

Therapie der extrakraniellen Karotisstenose mittels Endarteriektomie oder Angioplastie mit Stenting – Analyse der vorliegenden Evidenz

Version 1.1 – September 2010

© 2010 Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin



Impressum

Auftraggeber

S3-Leitliniengruppe „Therapie der extrakraniellen Karotisstenose“ unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin (Präsident: Prof. Dr. med. Hans-Henning Eckstein)

Titel

Therapie der Karotisstenose mittels Endarteriektomie oder Angioplastie mit Stenting – Analyse der vorliegenden Evidenz

Autoren/Bearbeitung

Dr. med. Monika Nothacker, MPH
Dana Rütters, Informationswissenschaftlerin
Dr. med. Susanne Weinbrenner, MPH

Für die methodische Unterstützung bei der Analyse der CREST-Studie danken wir Herrn Privatdozent Dr. rer. nat. Hans-Hermann Dubben.

Anschrift des Auftragsgebers

Prof. Dr. med. Hans-Henning Eckstein
Leitlinienkoordinator
Abteilung für Gefäßchirurgie
Klinikum rechts der Isar der TU München
Ismaninger Str. 22
81675 München

Zusammenfassung

1. Hintergrund und Auftrag

Im Rahmen der Erstellung einer S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Karotisstenose erhielt das ÄZQ den Auftrag, einen Evidenzbericht zur Therapie der Karotisstenose mittels Endarteriektomie (CEA) versus Angioplastie mit Stenting (CAS) zu erstellen. Die randomisierten kontrollierten Studien zu dieser Fragestellung lagen der Leitliniengruppe vor. Eine systematische Literaturrecherche wurde daher nicht durchgeführt. Auftrag war vielmehr, die vorliegende Evidenz (Stand Ende Juli 2010) anhand bestimmter Kriterien im Hinblick auf die Validität der abzuleitenden Aussagen bzw. mögliche Verzerrungsrisiken (Bias) zu analysieren. Die Kriterien wurden vorab durch Experten der Leitliniengruppe festgelegt.

2. Fragestellung

Bearbeitet wurden methodische und inhaltliche Fragestellungen:

1. Wie waren das Studiendesign und die Power der Studien? Welche Gründe führten ggf. zum Studienabbruch?
2. Inwieweit sind Angaben zur Patientenselektion und zum Patientenfluss (nach CONSORT) vorhanden?
3. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien vergleichbar? Sind Risikopatienten gleich verteilt?
4. Sind die Endpunkte und die Evaluationszeitpunkte in den Studien vergleichbar? Waren Subgruppenanalysen geplant? Ist die Altersabhängigkeit valide ableitbar? Wurden Angaben zur Restenosierung und den verwendeten Diagnosekriterien gemacht?
5. War ein vollständiges externes Datenmonitoring während der Studie gegeben?
6. Wie war der jeweilige Erfahrungsstand der behandelnden Ärzte?
7. Inwieweit waren die durchgeführten Therapien standardisiert?
8. War die periinterventionelle antithrombotische Therapie vergleichbar?

3. Vorgehensweise

Die Studien wurden im Hinblick auf die Fragestellungen analysiert. Die Ergebnisse wurden nach den Fragestellungen deskriptiv dargestellt. Geprüft wurden mögliche Assoziationen zwischen den Kriterien und der Rate an Endpunktereignissen. Es wurden keine statistischen Berechnungen im Sinne von uni- oder multivariaten Analysen, Sensitivitätsanalysen oder Metaanalysen durchgeführt.

4. Ergebnisse

Von den analysierten 12 Studien wies keine Studie eine ausreichende Fallzahl und Power auf, um die Gleichwertigkeit der Karotis Angioplastie mit Stenting (CAS) mit dem Standardverfahren – der Karotisendarteriektomie (CEA) sicher zu belegen. Die Studien mit Fallzahlberechnung waren als Äquivalenzstudien bzw. Nichtunterlegenheitsstudien angelegt. Die Gründe für einen Abbruch der Studien waren weit höhere als erwartete Komplikationsraten für die Karotis Angioplastie mit Stenting (CAS) und/oder eine weit höhere als geplante erforderliche Fallzahl und langsame Rekrutierung. Während die Angaben zum Patientenfluss (nach CONSORT) in fast allen Studien gegeben waren, wiesen nur wenige Studien Angaben zur Patientenselektion auf. Lediglich zwei der Studien wiesen ein vollständiges externes Datenmonitoring auf. Die Studien zeigten heterogene Einschlusskriterien und unterschiedliche kombinierte Endpunkte. Subgruppenanalysen waren nur in wenigen Fällen mehr als explorativ. Eine Altersabhängigkeit für die CAS-Ergebnisse ist aus den Studien ableitbar, nicht jedoch eine bestimmte Altersgrenze. Die Vorerfahrung der behandelnden Ärzte, die Standardisierung der Techniken sowie die gegebene antithrombotische Therapie waren unterschiedlich. Eindeutige Assoziationen zu den erzielten Ergebnissen waren nicht abzuleiten. Bei unterschiedlichen Kriterien und Erhebungszeitpunkten wiesen drei (größere) Studien signifikant höhere Raten an schweren Restenosen bei CAS und drei (kleinere) Studien keinen Unterschied auf. Eine statistisch signifikante Korrelation des Grades an Restenosierung mit entsprechenden klinischen Symptomen im Zeitraum wurde nicht nachgewiesen.

Im Hinblick auf die Heterogenität der Studien ist ein Nichteinschluss in eine Metaanalyse gerechtfertigt zum Beispiel im Hinblick auf eingesetzte Techniken, Risikofaktoren für die Behandlungen oder unterschiedliche Ereigniswahrscheinlichkeiten für symptomatische bzw. asymptomatische Patienten.

In die aktuelle Metaanalyse von Meier et al, 2010 gingen Ergebnisse aus elf Studien ein. Meier et al. schlossen aus inhaltlichen Erwägungen keine Studie aus. Sie analysierten die Ergebnisse von CAS und Karotis Endarteriektomie (CEA) im Hinblick auf das jeweilige relative Risiko für Endpunktereignisse, nicht im Hinblick auf absolute Werte. Die Metaanalyse zeigt für den primär untersuchten kombinierten Endpunkt „Risiko für periinterventionellen Tod oder Schlaganfall“ ein statistisch signifikant besseres Ergebnis für CEA als für CAS (Odds Ratio 0,67 95 % KI 0,47-0,95). Dieses Ergebnis wurde vor allem durch ein niedrigeres Risiko für Schlaganfall bei CEA im Vergleich zu CAS erzielt (Odds Ratio 0,65, 95%KI 0,43-1,00 p=0,049). Der Unterschied wird wesentlich durch das Auftreten von nicht stark funktionsbeeinträchtigendem Schlaganfall erzielt. Weiterhin zeigte sich ein statistisch signifikant höheres Risiko für Herzinfarkte für CEA als für CAS (Odds Ratio 2,69; 95 % KI 1,06-6,79 p=0,036) sowie ein statistisch signifikant höheres Risiko für Hirn- oder Halsnervenläsionen. Die Konfidenzintervalle der Ergebnisse sind jeweils sehr breit. Dies macht die Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien deutlich und die hierfür insgesamt zu kleine Fallzahl, um sichere Ergebnisse zu erzielen.

Die im Mai 2010 nach der Publikation der Metaanalyse von Meier et al. veröffentlichte Studie CREST zeigt für ein Kollektiv von symptomatischen und

asymptomatischen Patienten keinen statistisch signifikanten Unterschied der CAS im Vergleich mit der Karotisendarterektomie (CEA) für einen primären kombinierten Endpunkt. Dieser Endpunkt beinhaltet neben Schlaganfall und Tod - im Unterschied zu der Metaanalyse von Meier et al, 2010 - auch das Auftreten eines Herzinfarkts sowie den gleichseitigen Schlaganfall bis nach 4 Jahren (bei im Median 2,5 Jahren Nachbeobachtungszeit). Das 95%-Konfidenzintervall der erreichten Hazard Ratio von 1,11 liegt zwischen 0,81-1,51 und zeigt damit ebenfalls eine große Unsicherheit des Ergebnisses. Wird der periinterventionelle Endpunkt von Meier et al. betrachtet: „Risiko für periinterventionellen Tod oder Schlaganfall“ zeigt sich für symptomatische Patienten wie in der Metaanalyse ein statistisch signifikant niedrigeres Risiko für CEA im Vergleich zu CAS (angegeben ist die höhere Hazard Ratio für CAS: 1,89; 95% KI 1,11-3,21), für asymptomatische Patienten ist das Risiko ebenfalls niedriger, aber nicht statistisch signifikant unterschiedlich (Hazard Ratio für CAS 1,88 95% KI 0,74-4,42). Bei Betrachtung beider Gruppen ist das Ergebnis wiederum statistisch signifikant unterschiedlich zugunsten von CEA (höhere Hazard Ratio CAS: 1,90 95%KI 1,21-2,98). Die Einzelergebnisse von CREST zeigen periinterventionell ebenso weniger Schlaganfälle für CEA im Vergleich zu CAS, statistisch signifikant für die Gruppe symptomatischer Patienten (angegeben ist das erhöhte Risiko von CAS : HR 1,74 95%KI 1,02-2,98), nicht statistisch signifikant für asymptomatische Patienten bei ebenfalls gleichem Ergebnis (CAS HR 1,88 95% KI 0,79-4,42) und statistisch signifikant für die Gesamtgruppe (CAS HR 1,79 95%KI 1,14-2,82). Die aufgetretenen Schlaganfälle wurden zu über 75% als „Minor Strokes“ klassifiziert.

Bezüglich des Herzinfarkttrisikos weist CREST ebenso wie Meier et al. einen statistisch signifikanten Vorteil für CAS aus (HR 0,5 95%KI 0,26-0,94). Die Schwere des Herzinfarkts wird nicht ausgewiesen.

Intermediäre Ergebnisse für CEA und CAS über 1-5 Jahren zeigen weder in der Metaanalyse noch in der CREST-Studie einen statistisch signifikanten Unterschied in der Rate von ipsilateralem Schlaganfall oder Tod bei nicht in allen Studien gewährleistetem vollständigen Follow up. Darüber hinausgehende Langzeitergebnisse liegen für die CAS im Gegensatz zur CEA noch nicht vor.

5. Fazit

Bisher liegt keine sichere Studie zur Gleichwertigkeit von CAS mit CEA unter randomisierten kontrollierten Bedingungen vor. Das Ergebnis der CREST-Studie stimmt bei Betrachtung der entsprechenden Ereignisse mit dem Ergebnis der Metaanalyse von Meier et al, 2010 überein. Der Unterschied liegt in der Definition des primären Endpunktes. Dieser muss hinsichtlich seiner klinischen Wertigkeit diskutiert werden. Im Hinblick auf Einflussfaktoren für ein besseres oder schlechteres Ergebnis der CAS-Intervention können aus den Studiendaten keine sicheren Aussagen hinsichtlich der geprüften Kriterien getroffen werden. Dies bedeutet nicht, dass diese für die erzielten Ergebnisse nicht relevant sind. Sowohl für CEA als auch für CAS sind Bedingungen größtmöglicher periinterventioneller Sicherheit zu gewährleisten.

Inhaltsverzeichnis

Impressum	1
Zusammenfassung	2
1. Hintergrund und Auftrag	2
2. Fragestellung	2
3. Vorgehensweise.....	2
4. Ergebnisse	3
5. Fazit	4
Inhaltsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	7
Tabellenverzeichnis	9
1. Hintergrund	10
1.1 Auftrag.....	10
1.2 Therapie der Karotisstenose	10
2. Fragestellung	11
3. Vorgehensweise	11
3.1 Einschluss von Studien	11
3.2 Methodik.....	12
4. Ergebnisse	12
4.1 Aufbereitete Evidenz	12
4.2 Eingeschlossene Einzelstudien.....	13
4.3 Evidenzanalyse der Einzelstudien	17
4.3.1 Methodische Konzeption und Durchführung der Studien	17
4.3.2 Ein- und Ausschlusskriterien/Umgang mit/Verteilung von Risikopatienten	24
4.3.3 Endpunkte und Evaluation	30
4.3.4 Erfahrungsstand der behandelnden Ärzte	39
4.3.5 Monitoring in der Vorbereitungsphase und im Verlauf der Studie	42
4.3.6 Standardisierung der Therapien.....	44
4.3.7 Periinterventionelle antithrombotische Therapie	45
5.1 Diskussion der methodischen Fragestellungen	48
5.2 Diskussion der inhaltlichen Fragestellungen.....	51
5.3 Fazit	52
6. Tabellen	53

6.1 Methodische Konzeption und Durchführung der Studien.....	53
6.1.1 Studiendesign.....	53
6.1.2 Subgruppenanalysen /Auswertung zu Altersabhängigkeit.....	56
6.2 Ein- und Ausschlusskriterien, Umgang mit/Verteilung von Risikopatienten..	61
6.3 Endpunkte und Evaluation	72
6.3.1 Erhebung der Endpunkte	72
6.3.2 Definition der Endpunkte/Untersuchung von Lebensqualität.....	73
6.3.4 Zeitpunkte der Endpunkterhebung.....	78
6.4 Angaben zum Erfahrungsstand der behandelnden Ärzte	80
6.5 Monitoring	84
6.6 Standardisierung der Interventionen/Verwendete Techniken	87
6.7 Periinterventionelle antithrombotische Therapie	95
6.8 Evidenztabellen.....	99
6.8.1 Aufbereitete Evidenz	99
6.8.2 Primärliteratur	100
6.9 Ausgeschlossene Studien.....	112
Literatur	113

Abkürzungsverzeichnis

ASS	Acetylsalicylsäure
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BACASS	Basel Carotid Artery Stenting Study
CAS	Carotid Angioplasty with Stenting (Karotis Angioplastie mit Stenting)
CAVATAS	Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study
CCA	common carotid artery (A. Karotis communis)
CEA	Carotid Endarterectomy (Karotis – Endarteriektomie)
CE-MRA	Contrast-enhanced Magnetic Resonance Angiography (kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CREST	Carotid Revascularization Endarterectomy vs. Stenting Trial
CT	Computertomographie
DMC	Data Monitoring Committee
DSA	Digitale Subtraktions-Angiographie
DUS	Duplex Ultraschall
ECG	Electrocardiography (Elektrokardiographie)
EKG	Elektrokardiogramm
EQ-5D	EuroQol-5D (Europäischer Fragebogen zu Gesundheit/Lebensqualität)
EVA-3S	Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients With Severe Symptomatic Carotid Stenosis
HR	hazard ratio
ICA	internal carotid artery (A. Karotis interna)
ICAVL	Accreditation of Vascular Laboratories
ICSS	International Carotid Stenting Study
ITT	Intention-to-treat
k.A.	Keine Angabe
K-ASYMP	Abkürzung für „Kentucky asymptomatic“, die Studie von Brooks et al, 2004 [7]
KH	Krankenhaus
KI	Konfidenzintervalle
K-SYMP	Abkürzung für „Kentucky symptomatic“, die Studie von Brooks et al, 2001 [6]
LQ	Lebensqualität

MB	MB- (Muscle (Muskel), Brain (Gehirn))-Fraktion der Kreatinkinase
MRT	Magnetresonanztomographie
NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
PTT	Partial Thromboplastin Time (partielle Thromboplastinzeit)
RC	Research Coordinator
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SAPPHIRE	Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy
SPACE	Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy
TIA	transient ischemic attack
US	Ultraschall

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: In die Analyse eingeschlossene Studien und berücksichtigte Publikationen	13
Tabelle 2: Überblick der wichtigsten Studienergebnisse	15
Tabelle 3: Überblick der wichtigsten analysierte Fragestellungen	16
Tabelle 4: Koronare Herzkrankheit/vorausgegangener Herzinfarkt – Vergleich der Studien	29
Tabelle 5: Modifizierte Rankin Skala	32
Tabelle 6: Vergleich der periinterventionellen Ergebnisse von CAS und CEA	33
Tabelle 7: Primärliteratur	100
Tabelle 8: Ausgeschlossene Volltexte	112

1. Hintergrund

1.1 Auftrag

Im Rahmen der Erstellung der S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der extrakraniellen Karotisstenose erhielt das ÄZQ von der Leitliniengruppe den Auftrag, einen Evidenzbericht zur Therapie der Karotisstenose mittels Endarteriektomie versus Stenting zu erstellen. Federführend bei der Auftragserteilung war die Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie. Alle randomisierten kontrollierten Studien zu dieser Fragestellung lagen der Leitliniengruppe vor. Eine systematische Literaturrecherche wurde deshalb nicht durchgeführt. Auftrag war vielmehr, die vorliegende Evidenz anhand bestimmter Kriterien im Hinblick auf die Validität der abzuleitenden Aussagen bzw. mögliche Verzerrungsrisiken (Bias) zu analysieren. Die Kriterien wurden vorab durch Experten (Gefäßchirurgen, Neurologen und Neuroradiologen) festgelegt.

1.2 Therapie der Karotisstenose

Die Rationale zur Therapie der symptomatischen, schweren Karotisstenose mittels chirurgischer Endarteriektomie basiert wesentlich auf zwei großen randomisierten Studien aus Europa und den USA, in denen gezeigt wurde, dass die Rate an Schlaganfällen bzw. die Mortalität im Vergleich zur konservativ-medikamentösen Therapie statistisch signifikant gesenkt werden kann [3; 13]. Diese Studien wurden 1998 publiziert. Im gleichen Jahr wurden Ergebnisse der ersten randomisierten Studie zum Vergleich der Endarteriektomie mit Angioplastie mit Stenting veröffentlicht. Die Studie wurde aufgrund hoher Komplikationsraten bei der Angioplastie mit Stenting vorzeitig abgebrochen. Bis Mai 2010 wurden Daten zu weiteren elf randomisierten kontrollierten Studien aus dem europäisch-amerikanischen Raum publiziert. Es wurde nun die Frage nach der ggf. erreichten Gleichwertigkeit der Angioplastie mit Stenting im Vergleich zur Endarteriektomie gestellt.

2. Fragestellung

Bearbeitet wurden methodische und inhaltliche Fragestellungen:

1. Wie waren das Studiendesign und die Power der Studien? Welche Gründe führten ggf. zum Studienabbruch?
2. Inwieweit sind Angaben zur Patientenselektion und zum Patientenfluss vorhanden?
3. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien vergleichbar? Sind Risikopatienten gleich verteilt?
4. Sind die Endpunkte und die Evaluationszeitpunkte in den Studien vergleichbar? Waren Subgruppenanalysen geplant? Ist die Altersabhängigkeit valide ableitbar? Wurden Angaben zur Restenosierung und den verwendeten Diagnosekriterien gemacht?
5. War ein vollständiges Monitoring während der Studie gegeben?
6. Wie war der jeweilige Erfahrungsstand der den Eingriff durchführenden Ärzte?
7. Inwieweit waren die durchgeführten Therapien standardisiert?
8. War die periinterventionelle antithrombotische Therapie vergleichbar?

3. Vorgehensweise

3.1 Einschluss von Studien

Für die vorliegende Analyse wurde keine systematische Evidenzrecherche durchgeführt. Vielmehr orientierte sich die Auswahl der Studien systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse von 2010 (systematische Literaturrecherche bis 25/7/2009): *Meier et al., 2010: Short term and intermediate term comparison of endarterectomy versus stenting for carotid artery stenosis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials [26]* (siehe Kapitel 4.1 Aufbereitete Evidenz).

Es wurden alle RCTs berücksichtigt, die in dieser systematisch recherchierten Arbeit eingeschlossen waren. Eine frühere systematische Übersichtsarbeit von Ederle et al., 2009 [12] berücksichtigt zusätzlich eine Arbeit von Ling F und Jiao LQ, 2006 (n=166, preliminary analysis) [22]. Diese Arbeit wurde hier nicht eingeschlossen, da sie in chinesischer Sprache verfasst ist.

Zusätzlich zu den genannten RCTs wurde die CREST-Studie [9; 18] aufgenommen, die nach Abschluss der Recherchen für die Metaanalyse von Meier et al., 2010 [26] im Mai 2010 publiziert wurde.

Alle eingeschlossenen Studien sind randomisierte kontrollierte Studien zur Frage der Behandlung der Karotisstenose mittels Enderarteriektomie oder endovaskulärer Therapie (Angioplastie mit Stenting).

3.2 Methodik

Die Publikationen zu den eingeschlossenen Studien wurden von den Experten zur Verfügung gestellt. Die Studien wurden formal-methodisch analysiert und bewertet. Darüber hinaus wurden die Studien bezüglich des Designs, der Durchführung und erreichten Power, der technischen Voraussetzungen, des Monitorings, des Einschlusses und der Vergleichbarkeit der Studienkollektive sowie der verwendeten Endpunkte und der erreichten statistischen Power im Hinblick auf ihre Validität und Vergleichbarkeit geprüft. Um die erforderlichen Angaben zu erhalten, wurden zusätzlich in den Studien genannte, frühere Publikationen berücksichtigt, die von den Experten zum Teil nicht zur Verfügung gestellt worden waren. Statistische Methoden wie Sensitivitätsanalysen oder metaanalytische Verfahren wurden zur Analyse der Effekte nicht angewandt. Geprüft wurden mögliche Assoziationen der untersuchten Faktoren im Hinblick auf die Häufigkeit von Endpunktereignissen.

4. Ergebnisse

4.1 Aufbereitete Evidenz

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Metaanalyse dargestellt, die Grundlage für die Studiauswahl war.

Meier et al., 2010 [26], schlossen in ihre Metaanalyse elf Studien mit insgesamt 4.796 Patienten ein. Die im Juni 2010 publizierten Daten der CREST-Studie (2.502 Patienten) konnten von Meier et al. noch nicht berücksichtigt werden. Der Recherchezeitraum endete im Juli 2009.

Zehn der Studien (n=4.709) berichten über periprozedurale Endpunkte, neun über intermediäre Endpunkte nach 1-4 Jahren.

Das periprozedurale Risiko für Tod oder Schlaganfall (jegl. Schlaganfall) war in der Metaanalyse statistisch signifikant geringer für Karotis Endarteriektomie (CEA) als für Karotis Angioplastie mit Stenting (CAS) – Odds Ratio 0,67 95 % KI 0,47-0,95 p=0,025. Dies lag vor allem am Risiko des nicht stark funktionsbeeinträchtigenden Schlaganfalls. Das periinterventionelle Risiko für Tod oder für den kombinierten Endpunkt aus Mortalität und persistierend stark funktionsbeeinträchtigendem Schlaganfall war nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

Die Wahrscheinlichkeit, einen periinterventionellen Herzinfarkt zu erleiden, war statistisch signifikant niedriger bei CAS als bei CEA (Odds Ratio 2,69; 95 % KI 1,06-6,79 p=0,036), die Rate periinterventioneller Hirnnervenschädigungen war ebenfalls statistisch signifikant niedriger (Odds Ratio 10,02 95 % KI 4-26,1 p<0,001).

Die intermediär erhobenen Endpunkte Schlaganfall oder Tod nach 1-4 Jahren differierten nicht statistisch signifikant. Das bedeutet, nach 1-4 Jahren war das Risiko für Schlaganfall oder Tod ähnlich bei CAS wie bei CEA (HR 0,9 95 % KI 0,74-1,1 p=0,314).

Für die eingeschlossenen Studien zeigte sich bei konsekutivem Einschluss in die Metaanalyse eine Verbesserung der Ergebnisse für CAS über die Zeit.

4.2 Eingeschlossene Einzelstudien

Tabelle 1: In die Analyse eingeschlossene Studien und berücksichtigte Publikationen

Name der Studie, Autor, Jahr		Anzahl Teilnehmer
CREST	Brott et al., 2010 + Supplementary Appendix [9] Hopkins et al., 2010 [18]	n = 2.502
ICSS	Ederle et al., 2010 [11] ICSS Protocol 2003 [19]/ICSS Protocol 2007 [20]	n = 1.713
SPACE	Eckstein et al., 2008 [10] Stingele et al., 2008 [32] Fiehler et al., 2008 [14] Ringleb et al., 2006 [28] Ringleb et al., 2004 [29]	n = 1.214
CAVATAS	Bonati/Ederle et al., 2009 [4] Cavatas Investigators, 2001 [1]	n = 504
EVA-3S	Mas et al., 2008 [25] Mas et al., 2006 [24]	n = 527
BACASS	Hoffmann et al., 2008 [17]	n = 20
SAPPHIRE	Gurm et al., 2008 [16] Yadav et al., 2004 [33]	n = 334
REGENSBURG	Steinbauer et al., 2008 [31] Link et al., 2000 [35]	n = 87
KENTUCKY Asymptomatisch	= K-ASYMP Brooks et al., 2004 [7]	n = 85
KENTUCKY Symptomatisch	= K-SYMP Brooks et al., 2001 [6]	n = 104

WALLSTENT ¹	Alberts, 2001 (Abstract) [2]	n= 219
LEICESTER	Naylor et al., 1998 [27]	n= 23

¹ Die WALLSTENT-Studie wurde in die vorliegende Analyse mit einbezogen, da sie Teil der Metanalyse von Meier et al., 2010 ist. Ergebnisse von Abstracts sind grundsätzlich als nicht sicher zu werten. Die Richtigkeit der Darstellung ist bei negativem Ergebnis der Studie allerdings weniger in Frage zu stellen.

Tabelle 2: Überblick der wichtigsten Studienergebnisse

(n)DS = (nicht-) stark funktionsbeeinträchtigender Schlaganfall, FS = fataler Schlaganfall HI= Herzinfarkt ; IS = ipsilateraler Schlaganfall; KM = Kaplan-Meier; P= Durchgängigkeit; PT= behandlungsbedingter Tod, Re= Restenostierung mind. 70%; S= jeglicher Schlaganfall; T= Tod, US= Ultraschall, VT = vaskulär bedingter Tod

Studie	Follow up	primärer Endpunkt	Ergebnis CEA	Ergebnis CAS	Stat. Signifikanz	Nur periinterventionelle Ergebnisse (bis 30 Tage nach Beh., falls nicht anders angegeben)	Ergebnisse über periinterventionellen Zeitraum hinaus oder zusätzlich zum primären Endpunkt
CREST	med. 2.5J	30-Tage S+ HI+ T + geschätzt KM 4J IS	6,8%	7,2%	HR 1,11 n.s. 95%KI 0,81-1,51	S : CEA: 2,3% /CAS 4,1% (HR p= 0,01) ; HI : CEA: 2,3%, CAS: 1,1% (HR P= 0,03); T : CEA: 0,3%; CAS:0,7% n.s.	Alle S+T geschätzt KM 4J: CEA: 4,7%, CAS 6,4% HR 1,5 p=0,03 nur IS ab 30 Tage: CEA: 2,4%; CAS 2% n.s.
ICSS	? 120 T	3J-DS+FS	steht aus	steht aus	-	120Tage S+HI+T: CEA: 5,2%; CAS: 8,5% (HR p=0,006)	k.A.
SPACE	2J	30-Tage-IS+T	6,34%	6,84%	p=0,09 f. Non-inferiorität	Diff. 30T-IS+T 0,51% (90%KI -1,89-2,91) deshalb Ziel Noninfer. 2,5% nicht erreicht	30-Tage-IS+T+2J IS: CEA: 8,8%; CAS: 9,5% HR 1,1 (95%KI 0,75-1,61) n.s.
CAVATAS	med. 5J/ 4J für US	30-Tage-DS+T	5,9%	6,4%	n.s.	Alle-S (Sympt>7T) +T: CEA:9,9%, CAS:10%	5J- Re (geschätzt KM) CEA: 10,9%, CAS: 30,7% (HR 3,17 95%KI 1,89-5,32) p<0,0001 IS bei Re vs Nicht Re 10% vs 5% n.s.
EVA-3S	4J	30-Tage-S+T	3,9%	9,6%	KI überlappen	siehe primärer Endpunkt Ergebnis CEA/CAS	6Mo S+T: CEA: 6,1%, CAS:11,7% p=0,02 30Tage S+T+4JIS : CEA : 6,2% CAS : 11,1% p=0,03
BACASS	48/43M	30-Tage-S+HI+T	10% (1/10)	0%(0/10)	n.berechnet	siehe primärer Endpunkt , CEA: 1xnDS	CEA nach 48 Mo: wie 30Tage, CAS nach 43Mo: 0%
SAPPHIRE	3J	30-Tage S, HI, T+ 1J IS+T	20,1%	12,2%	p=0,004 f. Noninferiorit.	S+HI+T : n.s.	30-Tage S, HI, T+ 3J IS+T: CEA: 26,9%; CAS: 24,6% Diff. -2,3% (95%KI -11,8-7,0) n.s.
REGENSB.	ca.5J	n.a. S+T+Hi +Re 1J?	2,2%	6,9%	n.a.	n.a.	5J IS CEA: 0%CAS:9,5%; Re: CEA: 0%, CAS 18,7%
K-ASYMP	4J	P, S, T?	0%	0%	n. berechnet	keine Ereignisse	P gleich CEA/CAS, keine weiteren Ereignisse
K-SYMP	2J	P, S, T?	1,9%	0%	n.a.	1T CEA= fataler HI postop.; P gleich CEA/CAS	2J: keine weiteren Ereignisse CEA/CAS
WALLSTENT	ca. 1J	1J IS+PT+VT	3,6%	12,1%	p=0,022	S+T: CEA: 4,5%; CAS: 12,1% p= 0,049	Alle DS+T bis zu 1J: CEA:0,9%; CAS 3,7% n.s.
LEICESTER	?30T	30-Tage S+T	0% (0/10)	71% (5/7)	p=0,034	5/7 Pat. mit CAS mit S, 3 mit DS	k.A.

Tabelle 3: Überblick der wichtigsten analysierte Fragestellungen

Anmerkung: ●=ja; Exp = keine Zahl angegeben, aber Hinweis auf Expertise der Ärzte; - = keine Angabe; ? Poolbarkeit aus inhaltlichen Gründen zu diskutieren, T=Ticlopidin.

Studie	DESIGN			Poolbarkeit gegeben	Studienabbruch/vorzeitige Beendigung	adäquate Power	Angabe rand. vs. nichtrand. Pat. im Zeitraum	asymptomatische Patienten	Aat.-morph. Ausschluss	Änd. Kriterien f. Zentren	Komplettes Monitoring	Komb. peritervent. Endpunkt mit Herzinfarkt	Peritervent. Endpunkt mit jegl. Schlaganfall	Auswertung periterventuell	Nachverfolgung 1 J	Nachverfolgung 2 J	Nachverfolgung >2-5 J	Geplante Subgruppenanalysen	Ungelante Subgruppenanalysen	Auswertung nach Alter	Evaluation unabh. Neurologe	Vorerfahrung CAS Min.	Proktoring CAS	Vorerfahr. CEA Min/J/ges.	Stand. CAS-Technik	Embolieprotektion	Stand. CEA-Technik	Angabe Shunt/Patch	Angabe Heparin CAS	Angabe Heparin CEA	ASS + Clopidogrel/CAS	ASS CEA
	Äquivalenzst.	Noninferioritätsst.	Feasibility/keine Powerberechnung																													
CREST	●			●?			-	●	●		●	●	●				●	●	●	●	●	30?	●	12/J	●	●		●	●	-	●	●
ICSS	●			●			-		●			●	●	●				●	●			10	●	10/50		●		●	●	●	●	●
SPACE		●		●	●		-		●	●				●		●		●	●	●	●	25/10	●	25		●		●	-	-	●	-
CAVATAS			●	?			-	●	●					●			●		●	●		Exp		Exp			●	●	-	-	●	●
EVA-3S		●		●	●		-						●	●			●		●	●		5	●	25/J		●		●	●	●	●	●
BACASS			●	●	●		●					●	●	●								15		50/J	●	●		●	-	-	●	●
SAPPHIRE		●		?	●		●	●	●		●	●	●		●		●		●			20		15	●			-	●	●	●	●
REGENSB.			●	●	●		●		●			●	●	●			●				●	Exp		-	●	●	-	-	-	-	●	●
K-ASYMP			●	?			-	●					●			●					●	Exp		Exp	●		●	-	●	-	●	●
K-SYMP			●	●			-						●			●					●	Exp		Exp	●		●	-	●	-	●	●
WALLSTENT	●			●	●		-								●							-		-	-	-	-	-	-	-	T	-
LEICESTER		●		●	●		●					●	●								●	8		Exp	●		●	●	●	●	-	●

4.3 Evidenzanalyse der Einzelstudien

4.3.1 Methodische Konzeption und Durchführung der Studien

4.3.1.1 Studiendesign und Studienabbruch/Auswirkungen auf die Power

Im Folgenden werden die Studien nach Studiendesign gruppiert, der Studienaufbau beschrieben, sowie Gründe genannt, die ggf. zu einem Studienabbruch führten. Die Auswirkungen auf die Power der Studien werden benannt. Auch für die nicht vorzeitig beendeten Studien wird die statistische Power besprochen. Um das Gesamtverständnis für die Studien zu erleichtern, werden ggf. wichtige Ergebnisse aufgeführt.

Bei sechs der 12 Studien erfolgte eine prospektive Power- und Fallzahlkalkulation. Diese Studien sind als Äquivalenz – oder Noninferioritätsstudien konzipiert.

