

5

10

# Conceptmodule

## Endovasculaire trombectomie anterieure circulatie, vroege tijdsvenster

Bij de richtlijn Herseninfarct en hersenbloeding

15

20

25

30

### **INITIATIEF**

Nederlandse Vereniging voor Neurologie

### **IN SAMENWERKING MET**

Nederlandse Vereniging voor Radiologie

35

Nederlandse Vereniging van Revalidatieartsen

Nederlands Huisartsengenootschap

### **MET ONDERSTEUNING VAN**

Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

40

### **FINANCIERING**

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

1

## Colofon

CONCEPTMODULE ENDOVASCULAIRE TROMBECTOMIE ANTERIEURE CIRCULATIE, VROEGE TIJDSVENSTER

© 2024

5

Nederlandse Vereniging voor Neurologie

Mercatorlaan 1200, 3528 BL Utrecht

Tel. 088 500 19 00

vereniging@neurologie.nl

10

www.nvn.nl

15

20

25

30

35

40

45 **Alle rechten voorbehouden.**

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van

50 tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen.

Adres en e-mailadres: zie boven.

## **Inhoudsopgave**

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Samenstelling van de werkgroep .....</b>  | <b>4</b>  |
| <b>Verantwoording.....</b>   | <b>5</b>  |
| <b>Module Endovasculaire trombectomie anterieure circulatie, vroege tijdsvenster .....</b> | <b>12</b> |

5

## Samenstelling van de werkgroep

### Werkgroep

- 5 • dr. B. (Bob) Roozenbeek (voorzitter), neuroloog, Erasmus MC Rotterdam, namens de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN)
- prof. dr. J. (Jeannette) Hofmeijer, neuroloog, Rijnstate ziekenhuis Arnhem, namens de NVN
- dr. M.H. (Heleen) den Hertog, neuroloog, Isala Zwolle, namens de NVN
- dr. S.M. (Yvonne) Zuurbier, neuroloog, AMC Amsterdam, namens de NVN
- 10 • dr. M. (Maarten) Uyttenboogaart, neuroloog, UMC Groningen, namens de NVN
- J.C. (Jeroen) de Jonge, neuroloog, OLVG Amsterdam, namens de NVN
- prof. dr. J.M.A. (Anne) Visser-Meily, revalidatiearts, UMC Utrecht, namens de VRA
- prof. dr. C.G.M. (Carel) Meskers, revalidatiearts, Amsterdam UMC, namens de VRA
- 15 • A.F.E. (Ariane) Verburg, huisarts, namens het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)
- prof. dr. W. (Wim) van Zwam, radioloog, Maastricht UMC, namens de Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR)
- prof. dr. G. (Gert) Kwakkel, hoogleraar neurorevalidatie, Amsterdam UMC, namens de Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie (KNGF)
- 20

### Met ondersteuning van

- Dr. M.L. Molag, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Drs. L.C. van Wijngaarden, junior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- 25

## Verantwoording

### Autorisatie en geldigheid

Autorisatiedatum:

[datum]

Geautoriseerd door:

Nederlandse Vereniging voor Neurologie,  
initiatiefnemer

[Vereniging 2], etc.

[alle overige verenigingen (NB. Uitschrijven,  
geen afkortingen) en (patiënt) organisaties  
noemen die de richtlijn hebben  
geautoriseerd of geaccordeerd]

Belangrijkste wijzigingen

ten opzichte van vorige versie:

Resultaten betreffende endovasculaire  
trombectomie in het late tijdsvenster zijn  
verwijderd omdat dit nu een aparte, nieuwe  
module omvat

Herbevestiging:

[datum]

Regiehouder(s):

Nederlandse Vereniging voor Neurologie

### Algemene gegevens

De ontwikkeling/herziening van deze richtlijnmodule werd ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten ([www.demedischspecialist.nl/kennisinstituut](http://www.demedischspecialist.nl/kennisinstituut)) en werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS). De financier heeft geen enkele invloed gehad op de inhoud van de richtlijnmodule.

### Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijnmodule is in 2021 een doorstart gemaakt met de multidisciplinaire werkgroep, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen (zie hiervoor de Samenstelling van de werkgroep) die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding.

### Belangenverklaringen

De Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstremgeling is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement) hebben gehad. Gedurende de ontwikkeling of herziening van een module worden wijzigingen in belangen aan de voorzitter doorgegeven. De belangenverklaring wordt opnieuw bevestigd tijdens de commentaarfase.

Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

| Werkgroep lid  | Functie  | Nevenfuncties  | Gemelde belangen   | Ondernomen actie |
|----------------|--|--|--|------------------|
| Roozenbeek     | Neuroloog, Erasmus MC, Rotterdam   | Geen   | Lid van CONTRAST, coördineert onderzoeksprojecten op gebied van acute beroertezorg gefinancierd door Stichting BeterKeten, Stichting THEIA, Erasmus Universiteit en Erasmus MC | Geen             |
| Hofmeijer      | Neuroloog, Rijnstate, Arnhem (0,7 fte)<br>Hoogleraar, Universiteit Twente (0,4 fte)  | Geen   | Geen   | Geen             |
| den Hertog     | Neuroloog met aandachtsgebied neurovasculaire aandoeningen en acute neurologie, Isala<br>Medisch hoofd innovatie en wetenschap, Isala<br>Lid medical board speerpunt acute zorg, Isala | Voorzitter Nederlandse neurovasculaire werkgroep<br>Lid werkgroep digitale cardiovasculaire zorg DCVA, werkgroep onderzoekspijler DCVA, expertisegroep cluster CVRM, werkgroep elearning acute neurologie<br>Deelname aan de SKMS-projectaanvraag Samen beslissen NVvR | Projectleider ATTEST, betrokkenheid (geen projectleider) bij onderzoek gefinancierd door Bayer, grant from Thrombolytic Science International en Portola Pharmaceuticals       | Geen             |
| Zuurbier       | Stroke fellow neurologie, UZA, Antwerpen   | Geen   | Geen   | Geen             |
| Uyttenboogaart | Neuroloog, Neuro-interventionalist, UMCG   | Geen   | Hartstichting TKI Health-Holland - Financiering 2 PhD studenten CONTRAST WORKPACKAGE 8 - WP leider. P.I. van (aanstaande) CASES trial.   | Geen             |
| de Jonge       | Neuroloog, OLVG, Amsterdam<br>PhD-kandidaat, UMC Utrecht, Utrecht  | Geen   | Geen   | Geen             |
| Visser-Meily   | Revalidatiearts, hoogleraar en afdelingshoofd van de afdeling Revalidatie, fysiotherapiewetenschap en sport in UMCU  | Hoofd van het Kenniscentrum Revalidatiegeneeskunde Utrecht (samenwerking tussen De Hoogstraat Revalidatie en UMCU)   | Betrokkenheid bij B-STARS2, RISE study   | Geen             |
| Meskers        | Revalidatiearts, hoogleraar revalidatiegeneeskunde ihb neuromechanica  | Directeur research programma Ageing & Vitality Movement Sciences<br>Management team Amsterdam Movement Sciences<br>Editor tijdschrift Experimental Gerontology   | Projectleider AMS – Sarcopenia mobility.<br>Betrokkenheid bij ArmCoach4Stroke, EMPOWER-GR en APROOF  | Geen             |
| Verburg        | Huisarts   | Senior wetenschappelijk medewerker NHG   | Geen   | Geen             |
| Van Zwam       | Neuro-interventieradioloog, Maastricht University Medical Center   | Geen   | Consultancy activiteiten voor Stryker en Cerenovus, lid CONTRAST, P.I. MRCLEAN LATE  | Geen             |

| Werkgroepid | Functie                     | Nevenfuncties | Gemelde belangen   | Ondernomen actie |
|-------------|-----------------------------|---------------|--|------------------|
| Kwakkel     | Hoogleraar Neurorevalidatie | Geen          | Europees Editor NeuroRehabilitation and Neural Repair<br>Handling editor Stroke (AHA)<br>Coordinator Stroke Unit Cursus NPI<br>Cursusleider mCIMT bij NPI<br>Cursusleider Neurorevalidatie-CVA bij NPI | Geen             |

## **Inbreng patiëntenperspectief**

Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door gebruik te maken van kwaliteitscriteria vanuit patiëntenperspectief voor CVA, ontwikkeld door Harteraad. Verder informeren wij Harteraad, Hartstichting en Hersenletsel door middel van notulen van de vergaderingen met de kerngroep en worden ze betrokken bij relevante onderwerpen. De conceptmodules zijn tevens voor commentaar aan bovengenoemde verenigingen voorgelegd.

## **Werkwijze**

### 10 AGREE

Deze richtlijnmodule is opgesteld conform de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; Brouwers, 2010).

15

### Knelpuntenanalyse en uitgangsvragen

Tijdens de voorbereidende fase inventariseerden de werkgroep de knelpunten in de zorg voor patiënten na een herseninfarct of hersenbloeding. Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse zijn door de werkgroep concept-uitgangsvragen opgesteld en definitief vastgesteld.

20

### Uitkomstmaten

Na het opstellen van de zoekvraag behorende bij de uitgangsvraag inventariseerde de werkgroep welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken. Hierbij werd een maximum van acht uitkomstmaten gehanteerd. De werkgroep waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang bij de besluitvorming rondom aanbevelingen, als cruciaal (kritiek voor de besluitvorming), belangrijk (maar niet cruciaal) en onbelangrijk. Tevens definieerde de werkgroep tenminste voor de cruciale uitkomstmaten welke verschillen zij klinisch (patiënt) relevant vonden.

25

30

### Methode literatuursamenvatting

Een uitgebreide beschrijving van de strategie voor zoeken en selecteren van literatuur en de beoordeling van de risk-of-bias van de individuele studies is te vinden onder 'Zoeken en selecteren' onder Onderbouwing. De beoordeling van de kracht van het wetenschappelijke bewijs wordt hieronder toegelicht.

35

### Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (zie <https://www.gradeworkinggroup.org/>). De basisprincipes van de GRADE-methodiek zijn: het benoemen en prioriteren van de klinisch (patiënt) relevante uitkomstmaten, een systematische review per uitkomstmaat, en een beoordeling van de bewijskracht per uitkomstmaat op basis van de acht GRADE-domeinen (domeinen voor downgraden: risk of bias, inconsistentie, indirectheid, imprecisie, en publicatiebias; domeinen voor upgraden: dosis-effect relatie, groot effect, en residuele plausibele confounding).

40

45

GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, redelijk, laag en zeer laag. Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie, in het bijzonder de mate van zekerheid dat de literatuurconclusie de aanbeveling adequaat ondersteunt (Schünemann, 2013; Hultcrantz, 2017).

50



| GRADE     | Definitie   |
|-----------|---|
| Hoog      | <ul style="list-style-type: none"> <li>er is hoge zekerheid dat het ware effect van behandeling dicht bij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie;</li> <li>het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.</li> </ul> |
| Redelijk  | <ul style="list-style-type: none"> <li>er is redelijke zekerheid dat het ware effect van behandeling dicht bij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie;</li> <li>het is mogelijk dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.</li> </ul>                   |
| Laag      | <ul style="list-style-type: none"> <li>er is lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dicht bij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie;</li> <li>er is een reële kans dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.</li> </ul>                   |
| Zeer laag | <ul style="list-style-type: none"> <li>er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dicht bij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie;</li> <li>de literatuurconclusie is zeer onzeker.</li> </ul>   |

5 Bij het beoordelen (graderen) van de kracht van het wetenschappelijk bewijs in richtlijnen volgens de GRADE-methodiek spelen grenzen voor klinische besluitvorming een belangrijke rol (Hultcrantz, 2017). Dit zijn de grenzen die bij overschrijding aanleiding zouden geven tot een aanpassing van de aanbeveling. Om de grenzen voor klinische besluitvorming te bepalen moeten alle relevante uitkomstmaten en overwegingen worden meegewogen. De grenzen voor klinische besluitvorming zijn daarmee niet één op één vergelijkbaar met het minimaal klinisch relevant verschil (Minimal Clinically Important Difference, MCID). Met name in 10 situaties waarin een interventie geen belangrijke nadelen heeft en de kosten relatief laag zijn, kan de grens voor klinische besluitvorming met betrekking tot de effectiviteit van de interventie bij een lagere waarde (dichter bij het nuleffect) liggen dan de MCID (Hultcrantz, 2017).

#### 15 Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)

Om te komen tot een aanbeveling zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk en worden meegewogen, zoals aanvullende argumenten uit bijvoorbeeld de biomechanica of fysiologie, waarden en voorkeuren van patiënten, kosten (middelenbeslag), aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie. Deze aspecten zijn 20 systematisch vermeld en beoordeeld (gewogen) onder het kopje 'Overwegingen' en kunnen (mede) gebaseerd zijn op expert opinion. Hierbij is gebruik gemaakt van een gestructureerd format gebaseerd op het evidence-to-decision framework van de internationale GRADE Working Group (Alonso-Coello, 2016a; Alonso-Coello, 2016b). Dit evidence-to-decision framework is een integraal onderdeel van de GRADE-methodiek.

25

#### Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen, en een weging van de gunstige en ongunstige effecten van de relevante interventies. De kracht van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de overwegingen, bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE- 30 methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke aanbeveling niet a priori uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk (Agoritsas, 2017; Neumann, 2016). De sterkte van de aanbeveling wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten tezamen. De werkgroep heeft bij elke aanbeveling opgenomen hoe zij tot de richting en sterkte van de aanbeveling zijn gekomen.

35

In de GRADE-methodiek wordt onderscheid gemaakt tussen sterke en zwakke (of conditionele) aanbevelingen. De sterkte van een aanbeveling verwijst naar de mate van zekerheid dat de voordelen van de interventie opwegen tegen de nadelen (of vice versa), gezien over het hele spectrum van patiënten waarvoor de aanbeveling is bedoeld. De sterkte van een aanbeveling heeft duidelijke implicaties voor patiënten, behandelaars en beleidsmakers (zie onderstaande tabel). Een aanbeveling is geen dictaat, zelfs een sterke aanbeveling gebaseerd op bewijs van hoge kwaliteit (GRADE gradering HOOG) zal niet altijd van toepassing zijn, onder alle mogelijke omstandigheden en voor elke individuele patiënt.

| Implicaties van sterke en zwakke aanbevelingen voor verschillende richtlijngebruikers |   |  |
|---|---|--|
|   | <i>Sterke aanbeveling</i>   | <i>Zwakke (conditionele) aanbeveling</i>   |
| <b>Voor patiënten</b>   | De meeste patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak kiezen en slechts een klein aantal niet. | Een aanzienlijk deel van de patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak kiezen, maar veel patiënten ook niet.   |
| <b>Voor behandelaars</b>  | De meeste patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak moeten ontvangen.                        | Er zijn meerdere geschikte interventies of aanpakken. De patiënt moet worden ondersteund bij de keuze voor de interventie of aanpak die het beste aansluit bij zijn of haar waarden en voorkeuren. |
| <b>Voor beleidsmakers</b>   | De aanbevolen interventie of aanpak kan worden gezien als standaardbeleid.                              | Beleidsbepaling vereist uitvoerige discussie met betrokkenheid van veel stakeholders. Er is een grotere kans op lokale beleidsverschillen.   |

10

#### Organisatie van zorg

In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijnmodule is expliciet aandacht geweest voor de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, mankracht en infrastructuur). Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van deze specifieke uitgangsvraag zijn genoemd bij de overwegingen. Meer algemene, overkoepelende, of bijkomende aspecten van de organisatie van zorg worden behandeld in de module Organisatie van zorg.

15

#### Commentaar- en autorisatiefase

De conceptmodule werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen, instanties en (patiënt) organisaties voorgelegd ter commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptmodule aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve module werd aan de deelnemende (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd dan wel geaccordeerd. De commentaartabel is op te vragen bij het Kennisinstituut via [secretariaat@kennisinstituut.nl](mailto:secretariaat@kennisinstituut.nl).

25

#### **Literatuur**

- 30 Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. CMAJ. 2010;182(18):E839-42. doi: 10.1503/cmaj.090449. Epub 2010 Jul 5. Review. PubMed PMID: 20603348.
- 35 Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 (2012). Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. [http://richtlijnendatabase.nl/over\\_deze\\_site/over\\_richtlijnontwikkeling.html](http://richtlijnendatabase.nl/over_deze_site/over_richtlijnontwikkeling.html)  
Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from

[http://gdt.guidelinedevelopment.org/central\\_prod/\\_design/client/handbook/handbook.html](http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.html).

