

5

10

Conceptmodule

Endovasculaire trombectomie anterieure circulatie, late 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, LATE 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

Samenstelling van de werkgroep	4
Verantwoording.....	5
Module Endovasculaire trombectomie anterieure circulatie, late tijdsvenster	12

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:

geen

Herbevestiging:

[datum]

[onderbouwing waarom module niet herzien
is]

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) 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) Hoogleraar, Universiteit Twente (0,4 fte)	Geen	Geen	Geen
den Hertog	Neuroloog met aandachtsgebied neurovasculaire aandoeningen en acute neurologie, Isala Medisch hoofd innovatie en wetenschap, Isala Lid medical board speerpunt acute zorg, Isala	Voorzitter Nederlandse neurovasculaire werkgroep Lid werkgroep digitale cardiovasculaire zorg DCVA, werkgroep onderzoekspijler DCVA, expertisegroep cluster CVRM, werkgroep elearning acute neurologie 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 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 Management team Amsterdam Movement Sciences Editor tijdschrift Experimental Gerontology	Projectleider AMS – Sarcopenia mobility. 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

Werkgroep lid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
Kwakkel	Hoogleraar Neurorevalidatie	Geen	Europees Editor NeuroRehabilitation and Neural Repair Handling editor Stroke (AHA) Coordinator Stroke Unit Cursus NPI Cursusleider mCIMT bij NPI 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"> er is hoge zekerheid dat het ware effect van behandeling dicht bij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Redelijk	<ul style="list-style-type: none"> er is redelijke zekerheid dat het ware effect van behandeling dicht bij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; het is mogelijk dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Laag	<ul style="list-style-type: none"> er is lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dicht bij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; er is een reële kans dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Zeer laag	<ul style="list-style-type: none"> er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dicht bij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; de literatuurconclusie is zeer onzeker.

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 30 wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de overwegingen, bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-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>
Voor patiënten	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.
Voor behandelaars	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.
Voor beleidsmakers	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.

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
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.

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, late tijdsvenster

Uitgangsvraag

- 5 Wat is de plaats van endovasculaire trombectomie (EVT) na een acuut herseninfarct?
- Update indicatiestelling EVT 6-24 uur

Introductie

10 In 2015 werd voor het eerst aangetoond dat EVT, toegepast binnen zes uur na het ontstaan van de uitvalsverschijnselen, leidt tot een beter herstel van patiënten met een herseninfarct op basis van occlusie van een grote slagader in de voorste hersencirculatie [Goyal, 2016; Berkhemer, 2015]. Daarna is deze behandeling voor deze patiëntenpopulatie wereldwijd geïmplementeerd. Sindsdien is er groeiend bewijs dat beeldvormende technieken kunnen bijdragen aan uitbreiding van het indicatie gebied [Albers, 2018; Nogueira, 2018; Olthuis, 15 2023]. In 2022 is ook het positieve effect van de behandeling bij patiënten met een occlusie van de arteria basilaris aangetoond [Jovin, 2022a; Langezaal, 2021; Liu, 2020; Tao, 2022]. Deze module geeft een update van het indicatiegebied van EVT bij patiënten met een acuut herseninfarct in de voorste circulatie.

20 Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What are the effects of endovascular treatment (EVT) in patients with anterior circulation ischemic stroke due to occlusion of proximal intracranial arteries if treated between 6 and 24 hours after symptom onset?

25

P: Patients with anterior circulation ischemic stroke due to occlusion of proximal intracranial arteries treated 6-24 hours since stroke onset

I: EVT

C: Standard medical treatment without endovascular intervention

30

O: Functional outcome, mortality, intracranial hemorrhage

Relevant outcome measures

The guideline development group considered functional outcome and mortality as critical outcome measures for decision making and intracranial hemorrhage as an important 35 outcome measure for decision making.

The working group defined the outcome measures as follows:

- Functional outcome: the percentage of patients with a good clinical outcome (0-2) or excellent clinical outcome (0-1) on the modified Rankin Scale (mRS), which ranges 40 from 0-6 and lower scores indicate better outcome.
- Mortality: the percentage of patients who died within three months.
- Intracranial hemorrhage: the percentage of patients with symptomatic intracranial hemorrhage.

45 The working group defined an absolute point difference of 10% or more as a minimal clinically (patient) important difference for all outcome measures.

Search and select (Methods)

50 The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 2010 until 1 June 2023. The detailed search strategy is depicted

under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 519 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- Systematic review of randomized controlled trials (RCTs) (searched in at least two databases, provided detailed search strategy, performed risk of bias assessment, and results of individual studies are available) or RCTs;
- Studies performed in adults (≥ 18 years);
- Studies according to PICO;
- Full-text English language publication.

10 Three studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, one study was excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and two studies were included (Jovin, 2022; Olthuis, 2023).

Results

15 One systematic review and individual patient data (IPD) meta-analysis and one RCT were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

20 **Summary of literature**

Description of studies

25 *Jovin (2022)* conducted a systematic review and IPD meta-analysis to examine the benefit of thrombectomy in anterior circulation proximal large vessel occlusion stroke patients who were randomly assigned beyond 6h and up to 24h from symptom onset. The electronic databases MEDLINE, PubMed, Embase and ClinicalTrials.gov were searched for RCTs published between 1 January 2000 and 1 March 2021. Trials that recruited patients with anterior circulation ischemic stroke who were randomly assigned beyond 6h from symptom onset (time from last seen well) to treatment with either endovascular thrombectomy plus standard medical treatment or standard medical treatment alone were included. All six studies included by Jovin (2022), were included in the current literature analysis. See Table 1 for the inclusion criteria of the individual studies (Nogueira, 2018; Albers, 2018; Goyal, 2015; Martins, 2020; Mocco, 2021; Jovin, 2015). A total of 505 participants were included, mean age of the participants was 69 ± 14 years, and 246 of 505 (49%) were male (*Table 2*). No risk of bias assessment was performed. Considering the IPD design of this study, the results are presented on participant level and no distinction between the included individual studies will be made.