Bei **Aquivalenz-** und **Noninferioritätsstudien** wird eine Prozentspanne definiert, innerhalb derer das Ergebnis für den primären Endpunkt für die Testintervention im Vergleich zur Standardintervention abweichen darf. Bei Noninferioritätsstudien ist dies die Spanne, die nach unten abgewichen werden kann, ohne dass die zu testende Intervention als schlechter angesehen wird („Irrelevanzbereich“). Die Rationale einer Noninferioritätsstudie ist zu erläutern. Dies betrifft vor allem die Vorteile der Test-Intervention, aufgrund derer ein schlechteres Ergebnis des vereinbarten Endpunkts im Vergleich zur Standardtherapie toleriert würde. Solche Vorteile können zum Beispiel eine signifikante Reduktion von Nebenwirkungen oder von Kosten sein. Die Studien sollten so konzipiert und durchgeführt sein, dass die Interventionen durch die erreichten Studienergebnisse sicher vergleichbar sind. Der Patient soll – auf seine individuellen Merkmale bezogen – das Verfahren identifizieren können, das für ihn den größten Nutzen bei geringstem Schaden hat. Als Rationale für den Vergleich CAS-CEA wird in den Studien genannt:

- Alternative zu CEA bei nicht operablen Patienten oder Patienten mit hohem Operationsrisiko
- geringere Invasivität
- geringeres anästhesiologisches Risiko (Vermeidung von Vollnarkose)
- Vermeidung einer lokalen Inzision und damit Vermeidung des Risikos von Hirn- und Halsnervenläsionen
- Vermeidung weiterer chirurgischer Komplikationen (Infektionen/Hämatome)
- Minderung des hämodynamischen Ischämierisikos

Im Rahmen dieses Berichts werden diese Annahmen nicht überprüft, wenn sie nicht Teil der vereinbarten Fragestellungen waren.

Äquivalenzstudien

Drei der sieben Studien mit Power- und Fallzahlkalkulation sind als Äquivalenzstudien einzustufen (CREST, ICSS, WALLSTENT). Davon wurde eine, WALLSTENT, vorzeitig beendet.

CREST (2010) ist eine Studie mit 2502 Patienten, davon 47,2 % asymptotische Patienten mit einer Karotisstenose von mindestens 60% (nach NASCET, mind. 70% im Ultraschall) und 52,8% symptomatische Patienten mit einer Karotisstenose von mindestens 50%.

Für CREST wird in der Publikation beschrieben, dass auf Superiorität getestet wurde. Als Alternative zur Nullhypothese (beide Behandlungen sind nicht unterschiedlich) ist jedoch angegeben, dass beide Behandlungen verschieden sind. Es wird insofern nicht die Annahme der Superiorität von CAS ausgewiesen, sondern die der Nicht-Äquivalenz. Die Studie weist – wie aus dem aktualisierten Protokoll im Appendix E der Publikation hervorgeht – zwei unterschiedliche Powerberechnungen aus. Diese richten sich an das amerikanische „National Institute of Health“ und an die FDA (Food and Drug Administration). In diesen Fallzahlberechnungen werden die eingeschlossenen asymptotischen und symptomatischen Patienten jeweils mit einer angenommenen 50:50 Verteilung berücksichtigt. Die Fallzahlberechnung bezieht sich jeweils auf die Gesamtgruppe.

1. Für das Nationale Institute of Health gilt folgende Berechnung:

Für die NIH-Berechnung gilt die Annahme, dass die Behandlungen nicht unterschiedlich sind. Die Studie ist dann dafür gepowert, mit einer 90%igen Wahrscheinlichkeit für den kombinierten Endpunkt (Schlaganfall, Tod oder Herzinfarkt innerhalb von 30 Tagen und ipsilateraler Schlaganfall ab 30 Tagen im mehrjährigen Verlauf) Unterschiede in der CAS-Behandlung versus CEA zu finden, wenn diese außerhalb eines Hazard-Ratio-Bereichs von 0,54-1,49 liegen. Das heißt, innerhalb dieser Spanne gilt die CAS als gleichwertig, sowohl bei einer relativen Verringerung der Endpunktereignisse gegenüber CEA um 46% (HR 0,54) als auch bei einer relativen Verschlechterung der Ergebnisse gegenüber CEA um 49% (HR 1,49) im Zeitraum.

Die Hazard-Ratios ergeben sich aus der Annahme der Autoren, dass ein Unterschied von 1,2% pro Jahr zwischen den Behandlungen nicht klinisch signifikant ist. Die angenommene Ereignisrate ist für symptomatische Patienten berechnet. Dies folgt der Rationale, dass sich bei Einschluss von asymptotischen Patienten die Abweichungen der Ereignisse bei geringeren Ereignisraten eher verkleinern. Die Ereignisrate für symptomatische Patienten wird mit 5,8% periinterventionell angenommen. Dies ist die Rate, die in der NASCET-Studie durch die Endarteriektomie erreicht wurde [33]. 1% wird für den zusätzlich einbezogenen Herzinfarkt dazugerechnet. Als jährliche Ereignisrate für ipsilateralen Schlaganfall wird, ebenfalls abgeleitet von den Daten aus NASCET, 1,68% angenommen. Die Fallzahlberechnung von CREST basiert auf der Ereignisrate nach 5 Jahren. Diese wird mit 13,35% angenommen. Der tolerierte Unterschied nach 5 Jahren beträgt 5,9%. Durch den Einschluss von 2500 Personen sollte eine Power erreicht werden, die einen Unterschied von mehr als +/-5,9% zu 90% sicher als statistisch signifikant unterschiedlich nachweist, d.h. einen Wert niedriger als 7,45% oder größer als 19,25%. Aufgrund der sehr breiten tolerierten Spanne der

Hazard-Ratios wird bei Betrachtung der symptomatischen Patienten unter Annahme der genannten Ereignisraten allein eine Power von 70% für diesen Nachweis erreicht.

2. Für die FDA gilt folgende Berechnung

Die Powerberechnung für die FDA folgt der methodischen Konzeption einer klassischen Noninferioritätsstudie – mit der Nullhypothese, dass die Behandlungen verschieden sind und der Alternativhypothese, dass die CAS der CEA gleichwertig ist. Als Noninferioritätsgrenze (Irrelevanzbereich) legten die Autoren eine Abweichung von 2,6% für den primären kombinierten Endpunkt nach einem Jahr fest. Die Patientenzahl von n=2500 ermöglicht laut Studienprotokoll den Nachweis der Gleichwertigkeit mit einer Power von 82% bei einem 90% Konfidenzintervall. Die Verteilung symptomatisch – asymptomatisch wird mit 50:50 angenommen. Die Berechnung gilt unter der Annahme einer für symptomatische und asymptomatische Patienten gemittelten Ereignisrate von 5,54% (asymptomatisch 4,35%, symptomatisch 6,8%) periinterventionell und 6,76% nach einem Jahr (asymptomatisch +1,07%, symptomatisch +1,68% pro J). In der Publikation der Studie werden die Ergebnisse für diesen Endpunkt nach einem Jahr nicht thematisiert.

Der Zeitraum zur Erfassung von Endpunktereignissen nach der periinterventionellen Zeit von ursprünglich einem Jahr wurde ausgeweitet. Die erreichte Ereignisrate für den primären kombinierten Endpunkt beträgt nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 2,5 Jahren anhand von Kaplan-Meier-Kurven für 4 Jahre geschätzt 7,2 % für CAS und 6,8 % für CEA und ist damit niedriger als angenommen. Die Differenz von + 0,4% nach 4 Jahren entspricht einer Hazard Ratio von 1,11. Das 95%-Konfidenzintervall zeigt mit 0,81 bis 1,51, in welchen Grenzen der „wahre Wert“ der Hazard Ratio liegen kann. Im ungünstigen Fall (HR 1,51) beträgt die anhand der Kaplan-Meier-Kurven geschätzte Differenz nach 4 Jahren + 3,468% = 10,268%. Dieser Unterschied würde nicht als statistisch signifikant ausgewiesen werden. Damit erreicht die CREST-Studie nicht ganz die berechnete Power für die NIH-Analyse (HR max. 1,49). Die Ergebnisse für die FDA-Analyse sind nicht dargestellt. Aufgrund der niedrigeren Ereignisraten kann nicht von einem sicheren Nachweis der Noninferiorität von CAS ausgegangen werden. Die Ergebnisse gelten für die heterogene Gruppe symptomatischer und asymptomatischer Patienten. Pro Patientengruppe weisen die Ergebnisse jeweils ein sehr breites Konfidenzintervall auf, so dass die Ergebnisse pro Gruppe nicht sicher sind.

Als Studienziel für die **ICSS** (2010) ist der Vergleich von Risiken, Nutzen und Kosteneffektivität der Behandlung mit CAS vs. CEA angegeben. Es wurde „kein großer Unterschied“ der Endpunktereignisraten angenommen. Aus der Publikation von 2010 [11], nicht jedoch aus dem Protokoll [2; 27], geht hervor, dass die Rate der primären Endpunktereignisse entsprechend der vorausgehenden CAVATAS-Studie jeweils mit ca. 10 % angenommen wurde. Durch die kalkulierte Fallzahl von 1.500 Patienten aus erfahrenen Zentren sollte ein 3 %iges Konfidenzintervall des Unterschieds für den primären Endpunkt nach 30 Tagen (Schlaganfall, Herzinfarkt

oder Tod) und ein 3,3 %iges Konfidenzintervall des Unterschied für den Langzeitendpunkt (Überleben ohne persistierend funktionsbeeinträchtigenden Schlaganfall nach drei Jahren) erreicht werden. Die Studie hat laut den Autoren eine 80 %ige Power, einen Unterschied von 4,7 % für den 30-Tages-Endpunkt nachzuweisen und für den Langzeitendpunkt einen Unterschied von 5,1 %. Eine Rationale für diese Ereignisspannen wird nicht angegeben. Die Rekrutierung wurde planmäßig durchgeführt. Die Auswertung 120 Tage nach Randomisierung ergab einen statistisch signifikanten Risikounterschied von 3,3 % (Endpunktrate 4,0 % für CEA und 7,4 % für CAS; $p = 0,003$) mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 1,1-5,6. Damit wurde das Ziel eines 3%-Konfidenzintervalls trotz Rekrutierung von insgesamt 1.713 Personen nicht erreicht und die Studie ist als nicht ausreichend gepowert zu werten.

Im **WALLSTENT**-Abstract (2001) ist angegeben, dass der Einschluss von $n=700$ Patienten geplant war, um die Gleichwertigkeit von CAS gegenüber CEA zu testen. Details zur Fallzahlberechnung sind dem Abstract nicht zu entnehmen. Eine Vollpublikation erfolgte nicht. Die Studie wurde nach Einschluss von 219 Patienten nach einem medianen Follow-up von ca. einem Jahr abgebrochen, da die Rate an gleichzeitigem Schlaganfall und periinterventionell bedingtem bzw. vaskulär bedingtem Tod bei CAS statistisch signifikant weit höher lag als bei CEA (12,1 % vs. 3,6 % $p=0,022$). Der Studienabbruch erfolgte aus ethischen Gründen. Formal-statistisch sind die Ergebnisse als nicht ausreichend gepowert zu werten.

Noninferioritätsstudien

Vier Studien wurden als Noninferioritätsstudien geplant (SPACE, EVA-3S, SAPPHIRE, LEICESTER). Alle diese Studien wurden - aus unterschiedlichen Gründen - vorzeitig beendet.

SPACE (2004) wurde mit einer Noninferioritätsgrenze von 2,5% für die Rate der periinterventioneller Ereignisse gleichzeitiger Schlaganfall und Tod geplant. Es wurde eine Rate an Endpunktereignissen von ca. 5% pro Studienarm angenommen. Um die Noninferiorität mit einer Power von 80% bei einer (einseitigen) Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% nachzuweisen, wurden pro Studienarm 950 Patienten berechnet. Nach dem Einschluss von 1.200 Patienten erfolgte eine Zwischenanalyse. Die Ereignisrate in den Behandlungsarmen war mit jeweils über 6 % höher als bei der ursprünglichen Berechnung (5 %) angenommen. Die Neukalkulation der benötigten Fallzahl ergab eine notwendige Rekrutierung von 2.500 Patienten, um statistisch valide Ergebnisse zu erhalten. Die Rekrutierung für die Studie wurde nach dieser Zwischenauswertung geschlossen, u. a. mit der Begründung, dass die Mittel für die Rekrutierung der höheren Patientenzahl nicht gegeben waren. Im Ergebnis erbrachte SPACE einen absoluten Unterschied von $n=4$ an gleichzeitigem ischämischen Schlaganfall oder Tod bis 30 Tage nach Behandlung. Der Unterschied zwischen den Ereignisraten (CAS 6,84%, CEA 6,34%) lag bei 0,51 % und war nicht statistisch signifikant (90 % KI -1,89-2,91%, $p=0,09$). Die Studie erbrachte jedoch den statistischen Nachweis der Nichtunterlegenheit nicht, da die obere Grenze des Konfidenzintervalls bei 2,91 % über der gegebenen Noninferioritätsgrenze der Studie von 2,5 % lag. Die Ergebnisse sind nicht ausreichend gepowert.

Die französische **EVA-3S**-Studie (2004) wurde mit einer Noninferioritätsgrenze von 2% für den 30-Tages-Endpunkt Schlaganfall oder Tod geplant. Die Autoren berechneten eine Fallzahl von $n=872$, um mit einer statistischen Power von 80% bei einseitigem Alpha von 5% den Nachweis der Noninferiorität zu erbringen. Es wurde eine Ereignisrate von 5,6% für den 30-Tages-Endpunkt (Schlaganfall oder Tod) für CEA und von 4% für CAS angenommen. Der Studienabbruch erfolgte nach einer Rekrutierungszeit von fast 5 Jahren (2001-2005) nach Einschluss von 527 Patienten. Eine Zwischenanalyse war jeweils nach dem Auftreten von 30 Ereignissen vorgesehen. Das Auftreten eines Schlaganfalls oder das Eintreten von Tod im CAS-Arm war in der Auswertung 30 Tage nach Behandlung stark erhöht mit 9,6 % (95 % KI 6,4-14) gegenüber CEA mit 3,9 % (95 % KI 2,0-7,2; relatives Risiko 2,5 (95 % KI 1,2-5,1)). Das 95% Konfidenzintervall des Risikounterschieds von 5,7% schloss die angegebene Irrelevanzgrenze von 2% nicht ein (2,1-9,3%). Die Rate an periinterventionellen Komplikationen nach 30 Tagen war für die CEA mit 3,9% niedriger als die 5,6 %, mit denen auf Grundlage der RCTs zu Endarteriektomie versus medikamentöse Therapie kalkuliert worden war. Die Neuberechnung der Power für diese Noninferioritätsstudie erbrachte eine erforderliche Patientenzahl von $n=4.000$ für einen möglichen Nachweis auf Noninferiorität für den 30-Tage-Endpunkt. Dies anzustreben erschien ethisch nicht durchführbar aufgrund der erzielten Ergebnisse, die eine Superiorität der CEA gezeigt hatten. Der Unterschied nach sechs Monaten für Schlaganfall und Tod fiel ebenso statistisch signifikant zugunsten der CEA aus (CEA 6,1 %, CAS 11,7 % $p=0,02$). Die Studienergebnisse sind formal-statistisch als nicht ausreichend gepowert einzuschätzen.

Die Autoren von **SAPPHIRE** (2004) geben eine Fallzahlkalkulation für bis zu 2.400 Patienten für den Nachweis der Noninferiorität von CAS mit einer Noninferioritätsgrenze von 3% an. Die Methode zur exakten Berechnung der Fallzahl wird als „triangular sequential method“ beschrieben. Diese Methode erlaubt laut den Autoren eine flexible Studiengröße, die anhand von Zwischenanalysen berechnet wird. Die Autoren rekrutierten Hochrisikopatienten (siehe Abschnitt „Einschlusskriterien“). Sie begründen den Studienabbruch nach ca. zwei Jahren Rekrutierungszeit mit der schwierigeren Rekrutierung nach Eröffnen mehrerer Stent-Register. Bis zur Auswertung traten 20 Endpunktereignisse im CAS-Arm (12,2 %) und 32 (20,1 %) im CEA-Arm auf ($p=0,05$). Die absolute Differenz betrug -7,9 % zugunsten von CEA mit einem 95 % KI von -16,4 bis 0,7 % ($p=0,004$). Aufgrund der oberen Grenze des Konfidenzintervalls von 0,7% wurde das Ziel der Noninferiorität $< 3 %$ erreicht und zu diesem Zeitpunkt der Studie sogar eine Überlegenheit der CAS ($p=0,034$) nachgewiesen. Die Studie war mit 334 Teilnehmern nicht adäquat gepowert.

Die Autoren der **LEICESTER**-Studie (1998) geben eine kalkulierte Fallzahl von $n=300$ für den Nachweis der Noninferiorität der CAS an. Details der Powerkalkulation sind nicht genannt. Mit einer „group sequential method“ wurden 15 Interimsanalysen berechnet (nach Einschluss von jew. 20 Pat), bei denen der Unterschied zwischen CAS und CEA kleiner als 0,086 sein sollte, um einen statistisch signifikanten Unterschied von $p<0,05$ am Ende der Studie zu vermeiden. In die LEICESTER-Studie wurden nur 23 Patienten eingeschlossen, davon waren 17 zum Zeitpunkt der Auswertung behandelt. Die erste Interimsanalyse zeigte bei 10 mit CEA behandelten Patienten keine Komplikationen, während bei fünf von sieben Patienten (71 %) mit CAS ein Schlaganfall auftrat, davon in drei Fällen mit

persistierender Funktionsbeeinträchtigung nach 30 Tagen. Die Studie wurde daraufhin aus ethischen Gründen vorzeitig beendet. Die Studie ist von der Anzahl eingeschlossener Personen als Feasibility-Studie einzuschätzen.

Machbarkeitsstudien

Fünf der 12 Studien wurden ohne eine ausgewiesene Power- bzw. Fallzahlberechnung durchgeführt. Diese können als Machbarkeitsstudien bzw. hypothesengenerierende Studien klassifiziert werden. Davon wurden 2 Studien (BACASS, REGENSBURG) vorzeitig beendet.

Als Machbarkeitsstudie explizit ausgewiesen ist die multizentrische Studie **CAVATAS** (2001) aus Großbritannien (n=504), die Autoren geben an, keine Powerberechnung durchgeführt zu haben, die Studie wurde nicht vorzeitig beendet. Im Anschluss an diese Studie wurde die ICSS-Studie mit geplanter Fallzahl aufgelegt, da die CAVATAS-Studie für beide Interventionen identische Raten an Todesfällen plus jeglichem Schlaganfall 30 Tage nach Behandlung zeigte (jeweils 10 %) und eine Noninferiorität damit als möglich angenommen werden konnte.

Die anderen vier Studien in dieser Kategorie (BACASS, REGENSBURG, K-SYMP, K-ASYMP) sind kleine unizentrische Studien zur Gleichwertigkeit von CAS gegenüber CEA mit fehlender statistischer Power (n=20 bis n=104).

Die Autoren von **BACASS** (2008) beendeten die Rekrutierung nach n=20 Patienten wegen des Beginns der ICSS-Studie. Die Autoren der **REGENSBURG**-Studie (2008) geben an, dass die Rekrutierung nach Einschluss von n=87 Patienten beendet wurde, da die multizentrische SPACE-Studie begann. Ursprünglich war die Rekrutierung von 200 Patienten vorgesehen [23]. Auswirkungen auf die Power sind hier nicht relevant.

Für die beiden Studien **K-SYMP** (2001) und **K-ASYMP** (2004) ist keine vorzeitige Beendigung beschrieben.

Zusammenfassung:

Von sieben Äquivalenz-/Noninferioritätsstudien wurden fünf vorzeitig beendet. (SPACE, EVA-3S, SAPPHIRE, WALLSTENT, LEICESTER). Zwischenanalysen ergaben in drei Fällen (EVA-3S, WALLSTENT, LEICESTER) weit höhere periprozedurale Komplikationsraten der CAS als erwartet und die Studien wurden aus ethischen Gründen abgebrochen.

Weitere Gründe für die vorzeitige Studienbeendigung waren von den Kalkulations-Annahmen abweichende Raten an Ereignisse bei CEA – höher bei SPACE und niedriger bei EVA-3-S. Die Rekalkulation der erforderlichen Studiengrößen ergab jeweils eine höhere Fallzahl. SAPPHIRE wurde wegen zu langsamer Rekrutierung geschlossen.

Von den 5 Studien ohne angegebene Fallzahlberechnung wurden 2 aufgrund des Beginns von internationalen multizentrischen Studien beendet (BACASS, REGENSBURG). Auswirkungen auf die Power dieser kleinen Studien sind nicht relevant. In der Gesamtschau weist keine der Studien eine ausreichende Power im

Hinblick auf die festgelegte Berechnung auf. Eine Poolbarkeit bei unterschiedlichem Studiendesign ist grundsätzlich möglich. Im Hinblick auf eine Poolbarkeit zu prüfen sind jedoch wesentlich unterschiedliche Einschlusskriterien für die Studien.

4.3.1.2 Patientenselektion/Zuteilung zu Intervention/Follow-up/Analyse

In diesem Abschnitt wird beschrieben, inwieweit die CONSORT-Kriterien [30] für Einschluss („enrollment“), Zuteilung zu Intervention („allocation of intervention“), Follow-up und Analyse der Patienten in den Studien erfüllt sind.

Patienteneinschluss im Zeitraum („Enrollment“)

Lediglich vier Studien (SAPPHIRE, REGENSBURG, BACASS, LEICESTER) enthalten Angaben zum Anteil randomisierter Patienten im Verhältnis zu allen in Frage kommenden. Für SAPPHIRE wird die Zahl in Frage kommender Patienten im Zeitraum von ca. zwei Jahren mit $n=747$ beziffert. Davon wurden 413 nicht randomisiert, da beurteilt wurde, dass nicht beide Therapieoptionen gleichwertig möglich seien. Sieben erhielten eine CEA, 406 eine CAS. Ergebnisse für diese Patienten werden nicht genannt.

Bei BACASS lehnten 45 der in Frage kommenden 82 Patienten im Zeitraum von 11/98 bis 2/02 die Randomisierung ab, für 35 der Patienten sind ohne Spezifizierung „weitere Gründe“ für den Nichteinschluss genannt.

In der LEICESTER-Studie wurden in dem kurzen Zeitraum der Randomisierung (6-9/1996) 23 Patienten randomisiert und bei 4 wurde aufgrund zu schwerwiegender klinischer Symptomatik oder Ablehnen des Einverständnisses eine komplikationslose CEA außerhalb der Studie durchgeführt.

In REGENSBURG wird für den Rekrutierungszeitraum 8/99 bis 2/02 die Behandlung von insgesamt 137 Patienten angegeben. Davon erfüllten 26 die Einschlusskriterien, drei davon lehnten eine Randomisierung ab.

In den anderen acht Studien fehlen Angaben darüber, wie viele Patienten hinsichtlich ihrer Eignung für die Studie bewertet wurden, aber nicht randomisiert wurden.

Zuteilung zu Intervention („allocation of intervention“)

Für vier Studien liegen keine expliziten Angaben darüber vor, ob alle randomisierten Patienten die zugeteilte Intervention erhielten (WALLSTENT, K-SYMP, K-AYMP, REGENSBURG).

Für die restlichen acht Studien ist dies jeweils angegeben. Bei BACASS erhielten alle Patienten den zugeteilten Eingriff. In den drei Studien ICSS, SPACE, und CAVATAS lagen die angegebenen Raten zugeteilter Interventionen jeweils bei mindestens 95,6 %. Bei EVA-3S erhielten 98 % der Patienten die zugeteilte CEA-Behandlung, aber nur 93 % die zugeteilte CAS-Behandlung. Bei CREST erhielten 90 % der CAS Patienten den zugeteilten Eingriff, 5,7 % erhielten CEA statt CAS und 4,3 % keine Intervention. Im CEA-Arm wurde bei 95 % die CEA durchgeführt, 1 % erhielten CAS und 4 % keine Intervention.

Bei SAPHIRE lag die Rate an durchgeführten CEA im CEA-Arm bei 90,4 %, während 95,2 % die vorgesehene CAS erhielten. Bei LEICESTER erhielten alle CEA-Patienten den zugeteilten Eingriff und 70 % der CAS-Patienten. Für die Studien mit tatsächlich durchgeführter zugeteilter Intervention unter 95 % ist es sinnvoll, die Ergebnisse auch „per protocol“ zu analysieren. Ein ähnliches Ergebnis erhöht die Sicherheit der „intention to treat“-Analyse. Für die vorliegenden Studien ist das – mit jeweils gleichlautendem Ergebnis – für die SAPHIRE-Studie und die ICSS-Studie und für die 2-Jahresauswertung der SPACE-Studie der Fall. Eine „per protocol“ Analyse von EVA-3-S und CREST - in beiden Studien ist v.a. der Anteil an nicht erhaltener zugeteilter Intervention im CAS-Arm relativ hoch - mit einer entsprechenden Bestätigung der Ergebnisse fehlt.

Follow-up

In der CREST-Studie werden Raten an „Lost of Follow-up“ von 5,4 % für CAS und 8,87 % für CEA angegeben. Dieser Verlust ist mit < 10 % formal zu tolerieren (als unzureichend gelten RCTs mit weniger als 80% Follow up). SPACE geben einen Verlust von 12,4% der Patientendaten bei der 2 Jahresauswertung an. CAVATAS weisen für die Auswertung von 5 Jahren im Median bzw. die sonographische Beurteilung ca. 4 Jahren im Median eine Datenvollständigkeit von 81,9% aus.

Die 3-Jahresauswertung von SAPHIRE [16] wurde nur mit 77,8 % der Patientendaten vorgenommen. Diese Auswertung ist mit mehr als 20 % fehlenden Daten als unsicher zu werten, ebenso wie die Langzeitauswertung von REGENSBURG mit ca. 70% der Daten.

In den übrigen Studien werden mehr als 90 % der Daten randomisierter Patienten analysiert.

Sekundärer Ausschluss von Patienten nach Randomisierung

In den Studien sind die anatomischen Einschlusskriterien jeweils gekoppelt an das Vorliegen einer Angiographie bei Randomisierung. Ein sekundärer Studienausschluss aufgrund des Ergebnisses einer nach der Randomisierung durchgeführten Angiographie wird in der ICSS-Studie beschrieben. Laut dem Flussdiagramm wurden diese Patienten jedoch in die Intention-to-Treat-Analyse eingeschlossen.

Zusammenfassung:

Insgesamt besteht aufgrund der großen Anteile nichtrandomisierter Patienten im Zeitraum und aufgrund der fehlenden Angaben eine Unsicherheit hinsichtlich der Repräsentativität der Studienkollektive im Verhältnis zu allen Patienten.

Für SAPHIRE und REGENSBURG sind auch die intermediären Daten aufgrund von Follow up Verlusten von > 20% nur als eingeschränkt sicher zu werten.

4.3.2 Ein- und Ausschlusskriterien/Umgang mit/Verteilung von Risikopatienten

Die Studien wurden hinsichtlich ihrer Einschlusskriterien und hinsichtlich der Risikofaktoren und deren Verteilung bei den eingeschlossenen Patienten („baseline characteristics“) analysiert.

4.3.2.1 Änderung von Einschlusskriterien im Studienverlauf

Bei zwei Studien wurden die Einschlusskriterien im Studienverlauf geändert.

CREST rekrutierten von 2000-2005 ausschließlich symptomatische Patienten und ab 2005 bis zum Ende der Rekrutierungszeit 7/2008 auch nichtsymptomatische Patienten. Aufgrund einer Interimsanalyse von 749 Pat (ca. 70% asymptomatisch), die ein stark erhöhtes Risiko für Endpunktereignisse bei 80-Jährigen zeigte [32], wurden diese ab 2005 von der Randomisierung ausgeschlossen.

EVA-3S rekrutierten von 2000-2003 symptomatische Patienten mit einer Karotisstenose ab 70 % (es werden jeweils die % nach NASCET-Kriterien angegeben) und von 2003-2005 auch Patienten mit einer Stenose ab 60 %. Studienergebnisse hatten einen Nutznachweis der Endarteriektomie auch in dieser Gruppe gezeigt.

4.3.2.2 Einschluss symptomatischer und asymptomatischer Patienten

Die Studien zur Etablierung der CEA wurden für symptomatische und nicht symptomatische Patienten getrennt vorgenommen. Die Ereigniswahrscheinlichkeiten in den beiden Gruppen sind deutlich unterschiedlich.

Die Studien zum Vergleich von CEA und CAS gelten im Wesentlichen für symptomatische Patienten. Ein gleichzeitiger Einschluss von symptomatischen und asymptomatischen Patienten wurde jedoch bei CREST, SAPHIRE und CAVATAS vorgenommen.

Der Einschluss von asymptomatischen Patienten erfolgte bei CREST nach fast 5 Jahren Rekrutierungszeit. Im aktualisierten Protokoll werden die aufgrund der CEA-Studien unterschiedlichen angenommenen Endpunktereignisraten für symptomatische und asymptomatische Patienten ausgewiesen und dann als eine Gesamtrate kombiniert. Die angenommenen periinterventionellen Ereignisraten aus den CEA-Studien differieren mit 5,8% und 3,35% erheblich. Ziel war eine Verteilung der beiden Gruppen zu jeweils 50%. Tatsächlich wurden 52,8% symptomatische Patienten eingeschlossen. Die Powerberechnung erfolgte jedoch für die Gesamtgruppe. Die periinterventionellen Ereignisraten der Gruppen bestätigten sich als unterschiedlich. Dies betrifft sowohl die Anzahl der periinterventionellen Endpunktereignisse zwischen den Gruppen als auch ein unterschiedliches Verhältnis von Ereignisraten zwischen CAS und CEA (asymptomatische Patienten: CAS 3,5%, CEA 3,6%; symptomatische Patienten CAS 6,7%: CEA 5,4%). Die unterschiedliche Ereignisrate zwischen den Gruppen bleibt für den 4-Jahresendpunkt bestehen, die Ereignisraten zwischen den Behandlungsgruppen symptomatische-asymptomatische Patienten nähern sich an (asymptomatische Patienten: CAS 5,6%, CEA 4,9%; symptomatische Patienten CAS 8,6%, CEA 8,4%)

Für die SAPHIRE-Studie stand das Protokoll nicht zur Verfügung. Die Studie nahm 28,8% Patienten mit symptomatischer Stenose auf. Die Ergebnisse gelten demzufolge vorwiegend für Patienten mit asymptomatischer Karotisstenose. Auch in dieser Studie zeigte sich eine Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Gruppen (asymptomatische Patienten: CAS 30 Tage 5,4%, CEA 30 Tage 10,2%; CAS 1 Jahr 9,9%, CEA 1 Jahr 21,5%; symptomatische Patienten: CAS 30 Tage 2,1% CEA 30 Tage 9,3%, CAS 1Jahr 16,8% CEA 1Jahr 16,5%).

Der Anteil symptomatischer Patienten in CAVATAS beträgt 3%. Weitere 7% hatten Symptome mehr als 6 Monate vor Randomisierung. Dieser Anteil ist mit 10% für das Gesamtergebnis nicht relevant.

Bei Brooks et al., 2004 (K-ASYMP) wurden ausschließlich nicht symptomatische Patienten eingeschlossen mit einer Stenose > 80 % (n=84). In der kleinen Studie traten in beiden Armen keine Endpunktereignisse auf.

In der Metaanalyse fanden Meier et al., 2010 [26] keinen Unterschied in den relativen Ereignisraten bei Ausschluss der beiden Studien mit überwiegend asymptomatischen Patienten (K-ASYMP, SAPPHIRE). Die CREST-Studie wurde dort nicht berücksichtigt.

Charakteristika symptomatischer Karotisstenosen

Der Grad der Stenose (nach NASCET) als Voraussetzung für den Einschluss von symptomatischen Patienten ist bei vier der elf Studien (CREST, ICSS, SPACE, SAPPHIRE) mit > 50 % angegeben. Die Mehrzahl der eingeschlossenen Patienten wiesen Stenosen ab 70 % auf (CREST: 85,6 %, ICSS: 90 %, SPACE: 63 %, SAPPHIRE: n. a.). Bei zwei Studien (EVA-3S, WALLSTENT) wurden Patienten ab einer Stenose von 60 % eingeschlossen (davon Stenose ab mind. 70 % bei EVA-3S 93 %, bei WALLSTENT n. a.) und bei vier Studien ab mind. 70 % (BACASS, REGENSBURG, K-SYMP, LEICESTER). CAVATAS nennen ohne Mindestangabe einen mittleren Stenosegrad von 86,4 % +/-9,1 %.

Die hinsichtlich des Auftretens der Symptome berücksichtigten Zeiträume vor Randomisierung sind unterschiedlich. Eine Rationale für den gewählten Zeitraum ist jeweils nicht angegeben. Die Zeiträume betragen drei Monate (BACASS, K – SYMP), 4 Monate (EVA-3S), sechs Monate (CREST, SPACE) sowie 12 Monate (ICSS, REGENSBURG). Patienten mit Symptomen, die mehr als 6 Monate zurücklagen, wurden bei CREST als asymptomatische Patienten gewertet. In drei Studien fanden sich keine Angaben (SAPPHIRE, WALLSTENT, LEICESTER). Die angegebenen klinischen Symptome sind übereinstimmend die transitorisch ischämische Attacke, Amaurosis fugax, Retinainfarkt sowie nicht stark funktionsbeeinträchtigender Schlaganfall. Zu beachten ist, dass bei SPACE und ICSS auch Patienten mit einem Rankin Score von mehr als 2 eingeschlossen wurden.

Eine Assoziation zwischen Grad der Stenose, Auftreten und Verteilung der angegebenen Symptome und der Häufigkeit von Endpunktereignissen ist nicht zu erkennen.