5 Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ*. 2008;336(7653):1106-10. doi: 10.1136/bmj.39500.677199.AE. Erratum in: *BMJ*. 2008;336(7654). doi: 10.1136/bmj.a139. PubMed PMID: 18483053.

Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen: stappenplan. Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

10 Wessels M, Hielkema L, van der Weijden T. How to identify existing literature on patients' knowledge, views, and values: the development of a validated search filter. *J Med Libr Assoc*. 2016 Oct;104(4):320-324. PubMed PMID: 27822157; PubMed Central PMCID: PMC5079497.

## Module Endovasculaire trombectomie anterieure circulatie, vroege tijdsvenster

### Uitgangsvraag

- 5 Vergroot endovasculaire trombectomie de kans op een goed herstel bij patiënten met een herseninfarct en een occlusie van één van de proximale intracraniale arteriën?

### Inleiding

- 10 Bij patiënten met een acuut herseninfarct op basis van een occlusie van een proximale intracraniale arterie wordt een endovasculaire trombectomie (EVT) al meer dan 20 jaar toegepast, maar tot eind 2014 bestond onzekerheid over het nut hiervan.

### Vraagstelling

- 15 De uitgangsvraag of patiënten met een acuut herseninfarct op basis van een occlusie van één van de proximale intracraniale arteriën baat hebben bij een EVT werd vertaald naar de volgende PICO:

- P: patiënten met een acuut herseninfarct op basis van een occlusie van één van de proximale intracraniale arteriën;  
I: EVT met state-of-the-art technieken;  
20 C: standaard behandeling zonder endovasculaire interventie;  
O: functionele uitkomst, sterfte, intracraniale bloedingen.

- 25 Belangrijke deelvragen zijn vervolgens welke (combinaties van) patiënt-kenmerken zodanig van invloed zijn op de effectiviteit van de EVT, dat deze niet meer zinvol is. Hierbij moet allereerst worden gedacht aan de (tijdsbepaalde) irreversibiliteit van de ischemische schade, en aan patiënt-kenmerken die geassocieerd zijn met een slecht herstel en complicaties na behandeling. In de overwegingen wordt hierop ingegaan.

- 30 De behandeling middels EVT van patiënten met een herseninfarct op basis van een occlusie van een proximale intracraniale arterie van de voorste circulatie in het late tijdsvenster (6-24 uur) wordt behandeld in een aparte module (zie module 'Endovasculaire trombectomie anterieure circulatie, late tijdsvenster'). Nadat de module over de behandeling in het late tijdsvenster is gepubliceerd, is de huidige module aangepast, en zijn de (achterhaalde) adviezen en overwegingen ten aanzien van EVT in het late tijdsvenster uit deze module verwijderd. Het hieronder beschreven literatuuronderzoek dat ten grondslag ligt aan deze module is niet geüpdatet.

### Zoeken en selecteren

- 40 Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is de literatuur systematisch geanalyseerd. Hiertoe hebben we bestaande systematische reviews en meta-analyses gebruikt, en geactualiseerd met nieuwe RCTs. Deze zijn gezocht in de databases van ISRCTN, Clinicaltrials.gov en de Cochrane collaboration. De literatuurzoekactie leverde 260 treffers op. Alleen trials die de strategie "EVT" met de strategie 'geen EVT' tegen een achtergrond van gebruikelijke zorg met elkaar vergeleken werden geïncludeerd. Belangrijk  
45 uitgangspunten hierbij waren de "individual patient data" meta-analyse van Goyal (2016) en een eerdere meta-analyse (Badhiwala, 2015), omdat deze volledig en van voldoende methodologische kwaliteit waren. Uiteindelijk werden 17 trials geïncludeerd in de literatuuranalyse.

Extra aandacht is gegeven aan de gegevens van de MR CLEAN-trial aangezien de MR CLEAN-trial in Nederland is uitgevoerd met brede inclusiecriteria. De resultaten zijn toepasbaar op de Nederlandse situatie.

## 5 Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte 'sterfte of afhankelijkheid' en mortaliteit voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten en 'symptomatische intracraniele bloedingen' ook een voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaat. De standaard om een behandel-effect op een ordinale uitkomst-schaal zoals de modified Rankin scale (mRS), uit te drukken is de common odds ratio. Deze kan worden gezien als een gemiddeld effect over alle dichotomiseringen die mogelijk zijn.

### Definities

- sterfte of afhankelijkheid: score op de mRS  $\geq$  drie op drie maanden;
- symptomatische intracraniele bloeding: intracraniele bloeding die geassocieerd is met een toename van score op de NIHSS van vier of meer punten (hiervoor is geen exacte tijdsdefinitie, maar de waarnemingen betreffen de periode van ziekenhuisopname)
- Sterfte: overlijden binnen drie maanden.

## 20 **Samenvatting van de literatuur**

### Korte beschrijving van de geïncludeerde studies

De gevonden studies werden in een vijftal categorieën ingedeeld:

- 1) EVT primair met trombolitica: hieronder vielen Proact I en II (Furlan, 1999; Del Zoppo, 1998), MELT (Ogawa, 2007), SYNTHESIS (Cicone, 2013).
- 25 2) EVT met mechanische middelen, zonder altijd een CTA/MRA vooraf: IMS III (Broderick, 2013), MR RESCUE (Kidwell, 2013); EASI (Khoury, 2017).
- 3) Vroege EVT met stent retrievers early window (tot zes uur) met CTA of MRA vooraf: MR CLEAN (Berkhemer, 2015); ESCAPE (Goyal, 2015); SWIFT PRIME (Saver, 2015); REVASCAT (Jovin, 2015); EXTEND IA (Campbell, 2015); THRACE (Bracard, 2016); PISTE (Muir, 2017), THRILL (Benzus, 2016).
- 30 4) EVT met aspiratietechnieken met CTA of MRA vooraf: Therapy (Mocco, 2016).
- 5) Late EVT met CTA en CT perfusie of MR Diffusie/perfusie (t/m 24 uur)

De studies uit categorieën 1 en 2 gebruikten inmiddels obsoleete behandel- en/of diagnostische methoden en worden hier niet besproken. De studies uit categorie drie en vier bespreken we hieronder. Studies uit de vijfde categorie worden in een aparte module besproken. Studies die minder dan 10 patiënten hadden geïncludeerd zijn niet in de tabellen en figuren opgenomen, maar worden wel genoemd in de bespreking.

Voor patiënten met een occlusie van de a. basilaris verwijzen wij naar de aparte module 'Endovasculaire trombectomie posterieure circulatie'.

De MR CLEAN-trial (Berkhemer, 2015) was een gerandomiseerde open klinische trial met geblindeerde uitkomstmeting bij 500 patiënten met een acuut herseninfarct ten gevolge van een met CTA bewezen occlusie van de distale a. carotis interna of de proximale a. cerebri media (M1 of M2) of de a. cerebri anterior (A1 of A2). Patiënten met een symptomatische occlusie van de a. vertebralis of a. basilaris werden van deelname uitgesloten. De laagste score op de NIHSS was drie en de mediaan 18. De minimale leeftijd voor inclusie was 18 jaar; er was geen bovenste leeftijdsgrens. De gemiddelde leeftijd van de geïncludeerde patiënten was 66 jaar. 89% van de patiënten was vóór inclusie behandeld met intraveneus alteplase.

50 De EVT diende binnen zes uur na het ontstaan van het infarct te worden gestart. De wijze van EVT werd grotendeels overgelaten aan de interventie-onderzoeker. De primaire uitkomstmaat

was de score op de modified Rankin Scale na drie maanden. Van de 500 patiënten werden er 233 (47%) gerandomiseerd voor EVT en 267 (53%) voor standaardbehandeling. Van de patiënten in de interventiegroep werden 196 (84%) daadwerkelijk endovasculair behandeld, evenals één patiënt in de controlegroep. Bij 190 van de 196 endovasculair behandelde patiënten werd een verwijderbare stent gebruikt, om welke reden de resultaten van MR CLEAN alleen op deze behandelingstechniek van toepassing zijn. Bij 24 patiënten (12%) werd naast de mechanische trombectomie ook intra-arterieel een trombolyticum toegediend.

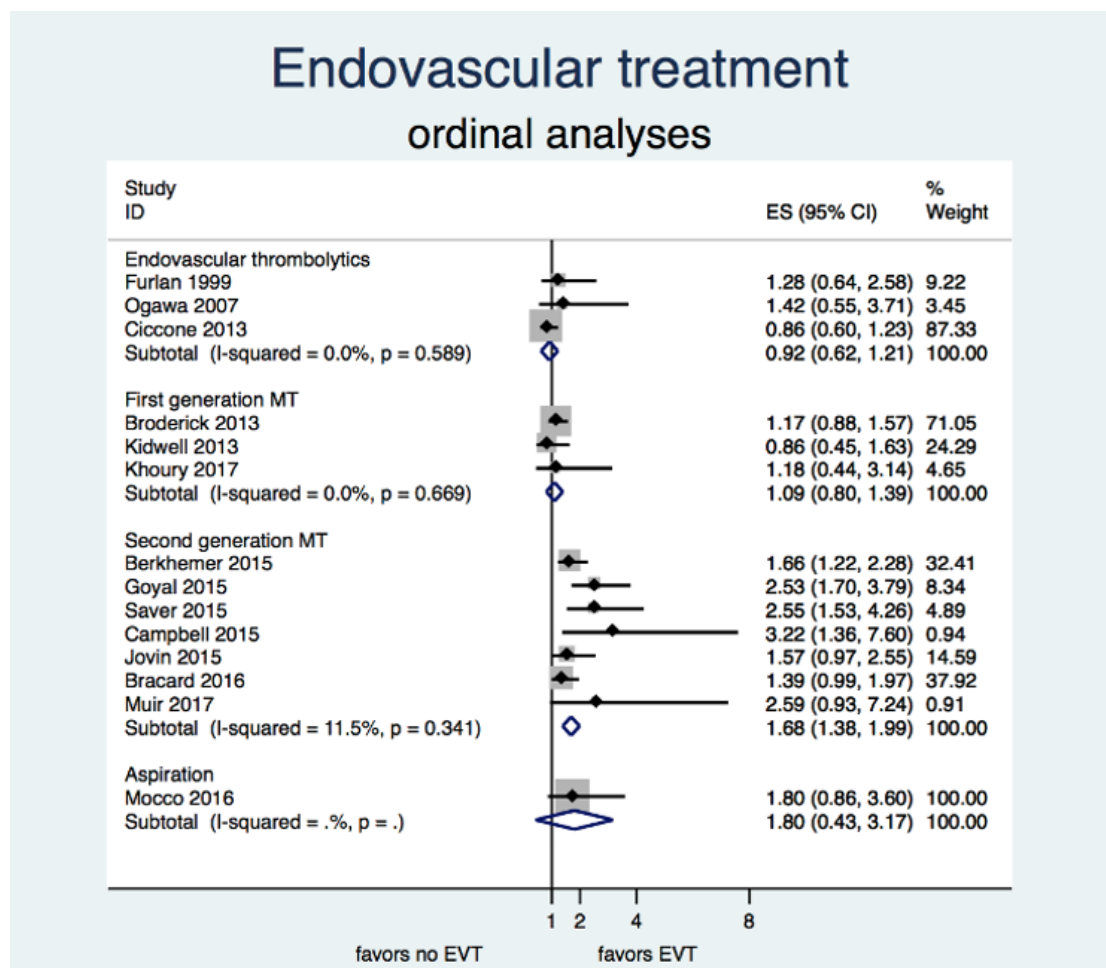
De gegevens van MR CLEAN en vier andere gerandomiseerde trials waarin het effect van EVT met moderne hulpmiddelen (meestal verwijderbare stents) werd onderzocht (ESCAPE, REVASCAT, SWIFT PRIME, en EXTEND IA; Campbell, 2015; Goyal, 2015; Jovin, 2015; Saver, 2015) werden gezamenlijk geanalyseerd in een individual patient data meta-analyse (Goyal, 2016). De andere trials beperkten zich net als de MR CLEAN tot patiënten met een herseninfarct door een occlusie van de distale a. carotis interna of de proximale a. cerebri anterior of a. cerebri media en in alle trials werd bij het grootste deel van de patiënten gebruik gemaakt van een verwijderbare stent. In de ESCAPE-trial konden patiënten worden geïnccludeerd tot 12 uur na het ontstaan van de symptomen, maar werden patiënten met uitgebreide ischemische afwijkingen op de blanco CT (ASPECTS <6) en patiënten met een slechte collaterale circulatie op CTA van deelname uitgesloten. Ook in EXTEND IA, SWIFT PRIME en REVASCAT werden patiënten geëxcludeerd indien er op CT of MRI aanwijzingen waren voor irreversibele schade in een groot deel van het aangedane stroomgebied. In alle trials was bij het merendeel van de patiënten of bij alle patiënten gestart met intraveneus alteplase vóór de start van de EVT. Alle vier de trials werden voortijdig afgebroken na een interim-analyse naar aanleiding van de resultaten van de MR CLEAN-trial, en alle vier de trials bevestigden de positieve resultaten van MR CLEAN.

Na de bovengenoemde individuele patiënten meta-analyse van de vijf EVT trials zijn nog twee vergelijkbare gerandomiseerde trials gepubliceerd. THRACE (Bracard, 2016) includeerde 414 patiënten met een herseninfarct door een occlusie van de distale a. carotis interna, de proximale a. cerebri media, of de distale a. basilaris. Van de laatste werden overigens maar vier patiënten geïnccludeerd. Alle patiënten werden behandeld met intraveneuze trombolyse. EVT diende binnen vijf uur na het ontstaan van de symptomen gestart te worden. In PISTE werden 65 patiënten geïnccludeerd met een herseninfarct door een occlusie van de distale a. carotis interna, de proximale a. cerebri media. Alle patiënten werden behandeld met intraveneuze trombolyse binnen 4,5 uur na het ontstaan van de symptomen. EVT diende binnen 90 minuten na het begin van de intraveneuze trombolyse gestart te worden (Muir, 2017). In beide studies werden geen CT-perfusie of APECTS-criteria gebruikt. Wel werden in PISTE patiënten geëxcludeerd als er een duidelijke hypodensiteit bestond in meer dan één derde van het stroomgebied van de a. cerebri media. Beide trials werden voortijdig afgebroken, één na een geplande interimanalyse en één vanwege het wegvallen van "equipoise" bij de onderzoekers. Tot slot zijn nog de resultaten van de THRILL studie gepubliceerd, maar deze studie werd na inclusie van vier patiënten alweer afgebroken (Bendszus, 2016).

