiinko tutkimuksesta pois jääneiden määrä ja oliko se hyväksyttävä?
- 9) Oliko päätetapahtumien arvioinnin ajoitus samanlainen kaikissa ryhmissä?
- 10) Käytettiinkö validoituja tulostilastoja?
- 11) Tehtiinkö tilastollinen voimalaskelma?
- 12) Analysoitiinko tulokset hoitoaikeen mukaan?
- 13) Ei merkittävää sidonnaisuutta tai rahoitusta

LIITETAULUKKO 7.

Aivovaltimotukoksen endovaskulaarisen hoidon kustannusvaikuttavuus.

IAT = valtimonsisäinen liuotushoito, MET = mekaaninen trombektomia, NIHSS = National Institute of Health Stroke Scale, IVT = laskimonsisäinen liuotushoito, SICH = oireinen aivoverenvuoto, KVA = kustannus-vaikuttavuusanalyysi, KUA = kustannus-tiliteettianalyysi, QALY = laatu-painotettu elinvuosi.

Tutkimus	Menetelmä	Vertailuasetelma		Perustapausanalyysin muuttujat				Tulos	Kommentit	
		Hoito	Vertailuhoito	Potilas	Rekanalisaatio hoito-/vertailuryhmässä	SICH:n riski hoitoryhmässä rekanalisaatio +/-	SICH:n riski vertailuryhmässä rekanalisaatio +/-			Hoitotuloksen utiliteetti (QALY), omatoiminen +/- (mRS 0-2/3-5)
Patil 2009	KVA/KUA, Markov-malli	MET (+ IAT) (single-MERCI)	paras hoitovaihtoehto ilman liuotusta	67-v potilas, suuren suonen tukos, oireiden kesto 3-8 tuntia tai 0-3 tuntia ja IVT vasta-aiheinen, NIHSS ≥ 8	60/18 %	7,80 %	0,60 %	0,74/0,40 QALY	0,54 QALY 12120 USD/QALY	Diskonttokorko 3 % Herkkyyshanalyysi tehty
Nguyen-Huynh 2011	KVA/KUA, Markov-malli	MET (+ IAT) (multi-MERCI)	paras hoitovaihtoehto ilman liuotusta	65-v potilas, suuren suonen tukos, oireiden kesto 3-8 tuntia tai 0-3 tuntia ja IVT tehoton, NIHSS ≥ 8	84/24 %	6,2/17,3 %	2,0/5,5 %	0,85/0,27 QALY	0,82 QALY 9386 USD/QALY	Diskonttokorko 3 % Herkkyyshanalyysi tehty
Kim 2011	KVA/KUA, Markov-malli	IVT + MET (+ IAT) (multi-MERCI)	IVT	68-v potilas, suuren suonen tukos, oireiden kesto 3-8 tuntia tai 0-3 tuntia ja IVT tehoton, NIHSS ≥ 8	72,9/46,2 %	8,6/15,4 %	3,6/13,3 %	0,85/0,27 QALY	0,68 QALY 16001 USD/QALY	Diskonttokorko 3 % Herkkyyshanalyysi tehty

renvuoto, KVA = kustannus-vaikuttavuusanalyysi, KUA = kustannus-utiliteettianalyysi, QALY = laatu-painotteinen elinvuosi.

			Tulos	Kommentit
SICH:n riski hoitoryhmässä rekanalisaatio +/-	SICH:n riski vertailuryhmässä rekanalisaatio +/-	Hoitotuloksen utiliteetti (QALY), omatoiminen +/- (mRS 0-2/3-5)	Saavutettu hyöty, inkrementaalinen kustannusutiliteettisuhde	
7,80 %	0,60 %	0,74/0,40 QALY	0,54 QALY 12120 USD/QALY	Diskonttokorko 3 % Herkkyyshanalyysi tehty
6,2/17,3 %	2,0/5,5 %	0,85/0,27 QALY	0,82 QALY 9386 USD/QALY	Diskonttokorko 3 % Herkkyyshanalyysi tehty
8,6/15,4 %	3,6/13,3 %	0,85/0,27 QALY	0,68 QALY 16001 USD/QALY	Diskonttokorko 3 % Herkkyyshanalyysi tehty