40 *Olthuis (2023)* conducted the MR CLEAN-LATE trial to assess the efficacy and safety of endovascular treatment for ischemic stroke patients treated in the late window (6-24 hours). A total of 502 adult patients with ischemic stroke due to a proximal occlusion in the anterior circulation who could be treated within 6-24 hours from symptom onset or last seen well, had an NIHSS score of ≥ 2 and had any collaterals in the affected area on CTA, were included. Exclusion criteria were: 1) intracranial hemorrhage at baseline, 2) pre-stroke dependency (mRS ≥ 3), 3) ischemic stroke within the previous six weeks with persistent neurological symptoms, 4) clearly demarcated hypodensity of more than a third of the middle cerebral artery territory consistent with symptoms, 5) clinical evidence of hemorrhagic diathesis, and 6) participation in intervention trials other than the current trial. Participants were randomly assigned to either the endovascular treatment plus best medical treatment group (n=255) or the best medical treatment alone group (n=247). A total of 502 participants were included, median age of the participants was 74 years, and 240 of 502 (48%) were male (*Table 2*).

Table 1: Characteristics of included trials in the individual patient data meta-analysis conducted by Jovin, 2022

Trial	Number of participants	Country	Age, years	NIHSS	Mandatory CTP or MRI	Mandatory baseline infarct volumetric assessment	Mandatory baseline perfusion lesion volumetric assessment	Minimum requirement for extent of baseline infarct	Time window included in the analysis	Endovascular treatment modality
Nogueira, 2018 <i>DAWN</i>	206	Canada, France, Spain, USA	≥18	≥10	Yes	Yes	No	Infarct volume (RAPID) < 51 mL; <1/3 MCA hypodensity (screening only)	6-24	Trevo stent-retriever
Albers, 2018 <i>DEFUSE</i>	182	USA	≥18-90	≥6	Yes	Yes	Yes	Infarct volume (RAPID) < 70 mL; ASPECTS > 5 (screening only)	6-16	All US FDA approved devices (stent-retrievers, aspiration catheters)
Goyal, 2015 <i>ESCAPE</i>	49	Canada, Ireland, South Korea, UK, USA	≥18	≥6	No	No	No	ASPECTS > 5	6-12	All approved devices by local regulatory agency (stent-retrievers, aspiration catheters)
Martins, 2020 <i>RESILIENT</i>	26	Brazil	≥18	≥8	No	No	No	ASPECTS > 5	6-8	Solitaire stent- retriever, Penumbra aspiration catheters
Mocco, 2021 <i>POSITIVE</i>	21	USA	≥18	≥8	Yes	No	No	ASPECTS > 6	6-12	All US FDA approved devices (stent-retrievers, aspiration catheters)
Jovin, 2015 <i>REVASCAT</i>	21	Spain	18-85	≥6	Yes*	No	No	ASPECTS > 6	6-8	Solitaire stent-retriever

The NIHSS ranges from 0 to 42 with higher scores indicating greater stroke severity.

* Only for patients presenting more than 4.5 hour from time last seen well.

Abbreviations: FDA = Food and Drug Administration; NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale.

Table 2: Characteristics of included studies

Author	Design	Intervention		Comparison		Outcomes of interest reported	Follow-up
		Characteristics	Type	Characteristics	Type		
Jovin, 2022	Systematic review and individual patient data meta-analysis	<p>n = 266 Mean age (SD): 68 (14) years Male (%): 45% Median NIHSS score (IQR): 16 (13-20)</p> <p><u>Medical history</u> Hypertension: 74% Hyperlipidemia: 53% Diabetes: 26% Atrial fibrillation: 39%</p> <p>Median (IQR) time from symptom onset to randomization: 631 (468-779) minutes</p>	Endovascular treatment with second-generation thrombectomy devices (stent-retrievers or large bore aspiration catheters) plus standard medical treatment	<p>n = 239 Mean age (SD): 69 (14) years Male (%): 53% Median NIHSS score (IQR): 16 (13-21)</p> <p><u>Medical history</u> Hypertension: 77% Hyperlipidemia: 47% Diabetes: 29% Atrial fibrillation: 30%</p> <p>Median (IQR) time from symptom onset to randomization: 618 (476-825)</p>	Standard medical treatment alone	Functional outcome (mRS) Mortality Intracranial hemorrhage	90 days
Olthuis, 2023	RCT	<p>n = 255 Median age (IQR): 74 (64-80) years Male (%): 42% Median NIHSS score (IQR): 10 (6-17)</p> <p><u>Medical history</u> Hypertension: 56% Ischemic stroke: 20% Diabetes: 14% Atrial fibrillation: 20%</p> <p>Median (IQR) time from symptom onset to randomization: 709 (542-910) minutes</p>	Endovascular thrombectomy with all CE-marked endovascular treatment devices plus best medical treatment	<p>n = 247 Median age (IQR): 74 (64-81) years Male (%): 54% Median NIHSS score (IQR): 10 (6-18)</p> <p><u>Medical history</u> Hypertension: 48% Ischemic stroke: 16% Diabetes: 16% Atrial fibrillation: 22%</p> <p>Median (IQR) time from symptom onset to randomization: 682 (532-887) minutes</p>	Best medical treatment alone	Functional outcome (mRS) Mortality Intracranial hemorrhage	90 days

Abbreviations: CE = conformité Européene; IQR = interquartile range; mRS = modified Rankin Scale; NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale; SD = standard deviation.

Results

1. Functional outcome

Functional outcome defined as an mRS score of 0-1 at 90 days (excellent clinical outcome) or as an mRS score of 0-2 at 90 days (good clinical outcome) was reported by both studies (Jovin, 2022; Olthuis, 2023).

Excellent clinical outcome (mRS score 0-1) compared to mRS 2-6

Jovin (2022) reported an mRS score of 0-1 at 90 days in 28.2% of patients in the EVT group (n=266) and in 12.6% of patients in the standard medical treatment group (n=238). The adjusted odds ratio (OR) was 2.41 (95%CI 1.07 to 5.43).

Olthuis (2023) reported an mRS score of 0-1 versus 2-6 at 90 days in 21% of patients in the EVT group (n=255) and in 16% of patients in the best medical treatment group (n=247). The adjusted OR was 1.63 (95%CI 0.99 to 2.68).

Figure 1 shows a pooled OR of 1.81 (95%CI 1.19 to 2.77) in favor of EVT, meaning that the odds of having an excellent (mRS 0-1) clinical outcome compared to mRS 2-6 were 1.81 times higher among patients in the EVT group compared to patients in the standard medical treatment group. This was considered clinically relevant.