45

### Functionele status

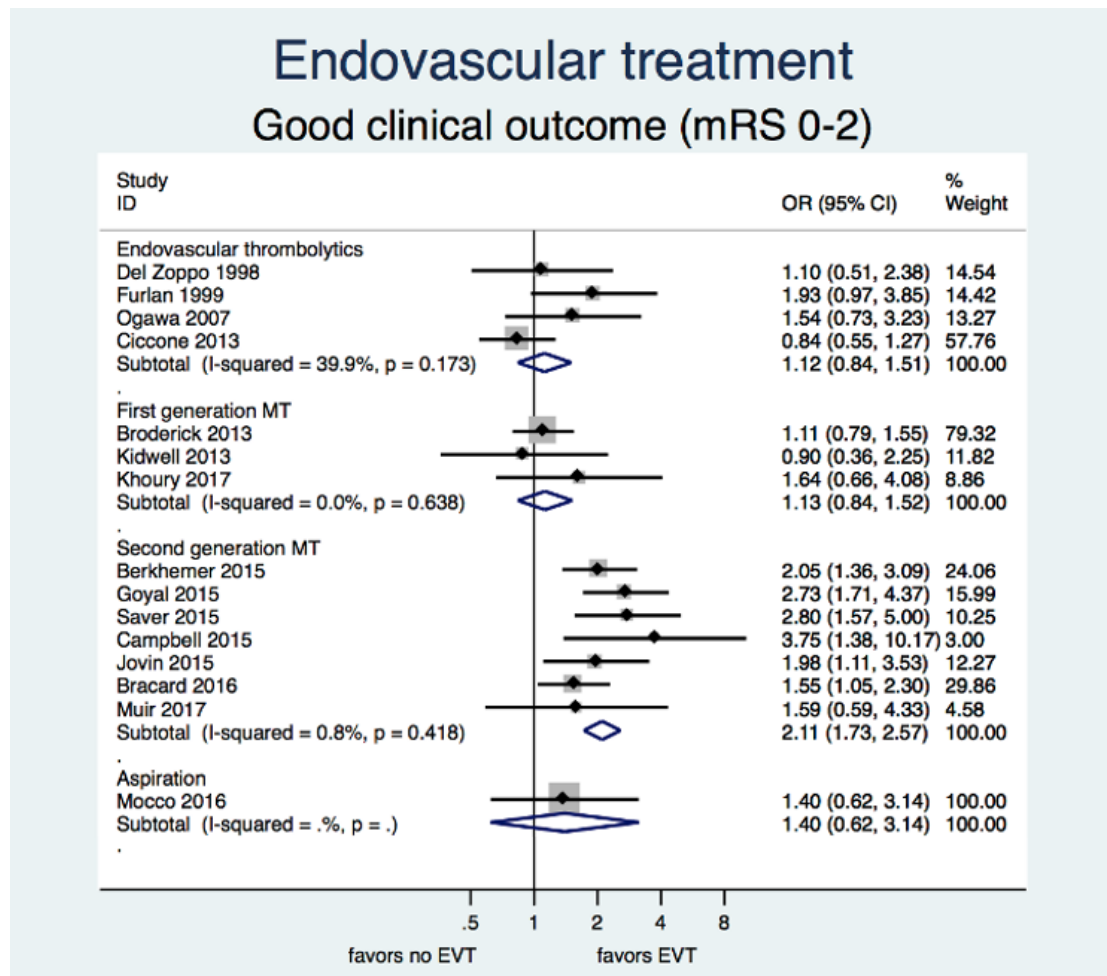
**Figuur 3. 1.** Kans op een beter herstel (ordinale analyse van de mRS) na EVT versus geen EVT. ES=effectschatting, (common Odds Ratio).



5

In de eerste zes uur na het ontstaan van het herseninfarct vergroot EVT de kans op herstel bij patiënten met een herseninfarct door een occlusie van de distale a. carotis interna of proximale a. cerebri media.

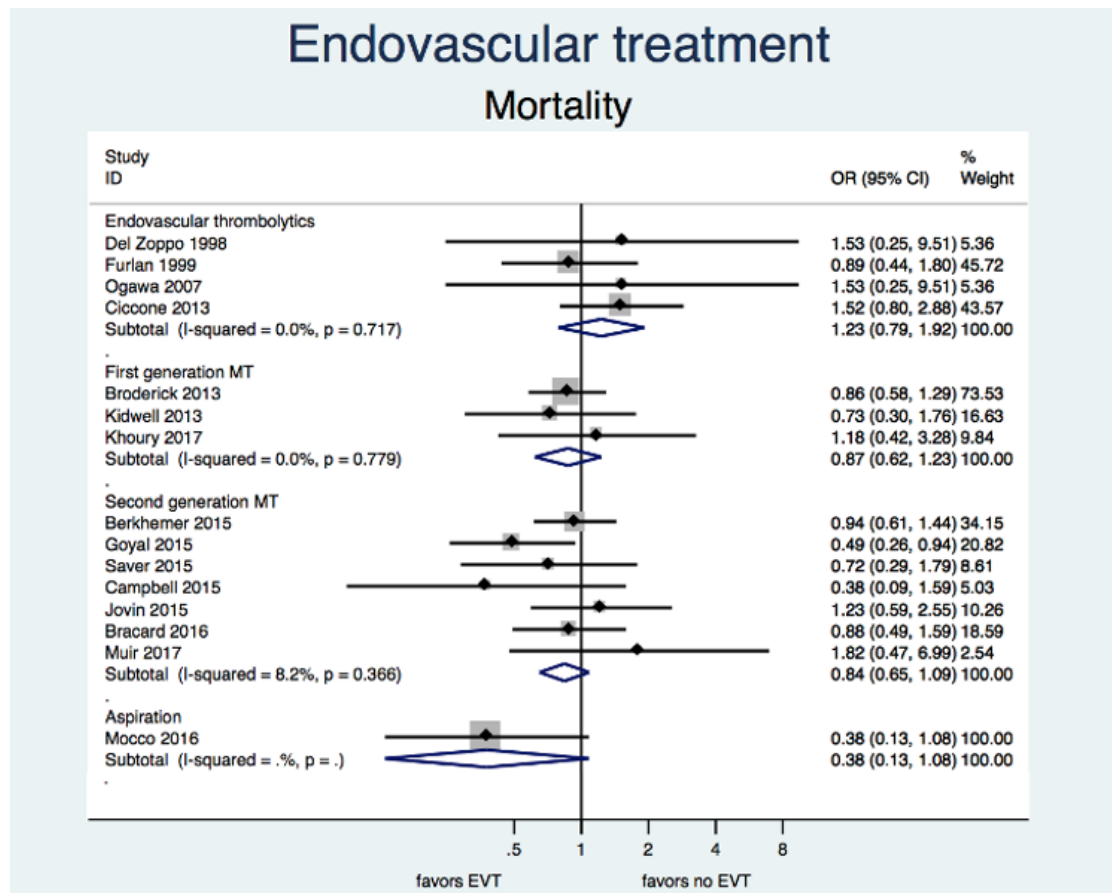
**Figuur 3.2.** Kans op een goed herstel (mRS 0 – 2) na EVT versus geen EVT.



- In de eerste zes uur na het ontstaan van het herseninfarct vergroot EVT met hedendaagse technieken de kans op een goed herstel bij patiënten met een herseninfarct door een occlusie van de distale a. carotis interna of proximale a. cerebri media of anterior. Bij het gebruik van oudere technieken (trials tot en met 2013) zijn er onvoldoende aanwijzingen dat EVT tot een grotere kans op een goed herstel leidt.



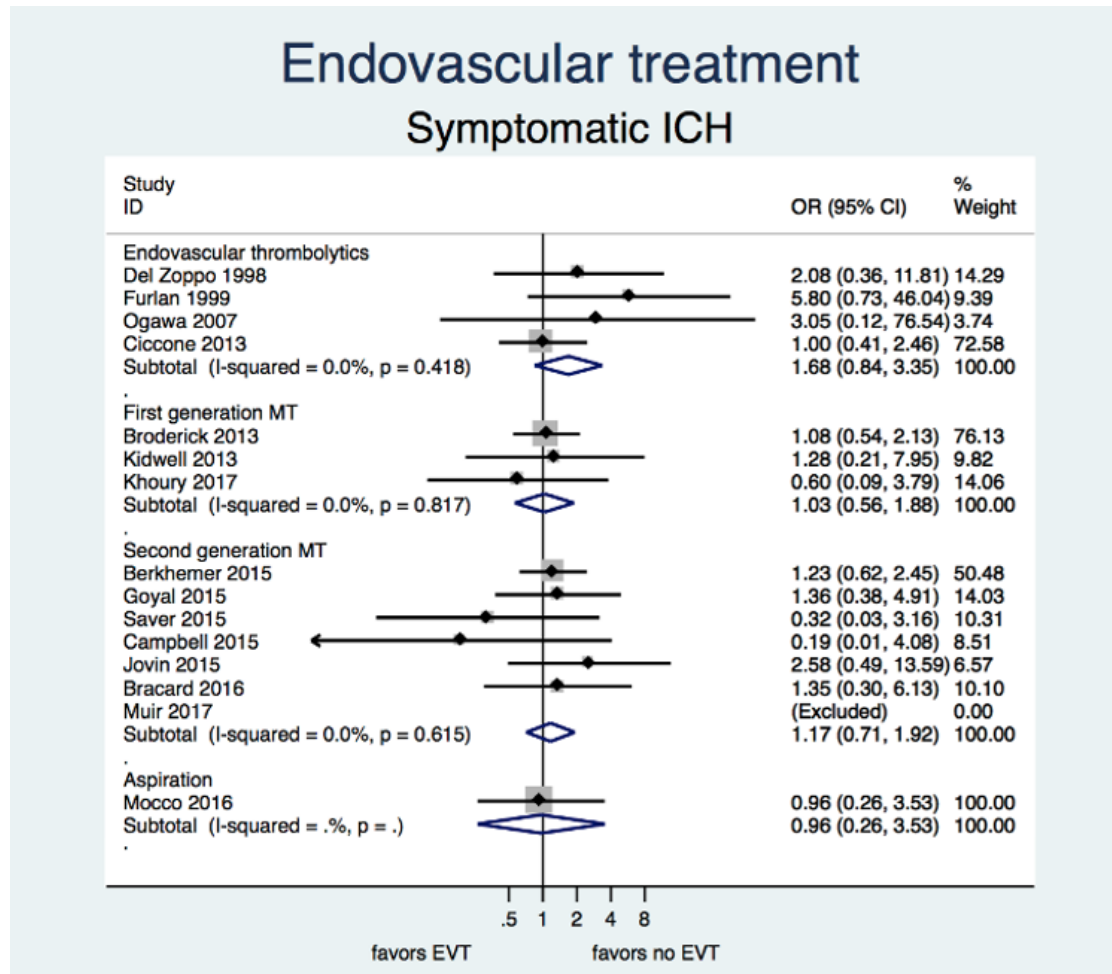
**Figuur 3.3.** Kans op overlijden binnen drie maanden na het herseninfarct na EVT versus geen EVT.



5

Er is op grond van bovenstaand gegevens geen bewijs dat EVT de kans op overlijden binnen drie maanden na een herseninfarct verkleint, In de MR CLEAN trial was een reductie van overlijden binnen twee jaar na inclusie gezien (Van den Berg, 2017), maar in de enige andere trial met een langere follow up (één jaar), REVASCAT, was dit niet het geval (Davalos, 2017).

**Figuur 4.** Kans op een symptomatische intracraniele bloeding na EVT versus geen EVT.



5

Er zijn geen aanwijzingen dat EVT de kans op een symptomatische intracraniele bloeding na een herseninfarct beïnvloedt.

## Bewijskracht

### Functioneel herstel

5 GRADE analyse: De waardering start hoog, het gaat om grote multicenter gerandomiseerde trials van goede kwaliteit. Alle in de meta-analyse opgenomen recente trials waren tevoren geregistreerd, hadden gepubliceerde protocollen en hadden een PROBE-design. Er zijn geen argumenten om de waardering te verlagen. Voor 16-14 uur werd de bewijskracht verlaagd naar gemiddeld omdat dit slechts op één trial gebaseerd was.

### Mortaliteit

10 GRADE analyse: De waardering start hoog, het gaat om grote multicenter gerandomiseerde trials van goede kwaliteit. Alle recente trials waren tevoren geregistreerd, hadden gepubliceerde protocollen en hadden een PROBE-design. Echter de resultaten zijn heterogeen en de betrouwbaarheidsintervallen breed, daarom werd de bewijskracht verlaagd naar gemiddeld.

15

### Symptomatische intracraniale bloeding

20 GRADE analyse: De waardering start hoog, het gaat om grote multicenter gerandomiseerde trials van goede kwaliteit. Alle trials waren tevoren geregistreerd, hadden gepubliceerde protocollen en hadden een PROBE-design. Er zijn geen argumenten om de waardering te verlagen.

## Conclusies

### Functioneel herstel bij behandeling binnen zes uur

|                   |   |
|-------------------|---|
| <b>GRADE Hoog</b> | <p>Bij patiënten met een herseninfarct door een occlusie van de distale a. carotis interna of de proximale a. cerebri media (M1 of M2) verkleint EVT met een verwijderbare stent de kans op afhankelijkheid ten opzichte van de 'standaardbehandeling', indien de EVT wordt gestart binnen zes uur na het ontstaan van de verschijnselen.</p> <p><i>Bronnen: (Berkhemer, 2015; Bracard, 2016; Campbell, 2015; Goyal, 2015; Jovin, 2015; Muir, 2017; Saver, 2015).</i></p> |
|-------------------|---|

25

### Mortaliteit

|                        |   |
|------------------------|---|
| <b>GRADE gemiddeld</b> | <p>Er zijn onvoldoende aanwijzingen dat EVT de kans op overlijden binnen drie maanden bij patiënten met een herseninfarct door een occlusie van de distale a. carotis interna of de proximale a. cerebri media (M1 of M2) verlaagt.</p> <p><i>Bronnen: (Berkhemer, 2015; Bracard, 2016; Broderick, 2013; Campbell, 2015; Goyal, 2015; Jovin, 2015; Mocco, 2016; Muir, 2017; Saver, 2015).</i></p> |
|------------------------|---|

### Symptomatische intracraniale bloeding

|                   |   |
|-------------------|---|
| <b>GRADE Hoog</b> | <p>Bij patiënten met een herseninfarct door een occlusie van de distale a. carotis interna of de proximale a. cerebri media (M1 of M2) heeft EVT met moderne technieken geen effect op het optreden van symptomatische intracraniale bloedingen.</p> <p><i>Bronnen: (Berkhemer, 2015; Bracard, 2016; Broderick, 2013; Campbell, 2015; Goyal, 2015; Jovin, 2015; Kidwel, 2013; Mocco, 2016; Muir, 2017; Ogawa, 2007; Saver, 2015).</i></p> |
|-------------------|---|

## Overwegingen

EVT van het herseninfarct is eerder ook in enkele andere trials onderzocht (Broderick, 2013; Ciccone, 2013; Kidwell, 2013; Khoury, 2017). In deze vier trials werd geen overtuigend voordeel van behandeling gevonden, hetgeen achteraf werd geweten aan het feit dat in drie van deze trials het grootste deel van de patiënten niet met de modernste technieken werd behandeld, én dat bij twee van de vier trials de occlusie van een proximale intracraniale arterie niet met niet-invasieve beeldvorming (CTA of MRA) was bevestigd. Deze 'neutrale' trials doen dus niets af aan de positieve resultaten van trials waarin moderne behandeltechnieken zijn gebruikt en die na 2013 zijn gepubliceerd.

### Subgroepen

Observationele studies suggereren dat EVT minder effectief is indien sprake is van beperkte collaterale bloedvoorziening of uitgebreide ischemische afwijkingen op CT (Nambiar, 2014; Puetz, 2009). In een op individuele patiëntengegevens gebaseerde *post-hoc* meta-analyse van zeven gerandomiseerde trials gaf de collaterale status echter geen overtuigende effectmodificatie (Roman, 2018). Wel was er ook in deze meta-analyse een trend naar een kleiner effect bij een slechte collaterale bloedvoorziening. Opgemerkt moet worden dat de kans op een goed herstel bij deze subgroep patiënten sowieso veel kleiner is, ongeacht de behandeling. Alle studies tot op heden zijn dus onvoldoende overtuigend om de behandelingskeuze door de mate van collaterale bloedvoorziening te laten bepalen. Het is ook onzeker of EVT zinvol is bij patiënten met een occlusie van de a. carotis ten gevolge van een dissectie, maar er zijn aanwijzingen dat EVT bij deze patiënten technisch haalbaar en zinvol is (Berkhemer, 2017; Hoving, 2017). Ook zijn er aanwijzingen dat behandeling van patiënten die DOACs of VKA gebruiken, veilig en effectief is (Rozeman, 2016; Kurowski, 2017).

Meer informatie over de betreffende groepen patiënten zal vermoedelijk in de komende jaren beschikbaar komen. De werkgroep adviseert om deze factoren tot die tijd niet als absolute contra-indicatie voor EVT te beschouwen.

Patiënten met een recent ander herseninfarct in het stroomgebied van de afgesloten arterie werden van de meeste EVT trials uitgesloten. De werkgroep adviseert echter dit niet in alle gevallen als absolute contra-indicatie te zien. Indien in de voorafgaande zes weken bijvoorbeeld een lacunair infarct is opgetreden en de patiënt zich nu presenteert met ernstige ischemie ten gevolge van een proximale occlusie zou EVT alsnog overwogen kunnen worden.