Charakteristika asymptomatischer Karotisstenosen

Für die nichtsymptomatischen Patienten wurde bei CREST der Nachweis einer Stenose von mehr als 60 % in der Angiographie oder mehr als 70 % in der Duplexsonographie gefordert. Bei einer sonographisch diagnostizierten Stenose von 50-69 % musste in einem MRT oder CT, das durch einen designierten CREST-Befunder beurteilt wurde, eine mind. 80 %ige Stenose festgestellt werden. War dadurch keine eindeutige Beurteilung möglich, wurde eine Angiographie durchgeführt.

Unter die asymptomatischen Patienten wurden auch solche gerechnet, die Symptome in der kontralateralen Hemisphären oder vertebrobasiläre Symptome aufwiesen oder Symptome jeglicher Hemisphäre vor > 180 Tagen vor der Randomisierung. Insgesamt wurden bei CREST 47,2 % nichtsymptomatische Patienten eingeschlossen.

Bei SAPPHIRE wurden Patienten ohne Symptome mit einer Stenose von mehr als 80 % eingeschlossen. Die Diagnose wurde mittels Duplexsonographie nach standardisierten Kriterien gesichert. Bei K-Asymp wurden Patienten mit mind. 80% Stenose nach NASCET eingeschlossen.

4.3.2.4 Anatomisch-morphologische vaskuläre Ein- und Ausschlusskriterien

In vier Studien wird explizit darauf hingewiesen, dass die Gefäßanatomie des betreffenden Gefäßabschnittes (in der Angiographie) kein Selektionskriterium war (EVA-3S, K-SYMP, K-ASYMP, LEICESTER). Im Abstract von WALLSTENT sind dazu keine Angaben vorhanden.

In den Studien mit Angaben zu anatomisch-morphologischen vaskulären Kriterien beziehen sich diese auf CAS und CEA. Es wird jeweils darauf hingewiesen, dass durch das beurteilende interdisziplinäre Team CEA als auch CAS gleichermaßen als technisch durchführbar eingeschätzt werden musste, bzw. der behandelnde Arzt (so wird es bei ICSS beschrieben) „unsicher“ sein sollte, welche der Behandlungen die beste für den Patienten ist. Damit bleiben die Gründe für den Ausschluss der individuellen Patienten zu einem großen Teil offen.

Spezifische (d.h. über die Definition der Stenose hinausgehende) anatomische Einschlussgründe werden für CREST ausgewiesen, es wird ein Gefäßdurchmesser von mindestens 4mm und höchstens 9mm im Referenzgefäßabschnitt (distal der Läsion) gefordert.

Im Folgenden wird auf die Ausschlusskriterien fokussiert.

Ausschlusskriterien, die sich eher auf CAS beziehen

Ein Ausschluss von Patienten aufgrund der anatomisch-morphologischen Kriterien starke Gefäßwindung, bzw. Gefäßelongation unterhalb der Stenose, „tortuosity“, Pseudookklusion oder flottierender Thrombus, die ein sicheres Einführen eines Führungskatheters oder Stents nicht erlauben, ist bei sechs Studien explizit angegeben (CREST, ICSS, SPACE, SAPPHIRE, CAVATAS, REGENSBURG).

Für CREST werden vorausgegangene Stenteingriffe ipsilateral und Okklusion als weitere Ausschlussgründe genannt, ebenso das Vorhandensein einer extensiven oder diffusen Atherosklerose des Aortenbogens und der proximalen Karotis communis, (aufgrund der Risiken bei Einführen eines Führungskatheters). Ein Ausschlussgrund ist weiterhin ein intraluminaler Füllungsdefekt, der in der Angiographie nachgewiesen wurde, bzw. ohne Angiographie der Nachweis einer Verkalkung, wenn die Veränderung nicht mit dem ulzerierten Zielgefäß vereinbar ist. Für ICSS sind die Kriterien weniger spezifisch angegeben. Neben den eingangs Genanntem wird als Ausschlussgrund eine Stenose der proximalen Karotis communis genannt. SAPPHIRE nennen sehr allgemein „Gefäßerkrankungen, die Katheter-basierte Techniken nicht erlauben“. REGENSBURG weisen als Ausschlussgrund „technisch nicht möglicher perkutaner Zugang“ mit Beispielen aus.

Ausschlusskriterien, die sich eher auf CEA beziehen

Als Kontraindikationen für CEA werden bei CREST spezifiziert: ipsilaterale intrakranielle oder extrakranielle Stenose größer als die Stenose im Zielbereich, cerebrales Aneurysma >5mm, arteriovenöse cerebrale Malformationen, oder - und mit diesem allgemeinen Hinweis endet die Liste - andere abnormale Befunde, die eine Kontraindikation gegen CEA darstellen.

Höhergradige Tandemstenosen werden auch bei SAPCE, BACASS, EVA-3S und REGENSBURG als Ausschlussgrund genannt. Für ICSS wird beim Hinweis auf Ausschluss von Patienten „not suitable“ für CEA als beispielhafter Ausschlussgrund eine hochsitzende Stenose genannt. Eine unerreichbare Stenose wird auch bei CAVATAS angeführt. SAPPHIRE geben Aneurysmen > 9mm an.

SPACE nennen als generelle Ausschlussgründe - nicht atherosklerotisch bedingte Stenosen (z.B. nach Dissektion, Bestrahlung oder vorausgegangener Operation/Stent-Applikation). BACASS und EVA-3S geben ebenfalls nicht atherosklerotische Gefäßerkrankung an.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass in den Studien neben sehr spezifischen Kriterien jeweils auch „weiche“ Angaben gemacht werden, die dem jeweiligen Beurteiler großen Handlungsspielraum lassen. Die spezifischsten Angaben liegen für CREST vor.

4.3.2.5 Weitere Ein- und Ausschlusskriterien

Hinsichtlich weiterer Ein- und Ausschlusskriterien der Studien muss zunächst beachtet werden, dass SAPPHIRE explizit ein Hochrisikokollektiv im Hinblick auf eine Behandlung durch CEA einschließt. Alle Patienten mussten mindestens eines der definierten „Hochrisiko“-Kriterien (klinisch signifikante kardiale Erkrankung wie kongenitale Herzinsuffizienz, abnormaler Stresstest oder offene Herzchirurgie in der Vorgeschichte, schwere pulmonale Erkrankung, kontralateraler Carotisverschluss, kontralaterale laryngeale Nervenlähmung, vorausgegangene Halsoperation oder -bestrahlung, Restenose nach CEA, Alter über 80 Jahren) erfüllen. In den anderen Studien sind diese Kriterien überwiegend als Ausschlusskriterien genannt. Damit sind die Studienergebnisse nicht mit den Ergebnissen der anderen Studien vergleichbar.

Speziell bezüglich kardialer Risiken wurden bei CREST- und CAVATAS Patienten mit einem Herzinfarkt innerhalb der letzten 30 Tage vor Randomisierung bzw. „recently“ ausgeschlossen. Für CREST sind darüber hinaus als weitere kardiale Ausschlusskriterien benannt: jegliche bekannte kardiale Erkrankung mit erhöhtem Embolierisiko, chronisches oder paroxysmales Vorhofflimmern (in den letzten 6 Monaten) sowie eingeschränkt oder nicht operabel aufgrund kardialer Vorerkrankung, z.B. bei instabiler Angina pectoris. Bei ICSS wurden Patienten mit geplanter Bypass-Operation ausgeschlossen. K-SYMP/K-ASYMP nennen kardiale Arrhythmien als Ausschlussgrund, EVA-3S instabile Angina Pectoris, REGENSBURG vorausgegangener Herzinfarkt in den letzten 6 Monaten ohne Revaskularisierung.

Bei den anderen Studien (SPACE, BACASS, WALLSTENT, LEICESTER) wurden keine expliziten kardialen Ausschlussgründe identifiziert. SAPCE nennen allgemein jegliche Kondition, die für einen Patienten ein Risiko bedeuten könnte, wenn CEA oder CAS initiiert wird, als Ausschlussgrund.

Insgesamt kann eine zunehmende Spezifizierung von Ein- und Ausschlussgründen über die Zeit festgestellt werden. Das CREST-Protokoll führt diese über sieben Seiten auf. Bei der Interpretation der Studienergebnisse ist deshalb immer zu beachten, für welche Population die Ergebnisse gelten.

4.3.2.6 Verteilung von kardiovaskulären Risikofaktoren zwischen CEA- und CAS-Patienten und zwischen den Studien

Eine generelle Ungleichverteilung von Risikofaktoren zwischen den Studienarmen konnte anhand der in den Publikationen dargelegten, ausreichend beschriebenen Charakteristika der eingeschlossenen Patienten für die prospektiv geplanten Studien mit Powerberechnung nicht festgestellt werden.

Folgende einzelne Auffälligkeiten wurden festgestellt:

Bei CREST wiesen von den Patienten im CEA-Arm ca. 3% mehr Dyslipidämien auf als im CAS-Arm ($p=0,048$).

Bei EVA-3S finden sich im CEA-Arm mehr Patienten mit Schlaganfall in der Vorgeschichte ($p=0,02$) und mehr Patienten > 75 J, im CAS-Arm dagegen mehr Patienten mit TIA in der Vorgeschichte (6 %, kein p-Wert angegeben) und ohne Angabe einer Größenordnung, mehr Pat. mit kontralateraler Karotisokklusion.

Bei SAPPHIRE weisen die Patienten in der CAS-Gruppe sowohl mehr koronare Herzkrankheit (+10 %) auf als auch 12,6 % mehr an vorausgegangenen Bypass-Operationen sowie 11,4 % mehr an vorausgegangenen angioplastischen Eingriffen.

Ein Vergleich der Studien zeigte unterschiedliche Raten an bestehender koronarer Herzkrankheit bzw. vorausgegangenen Herzinfarkten oder Bypassoperationen (s.u.).

Tabelle 4: Koronare Herzkrankheit/vorausgegangener Herzinfarkt – Vergleich der Studien

Studie	% Pat. mit KHK oder vorausgegangenem Herzinfarkt	% Pat. mit kard. Bypass
CREST	CAS:42,5% CEA: 45%	CAS: 19,9% CEA: 21,5%
ICSS	CAS: 41% CEA: 41%	CAS: 13% CEA: 14%
SPACE	CAS: 21% CEA: 24%	n.a.
CAVATAS	CAS: 39% CEA: 37%	n.a.

Studie	% Pat. mit KHK oder vorausgegangenem Herzinfarkt	% Pat. mit kard. Bypass
EVA-3S	(Angegeben nur Pat. mit vorausgeg. Herzinfarkt: CAS: 10,7% CEA: 13,1%	CAS: 13,4% CEA: 13,4%
BACASS	CAS: 20% CEA: 40%	n.a.
SAPPHIRE	CAS: 85,8% CEA: 75,5%	n.a.
REGENSB.	CAS: 42% CEA: 45%	n.a.
K-ASYMP	CAS: 81% CEA: 48%	n.a.
K-SYMP	CAS: 74% CEA: 60%	n.a.
WALLSTENT	n.a.	n.a.
LEICESTER	n.a.	n.a.

Von den großen Studien mit Fallzahlberechnung sind für SPACE und EVA-3S die geringsten Raten an koronarer Vorerkrankung / Herzinfarkt angegeben.

Eine Assoziation zu Endpunktereignissen kann aufgrund der Daten nicht gesichert erfolgen.

4.3.3 Endpunkte und Evaluation

4.3.3.1 Vergleichbarkeit der primären Endpunkte

Kombinierte Endpunkte

Alle zwölf Studien haben kombinierte primäre Endpunkte. Diese sind zum Teil unterschiedlich definiert und deshalb nicht ohne weiteres vergleichbar.

Das Ziel der Intervention CEA oder CAS ist das Verhindern eines gleichseitigen, u.U. töglichen Schlaganfalls. Ipsilateraler Schlaganfall ist deshalb immer Bestandteil des Endpunkts.

In die Endpunkte gehen jedoch auch die möglichen Komplikationen durch die Intervention mit ein. Hierbei werden unterschiedliche Ereignisse berücksichtigt.

Ein kombinierter Endpunkt, der das Auftreten von jeglichem (beidseitigen) Schlaganfall und Myokardinfarkt und Eintreten des Todes periinterventionell mit beinhaltet, wird in vier Studien (CREST, ICSS, SAPPHIRE, BACASS) angegeben.

Der primäre Endpunkt von CREST ist jeglicher Schlaganfall, Herzinfarkt oder Tod von der Randomisierung bis max. 36 Tage nach dem Eingriff sowie zusätzlich der ipsilaterale Schlaganfall bis zu vier Jahren nach Randomisierung.

SAPPHIRE geben als primären Endpunkt jeglichen Schlaganfall, Herzinfarkt oder Tod ab Behandlung bis 30 Tage danach an sowie zusätzlich alle gleichseitigen Schlaganfälle ab Tag 31 bis zu einem Jahr.

BACASS nennen nur den periprozeduralen Schlaganfall, Tod oder Herzinfarkt als primären Endpunkt.

Bei ICSS ist der ursprüngliche primäre Endpunkt das Langzeitüberleben ohne stark funktionsbeeinträchtigenden Schlaganfall (Rankin-Score bis 3) nach drei Jahren. Diese Auswertung konnte noch nicht durchgeführt werden. Im Studien-Register wurde 2007 auch Herzinfarkt als primärer Endpunkt ergänzt. In der Publikation von 2010 [11] wurde die Rate an jeglichem Schlaganfall, Tod oder Herzinfarkt 120 Tage nach Randomisierung ausgewertet.

REGENSBURG geben keinen primären Endpunkt im Methodenteil an, werten aber jeden Schlaganfall, Tod oder weitere behandlungsassoziierte adverse Ereignis und jede Restenose im Zeitraum ab Randomisierung. Sie führen auch Herzinfarkt auf.

Auch CAVATAS und LEICESTER werten sowohl ipsi- als auch kontralateralen Schlaganfall für ihre Endpunkte. Bei CAVATAS ist der primäre Endpunkt die Rate an stark funktionsbeeinträchtigendem Schlaganfall (Rankin-Score > 3) oder Tod bis 30 Tage nach Behandlung. LEICESTER und EVA-3S werten jeden Schlaganfall oder Tod bis 30 Tage nach Behandlung,

In die Endpunktdefinition von SPACE und WALLSTENT geht nur der ipsilaterale Schlaganfall ein. Die Autoren von SPACE geben als primären Endpunkt alle gleichseitigen ischämischen Schlaganfälle oder Tod von der Randomisierung bis zu 30 Tage nach Behandlung an. WALLSTENT definierten als primären Endpunkt gleichseitigen Schlaganfall, interventionsbedingter Tod oder vaskulärer Tod innerhalb eines Jahres.

Die beiden unizentrischen Studien K-SYMP und K-ASYMP nennen als Endpunkte die Durchgängigkeit der Carotis nach 24 bzw. 48 Monaten und die Rate an Komplikationen (u. a. Schlaganfall + Tod).

Definition Schlaganfall

Als Schlaganfall sind in den Studien übereinstimmend entsprechende neurologische klinische Symptome über mind. 24 Stunden definiert. Nur die Autoren von CAVATAS geben an, dass erst über mindestens sieben Tage anhaltende Symptome als Schlaganfall gewertet wurden. Dies wird damit begründet, dass die Patienten mit CEA postoperativ nicht routinemäßig von einem Neurologen untersucht wurden (erst nach einem Monat), so dass die Autoren ein Underreporting bei kürzeren Episoden verhindern wollten.

Die Schlaganfälle werden in den Studien hinsichtlich des Grades der durch sie ausgelösten Funktionsbeeinträchtigung unterteilt in „disabling“ – stark funktionsbeeinträchtigend (ab Rankin Score 3) – und „non disabling“ – nicht stark funktionsbeeinträchtigend (Rankin Score 1 und 2).

Diese Einteilung wird anhand der modifizierten Rankin Skala [5] vorgenommen (siehe Tabelle 6)

Tabelle 5: Modifizierte Rankin Skala

Modifizierte Rankin Skala:

0 = Keine Symptome

1 = Keine wesentliche Funktionseinschränkung trotz Symptomen; kann alle gewohnten Aufgaben und Aktivitäten verrichten

2 = Geringgradige Funktionseinschränkung; unfähig alle früheren Aktivitäten zu verrichten, ist aber in der Lage, die eigenen Angelegenheiten ohne Hilfe zu erledigen

3 = Mäßiggradige Funktionseinschränkung; bedarf einiger Unterstützung, ist aber in der Lage, ohne Hilfe zu gehen

4 = Mittelschwere Funktionseinschränkung; unfähig, ohne Hilfe zu gehen und unfähig, ohne Hilfe für die eigenen körperlichen Bedürfnisse zu sorgen

5 = Schwere Funktionseinschränkung; bettlägerig, inkontinent, bedarf ständiger Pflege und Aufmerksamkeit

Zu beachten ist, dass bereits der in den Studien als „non disabling stroke“ klassifizierte Schlaganfall mit einem Rankin Score von 2 die Funktionseinschränkung beinhaltet, dass nicht alle früheren Aktivitäten verrichtet werden können.

Die Beurteilung des Ausmaßes eines Schlaganfalls nach den Interventionen wird in 2 Studien (CREST, SAPPHERE) mit der Stroke Skala des US-amerikanischen National Institutes of Health (NIHSS) vorgenommen [8; 15]. Als Major Stroke gilt ein Schlaganfall mit einer Bewertung nach NIHSS von mindestens 9 Punkten (von 42 möglichen Punkten gesamt) nach 3 Monaten. Der in den Publikationen aufgeführte Minor Stroke ist im CREST Protokoll nicht definiert und kann als NIHSS <9 angenommen werden. In den im Protokoll enthaltenen Aufklärungsinformationen für Patienten wird angegeben, dass die Symptome des Minor Stroke nur bis zu 30 Tage anhalten. Bei SAPPHERE sind Major und Minor Stroke anhand des NIHSS nicht explizit definiert.

Es wird in den Publikationen nicht klar, ob Minor Stroke und non disabling stroke gleichgesetzt werden können.

Definition Herzinfarkt

Die Herzinfarkt-Definition ist bei SAPPHIRE laborchemisch als zweifache Erhöhung des Troponins mit positiver CK-MB-Fraktion (Kreatinkinase aus Herz- oder Skelettmuskel) ausgewiesen, während bei CREST und ICSS zusätzlich Beschwerden über ca. 30 Minuten oder entsprechende EKG-Veränderungen vorliegen mussten. BACASS geben keine Definition für den Herzinfarkt an.

Die CREST-Autoren weisen zusätzlich im Studienprotokoll aus, dass auch alle Herzinfarkte nur aufgrund von Labor- oder EKG-Veränderungen registriert wurden.

Eine Unterteilung der Herzinfarkte in Bezug auf das Ausmass des betroffenen Herzmuskelareals bzw. die klinische Bedeutung wird nur bei SAPPHIRE in der Angabe von Q-Wave (n=2) und Non-Q-Wave-Infarkt (n=15) vorgenommen.

Fatale Herzinfarkte werden bei CREST (CEA =1), ICSS (CAS = 3), Regensburg (CEA =1) und K-SYMP (CEA = 1) angegeben.

Wertung der primären Endpunkte

Die klinische Einschätzung, inwieweit die jeweils gewählten klinischen Endpunkte adäquat sind, muss innerhalb der Leitlinien-Gruppe diskutiert werden. Eine diesbezügliche Anfrage an einzelne Experten unter Einschluss von Gefäßchirurgen, eines Neuroradiologen und eines Kardiologen zeigte Differenzen in der Einschätzung der Wichtigkeit der Endpunkte, insbesondere der Bedeutung von nicht stark funktionsbeeinträchtigendem Schlaganfall (Rankin Score <3), Herzinfarkt und Tod nach mehr als einem Jahr.

Vergleich der erzielten periinterventionellen Endpunktereignisse

Ein Vergleich wird für die aktuellen großen Studien CREST, ICSS, SPACE und EVA-3S vorgenommen. Für CREST wurde die Gruppe symptomatischer Patienten herangezogen.

Tabelle 6: Vergleich der periinterventionellen Ergebnisse von CAS und CEA

Studie	30-Tages-Endpunkt Tod oder Schlaganfall		30-Tages-Endpunkt Herzinfarkt		30-Tages-Endpunkt Tod oder Schlaganfall oder Herzinfarkt	
	CAS	CEA	CAS	CEA	CAS	CEA
CREST (sympt.)	6%	3,2%	1%	2,3%	6,7%	5,4%
ICSS	7,4%	3,5% ²	0,3%	0,6%	7,7%	4,1%
SPACE	6,84% ³	6,34%	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
EVA-3S	9,6%	3,9%	0,4%	0,8%	n.a.	n.a.

² Per protocol

³ Nur ipsilateraler Schlaganfall

Im Vergleich wird deutlich, dass CREST die niedrigsten Ereignisraten für periinterventionellen Tod oder Schlaganfall sowohl für CAS als auch für CEA aufweist. Der relative Unterschied zwischen CAS und CEA für den kombinierten Endpunkt aus den beiden periinterventionellen Komplikationen beträgt allerdings 46,7% zugunsten von CEA. Der relative Unterschied zwischen CAS und CEA verringert sich nach Einbeziehung des Herzinfarkts als dritte Komplikation in den kombinierten periinterventionellen Endpunkt auf 20% zugunsten von CEA.

SPACE weist die höchsten Ereignisraten für den kombinierten periinterventionellen Endpunkt „Tod und ipsilateraler Schlaganfall“ für CEA aus – die Ereignisraten sind annähernd doppelt so hoch wie im CEA-Arm von CREST (6,34% vs 3,2%). Im Vergleich mit der CAS-Therapie beträgt der relative Unterschied an periinterventionellen Komplikationen nur knapp 7%, dies ist der geringste relative Unterschied CEA-CAS in den hier betrachteten Studien. Nur bei SPACE wurden ausschließlich ipsilaterale Schlaganfälle in den periinterventionellen Endpunkt einbezogen. Die CAS-Rate periinterventioneller Komplikationen ist bei SPACE mit 6,84% nach CREST (6%) die zweitniedrigste.

Die höchste Komplikationsrate bei CAS weist mit 9.6% (60% mehr als bei CREST) EVA-3S auf.

Bezüglich der Rate an Herzinfarkten weist CREST deutlich höhere Ereignisraten auf als ICSS und EVA-3S. In der SPACE-Publikation wird das Auftreten von Herzinfarkt nicht thematisiert. Zur Analyse der Unterschiede ist die Art der Erhebung der Herzinfarkte zu beachten (siehe „Definition Herzinfarkt“ S. 33 und „Endpunkterhebung Herzinfarkt“ S. 38/39).

Hinsichtlich der Schwere der Schlaganfälle machen die nicht stark funktionsbeeinträchtigenden Schlaganfälle / Minor strokes bei CREST 76,5% aller Schlaganfälle aus, bei ICSS 55,3%, bei SPACE 49,4% und bei EVA -3S 73%.

4.3.3.2 Sekundäre Endpunkte

Kombinierter Endpunkt mit stark funktionsbeeinträchtigendem Schlaganfall oder Tod / Einzelne Endpunkte

Ein Vergleich der sekundären Endpunkte für die Studien bzw. für die einzelnen Endpunkte der Studien wurde nicht vorgenommen.

Beeinträchtigung der Funktion von Hirn- oder Halsnerven

Eine Beeinträchtigung der Funktion von Hirn- oder Halsnerven tritt ausschließlich bei CEA auf. Der Unterschied ist im Vergleich zu CAS in der Regel statistisch signifikant. Eine Beurteilung dieses Endpunkts, der in den Studien z.T. unterschiedlich definiert war (es wurde nicht generell eine vorübergehende von einer dauerhafter Beeinträchtigung unterschieden) wurde für die einzelnen Studien nicht vorgenommen.

Angaben zu Restenosierung/ Diagnosekriterien

Nicht alle Studie enthalten Aussagen zur Restenosierung nach den jeweiligen Eingriffen. Keine Angaben dazu finden sich bei kurzer Beobachtungszeit bei ICSS,

EVA-3S und LEICESTER. Das WALLSTENT-Abstract enthält ebenfalls keine Aussagen zu Restenosierung. Bei CREST wird die Restenosierungsrate als sekundärer Endpunkt angegeben, es waren jedoch in den Publikationen keine Angaben dazu zu finden.

SPACE geben nach 2 jähriger Nachbeobachtung eine statistisch signifikant höhere Rate an schweren Re-Stenosen (70-99%) für CAS im Vergleich zu CEA an (10,7%, n=54 versus 4,6% n=23; p=0,009). Als Diagnosekriterien für die Duplexsonographie werden die ECST- oder NASCET-Kriterien genannt. Dabei wird berücksichtigt, dass eine Stenose von 50% nach NASCET einer Stenose von 70% im Ultraschall entspricht.

CAVATAS nennen zunächst Kriterien nach Sidhu et Allan, 1997 [31] und weisen nach ca. 1 Jahr für CAS 18% schwere Stenosen aus versus 5% bei CEA (p<0,001). Zu beachten ist, dass >70% der Patienten in der Gruppe mit endovaskulärer Behandlung keinen Stent erhielten. Für die Auswertung nach im Median 4 Jahren werden die NASCET-Kriterien herangezogen. Die geschätzte 5-Jahresrate an schweren Restenosen oder Okklusion liegt bei 30,7% für CAS und bei 10,9% für CEA (HR 3,17 95%KI 1,89-5,32 p<0,001). Patienten mit schweren Restenosen nach einem Jahr erlitten nach 5 Jahren in 10% einen ipsilateralen Schlaganfall, im Gegensatz zu 5% in der Gruppe ohne schwere Restenose nach einem Jahr. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant. Zu beachten ist, dass sich die Auswertung nur auf knapp 82% der ursprünglich eingeschlossenen Patienten bezieht und für die Studie keine Powerberechnung vorlag. Patienten mit Stent hatten eine geringere Rate an Restenosen.

Die Autoren von BACASS beziehen sich auf die CAVATAS-Kriterien. Nach 2 Jahren werden keine schweren Restenosen angegeben.

Die Autoren von REGENSBURG geben nach einer Nachbeobachtung von mehr als 5 Jahren (von 70% der Patienten) eine Rate schwerer Restenosierung von 18,75% bei CAS an und keine bei CEA. Die Bestimmung des Stenosegrads erfolgte unter Berücksichtigung des Peaks der systolischen Geschwindigkeit, dem ICA/CCA-Index, der enddiastolischen Geschwindigkeit und Turbulenzen.

Die Autoren von K-SYMP und K-ASYMP werteten die systolische Ratio von ICA/CCA aus und geben bei symptomatischen Patienten nach 2 Jahren eine Ratio von ca. 1,7 für CEA und CAS an. Für asymptomatische Patienten werden nach 4 Jahren fast identische Raten angegeben (für CAS ca. 1,8, für CEA ca. 1,9).

Für SAPPHIRE wird in der 3-Jahresauswertung nicht der Grad der Restenosierung ausgewiesen sondern Revaskularisierungsraten von 3% nach CAS und 7,1% nach CEA. Die Ultraschallkriterien für Stenosen werden nach Huston et al, 2000 [30] angegeben.

Damit zeigen bei unterschiedlichen Kriterien und Erhebungszeitpunkten 3 (größere) Studien signifikant höhere Raten an schweren Restenosen bei CAS und 3 (kleinere) Studien keinen Unterschied, sowie eine Studie eine geringeren Revaskularisierungsrate für CAS. Eine statistisch signifikante Korrelation des Grades an Restenosierung mit entsprechenden klinischen Symptomen im Zeitraum wurde nicht nachgewiesen.

Untersuchung der Lebensqualität

Lediglich in zwei Studien werden Angaben zur Lebensqualitätsuntersuchungen als sekundäre Endpunkte gemacht (CREST, CAVATAS). Für CAVATAS liegen Auswertungen aus einer Subgruppe von zwei Zentren anhand der Fragebögen SF-36 und EUROQuol vor, die keine Unterschiede in der (periinterventionellen) Lebensqualität von Patienten mit CEA oder CAS angeben. Die Autoren von CREST fokussierten auf die Bedeutung der Endpunkte Schlaganfall und Herzinfarkt für die betroffenen Patienten bis zu einem Jahr. Verwendet wurde der SF-36. Eine Erhebung der körperlichen und mentalen Gesundheit fand vor der Intervention und eine Woche sowie ein und zwölf Monate danach statt. Ein statistisch signifikanter Unterschied in der subjektiven Einschätzung der körperlichen Gesundheit fand sich nach einem Jahr für Patienten, die einen Schlaganfall erlitten hatten – auch einen Schlaganfall mit nicht persistierender Funktionsbeeinträchtigung – nicht aber für Patienten mit einem Herzinfarkt. Eine kleine, statistisch signifikante Verschlechterung der mentalen Gesundheit nach einem Jahr zeigte sich nur für Schlaganfall mit nicht persistierender Funktionsbeeinträchtigung.

Da in den anderen Studien keine Erhebungen zur Lebensqualität erfolgten, kann hinsichtlich dieses Endpunktes keine sichere Aussage abgeleitet werden.

4.3.3.3 Subgruppenanalysen

Im Folgenden werden die in den einzelnen Studien durchgeführten Subgruppenanalysen aufgeführt und deren Ergebnisse kurz dargestellt. Aufgezeigt wird darüber hinaus insbesondere, ob es sich um geplante oder nicht geplante Analysen handelt.

Keine Subgruppenanalysen wurden in den 6 folgenden Studien vorgenommen: BACASS, REGENSBURG, K-SYMP, K-ASYMP, WALLSTENT, LEICESTER.

Bei CREST wurde eine geplante Subgruppenanalyse in Bezug auf das Geschlecht durchgeführt. Die Altersauswertung war laut den Autoren ebenfalls geplant, aber nicht im Protokoll angegeben. Als nicht geplant, da durch Änderung der Einschlusskriterien erst ab 2004 aufgenommen, kann die Auswertung in symptomatische und asymptomatische Patienten gelten. Diese zeigt im Vergleich der Verfahren keinen statistisch signifikanten Unterschied für den kombinierten primären Endpunkt.

SPACE geben als vordefinierte Subgruppenanalysen in der Publikation von 2006 [28] Alter und Geschlecht an. In der Publikation 2008 [10] zeigen sich für die angegebenen Subgruppenanalysen Geschlecht, Grad der behandelten (cut off 70%) oder kontralateralen Stenose (cut-off 70% und Okklusion), Seite der behandelten Stenose und Klinik der zur Randomisierung führenden Symptome keine statistisch signifikanten Unterschiede. Während 2006 ein prädefiniertes cut-off von 75 Jahren für das Alter angegeben ist, wird 2010 ein statistisch signifikanter Unterschied für das Risiko von Endpunktereignissen zwischen CEA und CAS bei Patienten ab 68 Jahren ausgewiesen. Die Rate bei CEA bleibt etwa gleich (bei 8,6% bzw. 9%), während sich die Rate bei CAS mehr als verdoppelt (5% vs 13,7%). Die nicht geplante Subgruppenanalyse hinsichtlich des Nutzens eines Protektionsystems (bei 27% angewendet) zeigt keine Unterschiede bei Anwendung bzw. Nicht-Anwendung. Die Anwendung wurde nicht randomisiert zugeteilt (Publikation Jansen O. et al, 2009 [21]).

ICSS geben mehrere geplante Subgruppenanalysen an, die sie als explorativ charakterisieren. In der entsprechenden Übersicht sind aufgeführt: Alter (cut off 70 Jahre), Geschlecht, Vorhandensein von Diabetes oder behandeltem Bluthochdruck, Schweregrad der ipsilateralen (cut off bei 70%) oder kontralateralen (cut off bei 50% und 70%) Stenose, Klinik des letzten symptomatischen Ereignisses, Vorhandensein multipler Symptome, Anzahl rekrutierter Patienten pro Zentrum (cut off n=50) und Zeit von der Randomisierung bis zur Behandlung. Für keine dieser Subgruppenanalysen wurde ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) zwischen den Gruppen sicher nachgewiesen. Vorhandene Unterschiede können demzufolge nur Hinweise geben.

EVA-3S weisen in der Publikation 2008 verschiedene nicht geplante Subgruppenanalysen aus (Geschlecht, Alter (cut-off 70 Jahre), Vorhandensein von Hypertonie, Diabetes, positiver Raucherstatus, vorausgegangener Schlaganfall, Klinik des zur Randomisierung führenden Ereignisses, Vorhandensein einer kontralateralen Stenose, Zeit zwischen Randomisierung und Behandlung (cut off 14 Tage)) Einen statistisch signifikanten Unterschied ergibt sich lediglich beim Geschlecht hinsichtlich eines höheren Risikos für Männer, bei CAS Endpunktereignisse zu erleiden. Die Konfidenzintervalle überlappen jedoch.

Für CAVATAS wurde in einer nicht geplanten Subgruppenanalyse die Rate an Schlaganfall bei den 23% der Patientent mit Stent aus der Gruppe aller Patienten mit endovaskulärer Behandlung ausgewertet. Die kumulative Inzidenz an Schlaganfall oder perioperativem Tod nach 8 Jahren war 34% nach Stenting und 24% nach Ballonangioplastie. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (1,33 95%KI 0,72 -2,46). Das Risiko eines nichtperioperativen Schlaganfalls war unter Stent geringer, der Unterschied ist jedoch auch nicht statistisch signifikant (0,66 95%KI 0,25-1,71).

Für SAPPHIRE liegt wie für CREST eine Analyse der Gruppe der symptomatischen und nichtsymptomatischen Patienten vor, die keine Unterschiede in den Behandlungsergebnissen zeigt.