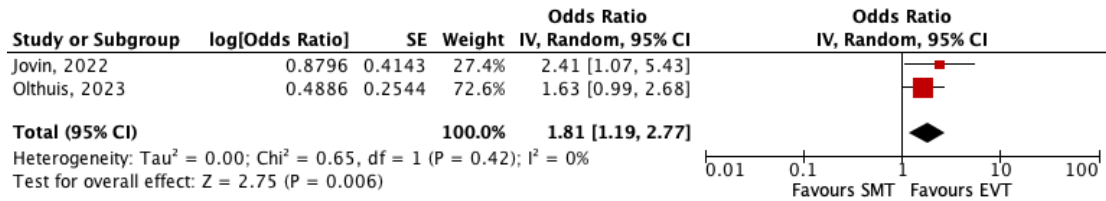


Figure 1: The effect of EVT on functional outcome (mRS score 0-1).

Z: p-value of the pooled effect; df: degrees of freedom; I²: statistic heterogeneity; CI: confidence interval.

Good clinical outcome (mRS score 0-2) compared to 3-6

Jovin (2022) reported an mRS score of 0-2 at 90 days in 45.9% of patients in the EVT group (n=266) and in 19.3% of patients in the standard medical treatment group (n=238). The adjusted OR was 3.88 (95%CI 1.94 to 7.78) in favor of EVT.

Olthuis (2023) reported an mRS score of 0-2 versus 3-6 at 90 days in 39% of patients in the EVT group (n=255) and in 34% of patients in the best medical treatment group (n=247). The adjusted OR was 1.54 (95%CI 0.98 to 2.43) in favor of EVT.

Figure 2 shows a pooled OR of 2.35 (95%CI 0.95 to 5.80) in favor of EVT, meaning that the odds of having a good (mRS 0-2) clinical outcome compared to 3-6 were 2.35 times higher among patients in the EVT group compared to patients in the standard medical treatment group. This was considered clinically relevant.

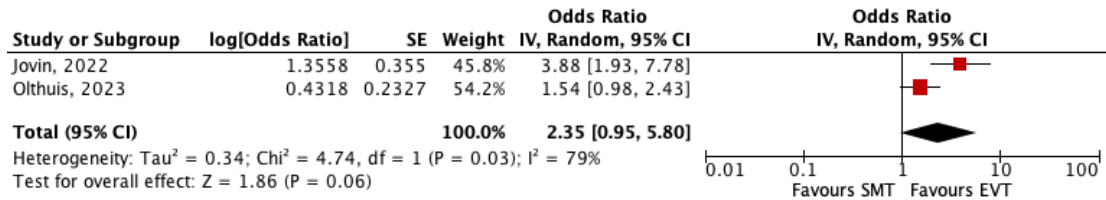


Figure 2: The effect of EVT on functional outcome (mRS score 0-2).

Z: p-value of the pooled effect; df: degrees of freedom; I²: statistic heterogeneity; CI: confidence interval.

2. Mortality

Mortality defined as the percentage of patients who died within 90 days was reported by both studies (Jovin, 2022; Olthuis, 2023).

Jovin (2022) reported mortality in 16.5% of patients in the EVT group (n=266) and in 19.3% of patients in the standard medical treatment group (n=238). The adjusted OR was 0.96 (95%CI 0.58 to 1.60) in favor of EVT.

Olthuis (2023) reported mortality in 24% of patients in the EVT group (n=255) and in 30% of patients in the best medical treatment group (n=247). The adjusted OR was 0.72 (95%CI 0.44 to 1.18) in favor of EVT.

Figure 3 shows a pooled OR of 0.83 (95%CI 0.58 to 1.18) in favor of EVT, meaning that the odds of dying within 90 days after treatment were 0.83 times lower among patients in the EVT group compared to patients in the standard medical treatment group. This was considered not clinically relevant.

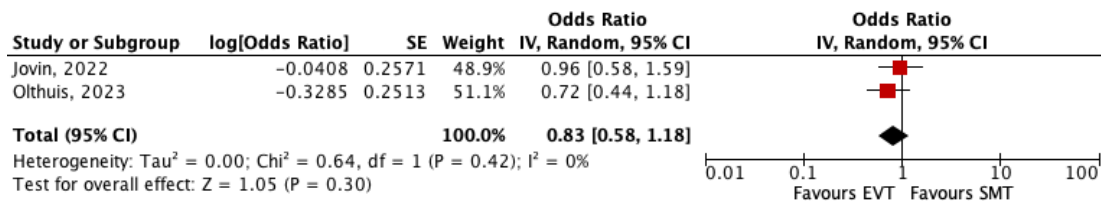


Figure 3: The effect of EVT on mortality at 90 days.

Z: p-value of the pooled effect; df: degrees of freedom; I²: statistic heterogeneity; CI: confidence interval.

3. Intracranial hemorrhage

Intracranial hemorrhage defined as the percentage of patients with symptomatic intracranial hemorrhage was reported by both studies (Jovin, 2022; Olthuis, 2023).

Jovin (2022) reported symptomatic intracranial hemorrhage in 5.3% of patients in the EVT group (n=266) and in 3.3% of patients in the standard medical treatment group (n=239). The adjusted OR was 1.74 (95%CI 0.70 to 4.31) in favor of standard medical treatment.

Olthuis (2023) reported symptomatic intracranial hemorrhage in 7% of patients in the EVT group (n=255) and in 2% of patients in the best medical treatment group (n=247). The adjusted OR was 4.59 (95%CI 1.49 to 14.10) in favor of standard medical treatment.

Figure 4 shows a pooled OR of 2.67 (95%CI 1.04 to 6.85) in favor of standard medical treatment, meaning that the odds of having symptomatic intracranial hemorrhage were 2.67 times higher among patients in the EVT group compared to patients in the standard medical treatment group. This was considered clinically relevant.

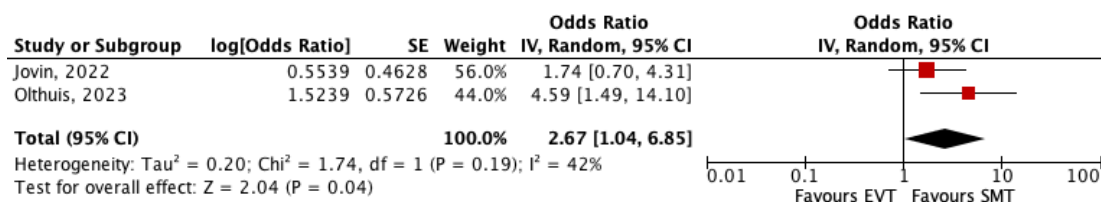


Figure 4: The effect of EVT on symptomatic intracranial hemorrhage.

Z: p-value of the pooled effect; df: degrees of freedom; I²: statistic heterogeneity; CI: confidence interval.