### Antitromboticum

Bij alle patienten met een herseninfarct is het gewenst om snel te starten met een antitromboticum, meestal een plaatjesremmer. Dit geldt evenzeer voor patienten die EVT ondergingen. De enige uitzondering betreft patienten die zijn behandeld met IV alteplase. Het starten van antitrombotica in de eerste 24 uur na behandeling met alteplase waarschijnlijk gepaard gaat met een verhoogd risico op symptomatische bloedingen (Zinkstok, 2012). Vanzelfsprekend dient de antitrombotische behandeling 24 uur na trombolysse te worden gestart.

### Bloeddruk

Het is niet geheel zeker of een EVT bij een hogere bloeddruk ook van voordeel is, én of het verlagen van de bloeddruk om EVT mogelijk te maken een netto voordeel heeft. In een *post-hoc* analyse van MR CLEAN had de bloeddruk bij opname echter geen interactie met het behandelings-effect, om welke reden een hoge bloeddruk vermoedelijk geen contra-indicatie is voor EVT (Mulder, 2017). Zeker indien EVT voorafgegaan is door intraveneuze trombolysse

met alteplase dient de bloeddruk de eerste 24 uur na behandeling onder 185/110 mm Hg gehouden te worden, volgens internationale consensus.

#### Intraveneuze trombolysen vóór EVT

- 5 Het is onzeker of intraveneuze trombolysen met alteplase vóór EVT een extra voordeel voor patiënten biedt, of alleen maar het nadeel van een grotere kans op een symptomatische intracraniale bloeding. In de bovengenoemde gerandomiseerde trials van EVT versus geen EVT was er geen interactie tussen intraveneuze trombolysen en het behandelings-effect van EVT. (Goyal, 2016) Observationele studies geven echter uiteenlopende resultaten. (Mulder, 2017; 10 Coutinho, 2017; Goyal, 2016). Deze vraag is recent onderzocht in de Nederlandse gerandomiseerde trial MR CLEAN NoIV, en vijf andere gerandomiseerde studies (DirectMT, SWIFT-Direct, Direct-Safe, SKIP en DEVT). Deze studies, en de gepoolde data meta-analyse van deze studies (Majoie, 2023), konden geen non-inferioriteit aantonen van het 15 achterwege laten van intraveneuze trombolysen vóór EVT bij patiënten die zich binnen 4,5 uur in een endovasculair behandelcentrum presenteerden, wat inhoudt dat er een potentieel voordeel is van het toedienen van intraveneuze trombolysen voor EVT. De werkgroep adviseert derhalve om bij patiënten die voldoen aan de criteria voor intraveneuze trombolysen deze behandeling eerst te starten en daarna, zonder de effecten van trombolysen af te wachten, te starten met de EVT. De infusiepomp met alteplase hoeft 20 niet voortijdig te worden gestopt in verband met de EVT.

#### Anesthesie

- Observationele studies suggereren sterk dat bij patiënten die behandeld worden met EVT algehele anesthesie tijdens deze behandeling de kans op een goed herstel verkleint ten 25 opzichte van 'geen algehele anesthesie' (Campbell, 2018). Kleine gerandomiseerde trials hebben echter aangetoond dat algehele anesthesie tijdens EVT niet tot slechtere uitkomsten leidt dan "conscious sedation" (Schonenberger, 2016; Lowhagen, 2017; Simonsen, 2017). Wel zijn er aanwijzingen dat een strategie waarbij in het geheel geen sedatie, dus alleen lokale anesthesie, wordt toegepast leidt tot betere uitkomsten (van de Graaf, 2018). Er 30 bestaan echter geen gerandomiseerde trials van algehele anesthesie versus lokale anesthesie tijdens EVT. De werkgroep kan nog geen advies geven over de methode van anesthesie tijdens EVT.

#### **Aanbevelingen**

Patiënten met een herseninfarct dienen met spoed beeldvormend onderzoek van de hersenen (CT) en slagaderen van hoofd en hals (CTA) te ondergaan, om te kunnen beoordelen of zij in aanmerking komen voor endovasculaire trombectomie. Aanbevelingen voor de uitvoering van CT, CTA en CTP zijn te vinden in de appendix.

Dit betekent dat patiënten met een mogelijk herseninfarct met spoed (A2) dienen te worden vervoerd naar het dichtstbijzijnde ziekenhuis. Patiënten met een aangetoonde intracraniale occlusie dienen met grote spoed (A1) naar een interventie centrum te worden vervoerd.

35

Patiënten met een acuut herseninfarct door een occlusie van de distale a. carotis interna of de proximale a. cerebri media (M1 of M2) die met adequate beeldvorming is aangetoond, dienen endovasculair te worden behandeld met een verwijderbare stent of andere state-of-the-art techniek, ongeacht de ernst van de neurologische uitval. Indien de patiënt ook in aanmerking komt voor intraveneuze trombolysen met alteplase dient dit eerst gestart te worden, maar het effect hiervan moet niet worden afgewacht. Als de patiënt binnen zes uur kan worden behandeld is geen verdere diagnostiek nodig.

Contra-indicatie voor EVT:  
Intracranieële bloeding (inclusief hemorrhagische transformatie infarct) bij beeldvorming.

Relatieve contra-indicatie:  
Infarct in het aangedane stroomgebied in de voorgaande zes weken.

## Literatuur

- 5 Badhiwala JH, Nassiri F, Alhazzani W, et al. Endovascular Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *JAMA*. 2015;314:1832-1843.
- Bendszus, M., Thomalla, G., Hacke, W., Knauth, M., Gerloff, C., Bonekamp, S., . . . investigators, T. (2016). Early termination of THRILL, a prospective study of mechanical thrombectomy in patients with acute ischemic stroke ineligible for i.v. thrombolysis. *Clinical Neuroradiology*, 26(4), 499-500.
- 10 Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(1):11-20.
- Berkhemer, Olvert A., et al. Collateral status on baseline computed tomographic angiography and intra-arterial treatment effect in patients with proximal anterior circulation stroke. *Stroke* 47.3 (2016): 768-776.
- 15 Berkhemer OA, Borst J, Kappelhof M, Yoo AJ, van den Berg LA, Fransen PSS, et al. Extracranial carotid disease and effect of intra-arterial treatment in patients with proximal anterior circulation stroke in mr clean. *Ann Intern Med*. 2017;166:867-875
- Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, Soudant M, Oppenheim C, Moulin T, Guillemin F; THRACE investigators. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2016 Oct;15(11):1138-47. Epub 2016 Aug 23. PubMed PMID: 27567239.
- 20 Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med*. 2013;368(10):893-903.
- Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*. 2015;372:1009-1018
- 25 Campbell BCV, Majoie C, Albers GW, Menon BK, Yassi N, Sharma G, et al. Penumbra imaging and functional outcome in patients with anterior circulation ischaemic stroke treated with endovascular thrombectomy versus medical therapy: A meta-analysis of individual patient-level data. *Lancet neurology*. 2018 (Epub ahead of print)
- 30 Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2013;368(10):904-913.
- Coutinho, J. M., Liebeskind, D. S., Slater, L. A., Nogueira, R. G., Clark, W., Davalos, A., . . . Pereira, V. M. (2017). Combined Intravenous Thrombolysis and Thrombectomy vs Thrombectomy Alone for Acute Ischemic Stroke: A Pooled Analysis of the SWIFT and STAR Studies. *JAMA Neurol*, 74(3), 268-274.
- 35 Davalos A, Cobo E, Molina CA, Chamorro A, de Miquel MA, Roman LS, et al. Safety and efficacy of thrombectomy in acute ischaemic stroke (revascat): 1-year follow-up of a randomised open-label trial. *Lancet Neurol*. 2017;16:369-376
- 40 Del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M. PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. PROACT Investigators. *Stroke*. 1998 Jan;29(1):4-11. PubMed PMID: 9445320.
- 45 Fransen, Puck SS, et al. Time to reperfusion and treatment effect for acute ischemic stroke: A randomized clinical trial. *JAMA neurology*. 2016;73(2):190-196.

- Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. JAMA. 1999 Dec 1;282(21):2003-11. PubMed PMID: 10591382.
- 5 Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2015.  
Goyal, Mayank, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *The Lancet*. 2016;387(10029):1723-1731.
- 10 Hoving JW, Marquering HA, Majoie C. Endovascular treatment in patients with carotid artery dissection and intracranial occlusion: A systematic review. *Neuroradiology*. 2017;59:641-647  
Jovin, Tudor G., et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(24):2296-2306.
- 15 Khoury, N. N., Darsaut, T. E., Ghostine, J., Deschaintre, Y., Daneault, N., Durocher, A., . . . collaborators, E. t. (2017). Endovascular thrombectomy and medical therapy versus medical therapy alone in acute stroke: A randomized care trial. *J Neuroradiol*, 44(3), 198-202.
- 20 Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2013;368(10):914-923.  
Kurowski D, Jonczak K, Shah Q, Yaghi S, Marshall RS, Ahmad H, et al. Safety of endovascular intervention for stroke on therapeutic anticoagulation: Multicenter cohort study and meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26:1104-1109
- 25 Lansberg MG, Straka M, Kemp S, Mlynash M, Wechsler LR, Jovin TG, Wilder MJ, Lutsep HL, Czartoski TJ, Bernstein RA, Chang CW, Warach S, Fazekas F, Inoue M, Tipirneni A, Hamilton SA, Zaharchuk G, Marks MP, Bammer R, Albers GW; DEFUSE 2 study investigators. MRI profile and response to endovascular reperfusion after stroke (DEFUSE 2): a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2012 Oct;11(10):860-7.
- 30 Liu, X., Xu, G., Liu, Y., Zhu, W., Ma, M., Xiong, Y., . . . Investigators, B. T. (2017). Acute basilar artery occlusion: Endovascular Interventions versus Standard Medical Treatment (BEST) Trial-Design and protocol for a randomized, controlled, multicenter study. *Int J Stroke*, 12(7), 779-785.
- 35 Lowhagen Henden P, Rentzos A, Karlsson JE, Rosengren L, Leiram B, Sundeman H, et al. General anesthesia versus conscious sedation for endovascular treatment of acute ischemic stroke: The ANSTROKE trial (anesthesia during stroke). *Stroke*. 2017;48:1601-1607
- Macleod, M. R., Davis, S. M., Mitchell, P. J., Gerraty, R. P., Fitt, G., Hankey, G. J., . . . Donnan, G. A. (2005). Results of a multicentre, randomised controlled trial of intra-arterial urokinase in the treatment of acute posterior circulation ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis*, 20(1), 12-17
- 40 Majoie CB, Cavalcante F, Gralla J, Yang P, Kaesmacher J, Treurniet KM, Kappelhof M, Yan B, Suzuki K, Zhang Y, Li F, Morimoto M, Zhang L, Miao Z, Rinkel LA, Huang J, Otsuka T, Wang S, Davis S, Cognard C, Hong B, Coutinho JM, Song J, Chen W, Emmer BJ, Eker O, Zhang L, Dobrocky T, Nguyen HT, Bush S, Peng Y, LeCouffe NE, Takeuchi M, Han H,
- 45 Matsumaru Y, Strbian D, Lingsma HF, Nieboer D, Yang Q, Meinel T, Mitchell P, Kimura K, Zi W, Nogueira RG, Liu J, Roos YB, Fischer U; IRIS collaborators. Value of intravenous thrombolysis in endovascular treatment for large-vessel anterior circulation stroke: individual participant data meta-analysis of six randomised trials. *Lancet*. 2023 Sep 16;402(10406):965-974. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01142-X. Epub 2023 Aug 25.
- 50 PMID: 37640037.

- Mocco J, Zaidat OO, von Kummer R, Yoo AJ, Gupta R, Lopes D, et al. Aspiration Thrombectomy After Intravenous Alteplase Versus Intravenous Alteplase Alone. *Stroke*. 2016 Sep;47(9):2331-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013372. PubMed PMID: 27486173.
- 5 Muir KW, Ford GA, Messow CM, Ford I, Murray A, Clifton A et al. Endovascular therapy for acute ischaemic stroke: the Pragmatic Ischaemic Stroke Thrombectomy Evaluation (PISTE) randomised, controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017 Jan;88(1):38-44. PubMed PMID: 2775680.
- 10 Mulder MJLL, Ergezen S, Lingsma HF, Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, et al. Baseline blood pressure effect on the benefit and safety of intra-arterial treatment in mr clean (multicenter randomized clinical trial of endovascular treatment of acute ischemic stroke in the netherlands). *Stroke*. 2017;48:1869-1876
- 15 Nambiar V, Sohn SI, Almekhlafi MA, et al. CTA collateral status and response to recanalization in patients with acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35(5):884-890.
- Ogawa A, Mori E, Minematsu K, Taki W, Takahashi A, Nemoto S, Miyamoto S, Sasaki M, Inoue T; MELT Japan Study Group. Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke: the middle cerebral artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan. *Stroke*. 2007 Oct;38(10):2633-9. PubMed PMID: 17702958.
- 20 Puetz V, Dzialowski I, Hill MD, et al. The Alberta Stroke Program Early CT Score in clinical practice: what have we learned? *Int J Stroke*. 2009;4(5):354-364.
- Roman LS, Menon BK, Blasco J, Hernandez-Perez M, Davalos A, Majoie C, et al. Imaging features and safety and efficacy of endovascular stroke treatment: A meta-analysis of individual patient-level data. *Lancet neurology*. 2018;17:895-904
- 25 Rozeman AD, Wermer MJ, Lycklama a Nijeholt GJ, Dippel DW, Schonewille WJ, Boiten J, et al. Safety of intra-arterial treatment in acute ischaemic stroke patients on oral anticoagulants. A cohort study and systematic review. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2016;23(2):290-6.
- 30 Saver, Jeffrey L., et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(24):2285-2295.
- Schonenberger S, Uhlmann L, Hacke W, Schieber S, Mundiyanapurath S, Purrucker JC, et al. Effect of conscious sedation vs general anesthesia on early neurological improvement among patients with ischemic stroke undergoing endovascular thrombectomy: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316:1986-1996
- 35 Simonsen CZ, Yoo AJ, Sorensen LH, Juul N, Johnsen SP, Andersen G, et al. Effect of general anesthesia and conscious sedation during endovascular therapy on infarct growth and clinical outcomes in acute ischemic stroke: A randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2018;75:470-477
- 40 Van de Graaf RA, Samuels N, Mulder M, Eralp I, van Es A, Dippel DWJ, et al. Conscious sedation or local anesthesia during endovascular treatment for acute ischemic stroke. *Neurology*. 2018;91:e19-e25
- 45 Van den Berg LA, Dijkgraaf MG, Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, Lingsma HF, et al. Two-year outcome after endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2017;376:1341-1349
- van der Hoeven EJ, Schonewille WJ, Vos JA, Algra A, Audebert HJ, Berge E, et al. The basilar artery international cooperation study (basics): Study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2013;14:200



Zinkstok, S. M., & Roos, Y. B. (2012). Early administration of aspirin in patients treated with alteplase for acute ischaemic stroke: a randomised controlled trial. *The Lancet*, 380(9843), 731-737.