Für Subgruppenanalysen kann insgesamt festgestellt werden, dass Ergebnisse aus nicht randomisiert zugeweilten Merkmalen oder Behandlungen als nicht sicher zu werten sind, sie enthalten erhebliches Verzerrungspotential. Nicht geplante Subgruppenanalysen können nur hypothesengenerierend sein.

Stratifizierung der Ergebnisse nach Alter der Patienten

Eine Auswertung der Ergebnisse in Bezug auf das Alter der Patienten wurde post hoc in vier Studien vorgenommen (CREST, ICSS, SPACE, EVA-3S). Die Autoren von CREST geben allerdings an, die Auswertung geplant, nur nicht im Protokoll angegeben zu haben. Für CREST zeigte sich eine Altersabhängigkeit mit einem cut-off hinsichtlich besserer Ergebnisse für CAS unter 70 Jahren und für CEA über 70 Jahren. Das 95% Konfidenzintervall liegt zwischen 50 und ca. 80 Jahren. Die SPACE-Autoren zeigen nach der 30-Tages-Auswertung ein höheres Risiko für Endpunktereignisse bei CAS ab 75 Jahren. Für die 2-Jahresauswertung wurde für CAS ein statistisch signifikant höheres Risiko für Endpunktereignisse für einen cut-off ab 68 Jahren ermittelt. Für CEA wird keine Altersabhängigkeit angegeben. Für ICSS wurde ebenfalls nach $< 70 / > 70$ Jahren stratifiziert. Es zeigen sich höhere

Ereignisraten sowohl für CAS als auch für CAS bei Patienten ab 70 Jahren (Relatives Risiko CAS +52%, relatives Risiko +CEA: 44%). Für die Studien sind die Konfidenzintervalle dieser Auswertungen jeweils so weit, dass sie keine valide Angaben hinsichtlich einer Altersgrenze erlauben. Für EVA-3S liegt mit einer explorativen Subgruppenauswertung mit höherem Risiko für CAS ab 70 Jahren ebenfalls keine verlässliche Auswertung vor.

Eine feste Altersgrenze für höheres Risiko bei CAS kann aus den Daten nicht valide ermittelt werden. Allerdings weisen die Auswertungen alle in dieselbe Richtung eines höheren Risikos für CAS bei älteren Patienten. Für CEA liegen keine konsistenten Ergebnisse vor.

4.3.3.4 Nachuntersuchung – Unabhängigkeit und Zeitpunkte der Erhebung

Unabhängigkeit der Endpunkt-Erhebung

Für sechs der Studien ist eine klinische Beurteilung durch einen unabhängigen Neurologen explizit ausgewiesen (CREST, SPACE, REGENSBURG, K-SYMP, K-ASYMP, LEICESTER). Für CREST ist allerdings angegeben, dass die Beurteilung bei Nichtverfügbarkeit auch durch einen unabhängigen „physician“ erfolgen konnte. Eine Beurteilung durch einen Neurologen ohne explizite Angabe darüber, ob dieser unabhängig war, wird auch für die sechs anderen Studien (ICSS, EVA-3S, SAPPHIRE, BACASS und WALLSTENT) angegeben. FÜR ICSS und CAVATAS wird im Text ausgeführt, dass es sich entweder um einen Neurologen oder um einen „stroke physician“ handelte. In der Langzeitauswertung von CAVATAS wird dagegen beschrieben, dass die Beurteilung grundsätzlich durch einen unabhängigen Neurologen erfolgte.

Eine Assoziation zu den Ergebnissen ist nicht abzuleiten.

Zeitpunkte der Endpunkt-Erhebung

Eine klinische Beurteilung der Patienten 1-2 Tage nach dem Eingriff ist in acht Studien angegeben (CREST (bis zu 56 Stunden), SPACE, EVA-3S, SAPPHIRE, BACASS, K-ASYMP, WALLSTENT, LEICESTER).

Eine Endpunkterhebung 30 Tage nach dem Eingriff wurde in neun Studien durchgeführt. Die Autoren der ICSS-Studie führten die Endpunkterhebung 30 Tage und 120 Tage nach Randomisierung durch. Bei K-SYMP und K-ASYMP gibt es dazu keine Angaben.

Mittelfristige mindestens jährliche Endpunkterhebungen liegen für CREST (geschätzte 4-Jahresergebnisse aus einer medianen Beobachtung von 2,5 Jahre), CAVATAS (5 bzw. 4 Jahre) EVA-3S und K-ASYMP (4 Jahre), SAPPHIRE (3 Jahre), SPACE und K-SYMP (jeweils 2 Jahre), REGENSBURG (1+5,5J) und WALLSTENT (1 Jahr) vor.

Beachtet werden muss hinsichtlich der Ergebnisse die Unvollständigkeit des Follow up und die fehlende statistische Power. Längerfristige Erhebungen (>5-6J) zu Nutzen und Schaden fehlen (siehe Tabelle 2).

Endpunkterhebung für Herzinfarkt

Die Endpunkterhebung für Herzinfarkte wurde bei CREST und SAPPHERE zusätzlich zur klinischen Untersuchung durch prä- und postinterventionelle Laborbestimmungen durchgeführt. CREST geben darüber hinaus prä- und postinterventionelle EKG-Vergleiche an. Spezifische Angaben zur Endpunkterhebung Herzinfarkt finden sich in den anderen Studien mit Powerberechnung nicht.

4.3.4 Erfahrungsstand der behandelnden Ärzte

4.3.4.1 Vorerfahrung CAS

Eine Mindestzahl an Voreingriffen ist in vier Studien (CREST, ICSS, SPACE, EVA-3S) angegeben.

In der CREST-Studie wurde laut Protokoll eine Vorerfahrung von mind. 30 CAS-Interventionen gefordert. Falls diese nicht erreicht wurde, sollten nach einem obligaten Training vor Zulassung zur Randomisierung 20 CAS mit akzeptablen Komplikationsraten im Vergleich zur Literatur durchgeführt werden. Dies wurde als „Led in Phase“ bezeichnet. Die Auswertung von Hopkins et al, 2010 [18] nennt folgende Zahlen: 195 Applikanten wurden für die „Led in Phase“ zugelassen. 86 hatten mindestens 30 CAS und führten im Median weitere 8,5 während der Led in Phase aus. Die nicht so Erfahrenen (Vorerfahrung im Median 29, 15-30) führten im Median weitere 6,67 CAS aus. Von den 195 Applikanten nahmen 158 an der randomisierten Studie teil. Sie hatten als Training im Median neun (1-35) CAS durchgeführt. Die Daten werden dargestellt, um zu verdeutlichen, dass zwischen Protokoll und Durchführung eine gewisse Abweichung lag.

Für die EVA-3S wurden 12 CAS oder bei 35 angioplastischen Eingriffen gesamt mit mind. fünf CAS verlangt. Der Anteil an Ärzten mit zwölf bzw. mit fünf CAS ist nicht ausgewiesen. Falls diese Mindestmengen nicht erreicht wurden, erfolgte ein Proctoring (Supervision durch einen Erfahrenen bei CAS, siehe Kapitel 4.3.1.2).

Die ICSS forderte 50 angioplastische Eingriffe und davon mindestens zehn vorausgegangene CAS. Wurde diese Zahl nicht erreicht erfolgte ein Proctoring von laut der Studie 20 Fällen, nach denen entschieden wurde, ob das Zentrum ohne Proctor arbeiten konnte. In der Studie werden 88% der Zentren in Bezug auf CAS als erfahrene Zentren klassifiziert. In einer explorativen Auswertung zeigen die Autoren von ICSS niedrigere Raten an Endpunktereignissen an Zentren, die mindestens 50 Patienten rekrutierten (7% vs 11%). Als erfahren ausgewiesene Zentren erzielten jedoch gegenüber Zentren mit weniger Erfahrung höhere Komplikationsraten (8,7% vs 6,9%). Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind nicht statistisch signifikant.

In der SPACE-Studie sind 25 CAS mit akzeptabler Morbiditäts- und Mortalitätsrate (Zahlen nicht genannt) genannt. In einem Amendment wurde die Zahl auf zehn gesenkt [14]. Voraussetzung war dann ein Proctoring (siehe Kapitel 4.3.1.2). Eine Auswertung der teilnehmenden Zentren in Bezug auf die Anzahl eingebrachter Patienten zeigte bessere Ergebnisse für die CAS bei höherer Rekrutierungsrate (am besten bei > 25 Patienten, am schlechtesten bei < 10 Patienten). Die Publikation

weist die Gesamtzahl der in der Zeit behandelten Patienten, bzw. die Erfahrung des Zentrums nicht aus.

Von den oben genannten Studien wurde EVA-3S vorzeitig aufgrund hoher Komplikationsraten bei CAS abgebrochen. Allerdings gibt der Studienverantwortliche in einem Leserbrief an, dass die höhere Rate an Komplikationen nicht mit der mangelnden Erfahrung der behandelnden Ärzte korrelierte [34]⁴.

Bei drei der Studien, die keine Mindestmengen angeben, wird die tatsächlich vorhandene Vorerfahrung genannt.

Für die behandelnden Ärzte der SAPPHIRE-Studie betrug diese im Median 64 CAS-Eingriffe (20-700), zudem ist hier eine vorausgegangene Komplikationsrate unter 6 % (periprozeduraler Tod/Schlaganfall) gefordert. Die Autoren von BACASS geben 15 CAS pro Jahr an. LEICESTER weisen für den behandelnden Radiologen viel angioplastische Vorerfahrung und insgesamt acht CAS aus. Die Studie wurde nach Behandlung von 17 Patienten (sieben CAS) wegen hoher Komplikationsrate abgebrochen.

Fünf der Studien nennen keine Zahlen zur bestehenden Vorerfahrung. Vier davon weisen ausdrücklich auf die bestehende Expertise der behandelnden Ärzte hin (CAVATAS, K-ASYMP, K-SYMP, REGENSBURG). Bei CAVATAS wird darauf hingewiesen, dass Erfahrung in der Angioplastie, nicht notwendigerweise in der Karotisangioplastie vorliegen musste. Keine Angaben zu diesem Punkt werden in dem Abstract von Alberts, 2001 (WALLSTENT) gemacht. Diese Studie wurde wegen hoher Komplikationsraten der CAS abgebrochen.

Ein sicherer Zusammenhang von Vorerfahrung und Behandlungsergebnis ist aus den vorliegenden Studien und zusätzlichen Angaben nicht abzuleiten. Für die sieben Studien, zu denen Zahlenangaben vorliegen, kann nur vermutet werden, dass eine höhere Zahl durchgeführter Eingriffe bei geführtem Nachweis einer niedrigen Komplikationsrate dazu beiträgt, die Rate unerwünschter Ereignisse gering zu halten. Eine Mindestzahl ist aus den Daten nicht abzuleiten.

Vorerfahrung mit den verwendeten Materialien bei CAS

Eine Vorerfahrung mit den verwendeten Materialien wird nur in zwei Studien thematisiert (CREST, EVA-3S). Um an der CREST-Studie teilnehmen zu können, musste ein Trainingskurs absolviert werden, in dem mit dem zu verwendenden Material geübt wurde. Falls die Anzahl an CAS-Eingriffen für Erfahrene (n=30) nicht erreicht worden war, wurden 10-20 Patienten vor Zulassung zur Randomisierung mit dem entsprechenden Material behandelt (so genannte Led-in-Phase). In der EVA-3S-Studie mussten die behandelnden Ärzte dagegen lediglich zwei Eingriffe mit dem Material durchgeführt haben, das sie verwenden wollten.

⁴ Zitat: Among the patients in the stenting group, 15.8% were treated by interventional physicians who had performed more than 50 carotid-stenting procedures, 45.4% by physicians who had performed 50 or fewer procedures, and 38.8% by physicians still in procedural training. The 30-day risk of stroke or death for these three groups was 12.2%, 11.0%, and 7.1%, respectively (P = 0.49)

4.3.4.2 Proktoring (Supervision durch einen Erfahrenen) bei CAS

Ein mögliches Proktoring beim Stent wird in vier Studien angegeben (CREST, ICSS, SPACE, EVA-3S). Im CREST Studienprotokoll wird ausgeführt, dass bei mangelnder Vorerfahrung nach entsprechendem Training zwei Fälle mit Proktor behandelt werden konnten.

In der ICSS-Studie wurde ein Proktoring bei Nichterfüllen der geforderten Mindestmenge durchgeführt. Die Entscheidung, ob die CAS-Technik zufriedenstellend war, wurde nach 20 überwachten Fällen getroffen. 22% der Fälle wurden mit Proktoring durchgeführt. Die komplikationsreichen CAS-Ergebnisse von zwei supervidierten Zentren führten zum Ausschluss der dortigen behandelnden Ärzte und der Zentren (die elf Fälle wurden mit ausgewertet). Ein Zentrum nahm mit einem anderen Arzt in der Folge wieder an der Randomisierung teil.

Auch bei EVA-3S wurde bei Nichterreichen der Mindestmengen ein Proktoring durchgeführt. Die Studie selbst enthält keine Angabe über den Anteil der Fälle mit Proktoring. In einem Brief des Autors 2007 werden jedoch 38,8% genannt [34]. Die Komplikationsraten waren laut diesem Brief niedriger als bei Erfahrenen.

Die SPACE-Studie berichtet über Proktoring bei einer Vorerfahrung von nur zehn CAS. Die CAVATAS-Autoren berichten ohne Zahlenangaben, dass weniger erfahrene Radiologen erfahrenere Kollegen zur Seite gestellt bekamen.

In den übrigen acht Studien wird Proktoring nicht thematisiert. Sichere Aussagen zu einem Effekt des Proktorings sind anhand der vorliegenden Angaben nicht möglich, insbesondere kann nicht gefolgert werden, dass sich die Ergebnisse dadurch verschlechtern. Zu beachten ist der erforderliche Ausschluss von Zentren bei der ICSS-Studie.

4.3.4.3 Vorerfahrung CEA

Eine geforderte Mindestzahl ist in vier Studien (CREST, ICSS, SPACE, EVA-3S) angegeben. CREST nennt zwölf Eingriffe/Jahr mit Komplikationsraten < 3 % (sympt.) und < 5 % (asympt.). CREST gibt bessere Ergebnisse für CEA als für CAS bei einem Alter unter 70 Jahren an, bei einem Konfidenzintervall zwischen 50 und 80 Jahren.

ICSS gibt mindestens 10 Eingriffe pro Jahr an und eine erforderliche Gesamtzahl von mind. 50. In der post hoc durchgeführten Subgruppenanalyse für CEA zeigten Zentren mit mehr Erfahrung in der Tendenz bessere Ergebnisse als Zentren, bei denen eine Supervision stattfand (5,0% vs 6,6% periinterventionelle Komplikationen, d.h. Schlaganfall, Tod oder Herzinfarkt innerhalb von 120 Tagen nach Randomisierung). Andererseits erzielten auch diejenigen Zentren bessere Ergebnisse, die weniger Fälle eingebracht hatten (4,6% < 50 Fälle, 5,5% \geq 50 Fälle).

Für SPACE waren 25 Eingriffe gesamt und für EVA-3S 25 Eingriffe im Jahr vor Studienbeginn erforderlich. In der bereits oben genannten Auswertung von SPACE war für CEA kein Zusammenhang bezüglich der Anzahl eingebrachter Patienten pro Zentrum zu den erzielten Ergebnissen nachzuweisen.

Die tatsächliche Erfahrung der behandelnden Ärzte ist in zwei Studien genannt und beträgt im Median 30 (15-100) pro Jahr bei SAPPHIRE und ca. 50 Eingriffe/Jahr bei BACASS.

Ein expliziter Hinweis auf bestehende Expertise der behandelnden Ärzte ohne Nennung von Zahlen erfolgt in vier Studien (CAVATAS, K-ASYMP, K-SYMP, LEICESTER). Keine Angaben finden sich bei Steinbauer et al., 2008 (REGENSBURG) und im Abstract von Alberts, 2001 (WALLSTENT).

– Supervision bei CEA –

ICSS geben an, dass 11% der CEA-Eingriffe supervidiert wurden. In der CAVATAS-Studie wird von einer Supervision der CEA bei Nichterfüllen der Mindestmengen berichtet. Bei Naylor et al., 1998 (LEICESTER) wird angegeben, dass die CEA entweder von einem Facharzt („consultant“) oder von einem Assistenzarzt unter Anleitung („supervised trainee“) durchgeführt wurde.

Eine eindeutige Assoziation der Endpunktereignisse zur Vorerfahrung der Behandler oder zur CEA-Operation mit Supervision lässt sich aus den Angaben nicht erkennen.

4.3.4.4 Anpassung der Kriterien für die Selektion von Zentren im Verlauf der Studie

Angaben darüber, dass im Verlauf der Studie die Selektionskriterien für Zentren geändert wurden, wurden für die SPACE-Studie gefunden [14; 29]. Dort wurde zu Beginn gefordert, mind. zwei Patienten pro Jahr pro Zentrum zu rekrutieren, dies wurde dann auf ggf. ein Patient pro Jahr reduziert. Ebenso wurde in einem Amendment die geforderte Mindestzahl von CAS-Eingriffe von 25 auf zehn herabgesetzt. Bei einer Vorerfahrung von zehn CAS wurde ein Proktoring durchgeführt. In der ICSS-Studie führten die komplikationsreichen CAS-Ergebnisse von zwei Zentren zu dem Ausschluss der dortigen teilnehmenden Ärzte und der Zentren (die elf Fälle wurden mit ausgewertet). Ein Zentrum nahm mit einem anderen Arzt in der Folge wieder an der Randomisierung teil.

Die Änderungen können nur deskriptiv dargestellt werden.

4.3.5 Monitoring in der Vorbereitungsphase und im Verlauf der Studie

Es wurde analysiert, ob in den Studien ein externes Datenmonitoring aller rekrutierten Patienten vor der Intervention durchgeführt wurde und ob die Angaben zu den Outcome-Ereignissen vollständig überprüft wurden. Angaben zu einem Monitoring sind sieben Studien zu entnehmen (CREST, SAPPHIRE, ICSS, SPACE, CAVATAS, EVA-3S, LEICESTER). Ein „safety committee“ ist darüber hinaus explizit in sechs Studien benannt (CREST, ICSS, SPACE, EVA-3S, SAPPHIRE, LEICESTER). Inwieweit diese Komitees aktiv waren, ist den einzelnen Publikationen nicht zu entnehmen.

Ein vollständiges externes Monitoring der Daten ist für zwei Studien angegeben (CREST, SAPPHIRE).

Bei der Überprüfung der Daten der CREST-Studie wurden in einem Zentrum gefälschte Daten identifiziert (für neun CAS- und elf CEA-Interventionen). Die Daten dieses Zentrums wurden nicht ausgewertet.

Ein nicht vollständiges oder fraglich vollständiges externes Monitoring ist bei fünf Studien angegeben (ICSS, SPACE, CAVATAS, EVA-3S, LEICESTER). Für die ICSS-Studie wird berichtet, dass die in den Zentren erhobenen Endpunktereignisse regelmäßig ein Monitoring durch eine zentrale Stelle erfuhren. Über das Monitoring vor den Eingriffen wird nicht berichtet. Ebenso bleibt unklar, ob dem Office die gesamten Unterlagen vorlagen. Aufgrund des Monitorings wurden zwei Zentren mit einer hohen Komplikationsrate bei CAS (n=11, davon fünf mit funktionsbeeinträchtigendem Schlaganfall oder Tod) und CEA (n=9, davon einer mit tödlichem Schlaganfall) gesperrt. Die Fälle wurden bei der Auswertung mitgewertet.

In der SPACE-Studie wird angegeben, dass 10 % der kompletten Daten per Zufallsstichprobe überwacht wurden. Weiterhin wird ausgeführt, dass für alle Baseline-Daten zur Randomisierung und zu den Endpunktereignissen ein Monitoring stattfand und ein Mechanismus existierte, der nach Angaben der Autoren eine Verstärkung des Monitorings bei Problemen mit der Datenqualität nach sich zog. Aufgrund welcher Ereignisse dieser Mechanismus aktiviert wurde, wird nicht angegeben. Den Angaben ist ebenfalls nicht zu entnehmen, welchen Grad der Vollständigkeit das Monitoring insgesamt hatte.

In der EVA-3S-Studie ist angegeben, dass regelmäßig Sicherheitsüberprüfungen durchgeführt wurden. Der Umfang der Datenprüfungen ist den Angaben nicht zu entnehmen.

In der CAVATAS-Studie wird eine zentrale Überprüfung aller Diagnosen angegeben, insbesondere der Grad der angegebenen Karotisstenose. Bezüglich der Endpunktereignisse wird angegeben, dass relevante Unterlagen an die Zentrale weitergeleitet wurden. Die Vollständigkeit der Datenübermittlung ist den Angaben nicht zu entnehmen.

Naylor et al., 1998 (LEICESTER) berichten von einem unabhängigen Monitoringkomitee, das zur Auflage hatte, nach jeweils 20 eingeschlossenen Fällen eine Zwischenanalyse durchzuführen. Auch hier ist die Vollständigkeit der Datenbasis nicht spezifiziert.

Keine Angaben zu einem externen Monitoring liegen für vier unizentrische Studien (REGENSBURG, BACASS, K-SYMP, K-ASYMP) und das WALLSTENT-Abstract vor.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass nur 2 Studien ein komplettes externes Datenmonitoring angeben. Ein Effekt eines nicht vollständigen Datenmonitorings hinsichtlich der Angabe von Studienergebnissen kann aus den Angaben der vorliegenden Publikationen nicht sicher abgeleitet werden.

4.3.6 Standardisierung der Therapien

4.3.6.1 Standardisierung der CAS-Technik/Embolieprotektion

Ein standardisiertes Vorgehen beim Stenting lässt sich für sieben Studien ableiten (CREST, SAPPHIRE, BACASS, REGENSBURG, K-SYMP, K-ASYMP, LEICESTER). Für CREST ist einschränkend anzumerken, dass ein „Balloon Angioplasty pre-Procedure“ nur in 71,9 % der Fälle und eine „Balloon angioplasty“ nur in 67,7 % angegeben wird.

Für vier Studien ist die Standardisierung weniger stringent, d. h. es waren jeweils mehrere Vorgehensweisen möglich. Bei EVA-3S wurde im Verlauf der Studien die Benutzung eines Embolie-Protektionssystems verpflichtend, diese war am Anfang freiwillig. Es wurden unterschiedliche Stents und Protektionssysteme benutzt. In der SPACE und der ICSS-Studie wird angegeben, dass die Interventionstechnik nach den Maßgaben der behandelnden Ärzte erfolgte. In der CAVATAS-Studie wurde ein Stenting erst nach einiger Zeit nach Indikationstellung durch den behandelnden Arzt eingeführt. Mehr als 70 % der Patienten erhielten lediglich eine Ballondilatation. Die Studienergebnisse sind insofern für die heutige Technik des Stenting nicht repräsentativ. Keine Angabe hinsichtlich einer Standardisierung findet sich im Abstract von WALLSTENT.

Ein festgelegter Stenttyp wurde in sieben Studien benutzt (CREST, SAPPHIRE, REGENSBURG, BACASS, K-ASYMP, WALLSTENT, LEICESTER), für die fünf Letztgenannten vom gleichen Hersteller. Brooks et al., 2001 (K-SYMP) setzten zwei unterschiedliche Marken ein. Mehrere unterschiedliche Stenttypen (alle mit CE-Zertifizierung) wurden in vier Studien benutzt (ICSS, SPACE, CAVATAS, EVA-3S).

Zu den verwendeten Stents siehe Tabelle in Kapitel 6 auf Seite 89 (Zulassung von Karotisstenttypen innerhalb der Studien).

Eine Assoziation der Standardisierung zu den Outcome-Ergebnissen lässt sich nicht eindeutig erkennen.

Embolie-Protektion

Embolie-Protektionssysteme wurden in sechs der zwölf Studien benutzt (CREST (97,9 %), ICSS (72 %), SPACE (27 % – Angabe aus [26]), EVA-3S (78,4 % vor, 97,7 % nach Verpflichtung, insgesamt 91,1%), BACASS (100 %)). In fünf unizentrischen oder frühen Studien (REGENSBURG, CAVATAS, K-SYMP, K-ASYMP, LEICESTER) wurden keine Protektionssysteme benutzt. Keine Angaben dazu erfolgen im Abstract von Alberts et al., 2001 (WALLSTENT). Zu den verwendeten Protektionssystemen siehe Tabelle in Kapitel 6, Seite 91 (Zulassung bzw. Einsatz von Protektionssystemen innerhalb der Studien). Die Autoren von SPACE werteten die Ergebnisse von Patienten mit Protektionssystemen versus Patienten ohne Protektionssysteme hinsichtlich der Endpunktereignisse aus. Diese Analyse muss als ungeplante Subgruppenanalyse angesehen werden, da die Protektionssysteme nach Gutdünken eingesetzt werden konnten und keine randomisierte Zuteilung erfolgte.

Eine Assoziation des Einsatzes von Protektionssystemen zu den Outcome-Ergebnissen lässt sich nicht erkennen.

4.3.6.2 Standardisierung der CEA-Technik

Für sieben der Studien ist angegeben, dass die Operationstechnik der CEA den jeweiligen Chirurgen überlassen wurde, insbesondere die Anlage eines temporären Shunts oder das Anbringen eines Patches (CREST, ICSS, SPACE, CAVATAS, EVA-3S, BACASS, SAPPHIRE). Steinbauer et al., 2008 (REGENSBURG) geben grundsätzlich das Durchführen einer Eversionsendarteriektomie⁵ an. Brooks et al., 2001 und 2004 (K-ASYMP, K-SYMP) geben an, dass „standard operative techniques“ angewendet wurden. Naylor et al., 1998 (LEICESTER) beschreiben die verwendete standardisierte OP-Technik detailliert. Keine Angaben dazu erfolgen im Abstract von Alberts et al., 2001 (WALLSTENT).

Anlage eines Shunts

Die Anlage temporärer Shunts wird in sieben Studien beschrieben (CREST (56,7 %), ICSS (Anteil n. a.), SPACE (Anteil n. a.), CAVATAS (64 %), EVA-3S (19,5 %), BACASS (Anteil n. a.), LEICESTER („routinely“)).

In fünf Studien finden sich keine Angabe zu Shunts (SAPPHIRE, REGENSBURG, K-ASYMP, K-SYMP, WALLSTENT).

Anbringen eines Patches

Das Anbringen von Patches ist in fünf Studien ausgewiesen (CREST (62,4 %), CAVATAS (63 %), EVA-3S (50,2 %), BACASS („routinely in local anesthesia“), LEICESTER („routinely“)).

Eine Assoziation der beschriebenen OP-Standardisierung oder OP-Techniken zu den Ergebnissen ist nicht erkennbar.

4.3.6.3 Änderungen der technischen Vorschriften während der Studie

Eine Änderung der technischen Vorschriften in den Studien wurde in den zur Verfügung stehenden Publikationen für zwei Studien identifiziert:

Bei EVA-3S wurde im Verlauf das Verwenden eines Embolie-Protektionssystems Vorschrift (s. o.). Bei CAVATAS wurden erst während des Studienverlaufs Stents eingesetzt.

4.3.7 Periinterventionelle antithrombotische Therapie

4.3.7.1 Heparinisierung

Für acht Studien wurden Angaben zur periinterventionellen Heparinisierung bei CAS identifiziert. Angaben zur Heparinisierung bei CEA finden sich in vier Studien (CREST (CAS 86,4 %, OP keine %-Angabe), ICSS („mandatory“), CAVATAS (nur angegeben zu CAS, nicht CEA), EVA-3S (vor OP 69,1 %, während OP 99,2 %, während CAS 97,6 %), SAPPHIRE (keine %-Angabe, PTT 250-300s), K-SYMP und

⁵ Eversionsendarteriektomie = nach Durchtrennung der A. Carotis interna an der Bifurkation wird der stenosierende Gefäßabschnitt nach Umstülpfen ausgeschält, ebenso im Bereich der Bifurkation.

K-ASYMP (beide zu CAS ohne %-Angabe, k. A. zu CEA), LEICESTER (5000 IE Heparin CAS + CEA).

Keine Angaben zur periinterventionellen Heparinisierung finden sich in vier Studien (SPACE, BACASS, REGENSBURG, WALLSTENT).

Aus den Angaben kann keine Assoziation zur Häufigkeit von Endpunktereignissen mit der Heparinisierung abgeleitet werden.

4.3.7.1 Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern

Gabe von Aspirin

In allen Studien wurde bei CAS periinterventionell Aspirin gegeben. Zur Aspiringabe bei CEA finden sich Angaben in zehn Studien. Die SPACE-Studie und das WALLSTENT-Abstract enthalten keine Angaben zum Vorgehen bei CEA.

Bei CREST wurde die höchste Dosis Aspirin gegeben: 48h vor CAS 2 x 325 mg/Tag sowie 4 Stunden vorher zusätzlich 650 mg. 48 Stunden vor CEA wurde 1x325 mg gegeben. Postinterventionell wurde die ASS-Therapie bei CAS (1-2 x 325 mg/Tag) mind. 30 Tage beibehalten bzw. auch danach eine Fortsetzung empfohlen. Auch bei CEA wurde die weitere Einnahme von ASS (325 mg/Tag über ein Jahr oder niedrigere Dosis, dann duale Therapie) empfohlen.

In zwei Studien (SPACE, EVA-3S) wurde die Gabe von ASS (100 mg/Tag in SPACE, 100-300 mg/Tag in EVA-3S) drei Tage vor dem Eingriff begonnen und bis zu einem Monat danach fortgesetzt.

In der ICSS-Studie (Dosis nicht angegeben) und bei Steinbauer et al., 2001 (REGENSBURG) (100 mg/Tag) wird die Gabe von Aspirin ab Eingriff und bis 30 Tage danach angegeben. CAVATAS (ASS 150 mg mind. 24 Stunden vor Eingriff) und SAPPHIRE (ASS 81 mg oder 215 mg 72 Stunden vor OP) spezifizieren den Beginn der Aspirintherapie, aber nicht die Dauer. Drei Studien (K-SYMP, K-ASYMP, WALLSTENT) geben die Dosierung mit 325 mg/Tag an. WALLSTENT nennt eine Dauer von vier Wochen. LEICESTER geben an, dass ASS vor den Eingriffen nicht gestoppt wurden. BACASS geben ASS ohne Dosis und Dauer an.

Kombinationstherapie mit Clopidogrel/Ticlopidin

Die Kombinationstherapie Aspirin plus Clopidogrel bei CAS wurde in neun der zwölf Studien angewandt (CREST, ICSS, SPACE, EVA-3S, SAPPHIRE, BACASS, REGENSBURG, K-SYMP, K-ASYMP). In der CREST-Studie wurde Clopidogrel präinterventionell in der höchsten Dosis (2 x 75 mg/Tag) ab 48 Stunden vor CAS gegeben. 4h vor dem Eingriff wurde zusätzlich eine Loadingdosis von 450 mg Clopidogrel oder Ticlopidin gegeben. Eine Loadingdosis ist sonst in keiner Studie angegeben. Nach der Intervention wurde Clopidogrel 75 mg oder Ticlopidin 2 x 250 mg/Tag gegeben. Die Rate an präinterventioneller Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern 48 Stunden vor CAS wird mit 97,7 % angegeben, danach mit 99 %, für die duale Therapie 87,9 %.

Eine Clopidogreldosis von 75 mg/Tag bei CAS wurde in sechs Studien gegeben (SPACE, EVA-3S, SAPPHIRE, REGENSBURG, K-SYMP, K-ASYMP). Der

präinterventionelle Beginn ist bei SPACE und EVA-3S mit drei Tagen angegeben, bei SAPPHIRE mit 24h. Die Dauer der Gabe wurde mit einem Monat (SPACE, EVA-3S, REGENSBURG) oder 2-4 Wochen (SAPPHIRE) spezifiziert. Brooks et al., 2001 und 2004 (K-SYMP, K-ASYMP) gaben keine Zeitdauer an. In der ICSS-Studie wird eine Einnahme von Clopidogrel über einen Monat angegeben, aber weder Dosis noch Loadingdosis ausgewiesen.

WALLSTENT verwendeten Ticlopidin 2 x 250 mg/Tag.

CAVATAS und LEICESTER setzten noch keine duale thrombozytenaggregationshemmende Therapie ein, sondern nur Aspirin.

Für CEA wird bei CREST im Follow-up 75 mg Clopidogrel oder 2 x 250 mg/Tag Ticlopidin bzw. eine duale Therapie mit ASS angegeben.

Angegebene Rate der erfolgten Medikation mit Thrombozytenaggregationshemmern periinterventionell und im Follow-up

Bei CREST wird 48 Stunden vor CAS die Rate der erfolgten Medikation mit 97,7 % angegeben, nach Intervention mit 99,8 %, eine duale Therapie mit 87,9 %. Für CEA wird die präinterventionelle Rate mit 92,1 %, die postinterventionelle mit 91,1 % angegeben. Die ICSS-Publikation enthält keine Angaben zur Rate der erfolgten Medikation.

SPACE gibt lediglich für das Follow-up nach 24 Monaten an, dass 69 % der Patienten mit CAS ASS einnehmen, 16 % Clopidogrel und 9 % eine duale Therapie. Für CEA werden 79 %, 11 % und 4 % angegeben. Periinterventionelle Angaben fehlen.