Level of evidence of the literature

1. Functional outcome

Excellent clinical outcome (mRS score 0-1)

The level of evidence regarding functional outcome was downgraded by two levels to *low* because of the lack of blinding of participants (risk of bias: -1), and due to the wide confidence intervals of the individual studies (imprecision: -1).

Good clinical outcome (mRS score 0-2)

The level of evidence regarding functional outcome was downgraded by two levels to *low* because of the lack of blinding of participants (risk of bias: -1), and because the confidence interval includes 'no clinical effect' (OR = 1) (imprecision: -1).

5 **2. Mortality**

The level of evidence regarding mortality was downgraded by one level to *moderate* because the confidence interval includes 'no clinical effect' (OR = 1) (imprecision: -1).

3. Intracranial hemorrhage

10 The level of evidence regarding intracranial hemorrhage was downgraded by one level to *moderate* because of the wide confidence intervals of the individual studies (imprecision: -1).

Conclusions

15 **1. Functional outcome (critical)**

Excellent clinical outcome (mRS 0-1)

Low GRADE	<p>EVT within 6-24 hours since stroke onset may increase excellent clinical outcome (mRS 0-1) when compared with standard medical treatment without endovascular intervention in patients with anterior circulation ischemic stroke due to occlusion of proximal intracranial arteries.</p> <p><i>Source: Jovin, 2022; Olthuis, 2023.</i></p>
------------------	---

Good clinical outcome (mRS 0-2)

Low GRADE	<p>EVT within 6-24 hours since stroke onset may increase good clinical outcome (mRS 0-2) when compared with standard medical treatment without endovascular intervention in patients with anterior circulation ischemic stroke due to occlusion of proximal intracranial arteries.</p> <p><i>Source: Jovin, 2022; Olthuis, 2023.</i></p>
------------------	--

20 **2. Mortality (critical)**

Moderate GRADE	<p>EVT within 6-24 hours results in little to no difference in mortality when compared with standard medical treatment without endovascular intervention in patients with anterior circulation ischemic stroke due to occlusion of proximal intracranial arteries.</p> <p><i>Source: Jovin, 2022; Olthuis, 2023.</i></p>
-----------------------	--

3. Intracranial hemorrhage (important)

Moderate GRADE	<p>EVT within 6-24 hours probably increases intracranial hemorrhage when compared with standard medical treatment without endovascular intervention in patients with anterior circulation ischemic stroke due to occlusion of proximal intracranial arteries.</p> <p><i>Source: Jovin, 2022; Olthuis, 2023.</i></p>
-----------------------	---

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

5 Het doel van deze uitgangsvraag was om te achterhalen wat het effect is van endovasculaire
behandeling voor patiënten met een acuut herseninfarct op basis van een occlusie van één
van de proximale intracraniële arteriën in de voorste circulatie die binnen 6-24 uur konden
worden behandeld. Er werden twee studies (één systematisch review van RCT's met
individuele patiënt data meta-analyse en één RCT) gevonden die endovasculaire
10 behandeling vergeleken met standaard behandeling zonder endovasculaire interventie. De
bewijskracht voor de belangrijke uitkomstmaat intracraniële bloedingen werd beoordeeld
als *gemiddeld*, vanwege brede betrouwbaarheidsintervallen. De bewijskracht voor de
kritieke uitkomstmaten functionele uitkomst en sterfte werd beoordeeld als *laag* en
gemiddeld, respectievelijk. Dit werd veroorzaakt door een risico op bias doordat de
15 participanten niet waren geblindeerd, en brede betrouwbaarheidsintervallen. De overall
bewijskracht komt hiermee uit op *laag*. Dit betekent dat nieuwe studies mogelijk kunnen
leiden tot nieuwe inzichten.

20 De selectie van patiënten die in aanmerking komen voor EVT tussen 6 en 24 uur na het
ontstaan van de klachten vond voorheen plaats op basis van de grootte van de penumbra,
de grootte van de infarctkern, en de ernst van de klinische verschijnselen (gebaseerd op de
gehanteerde criteria in de DAWN en DEFUSE-3 trials). De gehanteerde criteria waren relatief
streng en leidden tot een geselecteerde patiëntengroep die in aanmerking kwam voor
endovasculaire behandeling in het late tijdsvenster.

25 De MR CLEAN-LATE trial toont aan dat endovasculaire trombectomie (EVT) bij patiënten met
een acuut herseninfarct op basis van een occlusie van één van de proximale intracraniële
arteriën (i.e. distale intracraniële carotis interna, M1-segment, proximale M2-segment) in de
voorste circulatie tussen 6 en 24 uur na het ontstaan van de verschijnselen effectief is indien
er sprake is van de aanwezigheid van tenminste enige collaterale flow op de CT angiografie
30 (CTA). Door de resultaten van de MR CLEAN-LATE trial wordt het indicatiegebied uitgebreid,
doordat patiënten zijn geselecteerd op basis van de aanwezigheid van collaterale flow op CT
angiografie, patiënten met geringe neurologische uitval (NIHSS ≥ 2) zijn geïnccludeerd, en
patiënten met een proximale M2-occlusie endovasculair zijn behandeld.

35 De aanwezigheid van collateralen op CT angiografie werd opgedeeld in vier graderingen en
uitgedrukt in een percentage ten opzichte van de contralaterale niet-aangedane zijde: graad
0 (geen collateralen), graad 1 (0- \leq 50% collateralen), graad 2 (50- $<$ 100%), en graad 3 (100%
collateralen). In de MR CLEAN-LATE trial was er geen statistisch significant verschil tussen de
mate van collaterale flow en het effect van de behandeling. Het maakt dus niet uit wat de
40 mate van collaterale flow (graad 1, 2 of 3) is voor het uiteindelijke effect van de behandeling.

De meeste patiënten in de MR CLEAN-LATE trial hadden een onbekend tijdstip van begin van
de symptomen (bijvoorbeeld een wake-up herseninfarct). De subgroup analyses die
patiënten met een bekend versus onbekend tijdstip tot ontstaan van het herseninfarct en de
45 tijd tot behandeling (beoordeeld aan de hand van laatst goed gezien en het moment dat
patiënten hun symptomen voor het eerst opmerkten) evalueerden, lieten geen verschil in
behandeleffect zien. Dit impliceert dat het gevonden behandelings-effect niet (volledig) wordt
veroorzaakt door patiënten met onbekend begin van het herseninfarct die mogelijk in het
vroege tijdsvenster zijn behandeld.