## Bijlagen module endovasculaire behandeling (EVT)

### Evidence-tabellen

Evidence table for intervention studies (randomized controlled trials and non-randomized observational studies [cohort studies, case-control studies, case series])

5

This table is also suitable for diagnostic studies (screening studies) that compare the effectiveness of two or more tests. This only applies if the test is included as part of a test-and-treat strategy – otherwise the evidence table for studies of diagnostic test accuracy should be used.

| Study reference                 | Study characteristics   | Patient characteristics <sup>2</sup>  | Intervention (I)  | Comparison / control (C) <sup>3</sup>  | Follow-up   | Outcome measures and effect size <sup>4</sup>   | Comments  |
|---------------------------------|---|---|---|--|---|---|---|
| Berkhemer, 2015<br><br>MR CLEAN | Type of study: RCT<br><br>Setting: hospital<br><br>Country: The Netherlands<br><br>Source of funding: Supported by the Dutch Heart Foundation and by unrestricted grants from AngioCare Covidien/ev3, Medac/Lampro, and Penumbra. | <u>Inclusion criteria:</u><br>Initiation of intraarterial treatment had to be possible within 6 hours after stroke onset. An occlusion of the distal intracranial carotid artery, middle cerebral artery (M1 or M2), or anterior cerebral artery (A1 or A2), established with computed tomographic (CT) angiography (CTA), magnetic resonance angiography (MRA), or digital-subtraction angiography (DSA), and a score of 2 or higher on the National Institutes of | Describe intervention (treatment/procedure/test):<br><br>Intraarterial treatment consisted of arterial catheterization with a microcatheter to the level of occlusion and delivery of a thrombolytic agent, mechanical thrombectomy, or both. The method of intraarterial treatment was left to the discretion of the local interventionist.<br><br>The use of alteplase or urokinase for intraarterial thrombolysis was allowed in this trial, with a maximum dose of 90 mg of alteplase or 1,200,000 IU of urokinase. The dose was restricted to 30 mg of alteplase or 400,000 IU of urokinase if intravenous alteplase was given. Mechanical treatment could involve thrombus retraction, aspiration, wire | Describe control (treatment/procedure/test):<br><br>Usual care (which could include intravenous administration of alteplase) | <u>Length of follow-up:</u><br>90 days<br><br><u>Remarks:</u><br>Intraarterial treatment was never initiated in 17 patients (7.3%) assigned to the<br><br><u>Incomplete outcome data:</u><br>Not reported | Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):<br><br>Ordinal score on the modified Rankin scale (range, 0 [no symptoms] to 6 [death]) at day 90:<br>I: 3 (2 to 5)<br>C: 4 (3 to 5)<br><br>Functional independence (defined as a score on the modified Rankin scale of 0 to 2) at day 90.<br>I: 76/233 (32.6%)<br>C: 51/267 (19.1%)<br><br>Death within 90 days:<br>52 patients were death, there was no difference between<br>I: 44/233 = 19%<br>C: 49/267 = 18%<br><br>Occurrence of symptomatic intracranial hemorrhage within 36 hours, defined as an | Actual intraarterial therapy (with or without mechanical thrombectomy) was performed in 196 of the 233 patients in the intervention group (84.1%). In 88 patients (37.8%), general anesthesia was used. A simultaneous second revascularization procedure (acute cervical carotid stenting) was performed in 30 patients (12.9%). Mechanical treatment was performed in 195 of the 233 patients (83.7%). Retrievable stents were used in 190 patients (81.5%), and other devices were used in 5 patients (2.1%) (Table S2 in the Supplementary Appendix). Additional intraarterial thrombolytic agents were given to 24 patients (10.3%). |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics <sup>2</sup>   | Intervention (I)                           | Comparison / control (C) <sup>3</sup> | Follow-up | Outcome measures and effect size <sup>4</sup>  | Comments |
|-----------------|-----------------------|--|--|---------------------------------------|-----------|--|----------|
|                 |                       | <p>Health Stroke Scale (NIHSS; range, 0 to 42, with higher scores indicating more severe neurologic deficits). Inclusion of patients with an additional extracranial internal- carotid-artery occlusion or dissection was left to the judgment of the treating physician.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <p><u>N total at baseline:</u><br/>Intervention: 233<br/>Control: 267</p> <p><u>Important prognostic factors<sup>2</sup>:</u><br/><i>Age (median)</i><br/>I: 65.8<br/>C: 65.7</p> <p><i>Sex:</i><br/>I: 57.9% M<br/>C: 58.8% M</p> <p>Groups comparable at baseline? yes</p> | disruption, or use of a retrievable stent. |                                       |           | <p>increase of at least 4 points in the NIHSS score that was associated with brain haemorrhage on imaging within 36 hours after symptom onset:<br/>I: 18 (7.7%)<br/>C: 17 (6.4%)</p> |          |

| Study reference            | Study characteristics   | Patient characteristics <sup>2</sup>   | Intervention (I)   | Comparison / control (C) <sup>3</sup>  | Follow-up  | Outcome measures and effect size <sup>4</sup>   | Comments |
|----------------------------|---|--|--|--|--|---|----------|
| Bracad, 2016<br><br>Thrace | Type of study: RCT<br><br>Setting: hospital<br><br>Country: USA<br><br>Source of funding: funded by the French Ministry for Health as part of its 2009 STIC programme for the support of costly innovations (grant number 2009 A00753-54) | <u>Inclusion criteria:</u><br>acute ischaemic stroke were eligible for inclusion if they were aged 18–80 years; had a US National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score of 10–25; had an occlusion of the intracranial internal carotid artery, the M1 segment of the middle cerebral artery, or the superior third of the basilar artery confirmed by CT or magnetic resonance angiography; could be administered intravenous thrombolysis within 4 h of symptom onset; and if thrombectomy could be initiated within 5 h of symptom onset.<br><br><u>Exclusion criteria:</u><br>Patients who had cervical internal | Describe intervention (treatment/procedure/test):<br><br>Intravenous thrombolysis and mechanical thrombectomy (IVTMT group)<br><br>All patients received intravenous thrombolysis as per standard care—ie, 0.9 mg/kg of alteplase (maximum 90 mg), with an initial bolus of 10% of the total dose, and then infusion of the remaining dose over 60 min, irrespective of group assignment. Initially, patients allocated to the IVTMT group were to be clinically assessed after the completion of intravenous thrombolysis but before angiography. | Describe control (treatment/procedure/test):<br><br>intravenous thrombolysis alone (IVT group).<br><br>All patients received intravenous thrombolysis as per standard care—ie, 0.9 mg/kg of alteplase (maximum 90 mg), with an initial bolus of 10% of the total dose, and then infusion of the remaining dose over 60 min, irrespective of group assignment | <u>Length of follow-up:</u> 3 months<br><br><u>Loss-to-follow-up:</u><br>Intervention:<br>N (%) 2<br>Reasons (describe)<br><br>Control:<br>N (%) 2<br>Reasons (describe)<br><br><u>Incomplete outcome data:</u><br>Intervention: 2<br>N (%)<br>Reasons (describe)<br><br>Control:<br>N (%) 4<br>Reasons (describe) | Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):<br><br>Functional independence (defined as a score of 0, 1, or 2 on the modified Rankin scale) at day 90.<br>I: 106/200 = 53%<br>C: 85/202 = 42%<br><br>Death within 90 days:<br>I: 24/202 = 12%<br>C: 27/206 = 13%<br><br>Occurrence of symptomatic intracranial hemorrhage (defined according to European Cooperative Acute Stroke Study III criteria as the presence of extravascular blood in the cranium that was associated with an increase in the NIHSS score of ≥4 points or death and was judged to be the predominant cause of neurologic deterioration) within 24 hours after randomization:<br>I: 4/185 = 2%<br>C: 3/192 = 2% |          |

| Study reference                | Study characteristics  | Patient characteristics <sup>2</sup>   | Intervention (I)   | Comparison / control (C) <sup>3</sup>   | Follow-up   | Outcome measures and effect size <sup>4</sup>   | Comments                                 |
|--------------------------------|--|--|--|---|---|---|--|
|                                |  | <p>carotid artery occlusion and subocclusive stenosis</p> <p><u>N total at baseline:</u><br/>Intervention: 208<br/>Control: 204</p> <p><u>Important prognostic factors<sup>2</sup>:</u><br/><i>For example</i><br/><i>age ± SD:</i><br/><i>I: 66 (54–74)</i><br/><i>C: 68 (54–75)</i></p> <p><i>Sex:</i><br/><i>I: 57% M</i><br/><i>C: 50% M</i></p> <p>Groups comparable at baseline? yes</p> |  |   |   |   |  |
| Broderick, 2013<br><br>IMS III | <p>Type of study: RCT</p> <p>Setting: hospital</p> <p>Country: USA</p> <p>Source of funding: grants from the National Institutes of Health and the National Institute of Neurological Disorders and Stroke (UC</p> | <p><u>Inclusion criteria:</u> receipt of intravenous t-PA within 3 hours after symptom onset and a moderate-to-severe neurologic deficit (defined as an NIHSS score ≥10 or, after approval of amendment 3, a score of 8 to 9</p>   | <p>Describe intervention (treatment/procedure/test):</p> <p>All participants began receiving a standard dose of intravenous t-PA (0.9 mg per kilogram), with 10% as a bolus and the remainder infused over a 1-hour period (maximum dose, 90 mg). Throughout the trial, randomization was required within 40 minutes after the initiation of the infusion.</p> | <p>Describe control (treatment/procedure/test):</p> <p>All participants began receiving a standard dose of intravenous t-PA (0.9 mg per kilogram), with 10% as a bolus and the remainder infused over a 1-hour period (maximum dose, 90 mg). Throughout the trial, randomization was required within 40 minutes after the initiation of the infusion.</p> | <p><u>Length of follow-up:</u> 3 months</p> <p>Remarks:<br/>An unfavorable imputation was applied for 27 participants (14 participants for whom the primary outcome was assessed outside the specified 30-day window and 13 for whom the primary outcome was not assessed).</p> | <p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><u>Functional independence (defined as a score on the modified Rankin scale of 0 to 2) at day 90.</u><br/><i>I: 177/434 = 40.8%</i><br/><i>C: 86/222 = 38.7%</i><br/>absolute adjusted difference, 1.5 percentage points; 95% confidence interval [CI], -6.1 to 9.1,</p> | <p>stopped early because of futility</p> |

| Study reference | Study characteristics   | Patient characteristics <sup>2</sup>   | Intervention (I)  | Comparison / control (C) <sup>3</sup>   | Follow-up  | Outcome measures and effect size <sup>4</sup>  | Comments |
|-----------------|---|--|---|---|--|--|----------|
|                 | U01NS052220, MUSC<br>U01NS054630, and<br>U01NS077304) and by Genentech, EKOS, Concentric Medical, Cordis Neurovascular, and Boehringer Ingelheim. | with CT angiographic evidence of an occlusion of the first segment of the middle cerebral artery [M1], internal carotid artery, or basilar artery at institutions where CT angiographic imaging at baseline was the standard of care for patients with acute stroke).<br><br><u>Exclusion criteria:</u><br><br><u>N total at baseline:</u><br>Intervention: 434<br>Control: 222<br><br><u>Important prognostic factors<sup>2</sup>:</u><br><u>age (median):</u><br>I: 69<br>C: 68<br><br><u>Sex:</u><br>I: 50% M<br>C: 55% M<br><br>Groups comparable at baseline? Yes, except for history | Participants randomly assigned to the endovascular-therapy group underwent angiography as soon as possible, either at the hospital that initiated treatment with intravenous t-PA or at another participating hospital. Participants who had no angiographic evidence of a treatable occlusion received no additional treatment, and those with a treatable vascular occlusion received endovascular intervention with an approach chosen by the site neurointerventionalist. | The patients randomly assigned to the intravenous t-PA group received the remainder of the standard dose. | <u>Loss-to-follow-up:</u><br>Not reported<br><br><u>Incomplete outcome data:</u><br>Not reported | with adjustment for NIHSS strata)<br><br><u>Death within 90 days:</u><br>I: 83 (19%)<br>C: 48 (21.6%)<br><br><u>Occurrence of symptomatic intracranial hemorrhage within 36 hours, defined as an increase of at least 4 points in the NIHSS score that was associated with brain haemorrhage on imaging within 36 hours after symptom onset:</u><br>I: 27 (6.2%)<br>C: 13 (5.9%) |          |

| Study reference             | Study characteristics   | Patient characteristics <sup>2</sup>  | Intervention (I)   | Comparison / control (C) <sup>3</sup>  | Follow-up   | Outcome measures and effect size <sup>4</sup>  | Comments                                     |
|-----------------------------|---|---|--|--|---|--|--|
| Campbell, 2015<br>Extend IA | Type of study: RCT<br><br>Setting: hospital<br><br>Country: Australia<br><br>Source of funding: Supported by grants from the Australian National Health and Medical Research Council of Australia (1043242 and 1035688), Royal Australasian College of Physicians, Royal Melbourne Hospital Foundation, the National Heart Foundation of Australia, and the National Stroke Foundation of Australia; and by infrastructure funding from the state government of Victoria. The Solitaire FR device and trial infrastructure were provided under an | of coronary artery disease<br><br><u>Inclusion criteria:</u> could receive intravenous alteplase within 4.5 hours after the onset of anterior circulation ischemic stroke and had occlusion of the internal carotid artery or of the first or second segment of the middle cerebral artery, as seen on CT angiography. In addition, CT perfusion imaging, which was processed with the use of fully automated software (RAPID, noncommercial research version, Stanford University), was used to identify potentially salvageable brain tissue. Brain tissue at risk for infarction ("ischemic penumbra") was distinguished | Describe intervention (treatment/procedure/test):<br><br>alteplase at a dose of 0.9 mg per kilogram as standard care plus endovascular therapy (endovasculartherapy group) | Describe control (treatment/procedure/test):<br><br>alteplase at a dose of 0.9 mg per kilogram as standard care; no further therapy (alteplase-only group) | <u>Length of follow-up:</u><br>3 months<br><br><u>Loss-to-follow-up:</u><br>Not reported<br><br><u>Incomplete outcome data:</u><br>Not reported | Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):<br><br><u>Ordinal score on the modified Rankin scale (range, 0 [no symptoms] to 6 [death]) at day 90 (median):</u><br>I: 1 (0 to 3)<br>C: 3 (1 to 5)<br>(generalized odds ratio, 2.0; 95% confidence interval [CI], 1.2 to 3.8; P = 0.006<br><br><u>Functional independence (defined as a score on the modified Rankin scale of 0 to 2) at day 90.</u><br>I: 25/35 (71%)<br>C: 14/35 (40%)<br><br><u>Death within 90 days:</u><br>I: 3/35 (9%)<br>C: 7/35 (20%)<br><br><u>Occurrence of symptomatic intracranial hemorrhage within 36 hours, defined as an increase of at least 4 points in the NIHSS score that was associated with brain haemorrhage on imaging within 36 hours after symptom onset:</u><br>I: 0% | The trial stopped early because of efficacy. |

| Study reference | Study characteristics             | Patient characteristics <sup>2</sup>  | Intervention (I) | Comparison / control (C) <sup>3</sup> | Follow-up | Outcome measures and effect size <sup>4</sup> | Comments |
|-----------------|-----------------------------------|---|------------------|---------------------------------------|-----------|---|----------|
|                 | unrestricted grant from Covidien. | <p>from minimally hypoperfused tissue if the time to maximum (Tmax) delay was more than 6 seconds. Irreversibly injured brain (“ischemic core”) was diagnosed if the relative cerebral blood flow was less than 30% of that in normal tissue.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u><br/>Endovascular therapy had to be initiated (groin puncture) within 6 hours after stroke onset and completed within 8 hours after onset. There were no restrictions on age or clinical severity, as assessed according to the score on the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), which ranges from 0 (normal) to 42 (death).</p> |                  |                                       |           | C: 2 (6%)                                     |          |



| Study reference                | Study characteristics   | Patient characteristics <sup>2</sup>  | Intervention (I)  | Comparison / control (C) <sup>3</sup>  | Follow-up  | Outcome measures and effect size <sup>4</sup>                              | Comments |
|--------------------------------|---|---|---|--|--|--|----------|
|                                |   | <p>However, patients were required to have functional independence before the stroke episode, which was defined as a score of less than 2 on the modified Rankin Scale, which ranges from 0 (normal) to 6 (death).</p> <p><u>N total at baseline:</u><br/>Intervention: 35<br/>Control: 35</p> <p><u>Important prognostic factors<sup>2</sup>:</u><br/><i>For example</i><br/><i>age ± SD:</i><br/><i>I: 68.6±12.3</i><br/><i>C: 70.2±11.8</i></p> <p><i>Sex:</i><br/><i>I: 49% M</i><br/><i>C: 49% M</i></p> <p>Groups comparable at baseline? yes</p> |   |  |  |  |          |
| Ciccone, 2013<br><br>Synthesis | Type of study: RCT<br><br>Setting: hospital<br><br>Country: Italy | <u>Inclusion criteria:</u><br>Patients with acute stroke and an age of 18 to 80 years, in whom  | Describe intervention (treatment/procedure/test):<br><br>Patients who were assigned to this treatment group did | Describe control (treatment/procedure/test):<br><br>Standard treatment that also included systemic | <u>Length of follow-up:</u> 90 days<br><br><u>Loss-to-follow-up:</u> | Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): |          |