Bei EVA 3S wird angegeben, dass die präinterventionelle Thrombozytenaggregationshemmung bei CEA zu 87,6 % durchgeführt wurde und die postinterventionelle zu 93,7 %. Für CAS werden Raten von 82,9% duale Therapie präinterventionell angegeben (17,1% nicht duale Therapie) und präinterventionell 85,4% duale Therapie (14,6% nicht duale Therapie). Die 30-Tages Endpunktrate war 9% für Patienten mit dualer Therapie (19/211) und 11,1% für Patienten mit Monotherapie (4/36). Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant. Nach einem Jahr wird eine Rate von 97 % aggregationshemmender Therapie CAS und CEA genannt und nach vier Jahren 99 % und 95 %.

Für die anderen Studien wurden keine Angaben identifiziert.

Eine sichere Quantifizierung eines möglichen Einflusses der periinterventionellen antithrombotischen Therapie bzw. der Therapie im Follow-up kann nicht erfolgen.

5. Diskussion

5.1 Diskussion der methodischen Fragestellungen

Studiendesign/Studienabbruch

Zur Frage des therapeutischen Nutzens bzw. des möglichen Schadens der CAS im Vergleich mit der CEA wurden zwölf randomisierte kontrollierte Studien analysiert. Fünf davon (REGENSBURG, CAVATAS, BACASS, K-Symp, K-ASYMP) weisen keine Fallzahlberechnung auf. Die Ergebnisse dieser Studien können aufgrund des Studiendesigns, das nicht auf einen statistisch validen Nachweis einer Noninferiorität oder Äquivalenz bzw. eines Unterschieds ausgelegt ist, von vorn herein nur in gepoolten Auswertungen zu validen Aussagen beitragen. Von den Studien mit prospektiver Fallzahlberechnung (CREST, ICSS, SPACE, EVA-3S, SAPPHIRE, WALLSTENT, LEICESTER) weist keine eine ausreichende Power aus, um einen sicheren Vergleich zwischen CAS und CEA zu führen. Für CREST wurde im Ergebnis kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen CEA und CAS an einem Kollektiv symptomatischer und asymptomatischer Patienten ermittelt. Die angegebene Hazard Ratio von 1,11 bei einem absoluten Unterschied von 0,4% weist jedoch ein so breites Konfidenzintervall (von 0,81-1,51) auf, dass nicht von einem sicheren Nachweis einer Gleichwertigkeit der Verfahren CAS und CEA ausgegangen werden kann. Vor allem aber weisen die beiden eingeschlossenen Gruppen unterschiedliche Ereignisraten auf und sollten getrennt betrachtet werden. Eine ausreichende Power pro Gruppe ist jeweils nicht gegeben.

Die Studien sind – wenn angegeben – als Noninferioritätsstudien oder Äquivalenzstudien konzipiert. Von den zwölf Studien wurden sieben (SPACE, EVA-3S, BACASS, SAPPHIRE, REGENSBURG, WALLSTENT, LEICESTER) vorzeitig abgebrochen. Der Gründe dafür waren neben einer weit höheren als erwarteten Komplikationsrate in den CAS-Armen (LEICESTER, WALLSTENT, EVA-3S) auch andere als die erwarteten Ereignisraten in den CEA-Armen. Diese war niedriger bei EVA-3S und höher bei SPACE. Aufgrund der unterschiedlichen Ereignisraten zeigte sich jeweils eine erhöhte erforderliche Fallzahl. Im Ergebnis weist die relativ kleine SAPPHIRE-Studie (n=334) eine Besonderheit auf. An einem speziellen Kollektiv von Hochrisikopatienten wurde nicht nur die Noninferiorität von CAS zum Auswertezeitpunkt gezeigt, sondern eine statistisch signifikante Superiorität für einen kombinierten Endpunkt aus periinterventionellem Schlaganfall, Herzinfarkt oder Tod und gleichzeitigem Schlaganfall nach einem Jahr. Methodische Schwächen der Studie liegen u.a. im gemeinsamen Einschluss symptomatischer und asymptomatischer Patienten und in der fehlenden transparenten Fallzahlberechnung. So kann nicht ausgeschlossen werden, dass der beobachtete Effekt zu einem späteren Zeitpunkt mit mehr eingeschlossenen Patienten nicht mehr statistisch signifikant ausgefallen wäre. Die Studie weist darüber hinaus sehr hohe Ereignisraten auf.

Erforderliche Angaben zur Patientenselektion und zum Patientenfluss in den Studien

Insgesamt weisen nur vier der Studien (SAPPHIRE, REGENSBURG, BACASS, LEICESTER) Angaben zum Anteil randomisierter Patienten im Verhältnis zu allen in Frage kommenden Patienten im Zeitraum auf. Dabei zeigt sich jeweils ein erheblicher Anteil nicht eingeschlossener Patienten. Es besteht insofern eine große Unsicherheit hinsichtlich der Repräsentativität der Studienkollektive im Verhältnis zu allen Patienten mit Karotisstenose.

Ein weiterer Aspekt des Patientenflusses ist die Tatsache, dass nicht alle Patienten die ihnen zugeteilte Therapie akzeptieren und durchführen lassen. Der Einfluss von sogenannten „Cross-over-Daten“ bei Intention-to-Treat-Analysen kann ein valides Ergebnis bei Noninferioritätsstudien oder Äquivalenzstudien schwächen. Eine Bestätigung des Ergebnisses der Intention-to-Treat-Analyse kann anhand vorliegender „per protocol“ Auswertungen erfolgen, wenn diese gleichlautend sind. Eine Übereinstimmung der Ergebnisse ergab sich bei ICSS und bei SPACE in der Jahresauswertung. Bei SAPPHIRE zeigte sich ebenfalls ein ähnlicher, wenn auch etwas abgeschwächter Effekt für die Intention-to-Treat-Analyse im Vergleich zur per-protocol-Auswertung. Für CREST und Eva-3S fehlen per-protocol-Auswertungen, obwohl in beiden Studien ein nicht unerheblicher Anteil an Cross-over besteht oder keine erfolgte Intervention erfolgte - insbesondere bei Patienten im CAS-Arm.

Hinsichtlich der übrigen Angaben zum Patientenfluss sind v.a. fehlende Follow up Daten zu beachten.

Ein- und Ausschlusskriterien/Risikopatienten

Die Ein- und Ausschlusskriterien in den Studien differieren sowohl im Hinblick auf den Grad der Stenose, als auch auf die Zeiträume des Auftretens der Symptome.

Bezüglich des Einschusses asymptomatischer Patienten bei CREST (ca. 50%) und bei SAPPHIRE (ca. 70 %) werden dort jeweils im Vergleich zu den symptomatischen Patienten deutlich unterschiedliche relative und absolute Ereignisraten erzielt. Symptomatische und asymptomatische Patienten sollten deshalb getrennt betrachtet werden. Im Hinblick auf ein Gesamtergebnisse kamen Meier et al., 2010 [26] jedoch in ihrer Metaanalyse bei Berücksichtigung von zwei Studien (SAPPHIRE und K-ASYMP) mit vorwiegend oder ausschließlich asymptomatischen Patienten zu den gleichen relativen Ergebnissen wie bei deren Ausschluss. Die CREST-Studie wurde dort nicht berücksichtigt.

Nur bei sechs Studien sind anatomisch-morphologische Kriterien für den betreffenden Gefäßabschnitt explizit angegeben. Dabei werden jeweils auch allgemein gehaltene Aussagen zur „technischen Durchführbarkeit“ genannt, so dass die Gründe für den individuellen Patientenausschluss den jeweiligen behandelnden Ärzten je nach Einschätzung der technischen Durchführbarkeit überlassen blieben. Keine anatomischen Einschlusskriterien für den betreffenden Gefäßabschnitt wurden bei den Studien mit schlechtem Ergebnis für die CAS EVA-3S und LEICESTER angewendet, aber auch bei den beiden unizentrischen Studien aus Kentucky K-SYMP und K-ASYMP, bei denen eine Gleichwertigkeit der CAS in Bezug auf die CEA gefunden wurde.

In Bezug auf kardiale Risiken sind die Kriterien unterschiedlich spezifiziert. Während CREST sehr detaillierte Kriterien aufführen, nennen andere Studien nur ein oder

zwei Kriterien. Die wenigen Unterschiede in der Verteilung von Risikofaktoren bei den Studien mit Powerberechnung, - zum Beispiel in der Rate der Dyslipidämien bei CREST (3 % Differenz) oder in der Rate an Patienten mit koronarer Herzerkrankung bei SAPHIRE (ca. 10 % Differenz) lassen keine Rückschlüsse auf Endpunktereignisse zu. Für SPACE und EVA-3S sind weniger koronare Vorerkrankungen angegeben als für CREST und ICSS. Insgesamt spezifiziert CREST die Ein- und Ausschlusskriterien am detailliertesten. In der Beurteilung der Ergebnisse der Studien ist immer mitzubedenken, für welche Studienpopulation sie gelten.

Endpunkte und Evaluation

Alle primären Endpunkte sind kombinierte Endpunkte, die zum Teil unterschiedlich definiert sind. Im Rahmen von Metaanalysen können einzelne Endpunkte validiert werden. Zwischen den Studien sind die Ergebnisse nicht direkt vergleichbar. Vier der Studien schließen in ihrem Endpunkt Herzinfarkt mit ein (CREST, ICSS, BACASS, SAPHIRE).

Die Ergebnisse von CREST mit kombiniertem primären Endpunkt bestehend aus: jeglicher Schlaganfall, Herzinfarkt oder Tod periinterventionell plus gleichzeitiger Schlaganfälle bis zu vier Jahren, sind beispielsweise nicht mit den Ergebnissen von SPACE vergleichbar, da bei dieser Studie nur seitengleiche Schlaganfälle gewertet wurden und der Endpunkt Herzinfarkt nicht eingeschlossen war. Die Erhebung des Endpunkts Herzinfarkt wird bei CREST detailliert erläutert inklusive prä- und postinterventionelle Laborkontrollen und EKG-Vergleiche. Die ICSS und EVA-3S-Studie, die ebenfalls Herzinfarkte als Endpunkt nennen (primär oder sekundär) geben nicht an, wie systematisch dieser Endpunkt erhoben wurde. Die Sinnhaftigkeit und Bedeutung der kombinierten Endpunkte und die Intensität deren Erhebung muss von klinischen Experten diskutiert werden. Bei einer Befragung einzelner Experten zur Wichtung der Endpunkte zeigte sich ein Dissens in der Einschätzung des Endpunkts Herzinfarkt aber auch hinsichtlich der Bedeutung von Tod nach 2-4 Jahren. Das Erfassen makrovaskulärer schwerer Komplikationen bei einer Intervention zur Prävention einer makrovaskulären Komplikation erscheint grundsätzlich nachvollziehbar.

Hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Rate an Endpunktereignissen ist neben den unterschiedlich stark spezifizierten Einschlusskriterien für die Patienten auch die unterschiedliche Zählweise der Endpunkte zu beachten. So wurden bei CREST alle aufgetretenen Ereignisse erfasst und beispielsweise tödlicher Schlaganfall sowohl als Tod als auch als Schlaganfall gewertet. In der SPACE-Studie wurde dagegen nur jeweils das erste aufgetretene Ereignis gewertet.

Bezüglich der Evaluation der Ergebnisse liegt der periinterventionelle Endpunkt 30 Tage nach Behandlung für neun der zwölf Studien zur Auswertung vor. Eine unabhängige Evaluation ist in etwa der Hälfte der Studien angegeben.

Die in nur 2 Studien unternommenen Auswertungen zur Lebensqualität sind nicht als belastbar zu bezeichnen.

In Bezug auf eine Altersabhängigkeit der Behandlungsergebnisse weisen die post hoc Analysen der großen Studien jeweils ein höheres Risiko für CAS bei höherem Alter aus. Eine Altersgrenze ist aufgrund der sehr breiten Konfidenzintervalle nicht abzuleiten. Für CEA liegen keine konsistenten Ergebnisse vor. Für die Altersabhängigkeit der CAS kann vermutet werden, dass sie einen Surrogatparameter darstellt, dessen Ergebnis darauf hinweist, dass bei älteren Menschen vermehrt Gefäßaberrationen oder schwere disseminierte Atherosklerose vorliegt und deshalb die Komplikationsrate höher ist.

Monitoring

Lediglich für zwei Studien (CREST, SAPPHERE) wird ein komplettes Monitoring der Daten angegeben. Auffälligkeiten mit Konsequenzen bei der Überwachung der Daten werden für CREST (Ausschluss offensichtlich gefälschter Daten) und für ICSS (Ausschluss von zwei Zentren mit schlechten Ergebnissen für CAS, Daten wurden jedoch mit ausgewertet) berichtet. Bei der Bewertung des nicht komplett erfolgten Monitorings ist zu bedenken, dass negative Einflüsse für das jeweilige Ergebnis (v. a. komplikationsreich arbeitende behandelnde Ärzte) in beiden Gruppen übersehen werden konnten.

5.2 Diskussion der inhaltlichen Fragestellungen

In der vorliegenden Arbeit wurden die Studien nach unterschiedlichen inhaltlichen Aspekten untersucht. Hinsichtlich des Erfahrungsstands der behandelnden Ärzte bei CAS zeigten sich große Unterschiede in der Zahl der bereits durchgeführten Operationen. Hierzu zeigt sich in den Studien allerdings kein eindeutiger Zusammenhang mit der Rate an Endpunktereignissen. Die Studien zeigten auch Unterschiede in den anatomisch-morphologischen Einschlusskriterien, ebenso wie bei der Zulassung eines Proktorings, der Standardisierung der Therapien sowohl hinsichtlich der CEA- als auch hinsichtlich der CAS-Technik (Stent und Protektionssysteme). Eine eindeutige Assoziation zur Rate an Endpunktereignissen lässt sich jeweils nicht feststellen. Für die CAVATAS-Studie, bei der nur in ca. 30 % der Fälle Stents eingesetzt wurden, gelten die Ergebnisse überwiegend für eine Technik der Ballondilatation ohne Stenting. Die Anwendung unterschiedlicher Regime betrifft auch die periinterventionelle Heparinisierung und Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern, für die sich Hinweise auf einen Zusammenhang bei EVA-3S (höhere Komplikationsrate bei fehlender dualer Therapie), aber kein sicherer Beleg zeigen (nicht statistisch signifikant, zu kleine Fallzahl). Die Unterschiede in der Anwendung der Techniken tragen zur Unsicherheit bei der Interpretation der Ergebnisse bei. Eine Standardisierung der Therapien ist eine Voraussetzung für die bessere Vergleichbarkeit von Therapien. Die Standards sollten von dort übernommen werden, wo jeweils die besten Ergebnisse erzielt wurden.

5.3 Fazit

Bisher liegt kein sicherer Vergleich von CAS mit CEA unter randomisierten kontrollierten Bedingungen vor, der die Gleichwertigkeit von CAS mit CEA beweist. Das Ergebnis der CREST-Studie stimmt bei Betrachtung der entsprechenden Ereignisse mit dem Ergebnis der Metaanalyse von Meier et al, 2010 überein. Der Unterschied liegt in der Definition des primären Endpunktes. Dieser muss hinsichtlich seiner klinischen Wertigkeit diskutiert werden. Im Hinblick auf Einflussfaktoren für ein besseres oder schlechteres Ergebnis der CAS-Intervention können aus den Studiendaten keine sicheren Aussagen hinsichtlich der geprüften Kriterien getroffen werden. Dies bedeutet nicht, dass diese für die erzielten Ergebnisse nicht relevant sind. Sowohl für CEA als auch für CAS sind Bedingungen größtmöglicher periinterventioneller Sicherheit zu gewährleisten.

6. Tabellen

Die folgenden Tabellen weichen von klassischen Evidenztabelle ab. In den einzelnen Tabellen werden von den Experten relevante Kriterien für die einzelnen Studien dargestellt. Zusammenfassende Evidenztabelle finden sich unter 6.8.

6.1 Methodische Konzeption und Durchführung der Studien

6.1.1 Studiendesign

Studie	Studiendesign	Angaben zu statistischer Berechnung	Studienabbruch//Auswirkungen auf die Power/gründe für Abbruch
CREST [9; 18]	Äquivalenzstudie, Gleichwertigkeit des Stent im Vergleich zur OP	Powerberechnung: Analyses were aimed at testing for superiority. The null hypothesis was that the two study treatments are equivalent; the alternative hypothesis was that the treatments differ. 2.500 erforderlich für 90% Power um eine HR für primären Endpunkt von 0,45 oder 1,49 für Stenting im Vergleich zu OP absolute Diff. a. 1,2%	Nein – Power erreicht Rekrutierung von 2.522 Pat. 12/00-7/08 in 117 Zentren USA und Kanada, 20 Pat. aus einem Zentrum wegen Datenfälschung ausgeschlossen
ICSS [11; 19; 20]	Am ehesten Äquivalenzstudie, keine Hypothese angegeben	Powerberechnung: n=1.500 erforderlich für Nachweis eines Unterschieds mit einem 95 % KI von 3% für primären Endpunkt Disabling Stroke or Death oder sekundäre Endpunkt, prozeduraler Schlaganfall, Tod oder Herzinfarkt innerhalb von 30 Tagen nach Intervention mit 95 % KI von 3,3% (wurde nur per Protokoll ausgewertet) ITT war 120 Tage nach Randomisierung bei Annahme keines großen Unterschiedes Ereignisrate ca. 10% (basierend auf CAVATAS)	Nein – Power nicht erreicht [95%KI ist weiter als als angenommen]
SPACE [10; 14; 28; 29; 32]	Noninferioritätsstudie	Powerberechnung: Non – Inferioritätsgrenze von 2,5% für primären Endpunkt (gleichzeitiger	Ja Studienabbruch nach Rekrutierung von 1.214

Studie	Studiendesign	Angaben zu statistischer Berechnung	Studienabbruch//Auswirkungen auf die Power/gründe für Abbruch
		Schlaganfall – ischämisch oder hämorrhagisch oder Tod jeglicher Ursache 30 Tage nach Behandlung), Fallzahlkalkulation von 1900	Pat. 2001-2006 Update der Powerberechnung ergab eine benötigte Patientenzahl von 2.500, das schien nicht realistisch – auch wegen Finanzierung, Studie ist deshalb unterpowert
CAVATAS [1; 4]	explorative Studie (feasibility)	Keine Powerberechnung; “The study was planned as an exploratory trial. No formal sample size calculations were done”	Nein – keine Powerberechnung
EVA-3S [24; 25]	Noninferioritätsstudie	Powerberechnung: Non-Inferioritäts-Studie mit insgesamt 872 P mit 80% Power bei Messen der 30-Tages.Inzidenz of stroke or death, given an expected 30-day incidence of stroke or death of 5.6% after endarterectomy and 4% after stenting,20,21 a true absolute difference between groups in the 30-day risk of stroke or death of no more than 2% (noninferiority margin), and a onesided alpha of 0.05. Stopp im September 2005 wegen mangelnder Sicherheit von CAS. Bei der niedrigen Ereignisrate der CEA hätte man 4000 Pat. für Non.inferiorität gebraucht.	Ja –Power nicht erreicht Studienabbruch nach Rekrutierung von 527 Pat. 11/00-9/05 Angegebene Gründe = Sicherheit und Zwecklosigkeit Power der Studie ist nicht gegeben. Die erwartete Anzahl der Ereignisse bei CASwar viel höher als die tatsächliche, die bei CEA geringer man hätte nun 4000 Pat. gebraucht
SAPPHIRE [16; 33]	Noninferioritätsstudie	Powerberechnung triangular sequential-monitoring method, which allows flexibility in sample size (as many as 2400 patients could be enrolled) and in the timing of the interim analyses. An interim analysis according to this method was planned to determine whether enrollment in the trial should be terminated. The condition for termination was based on the upper boundary of the 95% CI for the difference in the monitoring end point between the two groups. If the upper boundary was calculated to be less than 3% (Definition of noninferiority) enrollment was to be terminated.	Ja – Power nicht erreicht, aber im Ergebnis gefordertes Konfidenzintervall kleiner Inferioritätsgrenze erreicht und sogar Nachweis von Superiorität Stopp im Juli 2002 wegen mangelnder Rekrutierung bei n=334 aus 29 Zentren Begründung war die Öffnung von Stentregistern
BACASS [17]	am ehesten Feasibility-Studie	Keine Powerberechnung “Our intention was to base the treatment decision on the best evidence and generate data on safety and effectiveness of CAS and CEA in our institution...” . Furthermore, we wanted to test the feasibility of this approach and provide data that can be used for a systematic meta-analysis.”	Nein – Studie ist nicht adäquat gepowert

Studie	Studiendesign	Angaben zu statistischer Berechnung	Studienabbruch//Auswirkungen auf die Power/gründe für Abbruch
REGENSBURG [31]	keine Hypothese	Keine Hypothese, keine Powerberechnung, am ehestens Nichtunterlegenheitsstudie, zunächst Einschluss von 200 Pat. geplant	Ja – Studie ist nicht adäquat gepowert Studienabbruch nach Rekrutierung von 87Pat. wegen Beginn der SPACE-Studie
K-ASYMP [7]		Keine Powerberechnung In Studie selbst nur: „This prospective randomized trial compares the efficacy and benefits of CAS and CEA in the treatment of asymptomatic carotid stenosis in a community hospital“.	Nein – Studie ist nicht adäquat gepowert
K-SYMP [6]	s. o.	s. o.	s.o.
WALLSTENT [2]	multizentrische Äquivalenzstudie	Studie war für 700 Pat. geplant k. A. zur Powerberechnung	Ja - Studie ist nicht adäquat gepowert Abbruch wegen Sicherheit und „futility“ Studienabbruch nach Rekrutierung von 219 Pat.
LEICESTER [27]	am ehesten Inferioritätsstudie	Keine Hypothese genannt, geht jedoch aus der Studie hervor. Keine %-Angabe von Inferiorität max. n=300 mit 15 geplanten Interimsanalysen A predetermined significance level of $P < .0086$ was to be used at each of the 15 interim analyses to achieve an overall significance level of $P < .05$ at the end of the trial. The DMC were informed that should any interim analyses yield a significance level of $P < .0086$, the stopping rule should apply.”	Studienabbruch nach Rekrutierung von 23 Pat. 6/96-9/96 Studienabbruch wegen Sicherheit nach vordefinierter Stopping rule (Zwischenanalyse nach jew. 20 Pat. Ergebnis wurde ohne erforderliche Power erzielt

6.1.2 Subgruppenanalysen /Auswertung zu Altersabhängigkeit

Studie	Subgruppenanalysen/Geplant?/Welche	Altersabhängigkeit untersucht und valide ableitbar?
CREST [9; 18]	<p>Post-hoc-Analysen (.Lebensqualität für Endpunkte Schlaganfall und Herzinfarkt, Berufsgruppe der CAS-durchführenden Ärzte – geplant.</p> <p>Geplant, aber nicht angegeben: Alter</p> <p>Geplant und angegeben: Geschlecht ,</p> <p>Sympt. vs. asympt. Pat.</p>	<p>Secondary aims included estimating the modification of the treatment effect by symptomatic status, sex, and age, which were assessed through inclusion of the interaction terms in the proportional-hazards models (as a single indicator variable for sex and symptomatic status and a linear term for age). The analyses of age were planned before data analysis began but were not described in the study protocol.</p> <p>An interaction between age and treatment efficacy was detected ($P = 0.02$) (Fig. 2B and 2C), with a crossover at an age of approximately 70 years; carotid-artery stenting tended to show greater efficacy at younger ages, and carotid endarterectomy at older ages.” Cave: Konfidenzintervalle sehr weit</p>
ICSS [11; 19; 20]	<p>Several predefined exploratory subgroup analyses were undertaken to investigate whether the relative treatment effect for the 120-day ITT short-term composite outcome of stroke, death, or procedural myocardial infarction differed across various patient groups. Interaction tests were done with Cox proportional hazard models.</p> <p>Weitere Subgruppenanalyse: Vergleich der Restenose-Raten</p> <p>Aus dem Protokoll: “We estimate a prevalence of 10 to 20% in-stent restenosis (>50%) after one year based on the literature (in which estimates substantially differ, due to different definitions of restenosis and different Follow-up periods). To obtain estimates of sensitivity of approximately 90% with a confidence interval of maximum 10%, and a prevalence of restenosis after one year of 20%, we would require a minimum of 172 patients. The proposed number of 150 patients, however, is estimated based on the minimum number of patients we will be able to include in practice.”</p>	
SPACE [10; 14; 28; 29; 32]	<p>Ja, auch geplant- “Several subgroup analyses were predefined in the protocol. Table 4 and figure 3 show the results for the primary endpoint for patients younger and older than 75 years and for women and men. The absolute-risk difference between groups was greater for women than it was</p>	<p>Publikation 2006: Stratifizierung mit cut-off 75J. : The absolute difference between the rates of primary-endpoint events in the two treatment groups for patients younger than 75 years was small, but even for this small difference, the upper limit of the 90% CI (3 · 07%) for the actual difference exceeds the non-inferiority</p>

Studie	Subgruppenanalysen/Geplant?/Welche	Altersabhängigkeit untersucht und valide ableitbar?
	<p>for men (table 4). In the carotid-artery stenting group, 151 (27%) patients were treated with an embolic protection device. Primary endpoint events occurred in 11 of 151 (7%) of the patients treated with and in 28 of 416 (7%) of those treated without such a device (OR 1 · 09, CI 0 · 53–2 · 25) [10]</p> <p>In Publikation 2008: Alter bei cut-off 68 stat- sign. Unterschiedlich, andere Parameter (Geschlecht, Grad der behandelten Stenose, Grad der kontralateralen Stenose (jew, cut off 70%) , Seite der behandelten Stenose, Art des auslösenden symptomatischen Ereignisses n.s.</p>	<p>margin of 2 · 5%.”</p> <p>Publikation 2008:</p> <p>zu Altersabhängigkeit in Bezug auf Risiko Schlaganfall oder Tod: “Risk of ipsilateral stroke or death increased with age in the CAS group (p=0·001) but not in the CEA group (p=0·534). Classification and regression tree analysis showed that the age with greatest separation between high-risk and low-risk populations who had CAS was 68 years: the rate of primary outcome events was 2·7% (8/293) in patients who were 68 years old or younger and 10·8% (34/314) in older patients. Other variables did not differ between the CEA and CAS groups”.</p>
CAVATAS [1; 4]	<p>Nein</p> <p>Post hoc subgroup analysis was done to examine the rate of stroke associated with stenting. 1/55 = 2% alle bis Tag 11</p> <p>Ultrasound Follow-up (ca. 1 year) was done in 173 and 174 patients in the endovascular and surgery groups. CAS: 25 [14%] vs CEA seven [4%], respectively, p<0·001).</p> <p>US: severe stenosis or occlusion was noted at 1 year in 32 (18%) endovascular patients, compared with nine (5%) surgical patients (p<0·001)</p>	<p>k. A.</p> <p>keine Auswertung in der Studie beschrieben</p>
EVA-3S [24; 25]	<p>Nein</p> <p>The following exploratory subgroup analyses were done: men versus women; 70 years or older versus younger than 70 years; hypertension versus normotensive; diabetes versus no diabetes; smoking versus no smoking; prior stroke versus no prior stroke; qualifying event defined as stroke versus cerebral TIA versus ocular event; time from qualifying event to treatment of less than 2 weeks versus 2 weeks or more; ipsilateral carotid stenosis of 90% or more versus less than 90%; and contralateral carotid stenosis of 70% or more (or contralateral carotid occlusion) versus less than 70%. These subgroups were not prespecified [Mas et al., 2008]</p>	<p>in Subgruppenanalyse (2008) Risiko für Schlaganfall höher für >70, aber KI überschneiden sich.</p>

Studie	Subgruppenanalysen/Geplant?/Welche	Altersabhängigkeit untersucht und valide ableitbar?
SAPPHIRE [16; 33]	Auswertung symptomatisch vs asymptomatischer Patienten in Bezug auf Endpunkte , kein fester Anteil symptomatischer Pat. geplant	Keine Altersabhängigkeit untersucht.
BACASS [17]	nein	zu klein
REGENSBURG [31]	nein, Auswertungen nach über 5 J nur mit 70% der Pat.	zu klein
K-ASYMP [7]	nein	k. A.
K-SYMP [6]	nein	k. A.
WALLSTENT [2]	k.A.	k. A. Studie liegt nur als Abstract vor
LEICESTER [27]	nein	k. A. (nur 17 Pat. beh.)

Studie	Patientenselektion: Anwendung der dazu beschriebenen CONSORT-Kriterien
	Vorhandene/fehlende Angaben
CREST [9; 18]	Einschluss = „Enrollment“: Es fehlen Angaben darüber, wie viele Patienten im Zeitraum in Frage gekommen wären und wie viele davon aus welchen Gründen nicht randomisiert wurden. „Patients were assessed for eligibility before randomization, but the number of patients assessed is not available, because screening logs were not maintained.“

Patientenselektion: Anwendung der dazu beschriebenen CONSORT-Kriterien	
Studie	Vorhandene/fehlende Angaben
	<p>Alle übrigen Angaben sind vorhanden (Figure 1, [9]).</p> <p>CAS: 90% erhielten Intervention/5,7% erhielten CEA; 4,3% keine Intervention/5,4% Lost of Follow-up</p> <p>CEA: 95% erhielten Intervention, 1% erhielt CAS, 4% erhielten keine Intervention/8,87% Lost of Follow-up</p>
ICSS [11; 19; 20]	<p>Einschluss ("Enrollment"): Es fehlen Angaben darüber, wie viele Patienten im Zeitraum in Frage gekommen wären und wie viele davon aus welchen Gründen nicht randomisiert wurden.</p> <p>"Data for the number of patients screened for eligibility were not recorded".</p> <p>Alle übrigen Angaben sind vorhanden (Figure 1, Brown et al., 2010 RefID 18].</p> <p>CAS: 96,8% erhielten zugeteilte Intervention, 1% erhielt CEA, 1,9% erhielt keine Intervention.</p> <p>CEA: 95,6% erhielten zugeteilte Intervention, 1,7% erhielt CAS, 2,4% erhielt keine Intervention.</p>
SPACE [10; 14; 28; 29; 32]	<p>Einschluss ("Enrollment"): Es fehlen Angaben darüber, wie viele Patienten im Zeitraum in Frage gekommen wären und wie viele davon aus welchen Gründen nicht randomisiert wurden.</p> <p>Alle übrigen Angaben sind vorhanden (Figure 1, [10]).</p> <p>CAS: 99% erhielten Intervention.</p> <p>CEA: 98% erhielten zugeteilte Intervention.</p>
CAVATAS [1; 4]	<p>Einschluss ("Enrollment"): Es fehlen Angaben darüber, wie viele Patienten im Zeitraum in Frage gekommen wären und wie viele davon aus welchen Gründen nicht randomisiert wurden.</p> <p>Alle übrigen Angaben sind vorhanden (Figure 1, [1]).</p> <p>CAS: 95,6% erhielten zugeteilte Intervention.</p> <p>CEA: 97% erhielten zugeteilte Intervention.</p>
EVA-3S [24; 25]	<p>Einschluss ("Enrollment"): Es fehlen Angaben darüber, wie viele Patienten im Zeitraum in Frage gekommen wären und wie viele davon aus welchen Gründen nicht randomisiert wurden.</p> <p>Alle übrigen Angaben sind vorhanden (Figure 1, [24]).</p>

Patientenselektion: Anwendung der dazu beschriebenen CONSORT-Kriterien	
Studie	Vorhandene/fehlende Angaben
	<p>CAS: 93% erhielten zugeteilte Intervention.</p> <p>CEA: 98% erhielten zugeteilte Intervention.</p> <p>Kein Lost of Follow-up angegeben.</p>
SAPPHIRE [16; 33]	<p>Kein Flow-Diagramm, aber alle erforderlichen Angaben S.1496 [33].</p> <p>Von 747 in Frage kommende Patienten im Zeitraum wurden 334 randomisiert. Von den übrigen 413 wurden 406 nicht randomisiert, da sie als nicht geeignet für eine CEA gewertet wurden. Diese Patienten wurden einem Stent-Register zugeordnet. Ergebnisse dieser Patientengruppe sind nicht ausgewiesen. 7 Patienten wurden als nicht geeignet für eine CAS eingeordnet, diese wurden einem CEA-Register zugeordnet.</p> <p>Kein cross over angegeben. CAS: 95,2% (159/167) mit CAS beh.; CEA 90,4% (151/167) mit CEA behandelt.</p>
BACASS [17]	<p>Alle erforderlichen Angaben in Figure 1. Von 82 in Frage kommenden Patienten im Zeitraum lehnten 45 die Randomisierung ab. Für 35 weitere Patienten sind „weitere Ausschlussgründe“ angegeben, die nicht spezifiziert wurden.</p> <p>Angabe, dass keine cross over stattfand.</p>
REGENSBURG [31]	keine Angabe, wie vielen Pat. die Randomisierung vorgeschlagen wurden, bzw. warum sie ablehnten , keine Angabe von cross over
K-ASYMP [7]	keine Angabe des Rekrutierungszeitraums und wer ausgeschlossen wurde ;keine Hypothese, Randomisierungsmethode n.a., Data collection n.a., Intervention nicht gut beschrieben, Verblindung nicht beschrieben, kein Flow Diagramm (keine Angabe zu cross over), keine Studiennummer, Protokoll nicht einsehbar angegeben.
K-SYMP [6]	Keine Angabe des Rekrutierungszeitraums und wer ausgeschlossen wurde und s. K-ASYMP.
WALLSTENT [2]	Studie liegt nur im Abstract vor, Kriterien können nicht alle beurteilt werden.
LEICESTER [27]	<p>Alle eingeschlossenen und nicht eingeschlossenen im Zeitraum beschrieben.</p> <p>23 randomisiert, 3 nachträglich ausgeschlossen (1 mit Okklusion, 2 lehnten zugeteilte Behandlung CEA/CAS ab). 4 CEA ohne Kompl. Im Zeitraum außerhalb der Studie.</p>