50 De patiënten geïnccludeerd in de meta-analyse van Jovin hadden bij presentatie ernstige
Conceptmodule Endovasculaire trombectomie anterieure circulatie, late tijdsvenster bij de richtlijn 19
Herseninfarct en hersenbloeding
Commentaarfase februari 2024

neurologische uitval (NIHSS score van ≥ 6 , ≥ 8 of ≥ 10). De MR CLEAN-LATE trial includeerde ook patiënten met geringe neurologische uitval, met een NIHSS score van ≥ 2 . In de studie hadden 142 van de 502 patiënten een baseline NIHSS 0-6 (28%). Bovendien had 31% van de patiënten in de behandelarm en controlegroep een occlusie van het tweede segment van de

5

a. cerebri media. Deze studie levert derhalve bewijs dat EVT tussen 6 en 24 uur na het ontstaan van de klachten ook de uitkomst verbetert van patiënten met geringe neurologische uitval ten gevolge een herseninfarct op basis van een occlusie van één van de proximale intracraniale arteriën (inclusief het M2-segment) in de voorste circulatie.

10

De MR CLEAN-LATE trial excludeerde patiënten met een gedemarkeerd infarct groter dan 1/3 van het stroomgebied van de arteria cerebri media, maar de mediane ASPECT score was in beide groepen relatief hoog (ASPECTS 9 (IQR, 7-10) in de EVT arm en ASPECTS 8 (IQR, 7-9) in de controlegroep). Recent zijn er vier gerandomiseerde trials gepubliceerd en twee gepresenteerd die laten zien dat EVT ook effectief is bij patiënten met radiologisch

15

aanwijzingen voor een grote infarctkern. De SELECT2, ANGEL-ASPECT en TENSION trials randomiseerden patiënten met intracraniale proximale arteriële occlusie binnen 24 uur na het ontstaan van de klachten (TENSION binnen 12 uur) en een ASPECT score van 3-5 op blanco CT-hersenen (of een core op CT-perfusie van meer dan 70 ml) tussen wel of geen EVT. De RESCUE-Japan-LIMIT trial randomiseerde patiënten binnen 24 uur na ontstaan van

20

de klachten met een ASPECTS 3-5, met name op basis van de uitgebreidheid van MRI DWI afwijkingen (met normale FLAIR). Alle vier de trials lieten zien dat de functionele uitkomst van patiënten die behandeld werden met EVT significant verbeterde, ondanks een licht verhoogde incidentie van symptomatische hersenbloedingen. De bij dit schrijven slechts gepresenteerde en nog niet gepubliceerde TESLA studie randomiseerde patiënten met een

25

intracraniale proximale arteriële occlusie binnen 24 uur na het ontstaan van de klachten met een ASPECT 3-5 op blanco CT-hersenen, en bevestigde de resultaten van eerdere trials, hoewel het verschil tussen de behandelarmen net niet statistisch significant was. Tot slot werd in de – ook tijdens dit schrijven net gepresenteerde maar nog niet gepubliceerde resultaten - LASTE studie een significant behandeffect behaald in een groep patiënten met

30

ASPECTS 0 – 5, behandeld binnen 7 uur na ontstaan van de klachten. Er was in deze studie geen verschil in behandeffect tussen de subgroepen ASPECTS 0-2 en 3-5.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

35

Voor patiënten met een herseninfarct o.b.v. een intracraniale proximale arteriële occlusie is een belangrijke doel van EVT vermindering van de kans op blijvende neurologische uitval en mortaliteit. Aangezien de kans op een slechte functionele uitkomst groot is bij patiënten met een doorgemaakt herseninfarct, is een behandeling met enig risico op complicaties gerechtvaardigd. Mede gezien de risico's is het wenselijk dat de patiënt (of diens partner/familie), indien praktisch uitvoerbaar, op de hoogte is van de complicaties (zoals een intracerebrale bloeding), en indien mogelijk meebeslist over het wel of niet uitvoeren van de interventie.

40

Kosten (middelenbeslag)

45

De kosteneffectiviteitsanalyses van behandelingen binnen 6 uur voor patiënten met een acuut herseninfarct hebben aangetoond dat een kleine verbetering in functioneel herstel al leidt tot een belangrijke reductie van zorg gerelateerde kosten. De behandeling is bij een gering effect al kosteneffectief. Ook in het late tijdsvenster is de behandeling van patiënten geïncludeerd in DAWN en DEFUSE-3 kosten-efficiënt (van den Berg, 2022).

50

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Conceptmodule Endovasculaire trombectomie anterieure circulatie, late tijdsvenster bij de richtlijn 20 Herseninfarct en hersenbloeding
Commentaarfase februari 2024

Sinds de implementatie van EVT voor proximale oclusies in de voorste hersencirculatie binnen 6 uur zijn de Nederlandse EVT-centra en acute CVA-netwerken in principe goed toegerust voor de behandeling tussen 6-24 uur.

5 Aanbevelingen

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Er is laag bewijs dat patiënten met een acuut herseninfarct op basis van een oclusie van één van de proximale intracraniale arteriën in de voorste circulatie die binnen 6-24 uur na ontstaan van de verschijnselen konden worden behandeld en geselecteerd waren op aanwezigheid van collateralen of gunstige perfusie parameters, voordeel hebben van EVT.

Behandel patiënten met een acuut herseninfarct op basis van een oclusie van één van de proximale intracraniale arteriën (i.e. intracraniale distale a. carotis interna, M1-occlusie, proximale M2-occlusie) in de voorste circulatie tussen 6 en 24 uur na het ontstaan van de verschijnselen:

- Indien er sprake is van de aanwezigheid van enige collaterale flow op de CT angiografie en een NIHSS score ≥ 2 .
- Of bij ernstige neurologische uitval (NIHSS ≥ 10), een kleine infarctkern van ≤ 25 ml en een aanwezige penumbra met een ischemie volume/ischemie kern ratio ≥ 2 vastgesteld middels een CT perfusie of MRI perfusie of diffusie;

Pas geen EVT toe bij een gedemarkeerde hypodensiteit in meer dan een derde van het stroomgebied van één van de proximale intracraniale arteriën in de voorste circulatie op een blanco CT cerebrum. Vroege ischemische veranderingen (ASPECTS ≤ 5) vormen geen contra-indicatie voor EVT.