| Study reference | Study characteristics  | Patient characteristics <sup>2</sup>   | Intervention (I)   | Comparison / control (C) <sup>3</sup>   | Follow-up   | Outcome measures and effect size <sup>4</sup>   | Comments |
|-----------------|--|--|--|---|---|---|----------|
|                 | <p>Source of funding: Supported by a grant from the Italian Medicines Agency (AIFA) (FARM6LN3KS). The trial received t-PA from Boehringer Ingelheim Italia, which was paid by the AIFA for use in the experimental group and by the individual participating hospitals for use in the control group. The catheters and devices used in the study were those present in the participating interventional radiologists' apparatus and were refunded by Niguarda Ca' Granda Hospital (Milan) with the AIFA funding.</p> | <p>intracranial hemorrhage had been ruled out, were eligible if there was a clearly defined time of stroke onset that allowed for immediate initiation of intravenous t-PA therapy (defined as within 4.5 hours after symptom onset) or for the administration of endovascular treatment as soon as possible (within 6 hours after symptom onset).</p> <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <p><u>N total at baseline:</u><br/>Intervention: 181<br/>Control: 191</p> <p><u>Important prognostic factors<sup>2</sup>:</u><br/><i>For example</i><br/><i>age ± SD:</i><br/><i>I: 66±11</i><br/><i>C: 67±11</i></p> | <p>not receive intravenous t-PA while awaiting endovascular treatment. Angiography was targeted to acquire data essential for guiding endovascular therapy. Anticoagulant therapy was recommended with an initial bolus dose of 5000 IU of intravenous heparin, followed by an infusion of 500 IU per hour until the conclusion of the angiography. Once the diagnostic information had been acquired, the interventionist could consider pharmacologic or mechanical thrombolysis or both. For pharmacologic thrombolysis, a microcatheter was to be positioned close to (or within or beyond) the thrombus with the use of a microguide; the full t-PA dose infused did not exceed 0.9 mg per kilogram of body weight (maximum, 90 mg for patients with a body weight of ≥100 kg) and was to be delivered within 1 hour. If complete recanalization was achieved before the maximum dose was reached, the t-PA infusion was stopped. The option of mechanical thrombolysis was left to each interventionist's discretion. Mechanical</p> | <p>thrombolytic treatment is indicated was to be started immediately after randomization, within 4.5 hours after symptom onset. Intravenous t-PA was administered at a dose of 0.9 mg per kilogram (maximum, 90 mg), with 10% given as an initial bolus and the remaining 90% as a constant infusion over a period of 60 minutes.</p> | <p>None</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u><br/>Intervention:<br/>15 did not receive the treatment (6 because of clinical improvement, 3 because of a lack of evidence of occlusion, 3 because of dissection, 1 because of an unknown bleeding diathesis, 1 because of a groin hematoma, and 1 because of the delayed availability of the interventionist).<br/>Three procedures had to be interrupted, owing to equipment breakdown (in one procedure) and intraprocedural complications (in two procedures).</p> | <p>Ordinal score on the modified Rankin scale (range, 0 [no symptoms] to 6 [death]) at day 90:<br/>Not reported</p> <p>Functional independence (defined as a score on the modified Rankin scale of 0 to 2) at day 90.<br/>I: (22+33+21=) 76/181 = 42%<br/>C: (28+35+21=) 84/181 = 46%</p> <p>Death within 90 days:<br/>I: 26/181 = 14%<br/>C: 18/181 = 9,9%</p> <p>Occurrence of symptomatic intracranial hemorrhage within 36 hours, defined as an increase of at least 4 points in the NIHSS score that was associated with brain haemorrhage on imaging within 36 hours after symptom onset:<br/>I: 10/181 6%<br/>C: 10/181 6%</p> |          |

| Study reference                 | Study characteristics  | Patient characteristics <sup>2</sup>   | Intervention (I)   | Comparison / control (C) <sup>3</sup>   | Follow-up  | Outcome measures and effect size <sup>4</sup>   | Comments |
|---------------------------------|--|--|--|---|--|---|----------|
|                                 |  | Sex:<br>I: 59% M<br>C: 57% M<br><br>Groups comparable at baseline? yes   | thrombosis could involve the use of a micro-guidewire to facilitate disintegration of the thrombus, systems to capture and extract the thrombus, or more complex systems to crush and aspirate it.   |   |  |   |          |
| Del Zoppo, 1998<br><br>ProAct I | Type of study: RCT<br><br>Setting: hospital<br><br>Country: USA<br><br>Source of funding<br>Abbott<br>Laboratories<br>(Abbott Park, Ill) | <b>Inclusion criteria:</b> patients (1) have a new onset of focal neurological signs in the MCA distribution allowing randomization and initiation of treatment within 6 hours of the onset of symptoms; (2) have a minimum NIHSS14 score of 4, except for isolated aphasia or isolated hemianopsia; and (3) be 18 to 85 years old. Clinical exclusion criteria included an NIHSS score .30, coma, minor stroke symptoms, or a history of stroke within the previous 6 weeks; suspected lacunar stroke; seizure at | Describe intervention (treatment/procedure/test):<br><br>underwent diagnostic cerebral angiography of the symptomatic carotid artery territory. Angiographic inclusion criteria were complete occlusion (TIMI grade 0)15 or contrast penetration with minimal perfusion (TIMI grade 1) of either the horizontal M1 segment or the M2 division of the MCA. Patients not meeting the angiographic inclusion criteria were followed for neurological deterioration and/or serious adverse events for 24 hours or until alternative treatment was initiated, whichever came first. If an M1 or M2 occlusion was documented, the patient was allocated by the Central Randomization Center to receive either 6 mg rpro-UK or saline placebo at a 30- mL/h controlled infusion rate (tier I) | Describe control (treatment/procedure/test):<br><br>Matching placebo consisting of saline | <u>Length of follow-up:</u> 3 months<br><br><u>Loss-to-follow-up:</u> no<br><br><u>Incomplete outcome data:</u> no | Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):<br><br>Ordinal score on modified Rankin scale 0-2:<br>Not reported<br><br>Functional independence (defined as a score of 0, 1, or 2 on the modified Rankin scale) at day 90.<br>Not reported, only 0-1<br><br>Death within 90 days:<br>I: 7/26<br>C: 6/14<br>Absolute difference:<br><br>Occurrence of symptomatic intracranial hemorrhage (defined according to European Cooperative Acute Stroke Study III criteria as the presence of extravascular blood in the cranium that was associated with an increase in the NIHSS score of ≥4 points or death and was judged to be the |          |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics <sup>2</sup>   | Intervention (I) | Comparison / control (C) <sup>3</sup> | Follow-up | Outcome measures and effect size <sup>4</sup>  | Comments |
|-----------------|-----------------------|--|------------------|---------------------------------------|-----------|--|----------|
|                 |                       | stroke onset; clinical presentation suggestive of subarachnoid hemorrhage (even if the initial CT scan was normal); evidence or history of intracranial haemorrhage at any time or an intracranial neoplasm; uncompensated hypertension (blood pressure >180/100 mm Hg); presumed septic embolus or endocarditis; surgery or trauma (within 30 days); head trauma (within 90 days); active or recent hemorrhage within 14 days; known hereditary or acquired hemorrhagic diathesis; or oral anticoagulation with an international normalized ratio >1.5.<br><br><u>Exclusion criteria:</u> |                  |                                       |           | predominant cause of neurologic deterioration) within 24 hours after randomization:<br>I: 0 %<br>C: 0% |          |

| Study reference | Study characteristics                   | Patient characteristics <sup>2</sup>   | Intervention (I)                                  | Comparison / control (C) <sup>3</sup>        | Follow-up                           | Outcome measures and effect size <sup>4</sup>                              | Comments |
|-----------------|---|--|---|--|-------------------------------------|--|----------|
|                 |   | <p>evidence of hemorrhage of any degree, significant mass effect with midline shift, or the presence of an intracranial tumor (except a small meningioma). Patients with early changes of ischemia on CT were included.</p> <p><u>N total at baseline:</u><br/>Intervention: 26<br/>Control: 14</p> <p><u>Important prognostic factors<sup>2</sup>:</u><br/><i>For example</i><br/><i>age ± SD:</i><br/><i>I: 66.5 ± 11.0</i><br/><i>C: 69.6 ± 11.1</i></p> <p><i>Sex:</i><br/><i>I: 54% M</i><br/><i>C: 36% M</i></p> <p>Groups comparable at baseline? yes</p> |   |  |                                     |  |          |
| Furlan, 1999    | Type of study: RCT<br>Setting: hospital | <u>Inclusion criteria:</u><br>new focal neurological signs   | Describe intervention (treatment/procedure/test): | Describe control (treatment/procedure/test): | <u>Length of follow-up:</u> 90 days | Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): |          |

| Study reference | Study characteristics  | Patient characteristics <sup>2</sup>  | Intervention (I)                                      | Comparison / control (C) <sup>3</sup> | Follow-up  | Outcome measures and effect size <sup>4</sup>  | Comments |
|-----------------|--|---|---|---------------------------------------|--|--|----------|
| Pro Act II      | <p>Country: USA</p> <p>Source of funding: funded by Abott laboratories</p> | <p>in the MCA distribution allowing initiation of treatment within 6 hours of onset of symptoms; a minimum NIHSS score of 4, except for isolated aphasia or hemianopia; and age 18-85 y.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> see publication</p> <p><u>N total at baseline:</u><br/>Intervention: 121<br/>Control: 59</p> <p><u>Important prognostic factors<sup>2</sup>:</u><br/><i>age ± SD:</i><br/><i>I: 64 ± 14</i><br/><i>C: 64 ± 14</i></p> <p><i>Sex:</i><br/><i>I: 58% M</i><br/><i>C: 61% M</i></p> <p>Groups comparable at baseline? yes</p> | Intra-arterial recombinant pro Urokinase plus heparin | heparin                               | <p><u>Remarks:</u><br/>Intervention: 13 did not receive pro UroK: No M1 or M2 occlusion, 3 not within 6h of onset, 2 technical difficulties and 4 other reason</p> <p>Control: 5 received pro uro K: pharmacy error 2; patient/family insistance</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u><br/>Intervention: 10<br/>N (%)<br/>Reasons (describe)</p> <p>Control: 8<br/>N (%)<br/>Reasons (describe)</p> | <p>Ordinal score on modified Rankin scale:<br/>I: 5.5±3.8<br/>C: 3.4±3.1</p> <p>Functional independence (defined as a score of 0, 1, or 2 on the modified Rankin scale) at day 90.<br/>I: 49/121 = 40%<br/>C: 15/59 = 25%</p> <p>Death within 90 days:<br/>I: 25/121 = 25 %<br/>C: 27/59 = 27%<br/>Absolute difference:</p> <p>Occurrence of symptomatic intracranial hemorrhage (defined according to European Cooperative Acute Stroke Study III criteria as the presence of extravascular blood in the cranium that was associated with an increase in the NIHSS score of ≥4 points or death and was judged to be the predominant cause of neurologic deterioration) within 24 hours after randomization:<br/>I: 38/108 = 35%<br/>C: 7/54 = 13%</p> |          |

| Study reference           | Study characteristics  | Patient characteristics <sup>2</sup>  | Intervention (I)   | Comparison / control (C) <sup>3</sup>   | Follow-up  | Outcome measures and effect size <sup>4</sup>   | Comments |
|---------------------------|--|---|--|---|--|---|----------|
| Goyal, 2015<br><br>ESCAPE | Type of study: RCT<br><br>Setting: hospital<br><br>Country: At 22 centers in Canada (11 centers), the United States (6), South Korea (3), Ireland (1), and the United Kingdom (1)<br><br>Source of funding: Supported by Covidien through an unrestricted grant to the University of Calgary. Also supported by the University of Calgary (Hotchkiss Brain Institute, the Department of Clinical Neurosciences and Calgary Stroke Program, and the Department of Radiology), Alberta Innovates–Health Solutions, the Heart and Stroke Foundation of Canada, and Alberta Health Services. | <b>Inclusion criteria:</b> adults (no upper-age limit) with a disabling ischemic stroke who had been functioning independently in the community (score on the Barthel Index [range, 0 to 100, with higher scores indicating a greater ability to complete activities of daily living] $\geq 90$ ) before the stroke. Enrollment could occur up to 12 hours after the onset of stroke symptoms. Noncontrast CT and CTA (preferably multiphase) were performed to identify participants with a small infarct core, an occluded proximal artery in the anterior circulation, and moderate-to-good collateral circulation. Multiphase CTA is less vulnerable to | Describe intervention (treatment/procedure/test):<br><br>Before and during screening, participants were treated with intravenous alteplase when clinically appropriate as part of standard care ( rapid endovascular treatment. A cerebral angiogram was obtained. The neurointerventionist used available thrombectomy devices to achieve reperfusion. The use of retrievable stents was recommended. During thrombus retrieval, suction through a balloon guide catheter in the relevant internal carotid artery was also recommended. | Describe control (treatment/procedure/test):<br><br>Before and during screening, participants were treated with intravenous alteplase when clinically appropriate as part of standard care ( The control group received the current standard of care as described in the Canadian or local guidelines for the management of acute stroke. | <u>Length of follow-up:</u> 90 days<br><br><u>Crossover:</u> One participant in the control group crossed over to receive endovascular treatment. In the intervention group, 14 participants did not receive any interventional therapy. Four participants (1.3%) were lost to follow-up; missing data on outcomes in these participants were not imputed. | Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):<br><br>Ordinal score on the modified Rankin scale (range, 0 [no symptoms] to 6 [death]) at day 90 (median):<br>I: 2<br>C: 4<br><br>Functional independence (defined as a score on the modified Rankin scale of 0 to 2) at day 90.<br>I: 87/164 (53%)<br>C: 43/147 (29%)<br>(rate ratio, 1.8; 95% CI, 1.4 to 2.4; P<0.001)<br><br>Death within 90 days:<br>I: 17/164 (10%)<br>C: 28/147 (19%)<br>(rate ratio, 0.5; 95% CI, 0.3 to 1.0; P = 0.04)<br><br>Occurrence of symptomatic intracranial hemorrhage:<br>I: 6 (3.6%)<br>C: 4 (2.7%)<br>(rate ratio, 1.4; 95% CI, 0.4 to 4.7; P = 0.75) |          |

| Study reference         | Study characteristics                   | Patient characteristics <sup>2</sup>  | Intervention (I)                                  | Comparison / control (C) <sup>3</sup>        | Follow-up                            | Outcome measures and effect size <sup>4</sup>                              | Comments |
|-------------------------|---|---|---|--|--------------------------------------|--|----------|
|                         |   | <p>patient motion than CT perfusion, requires no additional contrast, and allows for quick determination of collateral status. The use of magnetic resonance imaging for patient selection was discouraged.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <p><u>N total at baseline:</u><br/>Intervention: 165<br/>Control: 150</p> <p><u>Important prognostic factors<sup>2</sup>:</u><br/><i>Age (median):</i><br/>I: 71<br/>C: 70</p> <p><i>Sex:</i><br/>I: 48% M<br/>C: 47% M</p> <p>Groups comparable at baseline? yes</p> |   |  |                                      |  |          |
| Jovin, 2015<br>Revascat | Type of study: RCT<br>Setting: hospital | <u>Inclusion criteria:</u><br>Eligible patients were between the ages of 18 and 80  | Describe intervention (treatment/procedure/test): | Describe control (treatment/procedure/test): | <u>Length of follow-up:</u> 3 months | Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): | REVASCAT |