6.2 Ein- und Ausschlusskriterien, Umgang mit/Verteilung von Risikopatienten

a) Baseline characteristics	Ein- und Ausschlusskriterien; ggf. Angaben morphologischer Daten/ kardiales Risiko „Risikopatienten“	Gibt es eine Präferenz zugunsten eines Studienarmes (CEA/CAS)?	Kommentar
CREST [9; 18]	<p>Einschluss Patients were considered to be symptomatic if they had had a transient ischemic attack, amaurosis fugax, or minor nondisabling stroke involving the study carotid artery within 180 days before randomization. Eligibility criteria were stenosis of 50% or more on angiography, 70% or more on ultrasonography, or 70% or more on computed tomographic angiography or magnetic resonance angiography if the stenosis on ultrasonography was 50 to 69%. Eligibility was extended in 2005 to include asymptomatic patients, for whom the criteria were stenosis of 60% or more on angiography, 70% or more on ultrasonography, or 80% or more on computed tomographic angiography or magnetic resonance angiography if the stenosis on ultrasonography was 50 to 69%.</p> <p>Ausschluss Patients were excluded if they had had a previous stroke that was sufficiently severe to confound the assessment of end points or if they had chronic atrial fibrillation, paroxysmal atrial fibrillation that had occurred within the preceding 6 months or that necessitated anticoagulation therapy, myocardial infarction within the previous 30 days, or unstable angina. Additional eligibility criteria were clinical and anatomical suitability, before randomization, for management by means of either of the study revascularization techniques. The full eligibility criteria have been published elsewhere</p> <p>Aus dem Studienprotokoll: Kardiale Ausschlusskriterien: <u>Knowledge of cardiac sources of emboli</u> (e.g. left ventricular aneurysm, intracardiac filling defect, cardiomyopathy, aortic or mitral prosthetic heart valve, calcific aortic stenosis, endocarditis, mitral stenosis, atrial septal defect, atrial septal aneurysm, or left atrial myxoma). <u>Chronic atrial fibrillation.</u></p>	Ja, für Dyslipidämie 85,8% in OP Gruppe 82,9% in Stent Gruppe p=0,048	kein Score für Ausschluss weitere Ausschlussgründe: Lebenserwartung <5J Gefäßlumen zwischen 4-9mm Angiographie vor Randomisierung nicht zwingend. Falls Angiographie nach Randomisierung, kein Ausschluss mehr wegen anatomischer Besonderheiten nur Carotis interna-Stenosen (mit oder ohne Bifurkationsbeteiligung)

a) Baseline characteristics	Ein- und Ausschlusskriterien; ggf. Angaben morphologischer Daten/ kardiales Risiko „Risikopatienten“	Gibt es eine Präferenz zugunsten eines Studienarmes (CEA/CAS)?	Kommentar
	<p><u>Any episode of paroxysmal atrial fibrillation</u> within the past 6 months, or history of paroxysmal atrial fibrillation requiring chronic anticoagulation.</p> <p><u>Patient has had a MI within previous 30 days.</u> Eingeschränkt oder nicht operabel wegen: Knowledge of two or more proximal or major diseased coronary arteries with $\geq 70\%$ stenosis that have not, or cannot be revascularized.</p> <p>Ejection fraction $< 30\%$ or New York Heart Association (NYHA) Functional Class III or higher.</p> <p>Unstable angina defined as rest angina with ECG changes. Currently on a list for major organ transplantation (i.e., heart,</p> <p>Anatomische Ausschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Severe vascular tortuosity or anatomy that would preclude the safe introduction of a guiding catheter, guiding sheath or stent placement. 2. Presence of a previously placed intravascular stent or graft in the ipsilateral distribution. 3. Presence of extensive or diffuse atherosclerotic disease involving the aortic arch and proximal common carotid artery that would preclude the safe introduction of a guiding catheter or guiding sheath. 4. An intraluminal filling defect (defined as an endoluminal lucency surrounded by contrast, seen in multiple angiographic projections, in the absence of angiographic evidence of calcification) that is not associated with an ulcerated target lesion. 5. Abnormal angiographic findings that constitute a contraindication to CEA: ipsilateral intracranial or extracranial arterial stenosis greater in severity than the lesion to be treated, cerebral aneurysm > 5 mm, AVM (arteriovenous malformation) of the cerebral vasculature, or other abnormal angiographic findings that constitute contraindication to CEA. 6. Bilateral carotid stenosis if intervention is planned within the 30-day CREST periprocedural period. 7. Occlusion 		

a) Baseline characteristics	Ein- und Ausschlusskriterien; ggf. Angaben morphologischer Daten/ kardiales Risiko „Risikopatienten“	Gibt es eine Präferenz zugunsten eines Studienarmes (CEA/CAS)?	Kommentar
ICSS [11; 19; 20]	<p>1. Einschluss: Pat. >40J vorausgegangenen Symptome einer Karotisstenose innerhalb der letzten 12 Monate und Stenose >50% gemessen auch noninvasiv mit Duplex Sonographie</p> <p>2. Ausschluss: vorausgegangene CAS/CEA Kontraindikation für CAS/CEA (entweder primär nicht eingeschlossen oder Ausschluss auch nach Randomisierung nach Angiographie siehe Komm.)</p> <p>Gepl. koronarer Bypass mit Grafting oder geplante größere andere OP</p> <p>vorausgegangener Schlaganfall ohne entspr. Restitution nicht explizit kardiales Risiko</p> <p>Aus dem Studienprotokoll 2007:</p> <p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> - Symptomatic, extracranial, internal or bifurcation, atheromatous carotid artery stenosis that is suitable for both stenting and surgery and is deemed by the randomising clinician to require treatment. - The severity of the stenosis of the randomised artery should be at least 50% (as measured by NASCET method or non-invasive equivalent). - Symptoms must have occurred in the 12 months before randomisation. It is recommended that the time between symptoms and randomisation should be less than 6 months, but patients with symptoms occurring between 6 and 12 months may be included if the randomising physician considers treatment indicated. -The patient must be clinically stable following their most recent symptoms attributable to the stenotic vessel. - Patients must be willing to have either treatment, be able to provide informed consent, and be willing to participate in follow up. - Patients must be able to undergo their allocated treatment as soon as possible after randomisation. - Any age greater than 40 may be included. There is no upper age limit. - Patients should only be randomised if the investigator is 	<p>CAS: nach Randomisierung Ausschluss falls in Angiographie negative Kriterien</p> <p>CEA wird „ähnliches Verfahren“ beschrieben</p>	<p>Aus der ICSS-Auswertung: Patients unsuitable for stenting because of tortuous anatomy proximal or distal to the stenosis, visible thrombus, proximal common carotid artery stenosis, or internal carotid artery pseudo-occlusion were excluded, as were patients unsuitable for endarterectomy because of the distal site of the stenosis, a rigid neck, or risk factors for surgical complications. No record was kept of patients screened who were ineligible or treated outside the trial. It was recommended that patients randomised to stenting after non-invasive investigation, in which subsequent angiography before stenting showed one or more exclusion criteria, should have the procedure abandoned and be treated by surgery, if appropriate, or medical care alone. A similar approach was taken in patients randomised to surgery.</p>

a) Baseline characteristics	Ein- und Ausschlusskriterien; ggf. Angaben morphologischer Daten/ kardiales Risiko „Risikopatienten“	Gibt es eine Präferenz zugunsten eines Studienarmes (CEA/CAS)?	Kommentar
	<p>uncertain which of the two treatments is best for that patient at that time.</p> <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients refusing either treatment. - Patients unable or unwilling to give informed consent. - Patients unwilling or unable to participate in follow up for whatever reason. - Patients who have had a major stroke with no useful recovery of function within the territory of the treatable artery. - Patients with a stenosis that is known to be unsuitable for stenting prior to randomisation because of one or more of: <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tortuous anatomy proximal or distal to the stenosis - Presence of visible thrombus - Proximal common carotid artery stenotic disease - Pseudoocclusion ('string sign'). - Patients not suitable for surgery due to anatomical factors e.g. high stenosis, rigid neck. - Patients in whom it is planned to carry out coronary artery bypass grafting or other major surgery within 1 month of carotid stenting or endarterectomy. - Carotid stenosis caused by non-atherosclerotic disease e.g. dissection, fibromuscular disease or neck radiotherapy. - Previous carotid endarterectomy or stenting in the randomised artery. - Patients in who common carotid artery surgery is planned. - Patients medically not fit for surgery. - Patients who have a life expectancy of less than two years due to a pre-existing condition, e.g. cancer. 		
SPACE [10; 14; 28; 29; 32]	<p>Symptomatic stenosis (amaurosis, transient ischaemic attack, or stroke) of carotid bifurcation or internal-carotid artery within past 180 days</p> <p>Modified Rankin scale score of 3 or less</p> <p>Older than 50 years</p>	Nein	<p>Ausschlusskriterien:</p> <p>Intracranial bleeding in past 90 days</p> <p>Uncontrolled arterial hypertension</p> <p>Known intracranial arteriovenous malformation or aneurysm</p>

a) Baseline characteristics	Ein- und Ausschlusskriterien; ggf. Angaben morphologischer Daten/ kardiales Risiko „Risikopatienten“	Gibt es eine Präferenz zugunsten eines Studienarmes (CEA/CAS)?	Kommentar
	<p>Negative pregnancy test for women with childbearing potential</p> <p>Possibility for Follow-up examinations</p> <p>Written informed consent provided</p> <p>Stenosis of carotid bifurcation or internal-carotid artery of at least 70% proven by duplex ultrasound or angiography corresponding to stenosis level of at least 70% according to criteria of European Carotid Surgery Trial¹³ or at least 50%.according to criteria of NASCET</p>		<p>Severe concomitant disease with poor prognosis (life expectance <2 years)</p> <p>Uncorrectable coagulation abnormality</p> <p>Contraindications for heparin, aspirin, or clopidogrel</p> <p>Contraindications for contrast media</p> <p>Planned simultaneous surgical procedures</p> <p>Any condition that could impose hazards to the patient if study therapy is initiated, left to discretion of investigator</p> <p>Occlusion of common-carotid or internal-carotid artery</p> <p>Stenosis due to external compression</p> <p>Stenosis due to dissection</p> <p>Recurrent stenosis after surgery or stenting</p> <p>Radiation-induced stenosis</p> <p>Stenosis due to fibromuscular dysplasia</p> <p>Floating thrombus</p> <p>Additional intracranial stenosis with higher grade</p>
CAVATAS [1; 4]	<p>For inclusion in the study patients had to have stenosis of the common carotid artery, carotid bifurcation, or internal carotid artery that investigators believed needed treatment and was suitable for both carotid endarterectomy and endovascular treatment.</p> <p>Investigators included patients only if the best treatment was unclear, patients were randomly assigned only if they and their</p>	Nein	

a) Baseline characteristics	Ein- und Ausschlusskriterien; ggf. Angaben morphologischer Daten/ kardiales Risiko „Risikopatienten“	Gibt es eine Präferenz zugunsten eines Studienarmes (CEA/CAS)?	Kommentar
	<p>carotid stenosis were equally suitable for both surgery and endovascular treatment.</p> <p>Hypertension 55%</p> <p>Ischemic heart disease 22%</p> <p>Previous heart disease 18%</p> <p>Exclusion criteria included patients thought to be unsuitable for surgery because of medical or surgical risk factors (eg, recent myocardial infarction, poorly controlled hypertension or diabetes mellitus, renal disease, respiratory failure, inaccessible carotid stenosis, or severe cervical spondylosis). We also excluded patients if they were unwilling to undergo either procedure, were unable to give informed consent, or if they had a disabling stroke with no useful recovery of function within the region supplied by the treatable artery. Patients were not eligible for the study if angiography showed thrombus in the carotid artery, severe intracranial carotid artery stenosis beyond the skull base, or a stenosis unsuitable for endovascular treatment, because of tortuous vascular anatomy. However, patients did not need to have catheter angiography if a reliable non-invasive investigation had confirmed carotid stenosis. We did not exclude patients if contraindications were noted after random assignment. There was no age limit.</p>		
EVA -3S [24; 25]	<p>Einschluss: Patients were eligible if they were 18 years of age or older, had had a hemispheric or retinal transient ischemic attack or a nondisabling stroke (or retinal infarct) within 120 days before enrollment, and had a stenosis of 60 to 99% in the symptomatic carotid artery, as determined by NASCET. The degree of stenosis warranting treatment, set at 70% or more at the start of the trial, was subsequently (in October 2003) set at 60% or more because endarterectomy was shown to benefit patients with symptomatic stenosis of 50 to 69%.³ The presence of an ipsilateral carotid stenosis of 60% or more had to be confirmed by means of catheter angiography or both duplex</p>		<p>CEA: mehr >75J (p=0,06)</p> <p>beide : 73% Hypertension, 56% Hypercholesterinämie,</p> <p>CEA: mehr vorausgegangener Schlaganfall p=0,02</p> <p>sonst gleich verteilt.</p> <p>CAS: 6% mehr TIAs, aber kein p-Wert extra dafür angegeben</p>

a) Baseline characteristics	Ein- und Ausschlusskriterien; ggf. Angaben morphologischer Daten/ kardiales Risiko „Risikopatienten“	Gibt es eine Präferenz zugunsten eines Studienarmes (CEA/CAS)?	Kommentar
	<p>scanning and magnetic resonance angiography of the carotid artery.</p> <p>Ausschluss: Patients were excluded if one of the following was present: a modified Rankin score of 3 or more (disabling stroke) (on a scale of 0 to 5, with higher scores indicating more severe disability); nonatherosclerotic carotid disease; severe tandem lesions (stenosis of proximal common carotid artery or intracranial artery that was more severe than the cervical lesion); previous revascularization of the symptomatic stenosis; history of bleeding disorder; uncontrolled hypertension or diabetes; unstable angina; contraindication to heparin, ticlopidine, or clopidogrel; life expectancy of less than 2 years; or percutaneous or surgical intervention within 30 days before or after the study procedure. The appearance of the stenotic lesion on angiography was not a factor in the selection of patients.</p>		
SAPPHIRE [16; 33]	<p>Einschluss:</p> <p>Alter ≥18 J</p> <p>Unilaterale oder bilaterale atherosclerotische oder restenotische Läsion in nativer Carotisarterie</p> <p>Symptoms plus stenosis of more than 50 percent of the luminal diameter</p> <p>No symptoms plus stenosis of more than 80 percent of the luminal diameter</p> <p>Criteria for high risk (at least one factor required)</p> <p>Clinically significant cardiac disease (congestive heart failure, abnormal stress test, or need for open-heart surgery)</p> <p>Severe pulmonary disease</p> <p>Contralateral carotid occlusion</p> <p>Contralateral laryngeal-nerve palsy</p>		<p>Patients were randomly assigned to a procedure only if all members of the team were in agreement that the patient was a suitable candidate for either endarterectomy or stenting. If the surgeon assessing the patient concluded that endarterectomy could not be safely performed but the interventional physician judged that stenting was feasible, the patient was not randomly assigned to a procedure but instead was entered into a stent registry. Likewise, if the surgeon deemed the patient suitable for surgery but the interventional physician did not think that stenting was feasible, the patient was entered into a surgical registry.</p> <p>Of the 413 patients who were not randomly assigned to treatment, 406 were entered into the stent registry and 7 were entered into the</p>

a) Baseline characteristics	Ein- und Ausschlusskriterien; ggf. Angaben morphologischer Daten/ kardiales Risiko „Risikopatienten“	Gibt es eine Präferenz zugunsten eines Studienarmes (CEA/CAS)?	Kommentar
	<p>Previous radical neck surgery or radiation therapy to the neck Recurrent stenosis after endarterectomy Age >80 yr Ausschluss: Ischemic stroke within previous 48 hr Presence of intraluminal thrombus Total occlusion of target vessel Vascular disease precluding use of catheter-based techniques Intracranial aneurysm >9 mm in diameter Need for more than two stents History of bleeding disorder Percutaneous or surgical intervention planned within next 30 days Life expectancy <1 yr Ostial lesion of common carotid artery or brachiocephalic artery Risiko im wesentlichen gleich verteilt. mehr als 10% Unterschied: Koronare Herzkrankheit: +10,3% CAS' Vorausgeg. Perkutane Angioplasty: +11,4 CAS vorausgegangen. Koronarer Bypass: +12,6%</p>		surgical registry.
BACASS [17]	<p>Einschluss: Patients with symptomatic highgrade internal carotid artery (ICA) stenosis. All treated stenoses measured at least 70% (range: 70–99%). The degree of the stenosis of the ICA was preprocedurally</p>		

a) Baseline characteristics	Ein- und Ausschlusskriterien; ggf. Angaben morphologischer Daten/ kardiales Risiko „Risikopatienten“	Gibt es eine Präferenz zugunsten eines Studienarmes (CEA/CAS)?	Kommentar
	<p>defined on Doppler/duplex ultrasound (US), according to the CAVATAS criteria (3) and on magnetic resonance angiography (CE-MRA). A diagnostic digital subtraction angiography study was only performed in discordant findings of US and MRA, which happened in one case. MR imaging of the brain was performed in all patients to document or exclude recent territorial infarction, bleeding or mass lesion. All patients were symptomatic within the last 3 months and had a neurological examination by a stroke neurologist.</p> <p>On a weekly held interdisciplinary conference about cerebrovascular interventions, we identified all consecutive patients, in whom CAS as well as CEA seemed technical feasible according to the surgeons and interventional neuroradiologists.</p> <p>Except for one patient with contralateral carotid occlusion (CAS group) all patients were stratified into low risk for CEA according to Gasparis et al. (7).</p> <p>Baseline Charakteristika ähnlich</p>		
REGENSBURG [31]	<p>Einschluss:</p> <p>patients with >70% symptomatic carotid artery stenosis as defined by NASCET criteria</p> <p>Alter >70 47%</p> <p>Hypertonie 78%</p> <p>KHK 44%</p> <p>Diabetes 39%</p> <p>Hyperchol. 52%</p> <p>Symptome:</p> <p>Schlaganfall 34,5%</p> <p>Amaurosis fugax: 24%</p>		

a) Baseline characteristics	Ein- und Ausschlusskriterien; ggf. Angaben morphologischer Daten/ kardiales Risiko „Risikopatienten“	Gibt es eine Präferenz zugunsten eines Studienarmes (CEA/CAS)?	Kommentar
	TIA: 47% alles ca. gleich verteilt		
K-ASYMP [7]	<p>Einschluss: asymptomatic individuals referred for revascularization and having digital subtraction angiography-documented internal carotid stenosis of more than 80%, as determined by the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (45). Persons with any symptom of cerebrovascular ischemia were excluded.. The presence of contralateral total occlusion of the internal carotid artery, the angiographic appearance (smooth versus ulcerative) of the stenotic lesion, or the presence of an intracranial aneurysm was not a factor in treatment assignment. In addition to angiographic criteria, inclusion criteria included an anticipated life expectancy of 5 years, willingness to complete treatment within 1 month, and ability to sign an informed consent.</p> <p>Ausschluss: allergy or sensitivity to aspirin, heparin, or clopidogrel; a history of bleeding diathesis or coagulopathy; or cardiac arrhythmia.</p> <p>Bluthochdruck: CEA: 41 /CAS 35 kor. Herzkrank: CEA 20/CAS 35</p>		
K-SYMP [6]	s.o.		
WALLSTENT [2]	nur Grad der Stenose angegeben		
LEICESTER [27]	<p>Einschluss: Patients with carotid territory symptoms and evidence of an ipsilateral 70% to 99% ICA stenosis and who fulfilled our criteria for undergoing CEA, on the basis that there was currently no reliable method of excluding high-risk patients, plaques, or luminal thrombus.</p>		

a) Baseline characteristics	Ein- und Ausschlusskriterien; ggf. Angaben morphologischer Daten/ kardiales Risiko „Risikopatienten“	Gibt es eine Präferenz zugunsten eines Studienarmes (CEA/CAS)?	Kommentar
	Ausschluss: Asymptomatic disease, symptomatic 0% to 69% stenosis, crescendo transient ischemic attack (TIA) or stroke in evolution, and vertebrobasilar or nonhemispheric symptoms and those patients who refused to give informed consent.		

6.3 Endpunkte und Evaluation

6.3.1 Erhebung der Endpunkte

a) Nach- untersuchung	Neurologe – unabhängig?	Arzt – unabhängig?	Kommentar
CREST [9; 18]	Ja, falls unabhängiger Neurologe nicht verfügbar, unabhängiger Arzt	falls unabhängiger Neurologe nicht verfügbar, unabhängiger Arzt	Aus dem Protokoll (Suppl. Appendix): All clinical sites will have a CREST team consisting of a neurologist, surgeon, interventionalist, experienced ultrasonographer and dedicated Research Coordinator (RC). If the study neurologist is unavailable, the neurological evaluation, including the NIHSS can be performed by an independent neuroscientist/ physician certified in the use of the NIHSS.
ICSS [11; 19; 20]	Nein, lokaler Neurologe oder Strike Physician	Nein, lokaler Neurologe oder Strike Physician	Arzt im Follow-up war nicht verblindet. Auswertung der Endpunkte erfolgte verblindet. Outcome Bericht erfolgte durch lokalen Neurologen oder Stroke Physician. Bei Major event Begutachtung durch verblindeten Bewerter. Bei Differenz ggf. zweiter Bewerter.
SPACE [10; 14; 28; 29; 32]	Ja		
CAVATAS [1; 4]	Ja, neurologist or clinician	neruologist or clinician	Im Abstract Neurologe genannt, in der Studie „neurologist or clinician“, nach OP neurologische Bewertung erst ab 1 Monat
EVA-3S [24; 25]	Ja	Ja	Teil des Teams. Machte auch Beurteilung vor Studienbeginn
SAPPHIRE [16; 33]	Ja		Beurteilung tägl. durch Neurologen, nicht ausgewiesen, ob unabhängig!
BACASS [17]	Ja		The patients were followed up by a neurologist with duplex US and clinical neurological examinations at day one and 1, 6 und 12 months after the procedure, subsequently once a year. Nicht explizit unabhängig
REGENSBURG [31]			Neurologic and clinical examinations were performed by an independent neurologist at 6 months and 1 year after treatment in all patients.

a) Nach- untersuchung	Neurologe – unabhängig?	Arzt – unabhängig?		Kommentar
K-ASYMP [7]	independent neurological evaluations			
K-SYMP [6]	independent neurological evaluations			
WALLSTENT [2]				Neurologische Bewertung 24h post Intervention, nach 1, 6, und 12 Mo Vor Eingriff Beurteilung der Pat. durch interdisziplin. Team mit Neurologen
LEICESTER [27]	All patients were seen and examined by a neurologist; patients were re-examined by a consultant neurologist			

6.3.2 Definition der Endpunkte/Untersuchung von Lebensqualität

6.3.2.1 Endpunkte /Untersuchung Lebensqualität/ Untersuchung der Restenosierung

Studie	Endpunktdefinition	Einfluss der Endpunkte auf „Quality of Life“ untersucht? Score/ Ergebnis	Restenosen/Nachweismethode : - Doppler-Duplex Kriterien definiert? Kommentar
CREST [9; 18]	Primärer Endpunkt: komb. Endpunkt aus jegl. Schlaganfall, Herzinfarkt oder Tod während der periprozeduralen Periode (ab Rand. Bis 30/36 Tage nach Eingriff) oder gleichzeitiger	Ja post hoc? SF 36 Physical Health und Mental health nur Major Stroke und Minor Stroke hat stat. sign, Einfluss auf LQ,	Rate an Restenosen als sekundärer Endpunkt in Studienprotokoll, nicht in Studienregister genannt, gemessen nach 6+12 Mo mit Ultraschall; nicht publiziert Stenosennachweis: Kriterien nicht berichtet, jedoch Angio bei

Studie	Endpunktdefinition	Einfluss der Endpunkte auf „Quality of Life“ untersucht? Score/ Ergebnis	Restenosen/Nachweismethode : - Doppler-Duplex Kriterien definiert? Kommentar
	<p>Schlaganfall bis 4 J nach Rand.</p> <p>Jedes Ereignis wird gezählt, "fatal stroke" als Schlaganfall und als Tod</p> <p>"Stroke = acute neurologic event with focal symptoms and signs, ≥ 24 h consistent with focal cerebral ischemia. "Major stroke" on the basis of clinical data or if the NIHSS score was 9 or higher 90 days after the procedure.</p> <p>Non-Disabling Stroke is defined as an arterio-occlusive brain infarction characterized by the sudden onset of a neurologic deficit. The deficit must have persisted for a minimum of 24 hours. In all cases, patients must be non-disabled, i.e., Modified Rankin Score of max. ≤ 2.</p> <p>Def. Herzinfarkt: wie ICSS</p>	nicht Herzinfarkt	Stenose < 70%; alle US durch zertifiziertes Labor
ICSS [11; 19; 20]	<p>primärer Endpunkt: Schlaganfall (Rankin-Score+3) oder Tod nach 3 Jahren (noch nicht publiziert)</p> <p>Zwischenanalyse 120 Tage nach Randomisierung :</p> <p>Schlaganfall, Herzinfarkt oder Tod</p> <p>Definition Herzinfarkt: „presence of two of the following three criteria: specific cardiac enzymes more than twice the upper limit of normal; history of chest discomfort for at</p>	Nein	Rate an Restenosierung nach Stent im Protokoll als zu untersuchender Aspekt genannt. Geplant mit 150 Pat. bei angenommener Rate von 10-20%

Studie	Endpunktdefinition	Einfluss der Endpunkte auf „Quality of Life“ untersucht? Score/ Ergebnis	Restenosen/Nachweismethode : - Doppler-Duplex Kriterien definiert? Kommentar
	least 30 min; or the development of specific abnormalities (eg, Q waves) on a standard 12-lead electrocardiograph.		
SPACE [10; 14; 28; 29; 32]	<p>Primärer Endpunkt : seitengleicher Schlaganfall (“ischaemic stroke or intracerebral bleeding or both, with symptoms lasting more than 24 h”) oder Tod nach Randomisierung bis 30 T nach Behandlung</p> <p>Nur jeweils das erste Ereignis wurde gezählt</p> <p>Secondary 30-day endpoints included (i) disabling ipsilateral stroke defined as a score on the modified Rankin scale of at least 3, or death from any cause since randomisation, (ii) any stroke up to 30 days after treatment, and (iii) procedural failure including inability to treat the allocated technique, remaining stenosis of 50% or more measured with ultrasound at one of the Follow-up visits, or vessel occlusion assessed up to 30 days after treatment.</p>	Nein	<p>Doppler US nach 1Mo, dann 1x/J.</p> <p>Stenosis level of at least 70% according to the criteria of ECST or at least 50% according to the criteria of NASCET, after 6, 12 and 24 months, each B14 days, reckoned from the time of randomisation .</p> <p>At 1 year after treatment, severe (70–99%) ipsilateral carotid stenosis was more usual after endovascular treatment (25 [14%] vs seven [4%], $p < 0.001$). However, no substantial difference in the rate of ipsi-lateral stroke was noted with survival analysis up to 3 years after randomisation (adjusted hazard ratio=1.04, 95% CI 0.63–1.70, $p=0.9$)</p> <p>nach 2 J Restenosierung mind. 70%:</p> <p>CAS: 10,7% (n=54)</p> <p>CEA: 4,6% (n=23) $p=0,0009$</p>
CAVATAS [1; 4]	<p>primärer Endpunkt: fktnsbeeinträchtigt. Schlaganfall (Rankin+3 >30Tage) oder Tod 30 Tage nach Behandlung</p> <p>(Ereignisse vor Behandlung werden nicht gezählt, nur zu Überlebensdaten),</p> <p>außerdem: Schlaganfall mit Beschwerden mehr als 7 Tage oder Tod nach 30 Tagen, (Schlaganfall mit Symptomen <7 Tage nicht</p>	SF36 and EuroQol EQ-5D keine Unterschiede zwischen CAS und CEA	<p>Ultraschall Kriterien definiert (nach Sidhu PS, Allan PL. Ultrasound assessment of internal carotid artery stenosis. <i>Clin Radiol</i> 1997; 52: 654–58)</p> <p>aber nur Subgruppenanalyse</p> <p>Ultrasound Follow-up at around 1 year after treatment</p> <p>was done in 173 and 174 patients in the endovascular and surgery groups, respectively (figure 5). Severe stenosis (70–99%) was more common on ultrasound at 1 year in the</p>

Studie	Endpunktdefinition	Einfluss der Endpunkte auf „Quality of Life“ untersucht? Score/ Ergebnis	Restenosen/Nachweismethode : - Doppler-Duplex Kriterien definiert? Kommentar
	gezählt wegen V.a. Underreporting der chirurgischen Patienten, die erst nach 1 Mo von einem Neurologen gesehen wurden Hirnnervenlähmung Hämatom mit chirurgischem Eingriff oder längerem KH Aufenthalt		endovascular group than in the surgical group (25 [14%] vs seven [4%], respectively, $p < 0.001$). There were also seven (4%) patients in the endovascular group with carotid occlusion at 1 year, compared with only two (1%) surgical patients, but the difference was not significant. Thus, severe stenosis or occlusion was noted at 1 year in 32 (18%) endovascular patients, compared with nine (5%) surgical patients ($p < 0.001$).
EVA-3S [24; 25]	The primary end point was a composite of any stroke or death occurring within 30 days after treatment. Secondary outcomes were myocardial infarction, transient ischemic attack, cranial-nerve injury, major local complications, and systemic complications within 30 days after treatment; and composites of any stroke or death within 30 days after treatment plus ipsilateral stroke, any stroke, or any stroke or death within 31 days through the end of Follow-up.	Nein	k. A.
SAPPHIRE [16; 33]	Primärer Endpunkt: “cumulative incidence of death, stroke, or myocardial infarction within 30 days after the procedure or death or ipsilateral stroke between 31 days and 1 year. The secondary end points included target-vessel revascularization at one year, cranial-nerve palsy, and complications at the surgical site or the vascular access site. Stroke was defined as an ischemic neurologic deficit that persisted for more than 24 hours. Myocardial infarction was defined as	Nein	k. A. zu Restenosierung , bei Gurm et al, 2008 Angaben zur Rate an Revaskularisierung der ipsilateralen Seite: CAS: 3% CEA: 7,1% Each center had a vascular laboratory that was fully accredited by the Intersocietal Commission for the Accreditation of Vascular Laboratories. The analyses of all measurements obtained with the use of carotid ultrasonography were performed by a core laboratory (Vascular Ultrasound Core Laboratory, Morristown, N.J.), according to published criteria. ¹² Huston J III, James EM, Brown RD Jr, et al. Redefined duplex ultrasonographic criteria for diagnosis of

Studie	Endpunktdefinition	Einfluss der Endpunkte auf „Quality of Life“ untersucht? Score/ Ergebnis	Restenosen/Nachweismethode : - Doppler-Duplex Kriterien definiert? Kommentar
	a creatine kinase level higher than two times the upper limit of normal with a positive MB fraction.		carotid artery stenosis. Mayo Clin Proc 2000;75:1133-40
BACASS [17]	Primärer Endpunkt : periprocedural stroke, death or myocardial infarction. Sekundärer Endpunkt: peri-interventional transient ischaemic attack (TIA), haematoma, cranial nerve paralysis and length of stay. For the Follow-up secondary outcome measures were patency of the treated vessel and stroke prevention related to the treated side.	Nein	US nach CAVATAS-Kriterien und mit CRE -MRA. Follow-up durch Neurologe nach 1Tage und 1, 6 und 12 Mo Nach 1J : 1 CAS Pat Restenose 30–49% 2 CEA Pat Restenose of 30–45% / 50– 69%, Nach 2 J Keine Progression /keine neut. Ereignisse .
REGENSBURG [31]	stroke recurrence, restenosis, and death Keine Angabe primär/sekundär	Nein	The evaluation of restenosis was performed by DUS imaging and quantified as shown in Table 1 (Peak systolic velocity, ICA/CCA index, End-diastolic velocity, m/s, Turbulences) “A significantly higher rate of restenosis >70% (6 of 32 vs 0 of 29) occurred after CAS compared with CEA. Five of 32 CAS patients (15.6%) presented with high-grade (>70%) restenosis as an indication for secondary intervention or surgical stent removal, and three presented with neurologic symptoms. No CEA patients required reintervention ($P < .05$ vs CAS). A medium-grade (<70%) restenosis was detected in eight of 32 CAS patients (25%) and in one of 29 CEA patients (3.4%)”.
K-ASYMP [7]	Als Endpunkte im Ergebnisteil genannt: 1. Durchgängigkeit der ipsilateralen Carotisinterna nach 48 Mo. 2. Komplikationen (Berichtet wird von Schlaganfall/TIA/ Halsnervenschädigung/	Schmerz-Score wurde erhoben	Carotid Ultrasound: internal carotid artery to common carotid artery ratio of peak systolic velocity Nach 48 Mo ICC/CCA Systolic Ratio ca. 1,8 CAS+1,9CEA

Studie	Endpunktdefinition	Einfluss der Endpunkte auf „Quality of Life“ untersucht? Score/ Ergebnis	Restenosen/Nachweismethode : - Doppler-Duplex Kriterien definiert? Kommentar
	Hypotension/Kompl. der Anästhesie/KH-Aufenthaltsdauer/Kosten		
K-SYMP [6]	Endpunkte im Methodenteil nicht gut beschrieben - 24-month patency of the reconstructed artery - MRI evidence of asymptomatic focal cerebral ischemia - Komplikationen (Tod/Schlaganfall/TIA/ Nervenschädigung/Hämatom, das Eingriff erfordert, Hypotension/Bradykardie)	Schmerz-Score	Carotid Ultrasound: internal carotid artery to common carotid artery ratio of peak systolic velocity Nach 24 Mo ICC/CCA Ratio ca. 1,7 CAS+CEA Schmerz-Score wurde erhoben
WALLSTENT [2]	primärer Endpunkt: gleichseitiger Schlaganfall, Tod durch Intervention oder Tod aufgrund vaskulärer Ursache innerhalb von einem Jahr	Nein	k. A.
LEICESTER [27]	The main outcome measures were death or disabling or nondisabling stroke within 30 days	Nein	k. A. zu Restenosierung

6.3.4 Zeitpunkte der Endpunkterhebung

c) Zeitpunkt der Endpunkterhebung	Kommentar

c) Zeitpunkt der Endpunkterhebung	Kommentar
CREST [9; 18]	Neurologic evaluation was performed at baseline and 18 to 54 hours after the study procedure, 1 month afterward, and every 6 months thereafter. The evaluation consisted of the use of the National Institutes of Health (NIH) Stroke Scale (NIHSS), the modified Rankin scale, and the Transient Ischemic Attack (TIA)–Stroke Questionnaire. Cardiac-enzyme levels were measured before the study procedure and 6 to 8 hours after the procedure. Electrocardiography (ECG) was performed before stenting or endarterectomy, as well as 6 to 48 hours and 1 month afterward. Carotid ultrasonography was performed before the study procedure; 1, 6, and 12 months afterward; and annually thereafter. (bis 4J)
ICSS [11; 19; 20]	vor Rand. 30 Tage nach Beh nicht direkt, sondern = 120 Tage nach Rand. 6 Mo nach Rand, jährlich (letzte nach 3J) Letzte Erhebung: nach 120 Tagen
SPACE [10; 14; 28; 29; 32]	vor Rand, 1 Tag vor, 1 Tag nach Beh., 7 Tage, 30 Tage nach Beh., 6, 12, 24 Mo.
CAVATAS [1; 4]	Patients were followed up at 1 month after treatment, and then at 6 months, 12 months, and yearly after random assignment
EVA-3S [24; 25]	48h, 30 Tage +alle 6 Monate nach Beh.,+ nachträglich 4J
SAPPHIRE [16; 33]	Follow-up visits were scheduled to take place 30 days and 6 and 12 months after the procedure and annually thereafter for 3 years.
BACASS [17]	The patients were followed up by a neurologist with duplex US and clinical neurological examinations at day one and 1, 6 und 12 months after the procedure, subsequently once a year.
REGENSBURG [31]	Neurologic and clinical examinations were performed by an independent neurologist 1, 6 months and 1 year after treatment in all patients. A duplex ultrasound (DUS) examination (Siemens Elegra, 2.5PL20, 7.5L40, Issaquah, Wash) was done after 3, 6, and 12 months, and cerebral magnetic resonance imaging (Magnetom Symphony, Siemens, Erlangen, Germany) and DSA (Angiostar Plus, Siemens) was done after 1 year according to the protocol. The retrospective long-term Follow-up with clinical, neurologic, and DUS examinations (Sonoline Antares, Siemens) were started in August 2006. The evaluation of restenosis was performed by DUS imaging and quantified DSA was performed. Follow-up examinations were done by a staff neurologist who was independent from the surgical/interventional trial staff.
K-ASYMP [7]	Carotid duplex scanning was performed within 24 hours and at specified intervals and expressed as the ratio of internal carotid artery to common carotid artery velocity. Rankin and Barthel scorings and independent neurological evaluations were performed concurrently with sequential duplex examinations. Zuletzt nach 48 Mo.
K-SYMP [6]	Carotid duplex scanning was performed within 24 h of either procedure and at 1, 3, 6, 12 and 24 months. Sequential neurologic examinations, Rankin and Barthel scorings were performed concurrent with Duplex scanning. Magnetic resonance imaging (MRI) was obtained at 6 and 12 months to detect the presence of asymptomatic ischemic events in the distribution of the

c) Zeitpunkt der Endpunkterhebung	Kommentar
	treated vessel
WALLSTENT [2]	Neurologische Beurteilung nach 24h und dann nach 1,6 und 12 Mo.
LEICESTER [27]	Patients were re-examined by a consultant neurologist 24 hours after intervention, and any new neurologic deficit was recorded. The neurologist reassessed all patients at 30 days where an Oxfordshire Handicap Stroke score was made.