Kennislacunes

Hoewel in het late tijdsvenster geen subgroepen van patiënten gedetecteerd zijn waarin geen behandel­effect te verwachten is, waren patiënten zonder aanwezige collateralen en patiënten met een gedemarceerd infarct van groter dan 1/3 van het mediastroomgebied geëxcludeerd. Over deze patiëntengroepen kan dus geen uitspraak gedaan worden. Verder bevatten de studies waar patiënten met een lage ASPECTS een behandel­effect lieten zien veel patiënten in het late tijdsvenster, zonder dat er een verschil in behandel­effect werd gezien tussen patiënten behandeld in het vroege tijdswindow dan wel in het late tijdswindow. Lage ASPECTS is op zichzelf dus geen reden om patiënten EVT te onthouden. Desondanks zijn er patiënten bij wie geen behandel­effect te verwachten is, waarschijnlijk op basis van een combinatie van ongunstige factoren. Toekomstige studies zullen moeten uitwijzen bij welke patiënten geen behandel­effect van EVT meer te verwachten is.

25

Literatuur

- Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *The New England journal of medicine*. 2018;378(8):708-18.
- 5 Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. 2015;372(1):11-20.
- 10 Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016;387(10029):1723-31.
- Jovin TG, Li C, Wu L, Wu C, Chen J, Jiang C, et al. Trial of Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke Due to Basilar-Artery Occlusion. *The New England journal of medicine*. 2022a;387(15):1373-84.
- 15 Jovin TG, Nogueira RG, Lansberg MG, Demchuk AM, Martins SO, Mocco J, et al. Thrombectomy for anterior circulation stroke beyond 6 h from time last known well (AURORA): a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Lancet*. 2022b;399(10321):249-58.
- 20 Langezaal LCM, van der Hoeven E, Mont'Alverne FJA, de Carvalho JJF, Lima FO, Dippel DWJ, et al. Endovascular Therapy for Stroke Due to Basilar-Artery Occlusion. *The New England journal of medicine*. 2021;384(20):1910-20.
- 25 Liu X, Dai Q, Ye R, Zi W, Liu Y, Wang H, et al. Endovascular treatment versus standard medical treatment for vertebrobasilar artery occlusion (BEST): an open-label, randomised controlled trial. *The Lancet Neurology*. 2020;19(2):115-22.
- 30 Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *The New England journal of medicine*. 2018;378(1):11-21.
- 35 Olthuis SGH, Pirson FAV, Pinckaers FME, Hinsenveld WH, Nieboer D, Ceulemans A, et al. Endovascular treatment versus no endovascular treatment after 6-24 h in patients with ischaemic stroke and collateral flow on CT angiography (MR CLEAN-LATE) in the Netherlands: a multicentre, open-label, blinded-endpoint, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;401(10385):1371-80.
- 40 Peultier AC, Pandya A, Sharma R, Severens JL, Redekop WK. Cost-effectiveness of Mechanical Thrombectomy More Than 6 Hours After Symptom Onset Among Patients With Acute Ischemic Stroke. *JAMA Netw Open*. 2020;3(8):e2012476.
- 45 Tao C, Nogueira RG, Zhu Y, Sun J, Han H, Yuan G, et al. Trial of Endovascular Treatment of Acute Basilar-Artery Occlusion. *The New England journal of medicine*. 2022;387(15):1361-72.
- 50 van den Berg LA, Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, Lingsma H, Majoie CBM, et al. Economic Evaluation of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2022;53(3):968-75.

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
Aanbeveling	< 1 jaar	Beperkt	Nederlandse EVT-centra en acute CVA-netwerken goed toegerust	n.v.t.	Verspreiden van de richtlijn Bekendheid met de richtlijn	Zorgverleners, wetenschappelijke verenigingen	Geen
Contra-indicatie	< 1 jaar	Beperkt	n.v.t.	n.v.t.	Verspreiden van de richtlijn Bekendheid met de richtlijn	Zorgverleners, wetenschappelijke verenigingen	Geen

¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, etc.

² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisiting, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Evidence table