| Study reference | Study characteristics   | Patient characteristics <sup>2</sup>   | Intervention (I)  | Comparison / control (C) <sup>3</sup>         | Follow-up   | Outcome measures and effect size <sup>4</sup>  | Comments |
|-----------------|---|--|---|---|---|--|----------|
|                 | <p>Country: Spain</p> <p>Source of funding: Supported by Fundació Ictus Malaltia Vasculat through an unrestricted grant from Covidien, by a grant from the Spanish Ministry of Health cofinanced by Fondo Europeo de Desarrollo Regional (Instituto de Salud Carlos III, Red Temática de Investigación Cooperativa Invictus, RD 12/0014/008), and a grant from the Generalitat de Catalunya (SGR 464/2014).</p> | <p>years, had an occlusion in the proximal anterior circulation that could be treated within 8 hours after symptom onset, had a prestroke functional ability of 1 or less on the modified Rankin scale (ranging from 0 [no symptoms] to 6 [death]), and had a baseline score of at least 6 points on the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), which ranges from 0 to 42, with higher values indicating more severe deficit.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> evidence of a large ischemic core, as indicated by an Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score (ASPECTS) of less than 7 on computed</p> | <p>medical therapy (including intravenous alteplase when eligible) and endovascular treatment with the Solitaire stent retriever (thrombectomy group)</p> | <p>medical therapy alone (control group).</p> | <p><u>Loss-to-follow-up:</u><br/>Intervention:<br/>N (%)<br/>Reasons (describe)</p> <p>Control:<br/>N (%)<br/>Reasons (describe)</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u><br/>Intervention:<br/>N (%)<br/>Reasons (describe)</p> <p>Control:<br/>N (%)<br/>Reasons (describe)</p> | <p>Ordinal score on the modified Rankin scale (range, 0 [no symptoms] to 6 [death]) at day 90: Not reported</p> <p>Functional independence (defined as a score on the modified Rankin scale of 0 to 2) at day 90.<br/>I: 45/103 (43.7%)<br/>C: 29/103 (28.2%)</p> <p>Death within 90 days:<br/>I: 19/103 = 18.4%<br/>C: 116/103 = 5.5%</p> <p>Occurrence of symptomatic intracranial hemorrhage:<br/>I: 5/103 = 4.9%<br/>C: 2/103 = 1.9%</p> |          |

| Study reference               | Study characteristics   | Patient characteristics <sup>2</sup>  | Intervention (I)   | Comparison / control (C) <sup>3</sup>   | Follow-up  | Outcome measures and effect size <sup>4</sup>  | Comments   |
|-------------------------------|---|---|--|---|--|--|--|
|                               |   | <p>tomography (CT) without the use of contrast material or a score of less than 6 on diffusion-weighted magnetic resonance imaging</p> <p><u>N total at baseline:</u><br/>Intervention: 103<br/>Control: 103</p> <p><u>Important prognostic factors<sup>2</sup>:</u><br/><i>age ± SD:</i><br/>I: 65.7±11.3<br/>C: 67.2±9.5</p> <p><i>Sex:</i><br/>I: 53% M<br/>C: 52% M</p> <p>Groups comparable at baseline? yes</p> |  |   |  |  |  |
| Kidwel, 2013<br><br>MR RESCUE | <p>Type of study: RCT</p> <p>Setting: hospital</p> <p>Country: USA</p> <p>Source of funding: Supported by a grant (P50 NS044378) from</p> | <p><u>Inclusion criteria:</u> patients between the ages of 18 and 85 years, with National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) scores of 6 to 29 (on a scale</p>   | <p>Describe intervention (treatment/procedure/test):</p> <p>Patients in the embolectomy group could be treated with any combination of FDA-cleared embolectomy devices, including the Merci Retriever (since trial</p> | <p>Describe control (treatment/procedure/test):</p> <p>The intraarterial administration of t-PA at a dose of as much as 14 mg was allowed as rescue therapy within 6 hours after symptom onset.</p> | <p><u>Length of follow-up:</u> 90 days</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u><br/>Intervention: 11 (%)<br/>Reasons (describe): excluded from per-protocol analysis (6), no target lesion on vessel</p> | <p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p>Ordinal score on the modified Rankin scale (range, 0 [no symptoms] to 6 [death]) at day 90:<br/>I: 3.9<br/>C: 3.9</p> | <p>Randomization was stratified according to whether the patient had a favourable penumbral pattern (substantial salvageable tissue and small infarct core) or a nonpenumbral pattern (large core or small or absent penumbra)</p> |

| Study reference | Study characteristics   | Patient characteristics <sup>2</sup>   | Intervention (I)   | Comparison / control (C) <sup>3</sup> | Follow-up   | Outcome measures and effect size <sup>4</sup>  | Comments |
|-----------------|---|--|--|---------------------------------------|---|--|----------|
|                 | NINDS. Concentric Medical provided study catheters and devices from the initiation of the study until August 2007; thereafter, costs for all study catheters and devices were covered by study funds or third-party payers. | <p>ranging from 0 to 42, with higher scores indicating more severe neurologic deficits) who had a large-vessel, anterior-circulation ischemic stroke were randomly assigned within 8 hours after the onset of symptoms to undergo either mechanical embolectomy</p> <p>Patients who were treated with intravenous t-PA without successful recanalization were eligible if magnetic resonance angiography or CT angiography after the treatment showed a persistent target occlusion.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <p><u>N total at baseline:</u><br/>Intervention: 70<br/>Control: 57</p> | initiation in 2004) and the Penumbra System (since 2009). The intraarterial administration of t-PA at a dose of as much as 14 mg was allowed as rescue therapy within 6 hours after symptom onset. |                                       | <p>imaging (5), failed perfusion imaging (1)</p> <p>Control: 6 (%)</p> <p>Reasons (describe): excluded from per-protocol analysis (3), no target lesion on vessel imaging (2), failed perfusion imaging (1)</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u><br/>Not reported</p> | <p>Functional independence (defined as a score on the modified Rankin scale of 0 to 2) at day 90.<br/>I: 12/38 = 32%<br/>C: 11/36 = 31%</p> <p>Death within 90 days:<br/>I: 12/64 = 19%<br/>C: 13/54 = 24%</p> <p>Occurrence of symptomatic intracranial hemorrhage within 36 hours, defined as an increase of at least 4 points in the NIHSS score that was associated with brain haemorrhage on imaging within 36 hours after symptom onset:<br/>I: 3.9%<br/>C: 2.6%</p> |          |

| Study reference            | Study characteristics  | Patient characteristics <sup>2</sup>   | Intervention (I)  | Comparison / control (C) <sup>3</sup>   | Follow-up   | Outcome measures and effect size <sup>4</sup>  | Comments |
|----------------------------|--|--|---|---|---|--|----------|
|                            |  | <p><u>Important prognostic factors</u><sup>2</sup>:</p> <p>age ± SD:</p> <p>Penumbra I: 66.4±13.2</p> <p>C: 65.8±16.9</p> <p>Nonpenumbra I: 61.6±12.0</p> <p>C: 69.4±15.9</p> <p>Sex:</p> <p>57% M</p> <p>Groups comparable at baseline? yes</p>   |   |   |   |  |          |
| Mocco, 2016<br><br>Therapy | <p>Type of study: RCT</p> <p>Setting: hospital</p> <p>Country: USA and Germany</p> <p>Source of funding: Penumbra, Inc</p> | <p><u>Inclusion criteria</u>: Eligible patients (18–85 years old) with intracranial internal carotid artery (ICA) or middle cerebral artery occlusion on CT angiography and an National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) score of ≥8 were treated with intravenous-alteplase based on standard eligibility criteria. Enrollment required a nonenhanced</p> | <p>Describe intervention (treatment/procedure/test):</p> <p>aspiration thrombectomy after intravenous-alteplase administration compared with intravenousalteplase alone in patients with large vessel ischemic stroke because of ≥8 mm thrombus</p> | <p>Describe control (treatment/procedure/test):</p> <p>intravenousalteplase alone</p> | <p><u>Length of follow-up</u>: 3 months</p> <p><u>Loss-to-follow-up</u>:</p> <p>Intervention:<br/>N (%)<br/>Reasons (describe)</p> <p>Control:<br/>N (%)<br/>Reasons (describe)</p> <p><u>Incomplete outcome data</u>:</p> <p>Intervention:<br/>N (%)<br/>Reasons (describe)</p> <p>Control:<br/>N (%)<br/>Reasons (describe)</p> | <p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p>Functional independence (defined as a score of 0, 1, or 2 on the modified Rankin scale) at day 90.<br/>I: 19/50 = 38%<br/>C: 14/46 = 30%</p> <p>Death within 90 days:<br/>I: 6/55 = 12%<br/>C: 12/53 = 23.9%</p> <p>Absolute difference:</p> <p>Occurrence of symptomatic intracranial hemorrhage (defined according to European Cooperative Acute Stroke Study III criteria as the</p> |          |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics <sup>2</sup>  | Intervention (I) | Comparison / control (C) <sup>3</sup> | Follow-up | Outcome measures and effect size <sup>4</sup>   | Comments |
|-----------------|-----------------------|---|------------------|---------------------------------------|-----------|---|----------|
|                 |                       | <p>thin-section (<math>\leq 2.5</math> mm) CT scan demonstrating <math>\geq 8</math> mm clot length. Investigators were trained on clot length identification methodology<sup>17</sup> and each site submitted examples before study initiation.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u><br/> <math>&gt;1</math> of 3 of the affected middle cerebral artery territory with established infarction, cervical ICA stenosis/occlusion requiring treatment before thrombectomy, and prestroke disability (modified Rankin Scale [mRS] score <math>&gt;1</math>).</p> <p><u>N total at baseline:</u><br/> Intervention: 55<br/> Control: 53</p> |                  |                                       |           | <p>presence of extravascular blood in the cranium that was associated with an increase in the NIHSS score of <math>\geq 4</math> points or death and was judged to be the predominant cause of neurologic deterioration) within 24 hours after randomization:<br/> I: 5/55= 9.3%<br/> C: 5 /53=9.7%</p> |          |

| Study reference     | Study characteristics  | Patient characteristics <sup>2</sup>   | Intervention (I)   | Comparison / control (C) <sup>3</sup>   | Follow-up   | Outcome measures and effect size <sup>4</sup>   | Comments |
|---------------------|--|--|--|---|---|---|----------|
|                     |  | <p><u>Important prognostic factors<sup>2</sup>:</u><br/> For example<br/> age ± SD:<br/> I:<br/> C:</p> <p>Sex:<br/> I: % M<br/> C: % M</p> <p>Groups comparable at baseline?</p>  |  |   |   |   |          |
| Muir, 2017<br>Piste | <p>Type of study: RCT</p> <p>Setting: hospital</p> <p>Country: UK</p> <p>Source of funding: the Stroke Association (TSA 2011/2006) from 2012 to 2015 and the National Institute of Health Research (NIHR) Health Technology Assessment programme (HTA 14.08.47) from 2015 to 2016, and received unrestricted grants from</p> | <p><u>Inclusion criteria:</u> patients ≥18 years were eligible if presenting with acute supratentorial ischaemic stroke and eligible for IVT started within 4.5 hours of symptom onset. If non-invasive angiographic imaging with CT angiography (CTA) or magnetic resonance angiography showed occlusion of the intracranial ICA, M1 segment of the MCA or a single M2 MCA branch, patients</p> | <p>Describe intervention (treatment/procedure/test):</p> <p>Intravenous thrombolysis and mechanical thrombectomy</p> | <p>Describe control (treatment/procedure/test):</p> <p>Intravenous thrombolysis alone</p> | <p><u>Length of follow-up:</u> 3 months</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u><br/> Intervention:<br/> N (%)<br/> Reasons (describe)</p> <p>Control:<br/> N (%)<br/> Reasons (describe)</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u><br/> Intervention:<br/> N (%)<br/> Reasons (describe)</p> <p>Control:<br/> N (%)<br/> Reasons (describe)</p> | <p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p>Functional independence (defined as a score of 0, 1, or 2 on the modified Rankin scale) at day 90.<br/> I: 16/32 = 51%<br/> C: 13/33 = 40%</p> <p>Death within 90 days:<br/> I: 7/32 = 22%<br/> C: 4/33 = 12%<br/> Absolute difference:</p> <p>Occurrence of symptomatic intracranial hemorrhage (defined according to European Cooperative Acute Stroke Study III criteria as the presence of extravascular blood in the cranium that</p> |          |

| Study reference | Study characteristics            | Patient characteristics <sup>2</sup>  | Intervention (I) | Comparison / control (C) <sup>3</sup> | Follow-up | Outcome measures and effect size <sup>4</sup>  | Comments |
|-----------------|----------------------------------|---|------------------|---------------------------------------|-----------|--|----------|
|                 | Codman and Covidien (Medtronic). | <p>were eligible for randomisation.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u><br/>           contraindications to IVT, life expectancy limited to &lt;90 days, with chronic extracranial ICA occlusion or with extensive early hypodensity on non-contrast CT brain involving more than one-third of the MCA territory</p> <p><u>N total at baseline:</u><br/>           Intervention: 32<br/>           Control: 33</p> <p><u>Important prognostic factors<sup>2</sup>:</u><br/> <i>For example</i><br/> <i>age ± SD:</i><br/> <i>I: 67±17</i><br/> <i>C: 64±16</i></p> <p><i>Sex:</i><br/> <i>I: 39% M</i><br/> <i>C: 50% M</i></p> <p>Groups comparable at baseline? Those randomised to</p> |                  |                                       |           | <p>was associated with an increase in the NIHSS score of ≥4 points or death and was judged to be the predominant cause of neurologic deterioration) within 24 hours after randomization:<br/>           I: 0%<br/>           C: 0%</p> |          |

| Study reference         | Study characteristics   | Patient characteristics <sup>2</sup>  | Intervention (I)  | Comparison / control (C) <sup>3</sup>   | Follow-up   | Outcome measures and effect size <sup>4</sup>  | Comments |
|-------------------------|---|---|---|---|---|--|----------|
|                         |   | receive MT were older, more often female, had more severe strokes, higher prevalence of some vascular risk factors (diabetes, atrial fibrillation) and a higher proportion had prestroke impairment on estimated mRS; a higher proportion had good collateral score and favourable ASPECT score.                    |   |   |   |  |          |
| Ogawa, 2007<br><br>MELT | Type of study: RCT<br><br>Setting: hospital<br><br>Country: USA<br><br>Source of funding: Grants-in-Aid from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan (H14-Shinkin-007 and H16-Shinkin-004) | <u>Inclusion criteria:</u> new onset of focal neurological signs in the MCA distribution allowing randomization and initiation of fibrinolysis within 6 hours from the onset of symptoms; minimum National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score of 5, except for immediate improvement before initiation | Describe intervention (treatment/procedure/test):<br><br>Intravenous infusion of heparin (5000 IU) was administered before introducing the sheath. An infusion microcatheter with a single end hole was passed through the clot and positioned on the distal side of the thrombus. Local infusion into the clot or M1 segment was permitted if the microcatheter could not be passed through the clot. More proximal regional infusion was prohibited. Mechanical disruption of clots was permitted only with a guidewire. No other | Describe control (treatment/procedure/test):<br><br>No specific treatments were indicated for the control group. Osmotic diuretics were used in patients manifesting high intracranial pressure. Intravenous infusion of fibrinolytic agents was prohibited in both UK and control groups. Any approved medical or rehabilitation treatment was allowed in all patients except for antithrombotic therapies, including heparin, warfarin, aspirin, and ticropidin, for 24 hours | <u>Length of follow-up:</u> 90 days<br><br><u>Loss-to-follow-up:</u><br>Intervention:<br>N (%)<br>Reasons (describe)<br><br>Control:<br>N (%)<br>Reasons (describe)<br><br><u>Incomplete outcome data:</u><br>Intervention:<br>N (%)<br>Reasons (describe)<br><br>Control:<br>N (%)<br>Reasons (describe) | Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):<br><br>Ordinal score on modified Rankin scale:<br>I: 5.5±3.8<br>C: 3.4±3.1<br><br>Functional independence (defined as a score of 0, 1, or 2 on the modified Rankin scale) at day 90.<br>I: 28/57 = 49%<br>C: 22/57 = 39%<br><br>Death within 90 days:<br>I: 3/57 5%<br>C: 2/57 = 4% |          |



| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics <sup>2</sup>  | Intervention (I)  | Comparison / control (C) <sup>3</sup>      | Follow-up | Outcome measures and effect size <sup>4</sup>   | Comments |
|-----------------|-----------------------|---|---|--|-----------|---|----------|
|                 |                       | <p>of treatment; no or only subtle early ischemic signs in the insular cortex, frontal and temporal opercula, or lenticular nuclei on initial CT allowing initiation of treatment within 2 hours of CT; and age 20 to 75 years old.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> coma; NIHSS score &gt;22; seizure at stroke onset; premorbid disability of mRS score of &gt;2; presumed fat embolus or endocarditis; and complication of other diagnostic angiography. Patients with high risk of hemorrhagic complication were also excluded</p> <p><u>N total at baseline:</u><br/>Intervention: 57</p> | <p>mechanical clot removal techniques were allowed. Repeat CT was required at a maximum interval of 2 hours. Only patients with no or subtle early ischemic signs on the second CT scan could be accepted for the next step. Intraarterial infusion of UK (120 000 IU over 5 minutes) was performed and repeated until the total dose reached 600 000 IU, 2 hours had passed after starting infusion, or complete recanalization was achieved. The dose of UK was determined based on previous uncontrolled studies of intraarterial infusion of UK for stroke and consensus among the investigators.</p> | <p>after fibrinolysis in the UK group.</p> |           | <p>Occurrence of symptomatic intracranial hemorrhage (defined according to European Cooperative Acute Stroke Study III criteria as the presence of extravascular blood in the cranium that was associated with an increase in the NIHSS score of ≥4 points or death and was judged to be the predominant cause of neurologic deterioration) within 24 hours after randomization:<br/>I: 1/57 = 2 %<br/>C: 0/57 = 0%</p> |          |