6.4 Angaben zum Erfahrungsstand der behandelnden Ärzte

Mindesteinzahl von Voreingriffen/erforderliche Qualifikation angegeben?	Operation			Stent			Kommentar:
	Ja	Nein	Wie viele Eingriffe	Ja	Nein	Wie viele Eingriffe	
CREST [9; 18]			mind. 12 /Jahr + <3% Komplikationen bei sympt. OP +<5% Kompl. bei asymptomatischer OP			1. Mit Vorerfahrung mind. 30 CAS , Training mit Zertifikat akzeptable Raten an Kompl. 2. < 30 CAS: Training mit Zertifikat und 20 CAS unter Aufsicht des Komitees, ggf., 2 mit Proktoring!	Erst Randomisierung nach Zertifikat aufgrund validierten Auswahlprozesses (Datendokumentation) für OP und Stent
ICSS [11; 19; 20]			a) mind. 10 pro J mind. 50 gesamt oder b) Supervision bis Proktor zufrieden war – Entscheidung			a) mind. 10 CAS mind. 50 Stenting-Eingriffe gesamt oder b) < 10 CAS und Supervision bis Proktor zufrieden war –	

Mindesteinzahl von Voreingriffen/erforderliche Qualifikation angegeben?	Operation			Stent			Kommentar:
	Ja	Nein	Wie viele Eingriffe	Ja	Nein	Wie viele Eingriffe	
			nach 20 Fällen			Entscheidung nach 20 Fällen	
SPACE [10; 14; 28; 29; 32]			mind. 25 OP			mind. 25 Stents einschließl. Bifurkation; ab 2002 auch mind. 10 +Proktoring möglich	Zulassung nach Auswahl durch Qualitätskomitee Zentren mußten Morbiditäts- und Mortalitätsraten für die Prozeduren angeben (keine Nennung von Zahlen) 10 Zentren wurden ausgeschlossen
CAVATAS [1; 4]			keine Mindestmengen			keine Mindestmengen	designates radiologist who hat received training in neuroradiology and the techniques of angioplasty; "appropriate knowledge and expertise": Centres with little skill in cerebro-vascular angioplasty received training and assistance from a radiologist from the more experienced centres
EVA-3S [24; 25]			mind. 25 CEA im Jahr vor Studienbeginn			mind. 12 CAS oder mind. 35 supraaortale Stents, davon mind. 5 in der Carotis, falls nicht, Stenting unter Aufsicht eines Protektors (der sich durch die Mindestzahl qualifiziert hatte), bis Interventionen nach Einschätzung des Protektors ok und Mindestanzahl gegeben war	
SAPPHIRE [16; 33]			keine explizite Mindestmenge med. jähr. OP-Volumen: 30 (15-100)			median Vorerfahrung mit 64 Interventionen (20-700)	Chirurgen mussten Kriterien der AHA genügen inkl. Komplikationsraten Stent: Vorerfahrung mit Komplikationsraten periproc. Tod oder Schlaganfall max. 6%
BACASS [17]			ca. 50 OPs pro Jahr			ca. 15 CAS pro Jahr	Teilnahme an CAVATAS

Mindestzahl von Voreingriffen/erforderliche Qualifikation angegeben?	Operation			Stent			Kommentar:
	Ja	Nein	Wie viele Eingriffe	Ja	Nein	Wie viele Eingriffe	
REGENSBURG [31]			k. A.			“An experienced radiologist performed CAS”	
K-ASYMP [7]						keine Angaben zu Mindestmengen	... interventional team consisting of neurosurgeons, neurologists, and interventional cardiologists who possessed experience in cerebrovascular disease as well as surgical and interventional skills before initiating a community hospital-based program providing CAS as a treatment choice for carotid stenosis.
K-SYMP [6]						Keine Angaben zu Mindestmengen	“cerebral endovascular team” possessing skills in endarterectomy and catheterbased techniques , experienced interventional cardiologists and neurologists.
WALLSTENT [2]		k. A.			k. A.		Studie liegt nur als Abstract vor.
LEICESTER [27]		k. A.					CEA: was performed by a consultant (n = 5) or by a supervised trainee (n=5), keine Angabe von Mindestmengen CAS: radiologist had personal experience of more than 4000 angioplasties to the peripheral arteries. 8 uncomplicated but selected CAS had been performed

Wurde ein Proktoring beim Stent erlaubt? Anteil der mit Proktor behandelten Fälle?	Ja	Nein	Kommentar
CREST [9; 18]			Proktoring bei Interventionalisten mit und ohne Vorerfahrung an der Carotis nicht mehr als 2
ICSS [11; 19; 20]	ca. 20?		
SPACE [10; 14; 28; 29; 32]			
CAVATAS [1; 4]			keine Zahlenangaben, aber Angabe, dass weniger erfahrene Radiologen einen erfahrenen Radiologen aus anderem Zentrum zur Seite gestellt bekamen

Wurde ein Proktoring beim Stent erlaubt? Anteil der mit Proktor behandelten Fälle?	Ja	Nein	Kommentar
EVA- 3S [24; 25]	war gefordert bei Nichterfüllen der Mindest-mengen		Anteil der mit Proktor behandelten Fälle nicht genannt! Keine Anzahl der Zentren genannt, die Mindestmengen nicht erfüllten
SAPPHIRE [16; 33]		k. A.	k. A. zum Proktor, alle hatten Vorerfahrung (mind. n=20)
BACASS [17]		k. A.	
REGENSBURG [31]		Nein	
K-ASYMP [7]		k. A.	
K-SYMP [6]		k. A.	
WALLSTENT [2]		k. A.	
LEICESTER [27]		k. A.	50% der CEA Eingriffe wurden von Assistenzärzten unter Supervision durchgeführt

Anpassung der Kriterien für die Selektion von Zentren im Verlauf der Studie?	Ja	Nein	Kommentar
CREST [9; 18]			k. A. gefunden
ICSS [11; 19; 20]			ICSS PRotocoll 2003+2007 gleich
SPACE [10; 14; 28; 29; 32]			Amendment 2002: auch Vorerfahrung von nur 10 CAS erlaubt, dann Proktoring (Fiehler et al., 2008) Zunächst mind. 2 Pat. pro Zentrum pro Jahr, dann ggf. auch 1 Pat. pro Zentrum pro Jahr (Ringleb et al., 2004)
CAVATAS [1; 4]			keine Angaben gefunden
EVA-3S [24; 25]			Nur Anpassung der Kriterien für Patientenselektion: zuerst mehr als 70%, dann mehr als 60% Sympt. Stenose ab Oktober 2003; verpflichtende Emboli-Protektion ab 2003, vorher fakultativ
SAPPHIRE [16; 33]			
BACASS [17]			
REGENSBURG [31]			

Anpassung der Kriterien für die Selektion von Zentren im Verlauf der Studie?	Ja	Nein	Kommentar
K-ASYMP [7]			
K-SYMP [6]			
WALLSTENT [2]			
LEICESTER [27]			

6.5 Monitoring

a) Monitoring der CAS/CEA Fälle in der Vorbereitungsphase und in der Studie?	Ja	Nein	Nicht vollständig (z. B. nur Outcome)	Stichprobenartig	Kommentar (auch Safety Komitee ja/nein)
CREST [9; 18]					<p>The CEC is charged with the development of specific criteria used for the categorization of clinical events and</p> <p>clinical endpoints in CREST, within the framework of the definitions prespecified in this protocol. Such criteria will be reviewed and approved by the Data and Safety Monitoring Board. This committee will monitor the study</p> <p>CREST Investigational Plan</p> <p>results for evidence of adverse or beneficial treatment effects throughout the study period.</p>
ICSS [11; 19; 20]	unklar, ob vollständig, mehr als stichprobenartig				<p>Aus dem Protokoll 2007: “The safety aspects of the trial will be overseen by a Data Monitoring Committee consisting of an independent neurologist, medical statistician surgeon and interventionist. The progress of the study will be assessed at regular intervals determined by the Data Monitoring Committee. During the period of intake to the study, interim analyses of mortality and of any other information that is available on major endpoints (including serious adverse events believed to be due to</p>

a) Monitoring der CAS/CEA Fälle in der Vorbereitungsphase und in der Studie?	Ja	Nein	Nicht vollständig (z. B. nur Outcome)	Stichprobenartig	Kommentar (auch Safety Komitee ja/nein)
					<p>treatment) will be supplied, in strict confidence, to the chairman of the Data Monitoring Committee, along with any other analyses that the Committee may request".</p> <p>Aus Brown et al., 2010: "The rate of reported events at individual centres was monitored at the central office. The independent data monitoring committee met on a regular basis to review the accumulating data and to monitor trial safety. Outcome events were reported in detail to the central office by the local neurologist or stroke physician. Major outcome events were submitted to an independent external adjudicator, who was masked to treatment allocation and who determined the cause, severity, and duration of the event. If this assessment differed from the initial assessment, a second external adjudicator reviewed the event and any differences were resolved by consensus-Monitoring of adverse events led to concern about the stenting results of two investigators at supervised centres. These investigators were stopped from treating further patients within the trial and their centres were suspended from randomisation. All the patients allocated to stenting (n=11, five with disabling stroke or death) or endarterectomy during the same time period (n=9, one with fatal stroke) at these centres were included in the analyses. One of the two centres subsequently restarted randomisation with a different investigator performing stenting.</p>
SPACE [10; 14; 28; 29; 32]	Nur für Baseline-Daten und Outcome-Ereignisse sowie Einverständniserklärung als vollständig angegeben			komplette Daten nur stichprobenartig (bei 10%)	<p>Complete data monitoring was randomly allocated to 10% of the patients in each centre. Baseline data used for randomisation and good clinical practice details such as presence of informed consent and outcome events were rigorously monitored for all patients. A mechanism was in place to increase the number of monitored patients, in case of difficulties with data quality.</p> <p>Additionally, all primary outcome, fatal outcome events, and events of doubtful cause were adjudicated on by the external safety committee. For this adjudication, the outcome event forms were faxed to one member of the coordinating centre (PR) and one member of the safety committee (PM).</p>
CAVATAS [1; 4]	unklar ob vollständig, weit mehr als stichprobenartig				<p>Untersucher wiesen Pat. nach eigenem Protokoll zu, nicht invasive Diagnose war erlaubt (MR; CT; US). Alle Diagnose wurden vom zentralen Komitee überprüft. Am Angiogramm wurde die Stenose mit Mikrometer gemessen und nach 100/1-A/C beurteilt (216CAS/217CEA), bei MR oder CT ebenso (34 und 28), 7 nur US dort Schätzung.</p> <p>"Patients were followed up by the independent participating neurologist or clinician,.</p>

a) Monitoring der CAS/CEA Fälle in der Vorbereitungsphase und in der Studie?	Ja	Nein	Nicht vollständig (z. B. nur Outcome)	Stichprobenartig	Kommentar (auch Safety Komitee ja/nein)
					<p>Researchers reported outcome events and sent copies of relevant investigations, reports, or both to the central CAVATAS office. Details revealing treatment group were removed from reports of all stroke and death outcome events in the central office. Researchers at the central office, who were unaware of treatment group, then independently confirmed the classification of the event, by review of the other clinical details, CT scan, or necropsy report (if available). Two independent external adjudicators decided the classification if there was any doubt about the nature of the event or a difference of opinion between the central office and the reporting investigator.”</p> <p>Kein Safety Komitee</p>
EVA-3S [24; 25]	unklar, ob vollständig, mehr als stichprobenartig				<p>Our protocol required that an independent safety committee review safety issues each time 10 new validated primary outcome events occurred, with no predetermined rule for stopping the trial, and reassess the number of patients required to show an effect after 30 primary outcome events had occurred.</p>
SAPPHIRE [16; 33]					<p>All data were submitted to the data-coordinating center, which performed the analysis. The investigators had full access to the data. Cerebral angiography was performed before carotid stenting, and the results were submitted to the angiographic core laboratory, where they were analyzed with the use of a computerized system. The study design, all analyses, and the decision to publish were determined solely by the principal investigators and the study investigators.</p> <p>An independent data and safety monitoring board, not affiliated with the study sponsor or the study investigators, reviewed the data periodically to identify safety concerns.</p>
BACASS [17]					k. A. zu externem Datenmonitoring
REGENSBURG [31]					k. A. zu unabhängigem Datenmonitoring
K-ASYMP [7]					k. A. zu unabhängigem Datenmonitoring
K-SYMP [6]					k. A. zu unabhängigem Datenmonitoring
WALLSTENT [2]					Studie liegt nur als Abstract vor

a) Monitoring der CAS/CEA Fälle in der Vorbereitungsphase und in der Studie?	Ja	Nein	Nicht vollständig (z. B. nur Outcome)	Stichprobenartig	Kommentar (auch Safety Komitee ja/nein)
					k.A: zu externem Monitoring
LEICESTER [27]	unklar, ob vollständig				The trial was monitored by an independent data monitoring committee (DMC). The Ethics Committee required the DMC to perform interim analyses after every 20 patients were treated

6.6 Standardisierung der Interventionen/Verwendete Techniken

Standardisierung der Therapien	Ja	Nein	Kommentar
CREST [9; 18]	für Stent beschrieben	für OP	Ballonprä dilatation in 71,9%, Ballonangioplastie in 67,7%, Embolie-Protektion in 97,9%
ICSS [11; 19; 20]			Kein standardisiertes Protokoll “Stents and other devices used for carotid stenting were chosen at the discretion of the interventionist but had to have a CE mark. The protocol recommended that a cerebral protection device should be used whenever the local investigator thought that one could be used safely, but this was not mandatory. Surgeons were free to use standard or eversion endarterectomy. The use of local or general anaesthesia, shunts, and patches was left to the discretion of the surgeon.”
SPACE [10; 14; 28; 29; 32]			Stent mit oder ohne Protektionssystem möglich. (The use of protection devices, predilatation, and balloon size were left to the discretion of the interventional physician.) For patients allocated carotid endarterectomy, surgeons used their usual operative technique. Shunting during surgery was optional.
CAVATAS [1; 4]			All patients assigned to endovascular treatment before 1994 underwent percutaneous transluminal angioplasty with balloon catheters. Stents suitable for use in the carotid artery were developed during the course of the study, and stenting was allowed from 1994 onwards when the radiologist believed this treatment necessary. Surgeons did carotid endarterectomy by the technique that they routinely used, and requirements for use of anaesthesia, shunts or patches, or heparin during the procedure were not specified.

Standardisierung der Therapien	Ja	Nein	Kommentar
EVA-3S [24; 25]		CAS: stand. Technik, verschied. Stents. Protektions-systeme erst im Verlauf eingeführt. CEA: Surgeons performed endarterectomy according to customary practice.	Carotid stenting had to be carried out through the femoral route with the use of stents and protection devices approved by the accreditation committee.
SAPPHIRE [16; 33]	Ja, Stent immer mit gleicher Technik	OP nach lokaler Technik	
BACASS [17]	Stent	OP	Shunts +Patch individuell sonst standardisiert.
REGENSBURG [31]			Ja, CAS immer mit gleichem Stent ohne Protection, CEA alle mit Eversionstechnik. Beide mit Regionalanästhesie
K-ASYMP [7]			CEA was performed by standard techniques under general anesthesia with electroencephalographic monitoring. CAS was performed as described previously (11).
K-SYMP [6]			CEA was performed by standard techniques under general anesthesia with electroencephalographic monitoring. CAS detailliert beschrieben.
WALLSTENT [2]		k. A.	Studie liegt nur als Abstract vor.
LEICESTER [27]			Techniken jeweils detailliert beschrieben, CAS mit Prädilatation und Stenting.

Interventionstechniken

a) Zulassung von Karotisstent-Typen innerhalb der Studien	Alle zugelassenen	OP: temporärer Shunt		Kommentar
		Ja	Nein	
CREST [9; 18]	Nur RX Abbulink Stent	Shunt 56,7% Patch 62,4%		
ICSS [11; 19; 20]	Stents and other devices used for carotid stenting were chosen at the discretion of the interventionist but had to have a CE mark.	Surgeons were free to use standard or eversion endarterectomy. The use of local or general anaesthesia, shunts, and patches was left to the discretion of the surgeon.		OP Shunt nach Ermessen des Chirurgen
SPACE [10; 14; 28; 29; 32]	Stents had to have a CE mark approved stents were; Carotid Wallstent (Boston Scientific, Natick MA, USA), Precise (Cordis, Miami FL, USA), and Acculink (Guidant, Santa Clara CA, USA);	Shunting during surgery was optional.		OP Shunt nach Ermessen des Chirurgen, keine Prozentangabe
CAVATAS [1; 4]	Investigators could use stents either as a secondary procedure after unsatisfactory balloon dilation or as a primary procedure in which the decision was to stent the lesion without attempting full balloon dilation first. Radiologists used their preferred type and manufacturer of guide wires, catheters, and stents. Of the patients stented 53% had Wallstents, 34% had Palmaz stents, and 13% had Strecker stents.	Surgeons did carotid endarterectomy by the technique that they routinely used, and requirements for use of anaesthesia, shunts or patches, or heparin during the procedure were not specified. perioperative patches were used in 155 (63% of the surgical operations) Perioperative shunts were used in 157 (64%) of the surgical operations, respectively.		OP Shunt nach Ermessen des Chirurgen

a) Zulassung von Karotisstent-Typen innerhalb der Studien	Alle zugelassenen	OP: temporärer Shunt		Kommentar
		Ja	Nein	
EVA-3S [24; 25]	Zulassung durch Accr. Committee gefordert Wallstent Monaril 56,9% Acculink (Abbott) 28,5% Precise RX 10,6% Wallstent OTW 2% Zilver 2%	Shunt: 19,5%(n=50) Patch: 50,2% (n=129)		OP Technik nach Ermessen des Chirurgen
SAPPHIRE [16; 33]	The stent used was a self-expanding, nitinol stent (Smart or Precise, Cordis) with an emboli-protection device (Angioguard or Angioguard XP, Cordis).			keine Angaben zu Shunt/Patch bei OP: OP-Technik nach Ermessen des Chirurgen
BACASS [17]	Carotid Easy Wallstent			„Arterial shunting was selectively employed in patients with prolonged clamp time or when significant EEG changes could be noticed. Patch grafts were used routinely in the local anaesthesia patients' group“
REGENSBURG [31]	Carotid Wallstent			keine Angaben zu Shunt/Patch bei OP
K-ASYMP [7]	10-20-mm Wallstent (Boston Scientific/Medi-tech, Natick, MA) or 10-38-mm Dynalink (Guidant Corp., Indianapolis, IN) stent.			keine Angaben zu Shunt/Patch bei OP
K-SYMP [6]	10-20 mm Wallstent (Boston Scientific, Inc.)			keine Angaben zu Shunt/Patch bei OP
WALLSTENT [2]	Wallstent			keine Angaben zu Shunt/Patch bei OP
LEICESTER [27]	Wallstent	Routine patching (collagen-coated Dacron graft), and routine shunting (Pruitt-Inahara, Ideas for Medicine, Fla.)		

b) Zulassung bzw. Einsatz von Protektionssystemen innerhalb der Studien	Ja	Nein	Alle zugelassenen	Kommentar
CREST [9; 18]			RX Accunet Anteil an Protektion: 97,9%	
ICSS [11; 19; 20]	The protocol recommended that a cerebral protection device should be used whenever the local investigator thought that one could be used safely, but this was not mandatory.		Protection devices were known to have been used in 593 (72%) of 828 patients. The following protection devices were each used in 10% or more of the patients in whom stenting was attempted: FilterWire EZ (Boston Scientific), Angioguard (Cordis), Spider FX (EV3), and Emboshield (Abbott).	A range of other protection devices were each used in less than 5% of patients. In 27 patients, it was not clear whether or not a protection device was used.
SPACE [10; 14; 28; 29; 32]	The use of protection devices, predilatation, and balloon size were left to the discretion of the interventional physician.		approved embolic protection devices : PercuSurge GuardWire (Medtronic, Minneapolis MN, USA), FilterWire EX (Boston Scientific), AngioGuard (Cordis), NeuroShield (MedNova, Horsham, UK), and Carotid Trap (Microvena, White Bear Lake MN,US).	All CE certification and were approved for use in the study by the endovascular standards committee;
CAVATAS [1; 4]				keine Angabe zu Protektionssystemen identifiziert
EVA-3S [24; 25]			GuardWire Plus 29,5% Filterwire EZ 26,9% Spider RX 13,2% EmboShield 10,6% Angioguard 9,3% Spider 8,4%	Empfehlung ab 1/2003, danach 97,7% mit Protection device, vorher auch schon 78,4%!

b) Zulassung bzw. Einsatz von Protektionssystemen innerhalb der Studien	Ja	Nein	Alle zugelassenen	Kommentar
			Accunet 2,2%	
SAPPHIRE [16; 33]			emboli-protection device (Angioguard or Angioguard XP, Cordis).	Grundsätzlich dieses System!
BACASS [17]	A neuro-protection system was used in all cases		initially balloon occlusion system (FilterWire™, Boston Scientific®) followed by a filter system (Angioguard RX™, Cordis®), both systems mounted on 0.014-inch micro guide-wires.	
REGENSBURG [31]		An experienced radiologist performed CAS without a protection device		
K-ASYMP [7]		Distal protection devices were not used.		
K-SYMP [6]		Distal protection devices were not used in any case.		
WALLSTENT [2]		k. A.		
LEICESTER [27]				

c) Vorerfahrung mit verwendeten Materialien gefordert?	Ja	Nein	k. A.	Kommentar
CREST [9; 18]				

c) Vorerfahrung mit verwendeten Materialien gefordert?	Ja	Nein	k. A.	Kommentar
ICSS [11; 19; 20]				
SPACE [10; 14; 28; 29; 32]				
CAVATAS [1; 4]				
EVA-3S [24; 25]				Interventional physicians had to have performed at least two stenting procedures with any new device before its use in the trial.
SAPPHIRE [16; 33]				
BACASS [17]				
REGENSBURG [31]				
K-ASYMP [7]				
K-SYMP [6]				
WALLSTENT [2]				
LEICESTER [27]				

d) Änderung der technischen Vorschriften während der Vorbereitungsphase oder Studie?	Ja	Nein	Kommentar
CREST [9; 18]			
ICSS [11; 19; 20]			
SPACE [10; 14; 28; 29; 32]			
CAVATAS [1; 4]			All patients assigned to endovascular treatment before 1994 underwent percutaneous transluminal angioplasty with balloon catheters. Stents (...) were developed during the course of the study, and stenting was allowed from 1994 onwards when the radiologist believed this treatment necessary.
EVA-3S [24; 25]			ab 1/2003 Protektionssysteme gefordert (von 74% auf 96% Steigerung) ab 10/2003 auch Einschluss von Pat. mit 60%iger sympto-matischer Stenose
SAPPHIRE [16; 33]			

d) Änderung der technischen Vorschriften während der Vorbereitungsphase oder Studie?	Ja	Nein	Kommentar
BACASS [17]			
REGENSBURG [31]			
K-ASYMP [7]			
K-SYMP [6]			
WALLSTENT [2]			
LEICESTER [27]			

e) Angaben zum verwendeten Implantationsmaterial beim CAS	Ja	Nein	Welches Material?	Kommentar
CREST [9; 18]			Acculink/ Accunet Abbott	
ICSS [11; 19; 20]	Stents and other devices used for carotid stenting were chosen at the discretion of the interventionist but had to have a CE mark.		The following stents were each used in 10% or more of the 764 patients in whom stents were inserted: Carotid Wallstent (Boston Scientific), Precision (Cordis), and Protégé (EV3).	The following were each used in less than 10% of patients: Acculink (Guidant), Xact (Abbott), Smart (Cordis), Cristallo Ideale (Invatec), Exponent (Medtronic), Next Stent (Boston Scientific).
SPACE [10; 14; 28; 29; 32]	s.o. approved stents			
CAVATAS [1; 4]	s.o. approved stents			
EVA-3S [24; 25]	s.o. approved stents			
SAPPHIRE [16; 33]	s.o. Stent			
BACASS [17]	s.o. Stent			
REGENSBURG [31]	s.o. Stent			
K-ASYMP [7]	s.o. Stent			
K-SYMP [6]	s.o. Stent			
WALLSTENT [2]	s.o. Stent			

e) Angaben zum verwendeten Implantationsmaterial beim CAS	Ja	Nein	Welches Material?	Kommentar
LEICESTER [27]	s.o.Stent			

6.7 Periinterventionelle antithrombotische Therapie

f) Periinterventionelle antithrombotische Therapie	Heparin (während der OP/ präoperativ interventionell)		ASS/Dosierung		Clopidogrel/Loading		Postinterventionelles/ Postoperatives Protokoll	
	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Wie durchgeführt	keine Angaben
CREST [9; 18]	Stenting 86,4% OP k. A.		2x 325mg/Tag ab 48h vor Stenting 4h vor Stenting 650mg ASS 48h vor OP: 1x325mg /Tag		2x 75mg/Tag ab 48h vor Stenting 4h vor Stenting 450mg oder Ticlopidine 4h vor Stent 650mgASS +450mg Clopidogrel oder Ticlopidine		Stenting: 1-2xtgl 325mg Aspirin über 30 Tage und Clopidogrel 75mg oder Ticlopidine 2x 250mg über 4 Wochen Für Stenting wurde Beibehalten der Therapie nach 4 Wo empfohlen OP: 325mg ASS über 1 Jahr <u>oder</u> 250mg Ticlopidine 2x/Tag Clopidogrel 75mg/Tag 81mg ASS oder ASS +Dipyridamole 2x/Tag Post Procedure Antiplatelet Therapy: 98,1%	
ICSS [11; 19; 20]	CAS: use of heparin and atropine or similar agent during the procedure was		CAS: A combination of aspirin and		CAS: A combination of aspirin and clopidogrel to cover stenting		aspirin and clopidogrel before stenting and for 1 month afterwards	

f) Periinterventionelle anti-thrombotische Therapie	Heparin (während der OP/ präoperativ interventionell)		ASS/Dosierung		Clopidogrel/Loading		Postinterventionelles/ Postoperatives Protokoll	
	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Wie durchgeführt	keine Angaben
	mandatory. CEA: k. A.		clopidogrel to cover stenting procedures was recommended. CEA: k. A.		procedures was recommended CEA: k.A:			
SPACE [10; 14; 28; 29; 32]		k. A.	100 mg aspirin at least 3 days before and 30 days after the intervention.		75 mg clopidogrel daily for at least 3 days before and 30 days after the intervention.		ASS im Follow-up n.24Mo CAS 69% CEA 79% Clopidogrel CAS 16% CEA 11% ASS+Clopidogrel oder Dipyridamol CAS 9% CEA 4% Phenprocumon nach 24 Mo 6% und 5% CEA/CAS Nichts CAS 1% CEA 2%	Keine Angabe zu Heparin
CAVATAS [1; 4]	Vorgeschrieben nur für CAS, nicht für CEA. Für CAS: Heparin während des Eingriffs und mind, 24h danach		CAS: ASS mind. 150mg/Tag oder Alternative mind 24h vor dem Eingriff CEA: k. A.				Thrombozytenaggregationshemmung im Follow-up für beide Gruppen	Heparindosis nicht angegeben Ebenfalls nicht angegeben ist, wie viele CEA mit Heparin/ASS
EVA-3S [24; 25]	Heparin vor OP:		Aspirin (100 to		Clopidogrel			

f) Periinterventionelle anti-thrombotische Therapie	Heparin (während der OP/ präoperativ interventionell)		ASS/Dosierung		Clopidogrel/Loading		Postinterventionelles/ Postoperatives Protokoll	
	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Wie durchgeführt	keine Angaben
	69,1% während OP: 99,2% nach OP: 6,3% Heparin während Stent: 97,6%		300 mg) for 3 days before and 30 days after stenting OP: Antiplatelet vorher: 87,6% nachher: 88,7% Stent: vorher: 100% nachher: 100%		(75 mg) or ticlopidine (500 mg) for 3 days before and 30 days after stenting vorher : 82,9% nachher: 85,4%			
SAPPHIRE [16; 33]	Heparin während Eingriff PTT 250-300s		ASS ab 72h vor Eingriff (OP/STENT) mit 81 oder 215 mg und danach ohne Ende		Clopidogrel 75mg 24h vor Eingriff und 2-4 Wo danach bei OP kein Clopidogrel			
BACASS [17]	k. A.		ASS ohne Dosisangabe		Clopidogrel ohne Dosisangabe		Dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel, starting prior/ immediately after CAS, was used for one month. CEA: Antiplatelets were used as shown effective in a recent Cochrane Review	
REGENSBURG [31]	k. A.		ASS 100 mg vor Eingriff CAS oder		Clopidogrel 75mg vor Eingriff CAS oder CEA über 1 Mo Monat			

f) Periinterventionelle anti-thrombotische Therapie	Heparin (während der OP/ präoperativ interventionell)		ASS/Dosierung		Clopidogrel/Loading		Postinterventionelles/ Postoperatives Protokoll	
	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Wie durchgeführt	keine Angaben
			CEA über einen Monat dann ASS 300					
K-ASYMP [7]	CAS: heparinization with 100µg/kg, Activated clotting time was maintained at more than 250s CEA n.a.		ASS 325 mg vor Eingriff CAS oder CEA		Clopidogrel 75 mg vor Eingriff CAS oder CEA		kein postinterventionelles Management angegeben	
K-SYMP [6]	CAS: heparinization with 100µg/kg, Activated clotting time was maintained at more than 300s CEA: n.a.		ASS 325 mg vor Eingriff CAS oder CEA		Clopidogrel 75mg vor Eingriff CAS oder CEA		kein postinterventionelles Management angegeben	
WALLSTENT [2]	k. A.		ASS 325 mg 4 WO für CAS k. A. für CEA		Ticlopidinde 250mg für 4 Wo für CAS keine Angaben für CEA			
LEICESTER [27]	Heparin 5000IE vor CEA und CAS		ASS wurde nicht gestoppt vor CEA und CAS keine weitere Angabe					

6.8 Evidenztabellen

Anmerkung: Es wurde die Evidenzklassifikation nach SIGN benutzt. Danach wird ein RCT oder eine Metaanalyse von RCTs mit 1+ bei geringem Verzerrungsrisiko klassifiziert und mit 1- bei hohem Verzerrungsrisiko. Um die mangelnde statistische Power anzuzeigen, wurden nicht adäquat gepowerte Studien mit 1- versehen, auch wenn sie methodisch kein erhöhtes Verzerrungsrisiko aufwiesen.