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention	Comparison / control	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Jovin, 2022	<p>SR and IPD meta-analysis of RCTs</p> <p><i>Literature search up to 1 March 2021</i></p> <p>A: Nogueira, 2018 B: Albers, 2018 C: Goyal, 2015 D: Martins, 2020 E: Mocco, 2021 F: Jovin, 2015</p> <p><u>Study design:</u> RCT [parallel]</p> <p><u>Setting and country:</u> A: Canada, France, Spain, USA B: USA C: Canada, Ireland, South Korea, UK, USA D: Brazil E: USA F: Spain</p> <p><u>Source of funding:</u> Funding was provided by Stryker</p>	<p><u>Inclusion criteria</u> <u>SR:</u> - RCTs. - Patients with anterior circulation ischemic stroke who were randomly assigned beyond 6h of time last seen well to treatment. - Endovascular treatment with second-generation thrombectomy devices plus standard medical treatment. - Comparison was standard medical treatment alone.</p> <p><u>Exclusion criteria</u> <u>SR:</u> Not reported.</p> <p><i>Six studies included</i></p> <p><u>Important patient characteristics at baseline</u> <u>N:</u> A: 206 patients, ≥18 years</p>	<p><u>Describe intervention:</u> A: Endovascular treatment with Trevo stent-retriever. B: Endovascular treatment with all US FDA approved devices (stent-retrievers, aspiration catheters). C: Endovascular treatment with all approved devices by local regulatory agency (stent- retrievers, aspiration catheters). D: Endovascular treatment with solitaire stent- retriever, Penumbra aspiration catheters. E: Endovascular treatment with all US FDA approved devices (stent-retrievers, aspiration catheters). F: Endovascular treatment with Solitaire stent-retriever.</p>	<p><u>Describe control:</u> A: Standard medical treatment B: Standard medical treatment C: Standard medical treatment D: Standard medical treatment E: Standard medical treatment F: Standard medical treatment</p>	<p><u>Endpoint of follow-up:</u> Not reported.</p> <p><u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> One patient had missing mRS assessment at 90 days, but it is unclear from which trial.</p>	<p><u>Functional outcome</u> <i>mRS score 0-1, OR (95%CI)</i> 2.41 (1.07-5.43)</p> <p><i>mRS score 0-2, OR (95%CI)</i> 3.88 (1.94-7.78)</p> <p><u>Mortality</u> <i>At 90 days, OR (95%CI)</i> 0.96 (0.58-1.60)</p> <p><u>Intracranial hemorrhage</u> <i>OR (95%CI)</i> 1.74 (0.70-4.31)</p>	<p>Risk of bias assessment was not performed. Due to the fact that this systematic review did not exclude studies that met the inclusion criteria and due to the IPD nature of the analysis the authors concluded that the risk of bias was low.</p> <p><u>Authors conclusion:</u> This study reveals that patients who present with stroke onset more than 6h from time last seen well might benefit from endovascular thrombectomy, supporting the efficacy of thrombectomy in patients with ongoing cerebral ischemia of longer than 6h duration.</p> <p><u>Limitations:</u> - Included trials were conducted at experienced stroke centers. - Different core laboratories and operationalized approaches were involved across all trials. - Patients with large infarcts at baseline, posterior circulation occlusions, presenting beyond 24h, presenting with mild deficits,</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention	Comparison / control	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
	<p>Neurovascular. The funder had no role in study design, data analysis, data interpretation, or writing, but had a role in coordination of one study (Nogueira, 2018).</p> <p><u>Conflict of interest:</u> Potential conflicts of interest are reported.</p>	<p>B: 182 patients, ≥18-90 years C: 49 patients, ≥18 years D: 26 patients, ≥18 years E: 21 patients, ≥18 years F: 21 patients, 18-85 years</p> <p><u>NIHSS:</u> A: ≥10 B: ≥6 C: ≥6 D: ≥8 E: ≥8 F: ≥6</p> <p><u>Groups comparable at baseline?</u> Yes</p>					<p>and with substantial pre-stroke disability were excluded in all trials.</p> <p>- Some trials were stopped early (Albers, 2018; Goyal, 2015; Mocco, 2021; Jovin, 2015) resulting in a possible overestimation of treatment effects.</p> <p>Sensitivity analyses were not performed. Subgroup analyses were performed based on age, gender, time from onset to random assignment, ASPECTS, occlusion location, mode of presentation and imaging.</p>
Olthuis, 2023	<p><u>Type of study:</u> RCT</p> <p><u>Setting and country:</u> Eighteen stroke intervention centers in the Netherlands.</p> <p><u>Funding:</u> The study was funded by the Collaboration for New Treatments of Acute Stroke</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> - Age ≥18 years. - Ischemic stroke due to a proximal occlusion in the anterior circulation. - EVT could start within 6-24h from symptom onset or last seen well. - The presence of collateral flow in the middle cerebral artery of the affected</p>	<p><u>Describe intervention:</u> Endovascular thrombectomy with all CE-marked endovascular treatment devices plus best medical treatment.</p>	<p><u>Describe control:</u> Best medical treatment alone.</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 90 days</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: 0 Reasons: - Control: 0 Reasons: -</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Nothing reported.</p>	<p><u>Functional outcome</u> <i>mRS score 0-1 vs 2-6, OR (95%CI)</i> 1.63 (0.99-2.68)</p> <p><i>mRS score 0-2 vs 3-6, OR (95%CI)</i> 1.54 (0.98-2.43)</p> <p><u>Mortality</u> <i>At 90 days, OR (95%CI)</i> 0.72 (0.44-1.18)</p> <p><u>Intracranial hemorrhage</u> <i>OR (95%CI)</i> 4.59 (1.49-14.10)</p>	<p><u>Author's conclusion:</u> EVT is efficacious and safe for patients with ischemic stroke caused by an anterior circulation large-vessel occlusion who presented 6-24h from symptom onset.</p> <p><u>Limitations:</u> - Most patients had an unknown time of symptom onset. - Small percentage of participants did not fulfil the inclusion criteria based on their occlusion location or collateral grade.</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention	Comparison / control	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
	<p>consortium, Dutch Heart Foundation, Stryker, Medtronic, Cerenovus, Top Sector Life Sciences & Health, and the Netherlands Brain Foundation.</p> <p><u>Conflicts of interest:</u> Potential conflicts of interest are reported.</p>	<p>hemisphere on CTA. - NIHSS score ≥ 2.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> - Intracranial hemorrhage on baseline imaging. - Pre-stroke mRS score ≥ 3. - Ischemic stroke within the previous 6 weeks with persistent neurological symptoms. - Hemorrhagic diathesis. - Clearly demarcated hypodensity of more than a third of the middle cerebral artery territory. - Participation in other medical or surgical intervention trials.</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 255 Control: 247</p> <p><u>Important prognostic factors:</u> <u>Median age (IQR):</u> I: 74 (64-80) C: 74 (64-81)</p>					

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention	Comparison / control	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		<u>Sex (%male):</u> I: 42% C: 54% <u>Groups comparable at baseline?</u>					

Risk of bias table

Study reference	Was the allocation sequence adequately generated?	Was the allocation adequately concealed?	Blinding: Was knowledge of the allocated interventions adequately prevented. Were patients/healthcare providers/data collectors/outcome assessors/data analysts blinded?	Was loss to follow-up (missing outcome data) infrequent?	Are reports of the study free of selective outcome reporting?	Was the study apparently free of other problems that could put it at a risk of bias?	Overall risk of bias
Goyal, 2015	Definitely yes Reason: Randomization (1:1 ratio) was performed using a web-based minimization procedure (minimal sufficient balance method).	Definitely yes Reason: Web-based allocation.	Probably no Reason: Outcome assessors were blinded only.	Definitely yes Reason: Four participants (1.3%) were lost to follow-up.	Definitely yes Reason: Trial is registered at ClinicalTrials.gov (NCT01778335). Outcomes are reported as prespecified in the protocol.	Definitely yes Reason: No other problems reported.	Some concerns (functional outcome)
Jovin, 2015	Definitely yes Reason: A computer randomization (1:1 ratio) procedure was used.	Definitely yes Reason: Web-based allocation.	Probably no Reason: Outcome assessors were blinded only.	Definitely yes Reason: Data on the Modified Thrombolysis in Cerebral Infarction Scale were missing for one patient.	Definitely yes Reason: Trial is registered at ClinicalTrials.gov (NCT01692379). Outcomes are reported	Definitely yes Reason: No other problems reported.	Some concerns (functional outcome)