| Study reference                | Study characteristics  | Patient characteristics <sup>2</sup>   | Intervention (I)   | Comparison / control (C) <sup>3</sup>  | Follow-up   | Outcome measures and effect size <sup>4</sup>   | Comments |
|--------------------------------|--|--|--|--|---|---|----------|
|                                |  | Control: 57<br><br><u>Important prognostic factors<sup>2</sup>:</u><br><i>age ± SD:</i><br>I: 66.9_9.3<br>C: 67.3_8.5<br><br><i>Sex:</i><br>I: 65% M<br>C: 65% M<br><br>Groups comparable at baseline? yes   |  |  |   |   |          |
| Saver, 2015<br><br>Swift Prime | Type of study: RCT<br><br>Setting: hospital<br><br>Country: USA<br><br>Source of funding: Supported by Covidien. | <u>Inclusion criteria:</u> acute ischemic stroke with moderate-to-severe neurologic deficits; had imaging-confirmed occlusion of the intracranial internal carotid artery, the first segment of the middle cerebral artery, or both; met the imaging eligibility requirements; were receiving or had received intravenous t-PA; and were able to | Describe intervention (treatment/procedure/test):<br><br>endovascular thrombectomy with the use of a stent retriever within 6 hours after symptom onset (intervention group).<br><br>In the intervention group, neurovascular thrombectomy was performed with the use of the Solitaire FR (Flow Restoration) or Solitaire 2 device. Concomitant stenting of the cervical internal carotid artery was not permitted, although angioplasty could be performed to permit intracranial access. | Describe control (treatment/procedure/test):<br><br>intravenous t-PA to continue with t-PA alone (control group) | <u>Length of follow-up:</u> 90 days<br><br><u>Loss-to-follow-up:</u><br>Intervention:<br>N (%)<br>Reasons (describe)<br><br>Control:<br>N (%)<br>Reasons (describe)<br><br><u>Incomplete outcome data:</u><br>Intervention:<br>N (%)<br>Reasons (describe)<br><br>Control:<br>N (%)<br>Reasons (describe) | Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):<br><br>Ordinal score on the modified Rankin scale (range, 0 [no symptoms] to 6 [death]) at day 90 (median):<br>I: 2<br>C: 3<br><br>Functional independence (defined as a score on the modified Rankin scale of 0 to 2) at day 90.<br>I: 59/98 (60%)<br>C: 33/93 (35%)<br><br>Death within 90 days:<br>I: 9/98 = 9%<br>C: 12/97 = 12% |          |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics <sup>2</sup>   | Intervention (I) | Comparison / control (C) <sup>3</sup> | Follow-up | Outcome measures and effect size <sup>4</sup>   | Comments |
|-----------------|-----------------------|--|------------------|---------------------------------------|-----------|---|----------|
|                 |                       | <p>undergo initiation of endovascular treatment within 6 hours after the time that they were last known to be well before the onset of acute stroke symptoms. Qualifying imaging had to be performed at a study hospital; imaging was repeated for patients who were transferred from outside hospitals.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <p><u>N total at baseline:</u><br/>Intervention: 98<br/>Control: 98</p> <p><u>Important prognostic factors<sup>2</sup>:</u><br/><i>age ± SD:</i><br/>I: 65.0±12.5<br/>C: 66.3±11.3</p> <p><i>Sex:</i><br/>I: 55% M<br/>C: 47% M</p> |                  |                                       |           | <p>Occurrence of symptomatic intracranial hemorrhage within 27 hours, defined as an increase of at least 4 points in the NIHSS score that was associated with brain haemorrhage on imaging within 36 hours after symptom onset:<br/>I: 0%<br/>C: 3%</p> |          |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics <sup>2</sup> | Intervention (I) | Comparison / control (C) <sup>3</sup> | Follow-up | Outcome measures and effect size <sup>4</sup> | Comments |
|-----------------|-----------------------|--------------------------------------|------------------|---------------------------------------|-----------|---|----------|
|                 |                       | Groups comparable at baseline? yes   |                  |                                       |           |   |          |

Notes:

1. Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures
2. Provide data per treatment group on the most important prognostic factors [(potential) confounders]
3. For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls
4. For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders

### Risk of bias

| Study reference<br>(first author, publication year) | Describe method of randomisation <sup>1</sup>   | Bias due to inadequate concealment of allocation? <sup>2</sup><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation? <sup>3</sup><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation? <sup>3</sup><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation? <sup>3</sup><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to selective outcome reporting on basis of the results? <sup>4</sup><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to loss to follow-up? <sup>5</sup><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to violation of intention to treat analysis? <sup>6</sup><br>(unlikely/likely/unclear) |
|---|---|---|--|--|---|--|--|---|
| Berkhemer, 2015<br>MR CLEAN                         | The randomization procedure was Web-based, with the use of permuted blocks. We stratified randomization according to medical center, use of intravenous alteplase (yes or no), planned treatment method (mechanical or other), and stroke severity (NIHSS score of ≤14 or >14). | Unlikely  | unclear, blinding was not possible   | unclear, blinding was not possible   | unlikely  | unlikely   | unlikely   | unlikely  |
| Bracad, 2016<br>THRACE                              | Randomisation was done at the coordination centre by a computer analyst who was masked to the investigation centres   | unlikely  | unclear, blinding was not possible   | unclear, blinding was not possible   | unclear   | unlikely   | unlikely   | unlikely  |

| Study reference<br>(first author, publication year) | Describe method of randomisation <sup>1</sup>   | Bias due to inadequate concealment of allocation? <sup>2</sup><br><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation? <sup>3</sup><br><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation? <sup>3</sup><br><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation? <sup>3</sup><br><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to selective outcome reporting on basis of the results? <sup>4</sup><br><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to loss to follow-up? <sup>5</sup><br><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to violation of intention to treat analysis? <sup>6</sup><br><br>(unlikely/likely/unclear) |
|---|---|---|--|--|---|--|--|---|
|   | and to the patients. Randomisation was done with a computer-generated sequence and was stratified by centre, and sequential minimisation with a factor of 85% was used to avoid imbalance in treatment. Participants were enrolled by local investigators and assigned to the trial group according to the random number. |   |  |  |   |  |  |   |
| Broderick, 2013<br><br>IMS III                      | Participants were randomly assigned in a 2:1 ratio to endovascular therapy or intravenous t-PA alone with the use of an Internet-based, computerized algorithm of minimization and the biased-coin method, which accounted for two factors: clinical center and baseline NIHSS strata (scores of 8 to 19 vs. ≥20)         | unlikely  | unclear, blinding was not possible   | unclear, blinding was not possible   | unlikely  | unlikely   | unlikely   | unlikely  |
| Campbell, 2015<br><br>Extend IA                     | Patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive either alteplase plus   | unlikely  | unclear, blinding was not possible   | unclear, blinding was not possible   | unlikely  | unlikely   | unlikely   | unlikely  |

| Study reference<br>(first author, publication year) | Describe method of randomisation <sup>1</sup>  | Bias due to inadequate concealment of allocation? <sup>2</sup><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation? <sup>3</sup><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation? <sup>3</sup><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation? <sup>3</sup><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to selective outcome reporting on basis of the results? <sup>4</sup><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to loss to follow-up? <sup>5</sup><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to violation of intention to treat analysis? <sup>6</sup><br>(unlikely/likely/unclear) |
|---|--|---|--|--|---|--|--|---|
|   | endovascular therapy (endovasculartherapy group) or no further therapy (alteplase-only group) by means of a centralized website and stratified according to the site of arterial occlusion: the internal carotid artery or the first or second segment of the middle cerebral artery.              |   |  |  |   |  |  |   |
| Ciccone, 2013<br>Synthesis                          | The study protocol provided for centralized, simple randomization online. A single randomization list was prepared with the use of a hardware system, available at <a href="http://www.random.org">www.random.org</a> . All patients underwent randomization within 4.5 hours after symptom onset. | Unlikely  | unclear, blinding was not possible   | unclear, blinding was not possible   | unlikely  | unlikely   | unlikely   | unlikely  |
| Del Zoppo, 1998<br>ProActI                          | Allocated by central randomisation center, no further details provided   | unclear   | unlikely   | unlikely   | unlikely  | unlikely   | unlikely   | Unlikely  |
| Furlan, 1999<br>ProAct II                           | A blinded randomization code was assigned via telephone independent of the sponsor by  | unlikely  | unlikely   | unlikely   | unlikely  | unlikely   | unlikely   | unlikely  |

| Study reference<br>(first author, publication year) | Describe method of randomisation <sup>1</sup>   | Bias due to inadequate concealment of allocation? <sup>2</sup><br><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation? <sup>3</sup><br><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation? <sup>3</sup><br><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation? <sup>3</sup><br><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to selective outcome reporting on basis of the results? <sup>4</sup><br><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to loss to follow-up? <sup>5</sup><br><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to violation of intention to treat analysis? <sup>6</sup><br><br>(unlikely/likely/unclear) |
|---|---|---|--|--|---|--|--|---|
|   | Paragon Biomedical Inc, Irvine, Calif. A computer-generated master randomization schedule using block size ranging from 3 to 12 was used. The schedule was not stratified by clinical centre to preclude knowledge of the distribution of future treatment assignments at a given center.   |   |  |  |   |  |  |   |
| Goyal, 2015<br>ESCAPE                               | Randomization was performed with the use of a real-time, dynamic, Internet-based, randomized minimization procedure (minimal sufficient balance method) to achieve distribution balance with regard to age, sex, baseline National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score, site of arterial occlusion, baseline Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score, and status with respect to | unlikely  | unclear, blinding was not possible   | unclear, blinding was not possible   | unlikely  | unlikely   | unlikely   | unlikely  |

| Study reference<br>(first author, publication year) | Describe method of randomisation <sup>1</sup>  | Bias due to inadequate concealment of allocation? <sup>2</sup><br><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation? <sup>3</sup><br><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation? <sup>3</sup><br><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation? <sup>3</sup><br><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to selective outcome reporting on basis of the results? <sup>4</sup><br><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to loss to follow-up? <sup>5</sup><br><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to violation of intention to treat analysis? <sup>6</sup><br><br>(unlikely/likely/unclear) |
|---|--|---|--|--|---|--|--|---|
|   | intravenous alteplase treatment.   |   |  |  |   |  |  |   |
| Jovin, 2015<br>Revascat                             | A real-time computerized randomization procedure that was stratified according to age, baseline NHISS score, therapeutic window, occlusion site, and participating center.   | unlikely  | unclear, blinding was not possible   | unclear, blinding was not possible   | unlikely  | unlikely   | unlikely   | unlikely  |
| Kidwel, 2013<br>MR RESCUE                           | Baseline multimodal imaging was automatically processed on a dedicated site computer, generating a 4-digit code that assigned patients to treatment on the basis of separate permuted-block sequences for favorable penumbral and nonpenumbral patterns. | unlikely  | unclear, blinding was not possible   | unclear, blinding was not possible   | unlikely  | unlikely   | unlikely   | unlikely  |
| Mocco, 2016<br>Therapy                              | Randomization was performed through a centralized interactive voice response system, stratified according to enrolling center  | unlikely  | unclear, blinding was not possible   | unclear, blinding was not possible   | unlikely  | unlikely   | unlikely   | unlikely  |
| Muir, 2017<br>Piste                                 | Allocation used a minimisation algorithm, including age group,   | unlikely  | unclear, blinding was not possible   | unclear, blinding was not possible   | unlikely  | unlikely   | unlikely   | Unlikely  |



| Study reference<br>(first author, publication year) | Describe method of randomisation <sup>1</sup>   | Bias due to inadequate concealment of allocation? <sup>2</sup><br><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation? <sup>3</sup><br><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation? <sup>3</sup><br><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation? <sup>3</sup><br><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to selective outcome reporting on basis of the results? <sup>4</sup><br><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to loss to follow-up? <sup>5</sup><br><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to violation of intention to treat analysis? <sup>6</sup><br><br>(unlikely/likely/unclear) |
|---|---|---|--|--|---|--|--|---|
|   | stroke severity on the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) and symptom onset-to-treatment time. Randomisation was conducted using an interactive voice-response system managed by the Robertson Centre for Biostatistics, University of Glasgow. |   |  |  |   |  |  |   |
| Ogawa, 2007<br><br>MELT                             | Included patients were allocated to the Central Randomization Center through the Internet and randomized to receive either intraarterial UK infusion (UK group) or conventional treatment (control group).  | unlikely  | unclear, blinding was not possible   | unclear, blinding was not possible   | unlikely  | unlikely   | unlikely   | unlikely  |
| Saver, 2015<br><br>Swift Prime                      | Patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to one of two treatment groups: intravenous t-PA plus stent retriever (intervention group) or intravenous t-PA alone (control group). Using a minimization algorithm,  | unlikely  | unclear, blinding was not possible   | unclear, blinding was not possible   | unlikely  | unlikely   | unlikely   | unlikely  |

| Study reference<br>(first author, publication year) | Describe method of randomisation <sup>1</sup>   | Bias due to inadequate concealment of allocation? <sup>2</sup><br><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation? <sup>3</sup><br><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation? <sup>3</sup><br><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation? <sup>3</sup><br><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to selective outcome reporting on basis of the results? <sup>4</sup><br><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to loss to follow-up? <sup>5</sup><br><br>(unlikely/likely/unclear) | Bias due to violation of intention to treat analysis? <sup>6</sup><br><br>(unlikely/likely/unclear) |
|---|---|---|--|--|---|--|--|---|
|   | we balanced the numbers of patients in the two treatment groups with respect to four factors: investigational site, baseline severity according to the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score (≤17 vs. >17, on a scale of 0 to 42, with higher scores indicating greater severity), age (<70 years vs. ≥70 years), and occlusion location (middle cerebral artery vs. internal carotid artery). |   |  |  |   |  |  |   |

1. Randomisation: generation of allocation sequences have to be unpredictable, for example computer generated random-numbers or drawing lots or envelopes. Examples of inadequate procedures are generation of allocation sequences by alternation, according to case record number, date of birth or date of admission.
2. Allocation concealment: refers to the protection (blinding) of the randomisation process. Concealment of allocation sequences is adequate if patients and enrolling investigators cannot foresee assignment, for example central randomisation (performed at a site remote from trial location) or sequentially numbered, sealed, opaque envelopes. Inadequate procedures are all procedures based on inadequate randomisation procedures or open allocation schedules.
3. Blinding: neither the patient nor the care provider (attending physician) knows which patient is getting the special treatment. Blinding is sometimes impossible, for example when comparing surgical with non-surgical treatments. The outcome assessor records the study results. Blinding of those assessing outcomes prevents that the knowledge of patient assignment influences the proces of outcome assessment (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.
4. Results of all predefined outcome measures should be reported; if the protocol is available, then outcomes in the protocol and published report can be compared; if not, then outcomes listed in the methods section of an article can be compared with those whose results are reported.
5. If the percentage of patients lost to follow-up is large, or differs between treatment groups, or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups, bias is likely. If the number of patients lost to follow-up, or the reasons why, are not reported, the risk of bias is unclear.
6. Participants included in the analysis are exactly those who were randomized into the trial. If the numbers randomized into each intervention group are not clearly reported, the risk of bias is unclear; an ITT analysis implies that (a) participants are kept in the intervention groups to which they were randomized, regardless of the intervention they actually received, (b) outcome data are measured on all participants, and (c) all randomized participants are included in the analysis.