6.8.1 Aufbereitete Evidenz

6.8.1.1 Systematischer Review

Autoren, Jahr/ Studien-typ	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Fragestellungen wurden untersucht	Befunde in Bezug auf Therapiewirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Level of Evidence
Meier et al., 2010 [26] Meta-analyse	Systematische Recherche in Biosis, Embase, Medline, Cochrane, IPA, ISI Web of Science, Google Scholar 1.1.1990 bis 25.7.2009 + Handsuche Einschluss von RCT CEA vs Stenting (mit oder ohne Protektor) je gl. Sprache, Publikations-status, Follow-up Länge, Größe	Vergleich Endarteriektomie vs. Stenting mit dem kombinierten Endpunkt Schlaganfall und Tod (primärer Endpunkt)	0. Studieneinschluss: Eingeschlossen wurden LEICESTER, WALLSTENT, K-SYMP, K-ASYMP, BACASS, REGENSBURG, EVA-3S, SAPPHIRE, CAVATAS, SPACE, ICSS 1. Ergebnisse: 10 trials reported on short term outcomes (n=4709) and nine on intermediate term outcomes (1-4 years). The periprocedural risk of mortality or stroke was lower for carotid endarterectomy (odds ratio 0.67, 95% confidence interval 0.47 to 0.95; P=0.025) than for carotid stenting, mainly because of a decreased risk of stroke (0.65, 0.43 to 1.00; P=0.049), whereas the risk of death (1.14, 0.56 to 2.31; P=0.727) and the composite end point mortality or disabling stroke (0.74, 0.53 to 1.05; P=0.088) did not differ significantly. The odds of periprocedural myocardial infarction (2.69, 1.06 to 6.79; P=0.036) or cranial nerve injury (10.2, 4.0 to 26.1; P<0.001) was higher in the carotid endarterectomy group than in the carotid stenting group. In the intermediate term, the two treatments did not differ significantly for stroke or death (hazard ratio 0.90, 95% confidence interval 0.74 to 1.1; P=0.314).	CREST noch nicht eingeschlossen	1+

6.8.2 Primärliteratur

Tabelle 7: Primärliteratur

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ Referenzstandard/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau
Brott T.G: et al., 2010 RCT, multi-zentrisch USA + Canada CREST [9; 18]	n= 2502 v. 2522 Pat. aus 108 Zentren USA+9 Zentren in Kanada rekrutiert 12/00 bis 7/08	Carotis- Enderarteriektomie (CEA) Nachverfolgung: im Median 2,5J	Carotis Angioplastie mit Stenting (CAS) mit RX Accu- link stent, und wenn möglich, RX Accunet embolic- protection device (für alle Studien- eilnehmer Acculink+Acc unet gestellt von Abbott Vascular Solutions)	1. Primärer Endpunkt: kombinierter Endpunkt aus je gl. Schlag- anfall, Herzin- farkt oder Tod periinterventio nell (ab Randomisieru ng bi 30/36 Tage nach dem Eingriff und gleich- seitiger Schlaganfall bis 4 J) 1. Schlagan- fall (Neurologische Evaluation zu Beginn, 18-54 Stunden nach Eingriff, 1 Mo, alle 6 Mo.	0. Studiengüte Non-Inferioritäts-Design Randomisierungsverfahren: Web-basiert, Block-Design mit Größen 2,4,6, stratifiziert nach Zentrum und Symptomatik, erfolgt nach Arrangement des Eingriffs innerhalb 2 Wo Drop out: 1. Ergebnisse gesamt: a) kombinierter Endpunkt n.s. unterschiedlich für geschätztes 4J Auftreten: CEA: 6,8% Stenting: 7,2% HR Stenting: 1,11 [95%KI 0,81; 1,51] p= 0,51 b) kombinierter Endpunkt bis zu 30/36 Tage nach Eingriff: CEA: 4,5% Stenting: 5,2% HR Stenting: 1,18 [95%KI 0,82-1,68]	Abbott hatte einen Sitz ohne Stimmrecht im Executive Committee und kommentierte die Entwurfsfassung der Studie Abbott war verant- worlich für das Monitoring in Kanada Studie war nur für kombinierten Endpunkt unter Einschluss symptomatischer und asymptomatischer Patienten adäquat gewertet Die beiden Gruppen zusammen auszuwerten, erscheint nicht adäquat. FDA- Zulassungsstudie	1-

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ Referenzstandard/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau
				NIH Stroke Scale, mod. Rankin scale, TIA-Stroke Questionnaire tel. Interview nach 3 Mo, dann alle 6 Mo. 2. Herzinfarkt Enzyme zu Beginn 6-8h nach Eingriff, EKG vor Eingriff, 6-48h nach Eingriff und nach 1Mo, dann jährl. 3. Allg. Gesundheit zu Beginn, nach 2 Wo, 1 Mo +1J nach Eingriff mit SF 36	p=0,38 c) Endpunkt Tod allein CEA: 0,3% Stenting: 0,7% p=0,18 d) Schlaganfall allein CEA: 2,3% Stenting: 4,1% p=0,01 e) Herzinfarkt allein CEA: 2,3% Stenting: 1,1% p=0,03 2. Subgruppenanalysen : a) symptomatische Patienten komb. Endpunkt bis 30/36Tage nach Eingriff CEA: 5,4% Stenting: 6,7% HR 1,26 [95%KI 0,81-1,96] b) asymptomatische Patienten komb. Endpunkt bis 30/36Tage nach Eingriff CEA: 3,5% Stenting: 3,6% HR 1,02 [95%KI 0,55-1,86]		

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patienten- merkmale	Intervention/ Referenzstandard/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichs- intervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- Niveau
					<p>3. Sekundäranalysen (geplant)</p> <p>a) Hirnnervenlähmung bis max 30/36 Tage nach Eingriff CEA: 4,7% Stenting: 0,3% HR=0,07 [95%KI 0,02; 0,018]</p> <p>b) Schlaganfall und Tod nach 4 J CEA: 4,7% Stenting: 6,4% HR: 1,5 [95%KI 1,05;2,15] p=0,03 Diff. 1,6% bei symptomatischen und 1,8% bei asymptomatischen Patienten zugunsten CEA beides n.s.</p> <p>4. post hoc Analysen</p> <p>Langzeitmodelle zum Schätzen des Effekts von Schlaganfall und Herzinfarkt nach 1 J</p> <p>a) Physical Health Major Stroke: -15,8Pkte auf SF 36 stat. sign. Minor Stroke: - 4,5Pkte auf SF 36 stat. sign. Herzinfarkt: -3Pkte auf SF 36 n.s.</p> <p>b) mental health: nur Minor Stroke stat. sign.</p>		

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ Referenzstandard/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau
					mit -3,4Pkte		
Brown et al., 2010 RCT, multi-zentrisch ICSS [11; 19; 20]	n= 1.713 (855 Stenting/858 OP) rekrutiert 5/2001-10/2008 Pat. >40J vorausgegangenen Symptomen einer Karotisstenose innerhalb der letzten 12 Monate und Stenose >50% gemessen auch noninvasiv mit Duplex Sonographie Ausschluss: vorausgegangene CAS/CEA Kontraindikation für CAS/CEA (entweder primär nicht eingeschlossen oder Ausschluss auch nach Randomisierung nach Angiographie) geplante größere andere OP	Endarteriektomie der Karotisstenose (CEA) Nachverfolgung: 120 Tage ab Randomisierung, insgesamt geplant: 3 Jahre	Stenting (CAS)	1. 3-Jahresrate an funktionsbeeinträchtigendem Schlaganfall oder Tod ab Randomisierung (Zwischenanalyse nach 120 Tagen) 2. Rate an Schlaganfall, Tod oder Herzinfarkt während des Eingriffs ab Randomisierung bis 120 Tage 3+4. sekundäre Endpunkte:Hirnnervenlähmung, Hämatomate	0. Studiengüte Randomisierung zentral, computergestützt Nachverfolgung durch unabhängige Kliniker 1. funktionsbeeinträchtigender Schlaganfall oder Tod nach 120 Tagen CEA: n= 27 (3,2%) CAS: n= 34 (4%) HR 1,28[95%KI 0,77-2,11] 2. Rate an Schlaganfall, Tod oder Herzinfarkt während des Eingriffs nach 120 Tagen CEA: 44 (5,2%) 4 nicht fatale Herzinfarkte 35 Schlaganfälle 7 sonstige Todesfälle CAS: 72 (8,5%) 3 fatale Herzinfarkte 65 Schlaganfälle 19 sonstige Todesfälle HR 1,69 [95%KI 1,16-2,45] p=0,006 3. Hirnnervenlähmung:	geplantes Konfidenzintervall von 3% nicht erreicht	1-

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ Referenzstandard/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau
					CEA: n=45 CAS: n=1 (wegen sekundär CEA innerhalb von 30 Tagen nach Behandlung) 4. Hämatome jeglichen Schweregrads: CEA: 50 CAS: 31		
Eckstein et al., 2008 Ringleb et al., 2004 RCT multi-zentrisch SPACE [10; 14; 28; 29; 32]	n=1.214 rekrutiert 3/01-2/06 Pat. mit schwerer symptomatischer Karotisstenose (mind. 70%) Patients were eligible for SPACE if they had amaurosis fugax, hemispherical TIA, or completed stroke in the previous 180 days and had stenosis of the ipsilateral carotid artery that was moderate to severe—ie, 50% or more according to criteria from the North American Symptomatic Carotid	CEA Nachbeobachtung: 2 Jahre	CAS	1. primärer Endpunkt 30 Tages Rate an ipsilateralem Schlaganfall oder Tod	0. Studiengüte: Blockrandomisierung, Non-Inferioritätsstudie erforderl. stat. Power nicht erreicht Drop out/Lost of Follow-up nach 2J: 12,4% 1. Ergebnisse a. 30-Tages-Rate an ipsilateralem Schlaganfall oder Tod CEA: 6,34% (37) CAS: 6,84% (41) Diff. 0,51% (90%KI -1,69- 2,91), da Inferioritätsgrenze 2,5% wurde der statistisch signifikante Nachweis der Noninferiorität nicht erreicht p=0,009	Studie finanziert über BMG und BMBF und 2 Firmen (175.000€)	1-

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ Referenzstandard/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau
	Enderectomy Trial (NASCET), or 70% or more according to criteria from the European Carotid Surgery Trial (ECST).5				Weitere Endpunkte: die ODDS Ratio für alle weiteren Endpunkte ist nicht statistisch signifikant unterschiedlich		
Cavatas investigators, 2001 CAVATAS RCT multizentrisch [1; 4]	n=504 rekr. 3/92-7/97 mittl. Alter 67 nur Pat. die für beide Beh. in Frage kamen sympt. CaSt ab 50% oder keine Symptome aber Beh. erforderlich. mittl Grad der STenos 86,4% CAS 85,1% CEA Amaurosis fugax, TIA oder Retinainfarkt 64% 8% Minor strike 12% Major Stroke nicht fktnbeeinträcht. 5,5% MajorStroke fktn beeintr. 7% Symptome länger als 6 Mo vor Rand 3,5% keine Symptome	CEA nach Technik des lokalen Operateurs Nachbeobachtung: median 1,95/1,98 J pro Arm	CAS bis 1994 nur Ballondilatation insgesamt nur 24% STents	primär: 1. fktnsbeeintr. Schlaganfall oder Tod innerhalb 30 Tage 2. jegl. Schlaganfall mit mind. 7 Tgs Symptomatik oder Tod innerhalb 30 Tage sekundär: 3. siehe 1+2 aber nach 3J 4. Hirnnervenlähmung 5. Hämatom (das chirurg. Eingriff oder Verlängerung des	0.Studiengüte keine Fallzahlberechnung „explorative Studie“, Rand. Mittels Computer Cross over Rate n=8=1,6% Mittl. Zeit bis zur Behandlung 20T (8-32) für CAS und 27T (14-41) für CEA (p<0,001) CAS bei 213/140 erfolgreich (89%) 14 Pat. dann CEA ohne Kompl., 4 I. Ergebnisse Analyse nach 30 Tagen Tod: CEA 2%: CAS: 3% Schlaganfall mit fktnsbeeintr. beide 4% Schlaganfall ohne fktnsbeeintr. beide 4% 1. Tod oder Schlaganfall mit fktnbeeintr. beide 6% 2. Tod oder jegl. Schlaganfall beide 10% alle n.s. 3. 3J-Angaben: Schlaganfall fktnsbeeintr./Tod: CEA: 14,2%	unterpowert, Ergebnisse sind deshalb nicht als valide zu betrachten insgesamt nur 24% Stents also Behandlung nach aktueller Technik	1-

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ Referenzstandard/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau
	Hypertonie 55,5% 22% peripher vascular disease			KHaufenthalte s bedeutet) 6. Wiederauftreten Stenose nach 1J	CAS: 14,3% n.s. 4. CEA: 9% (22) CAS:0 p<0,001 5. CEA: 7% (17) , CAS: 1%(3) 6.		
Mas et al., 2006 Mas et al., 2008 RCT , multizentrisch (20 universitäre, 10 nicht universitäre Zentren in Frankreich) EVA-3S [24; 25]	n= 527 vorzeitiger Studienabbruch Rekrutierung von 11/2000-9/2005, Danach Weiterverfolgung der bereits randomisierten Patienten	CEA n= 262 Nachverfolgung: 43 Mo (31-48) CEA 42 Mo (30-48) CAS	CAS =265	primärer Endpunkt: 1. 30 Tages-Überleben oder Schlaganfall sekundäre Endpunkte: 2. 30-Tages-Überleben oder fktns.beintr. Schlaganfall 3. Überleben oder Schlaganfall nach 6 Mo. 4. Hirnnervenlähmung 5. Kombination aus 1 und gleichseitiger Schlaganfall bis zu 4 J	0. Studiengüte Randomization was carried out centrally by means of a computer-generated sequence, involving randomized blocks of two, four, or six patients that were stratified according to study center and degree of stenosis (stenosis of ≥90% or <90%). I. Ergebnisse 1. 30-Tages-Überleben oder Schlaganfall CEA: 3,9% [95%KI 2; 7,2] CAS: 9,6% [95%KI 6,4-14] 2. 30-Tages-Überleben oder fktns.beintr. Schlaganfall CEA: 1,5% [95%KI 0,5-4,2] CAS: 3,4% [95%KI 1,7-6,7] 3. Überleben oder Schlaganfall nach 6 Mo CEA: 6,1% CAS: 11,7% p=0,02 4. Hirnnervenlähmung	gestoppt nach Randomisierung von 527 Pat. , da niedrigere Komplikationsrate als erwartet bei CEA und höhere Komplikationsrate als erwartet bei CAS, für den Nachweis der Unterlegenheit wären nun 4000 Patienten erforderlich gewesen, d.h. Studie ist nicht ausreichend gewert.	1-

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ Referenzstandard/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau
					CEA: 20 CAS: 3 (jeweils bei sek. Chirurgie) $p < 0,001$ 5. Kombination aus 1 und gleichseitiger Schlaganfall bis zu 4 J CEA: 6,2% CAS: 11,6% HR 1,97 [95%KI 1,06-3,67] $p = 0,03$ bei Messung nur fktnsbeeinträchtigt. Schlaganfall : CEA: 2,4% CAS: 4,6% HR 2,00[95%KI 0,75-5,33]. Unterschiede v.a. periprocedural !!! Jegl. Schlaganfall oder Tod: HR 1,39 [0,96-2,00] $p = 0,08$		
Yadav et al., 2004 Gurm et al., 2008 RCT multi-zentrisch SAPPHIRE [16; 33]	n= 334 v. 747 rekrutiert 8/2000-7/2002 entweder mit symptomatischer CAS mind. 50% oder mit asymptomatischer CAS ab 80% und mind 1 zusätzlichem Risikofaktor	CEA Nachverfolgung: geplant 1 Jahr, dann 3 Jahre	CAS	1. primärer Endpunkt: Schlaganfall, Herzinfarkt oder Tod periinterventionell und gleichseitiger Schlaganfall oder Tod bis zu 1 Jahr	0. Studiengüte 1:1 Randomisierung mit Stratifizierung nach Zentrum und Symptomatik/Asymptomatik, automatisierte Verteilung der Nummer mittels Telefon 1. Ergebnisse: primärer Endpunkt 1J: CEA: 20,1% (32)	gestoppt nach Randomisierung von 334 Pat. angebl. wegen mang. Rekrutierung frg. Positiver Effekt durch vorzeitige Beendigung? von 413 nicht randomisierten Patienten wurden 406 in das	1-

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ Referenzstandard/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau
				2. Erweitert für Auswertung nach 3 Jahren	CAS: 12,2% (20) Ergebnisse nach 3 Jahren: CEA: 26,9% CAS: 24,6% Diff. 2,3% (95%KI -11,8 bis 7,0) stat. nicht signifikant	Stentregister gemeldet und 6 in da chirurgische Register Studie wurde gesponsert von Cordis (Johnson & Johnson), Hauptautor hielt dort zu Beginn Aktien, Cordis produziert Angioguard emboli protection	
Hoffmann et al., 2008 RCT unizentrisch BACASS [17]	n=20 v. 82 konsekutiven Patienten im Zeitraum rekrutiert 11/98-2/02 in Basel mind. 70% Stenose (70-99%) mit Doppler nach CAVATAS-Kriterien und CE-MRA diagnostiziert. Alle Pat. sympt. innerhalb der letzten 3 Monate und untersucht durch Neurologen.	CEA Nachverfolgung : 48 Mo/43Mo	CAS	primärer Endpunkt 1. peri-proceduraler Tod, Schlaganfall oder Herzinfarkt sekundäre Endpunkte: 2. periinterventionelle TIA Hämatom, Hirnnerven-	0. Studiengüte Randomisierung ok, Studie nicht gewertet. 1. Ergebnisse 30 Tage und 48/43 Mo: CEA: 10% (1/10) Auftreten eines nicht persistierend beeinträchtigenden Schlaganfalls innerhalb von 30 Tagen danach keine weiteren Ereignisse CAS: 0% keine Ereignisse sekundäre Endpunkte nicht dargestellt		1-

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ Referenzstandard/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau
	fast alle Patienten „Low Risk“			Lähmung, Aufenthaltsdauer			
Steinbauer M. et al., 2008 RCT unizentrisch REGENSBURG [31]	n= 87 Rekrutierung 8/99-4/02 symptomatische CAS (>70%) nach NASCET	CEA Nachverfolgung: CEA: 64Mo (+/-12) CAS: 66Mo (+/-14)	CAS	1. Schlaganfall 2. Restenose >70% 3. Tod	0.Studiengüte Randomisierung nicht beschrieben. Keine Powerberechnung 3 Lost of Follow-up I.Ergebnisse n. 5,5J 1. Schlaganfall CEA: 0 CAS: 4 2. Restenose >70% CEA: 0/29 keine Reintervention CAS:6/32 davon 5 Indikation zu Reintervention, 3 mit neurolog. Symptomen p<0,05 3. Tod CEA: 13 CAS: 10		1-
Brooks et al., 2004 K-ASYMP [7]	n=84 Rekrutierungszeit n.a. Patienten mit asymptomatischer Karotisstenose nach	CEA Nachverfolgung: 48 Mo	CAS	keine primären oder sekundären Endpunkte spezifiziert	0.Studiengüte: Randomisierungsmethode nicht beschrieben, Verblindung nicht beschrieben, keine Powerberechnung I. Ergebnisse		1-

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ Referenzstandard/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau
	NASCET >80%			gemessen: 1. Durchgängigkeit der ipsilateralen Carotis nach 48 Monaten 2. Komplikationen 3. Länge KH Aufenthalt 4. Kosten	1. Durchgängigkeit der ipsilateralen Carotis interna nach 48 Mo: Peak syst. Geschwindigkeit interne Carotis: Carotis communis Vor Eingriff ca. 6 CAS , 6,1 CEA Nach Eingriff ca. 1,1beide 48 Mo nach Eingriff ca. 1,4 CAS, ca. 1,5 CEA 2. Komplikationen beide ohne Schlaganfall oder TIA CEA: 3 Halsnervenläsionen, Rekonstitution innerhalb von 3 Mo CAS 5x Bradykardie mit Medikamenten zu beheben CEA: 4x Kompl. Verursacht durch Anästhesie, jeweils zu beheben 3. (gleich) und 4. nicht dargestellt		
Brooks et al., 2001 RCT unizentrisch (Kentucky) K-SYMP [6]	n=104 Rekrutierungszeit n.a. Pat mit sympt. Stenose > 70% nach NASCET und Symptome bis zu 3 Mo vor Randomisierung	CEA Nachverfolgung:	CAS	keine primären oder sekundären Endpunkte spezifiziert gemessen: 1. Durchgängigkeit der ipsilateralen Carotis nach 24 Monaten 2. Komplikationen	0.Studiengüte Randomisierungsmethode nicht beschrieben, Verblindung nicht beschrieben, keine Powerberechnung 1. Ergebnisse: 1. Durchgängigkeit der ipsilateralen Carotis interna nach 24 Mo: Peak syst. Geschwindigkeit interne Carotis: Carotis communis CEA7CAS beide etwa gleich mit ca. 1,8/1,9 2. Komplikationen CEA: perioperativ 1 Tod aufgrund		1-

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ Referenzstandard/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau
				3. Länge KH Aufenthalt 4. Kosten	Herzinfarkt, später keien Komplikationen CAS: keine		
Alberts, 2001 WALL-STENT RCT multizentrisch (Abstract)	n=219 von 700 geplant Rekrutierungszeit n.a.	CEA Nachverfolgung: bis 12 Mo (345 vs 351 Tage med.)	CAS	primärer Endpunkt 1. gleichseitiger Schlaganfall, interventionsbedingter Tod oder vaskulärer Tod innerhalb eines Jahres sekundäre Endpunkte: 2. Major Stroke, any 3. 30-Tages-Kompl. (Tod oder Schlaganfall) 4. 2-Tages-Komplikation (Tod oder Schlaganfall)	0.Studiengüte kann nicht beurteilt werden, Studie liegt nur als Abstract vor I.Ergebnisse 1. gleichseitiger Schlaganfall, interventionsbedingter Tod oder vaskulärer Tod innerhalb eines Jahres CEA:3,6% CAS: 12,1% p=0,02 2. jegl. "Major Stroke" CEA: 0,9% CAS: 3,7% p=0,2 n.s. 3. 30 Tages-Komplikation (Tod oder Schlaganfall) CEA:4,9% CAS: 12,1% p=0,049 4. 2-Tages-Komplikation (Tod oder Schlaganfall) CEA: 1,8% CAS: 7,5% p=0,055	Gestoppt nach Randomisierung von 219 Pat. Studie unterpoweret, viele Angaben fehlen	1-
Naylor et al., 1998 RCT uni-	n=17 v. 23 konsekutiv randomisierten 6/96-9/96	CEA	CAS	1. Tod 2. fktnsbeeinträchtg.	0.Studiengüte Randomisierung /Allocationconcealment beschrieben	gestoppt nach Rand. V. 23 Pat., geplant 300	1-

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ Referenzstandard/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau
zentrisch Universität sklinik UK LEICESTER [27]	Pat mit symptomatischer Karotisstenose mind. 70% , Symptome bis zu 7 Monate for Randomisierung angegeben	Nachverfolgung: bis 30 Tage nach Behandlung		Schlaganfall 3. jegl. Schlaganfall alles nach 30 Tagen	I. Ergebnisse 1. Tod - 2. fktn beeinträcht. Schlaganfall (nach 30Tagen) CEA: 0/10 CAS: 3/7 3. jegl. Schlaganfall CEA: 0/10 CAS: 5/7 p<0,034		

6.9 Ausgeschlossene Studien

Tabelle 8: Ausgeschlossene Volltexte

Autor, Jahr	Inhalt/ggf. Ergebnisse	Grund für Ausschluss
Bonati L. et al., 2010 {Bonati, 2010 3 /id}	Subgruppenanalyse der ICSS Studie = MR-ICSS. Untersuchung eines Teils der randomisierten Patienten 1-7Tage vor, 1-7 Tage nach und 27-33 Tage nach Eingriff mit MRT insgesamt 233 (107 CEA, 124 CAS) stat. sign. mehr neue Ischämie-regionen bei CAS	Subgruppe ist nicht randomisiert, Surrogatendpunkt

Literatur

1. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet* 2001;357(9270):1729-37.
2. Alberts MJ. Results of a Multicenter Prospective Randomized Trial of Carotid Artery Stenting vs. Carotid Endarterectomy. *Abstracts of the International Stroke Conference* 2001;32(1):325-d.
3. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, Rankin RN, Clagett GP, Hachinski VC, Sackett DL, Thorpe KE, Meldrum HE, Spence JD. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 1998;339(20):1415-25.
4. Bonati LH, Ederle J, McCabe DJ, Dobson J, Featherstone RL, Gaines PA, Beard JD, Venables GS, Markus HS, Clifton A, Sandercock P, Brown MM. Long-term risk of carotid restenosis in patients randomly assigned to endovascular treatment or endarterectomy in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): long-term follow-up of a randomised trial. *Lancet Neurol* 2009;8(10):908-17.
5. Bonita R, Beaglehole R. Recovery of motor function after stroke. *Stroke* 1988;19(12):1497-500.
6. Brooks WH, McClure RR, Jones MR, Coleman TC, Breathitt L. Carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy: randomized trial in a community hospital. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(6):1589-95.
7. Brooks WH, McClure RR, Jones MR, Coleman TL, Breathitt L. Carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy for treatment of asymptomatic carotid stenosis: a randomized trial in a community hospital. *Neurosurgery* 2004;54(2):318-24.
8. Brott T, Adams HP, Jr., Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg V, . Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989;20(7):864-70.
9. Brott TG, Hobson RW, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, Mackey A, Hill MD, Leimgruber PP, Sheffet AJ, Howard VJ, Moore WS, Voeks JH, Hopkins LN, Cutlip DE, Cohen DJ, Popma JJ, Ferguson RD, Cohen SN, Blackshear JL, Silver FL, Mohr JP, Lal BK, Meschia JF. Stenting versus Endarterectomy for Treatment of Carotid-Artery Stenosis. *N Engl J Med* 2010.
10. Eckstein HH, Ringleb P, Allenberg JR, Berger J, Fraedrich G, Hacke W, Hennerici M, Stingele R, Fiehler J, Zeumer H, Jansen O. Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial. *Lancet Neurol* 2008;7(10):893-902.

11. Ederle J, Dobson J, Featherstone RL, Bonati LH, van der Worp HB, de Borst GJ, Lo TH, Gaines P, Dorman PJ, Macdonald S, Lyrer PA, Hendriks JM, McCollum C, Nederkoorn PJ, Brown MM. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375(9719):985-97.
12. Ederle J, Featherstone RL, Brown MM. Randomized controlled trials comparing endarterectomy and endovascular treatment for carotid artery stenosis: a Cochrane systematic review. *Stroke* 2009;40(4):1373-80.
13. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998;351(9113):1379-87.
14. Fiehler J, Jansen O, Berger J, Eckstein HH, Ringleb PA, Stingele R. Differences in complication rates among the centres in the SPACE study. *Neuroradiology* 2008;50(12):1049-53.
15. Goldstein LB, Bertels C, Davis JN. Interrater reliability of the NIH stroke scale. *Arch Neurol* 1989;46(6):660-2.
16. Gurm HS, Yadav JS, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Ansel G, Strickman NE, Wang H, Cohen SA, Massaro JM, Cutlip DE. Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;358(15):1572-9.
17. Hoffmann A, Engelter S, Taschner C, Mendelowitsch A, Merlo A, Radue EW, Lyrer P, Kirsch EC. Carotid artery stenting versus carotid endarterectomy – a prospective randomised controlled single-centre trial with long-term follow-up (BACASS). *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 2008;159(2):84-9.
18. Hopkins LN, Roubin GS, Chakhtoura EY, Gray WA, Ferguson RD, Katzen BT, Rosenfield K, Goldstein J, Cutlip DE, Morrish W, Lal BK, Sheffet AJ, Tom M, Hughes S, Voeks J, Kathir K, Meschia JF, Hobson RW, Brott TG. The Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial: credentialing of interventionalists and final results of lead-in phase. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2010;19(2):153-62.
19. International Carotid Stenting Study (ICSS). ICSS International Carotid Stenting Study Protocol. Version 3.1. London: ICSS; 2003.
20. International Carotid Stenting Study (ICSS). ICSS International Carotid Stenting Study Protocol. Version 3.2. London: ICSS; 2007. Available from: http://www.ion.ucl.ac.uk/cavatas_icss/downloads/icssprotocol.pdf
21. Jansen O, Fiehler J, Hartmann M, Bruckmann H. Protection or nonprotection in carotid stent angioplasty: the influence of interventional techniques on outcome data from the SPACE Trial. *Stroke* 2009;40(3):841-6.

22. Ling F, Jiao LQ. Preliminary report of trial of endarterectomy versus stenting for the treatment of carotid atherosclerotic stenosis in china (TESCAS-C). *Chinese J Cerebrovasc Dis* 2006;(3):4-8.
23. Link J, Manke C, Rosin L, Borisch I, Topel I, Horn M, Mann S, Jauch KW, Bogdahn U, Feuerbach S, Kasprzak P. Karotisendarterektomie und Karotisstenting. Pilotstudie eines prospektiven, randomisierten und kontrollierten Vergleichs. *Radiologe* 2000;40(9):813-20.
24. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, Branchereau A, Moulin T, Becquemin JP, Larrue V, Lieve M, Leys D, Bonneville JF, Watelet J, Pruvo JP, Albucher JF, Viguier A, Piquet P, Garnier P, Viader F, Touze E, Giroud M, Hosseini H, Pillet JC, Favrole P, Neau JP, Ducrocq X. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med* 2006;355(16):1660-71.
25. Mas JL, Trinquart L, Leys D, Albucher JF, Rousseau H, Viguier A, Bossavy JP, Denis B, Piquet P, Garnier P, Viader F, Touze E, Julia P, Giroud M, Krause D, Hosseini H, Becquemin JP, Hinzelin G, Houdart E, Henon H, Neau JP, Bracard S, Onnient Y, Padovani R, Chatellier G. Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) trial: results up to 4 years from a randomised, multicentre trial. *Lancet Neurol* 2008;7(10):885-92.
26. Meier P, Knapp G, Tamhane U, Chaturvedi S, Gurm HS. Short term and intermediate term comparison of endarterectomy versus stenting for carotid artery stenosis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled clinical trials. *BMJ* 2010;340:c467.
27. Naylor AR, Bolia A, Abbott RJ, Pye IF, Smith J, Lennard N, Lloyd AJ, London NJ, Bell PR. Randomized study of carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy: a stopped trial. *J Vasc Surg* 1998;28(2):326-34.
28. Ringleb PA, Allenberg J, Bruckmann H, Eckstein HH, Fraedrich G, Hartmann M, Hennerici M, Jansen O, Klein G, Kunze A, Marx P, Niederkorn K, Schmiedt W, Solymosi L, Stingele R, Zeumer H, Hacke W. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006;368(9543):1239-47.
29. Ringleb PA, Kunze A, Allenberg JR, Hennerici MG, Jansen O, Maurer PC, Zeumer H, Hacke W. The Stent-Supported Percutaneous Angioplasty of the Carotid Artery vs. Endarterectomy Trial. *Cerebrovasc Dis* 2004;18(1):66-8.
30. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *PLoS Med* 2010;7(3):e1000251.
31. Steinbauer MG, Pfister K, Greindl M, Schlachetzki F, Borisch I, Schuirer G, Feuerbach S, Kasprzak PM. Alert for increased long-term follow-up after carotid artery stenting: results of a prospective, randomized, single-center trial of carotid artery stenting vs carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2008;48(1):93-8.
32. Stingele R, Berger J, Alfke K, Eckstein HH, Fraedrich G, Allenberg J, Hartmann M, Ringleb PA, Fiehler J, Bruckmann H, Hennerici M, Jansen O, Klein G, Kunze A, Marx P, Niederkorn K, Schmiedt W, Solymosi L, Zeumer H, Hacke W. Clinical and angiographic

risk factors for stroke and death within 30 days after carotid endarterectomy and stent-protected angioplasty: a subanalysis of the SPACE study. *Lancet Neurol* 2008;7(3):216-22.

33. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Whitlow P, Strickman NE, Jaff MR, Popma JJ, Snead DB, Cutlip DE, Firth BG, Ouriel K. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004;351(15):1493-501.