Study reference	Was the allocation sequence adequately generated?	Was the allocation adequately concealed?	Blinding: Was knowledge of the allocated interventions adequately prevented. Were patients/healthcare providers/data collectors/outcome assessors/data analysts blinded?	Was loss to follow-up (missing outcome data) infrequent?	Are reports of the study free of selective outcome reporting?	Was the study apparently free of other problems that could put it at a risk of bias?	Overall risk of bias
					as prespecified in the protocol.		
Albers, 2018	Definitely yes Reason: Randomization (1:1 ratio) was performed using a web-based randomization system.	Definitely yes Reason: Web-based allocation.	Probably no Reason: Outcome assessors were blinded only.	Definitely yes Reason: Three patients were lost to follow-up at day 90.	Definitely yes Reason: Trial is registered at ClinicalTrials.gov (NCT02586415). Outcomes are reported as prespecified in the protocol.	Definitely yes Reason: No other problems reported.	Some concerns (functional outcome)
Nogueira, 2018	Definitely yes Reason: Randomization was performed by using a central web-based procedure, with block minimization processes.	Definitely yes Reason: Web-based allocation.	Probably no Reason: Outcome assessors were blinded only.	Probably yes Reason: Nothing is reported about loss to follow-up or missing outcome data.	Definitely yes Reason: Trial is registered at ClinicalTrials.gov (NCT02142283). Outcomes are reported as prespecified in the protocol.	Definitely yes Reason: No other problems reported.	Some concerns (functional outcome)
Martins, 2020	Definitely yes Reason: Randomization was performed through an internet-based, randomized (1:1) minimization procedure.	Definitely yes Reason: Web-based allocation.	Probably no Reason: Outcome assessors were blinded only.	Definitely yes Reason: One participant in the control group crossed over to undergo EVT, another participant was lost to follow-up.	Definitely yes Reason: Trial is registered at ClinicalTrials.gov (NCT02216643). Outcomes are reported as prespecified in the protocol.	Definitely yes Reason: No other problems reported.	Some concerns (functional outcome)
Mocco, 2021	Definitely yes	Definitely yes	Probably no	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Some concerns (functional outcome)

Study reference	Was the allocation sequence adequately generated?	Was the allocation adequately concealed?	Blinding: Was knowledge of the allocated interventions adequately prevented. Were patients/healthcare providers/data collectors/outcome assessors/data analysts blinded?	Was loss to follow-up (missing outcome data) infrequent?	Are reports of the study free of selective outcome reporting?	Was the study apparently free of other problems that could put it at a risk of bias?	Overall risk of bias
	Reason: Web-based randomization in a 1:1 ratio.	Reason: Web-based central allocation.	Reason: Outcome assessors were blinded only.	Reason: One subject is missing an mRS value due to protocol deviation.	Reason: Trial is registered at ClinicalTrials.gov (NCT01852201). Outcomes are reported as prespecified in the protocol.	Reason: No other problems reported.	
Olthuis, 2023	Definitely yes Reason: Web-based randomization was used with permuted blocks of varying block sizes (8-20) and stratified by center.	Definitely yes Reason: Web-based central allocation.	Probably no Reason: Local investigators, treating physicians and patients were not blinded. Outcome assessors, committee members and radiologists were unaware of treatment allocation.	Definitely yes Reason: No patients were lost to follow-up, data on the primary outcome were available for all patients.	Definitely yes Reason: Trial is registered (ISRCTN19922220). All outcomes are reported as prespecified in the protocol.	Definitely yes Reason: No other problems reported.	Some concerns (functional outcome)

Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Zhao Z, Jiang X, Zhang Y, Yin Z, Lu G, Wang Y, Hall M, Lai L. Efficacy and safety of endovascular treatment vs medical treatment in anterior circulation stroke beyond 6 Hours: A systematic review and meta-analysis. <i>Neurology Asia</i> . 2020;25(4):439-446.	Includes only two suitable studies (Nogueira, 2018; Albers, 2018), which are included in Jovin (2022) as well. Jovin (2022) is more recent and complete.

Literature search strategy

Zoekverantwoording

5 Algemene informatie

Richtlijn: Herseninfarct en hersenbloeding	
Uitgangsvraag: Wat is de plaats van endovasculaire trombectomie (EVT) na een acuut herseninfarct in de anterieure circulatie?	
Database(s): Embase, Medline	Datum: 01-06-2023
Periode: >2010	Talen: Geen beperking
Literatuurspecialist: Linda Niesink	
BMI zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.	
Toelichting en opmerkingen:	
→ Voor deze vraag is gezocht op de elementen acute hersenbloeding/herseninfarct (in de anterieure circulatie) (in het blauw) en endovasculaire trombectomie (EVT) (in het groen).	
→ De genoemde sleutelartikelen van Olthuis (MR CLEAN) (2023) en Jovin (2022) worden gevonden met de zoekopdracht.	
→ Resultaten staan in Rayyan.	
Te gebruiken voor richtlijnen tekst: In de databases Embase (via embase.com) en Medline (via OVID) is op 01-06-2023 met relevante zoektermen gezocht vanaf 2010 naar systematische reviews en RCT's over endovasculaire trombectomie (EVT) bij patiënten met een acuut herseninfarct op basis van een occlusie in de anterieure circulatie. De literatuurzoekactie leverde 519 unieke treffers op.	

Zoekopbrengst

	Embase	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs	79	64	80
RCTs	370	267	439
Totaal	449	331	519

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen
----------	------------

Embase	No.	Query	Results
	#1	'anterior circulation ischemia'/exp OR 'anterior circulation stroke'/exp OR 'anterior circulation infarction'/exp OR ((anterior NEAR/3 (ischemi* OR ischaemi* OR stroke OR infarct*)):ti,ab,kw)	14997
	#2	'endovascular therapy'/exp OR 'endovascular treatment'/exp OR 'intra arterial thrombectomy'/exp OR 'mechanical thrombectomy'/exp OR ((endovascular NEAR/3 (therap* OR treatment*)):ti,ab,kw) OR 'thrombectomy'/exp OR thrombectom*:ti,ab,kw	75014
	#3	#1 AND #2 AND [2010-2023]/py NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) NOT ('conference abstract'/it OR 'conference review'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it)	1061
	#4	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab) OR metasyntes*:ti,ab OR 'meta syntes*':ti,ab	931763
	#5	'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti	3752316
	#6	#3 AND #4 - SRs	79
	#7	#3 AND #5 NOT #6 - RCTs	370

	#8 #6 OR #7	449
Medline (OVID)	<p>1 (anterior adj3 (ischemi* or ischaemi* or stroke or infarct*)).ti,ab,kf. (9970)</p> <p>2 exp Thrombectomy/ or (endovascular adj3 (therap* or treatment*)).ti,ab,kf. or thrombectom*.ti,ab,kf. (40916)</p> <p>3 1 and 2 (881)</p> <p>4 limit 3 to yr="2010 -Current" (867)</p> <p>5 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*)).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*)).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*)).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/)) (641019)</p> <p>6 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (2398830)</p> <p>7 4 and 5 (64) - SRs</p> <p>8 (4 and 6) not 7 (267) - RCTs</p> <p>9 7 or 8 (331)</p>	