



Souhrn údajů o bezpečnosti a klinické funkci (SSCP)

pro skupinu zdravotnických prostředků třídy III

Neurovaskulární flow diverter

sestavající ze zařízení pro modulaci průtoku

p64,

p48 MW (HPC), p64 MW (HPC)

a p48 LITE (HPC)

Název dokumentu: SSCP-FLOW DIVERTER

Revize: D

Základ pro sestavení: Nařízení o zdravotnických prostředcích (MDR 2017/745), článek 32
Dokument Koordinační skupiny pro zdravotnické prostředky 2019-9 – Rev. 1

Základní UDI-DI: 426012378FlowDiverterSV

Obsah

Účel souhrnu údajů o bezpečnosti a klinické funkci	3
Termíny, zkratky a definice	3
Souhrn údajů o bezpečnosti a klinické funkci pro lékaře, zdravotnické uživatele a další zdravotnické pracovníky	7
1 Identifikace prostředku a obecné informace	7
1.1 Obchodní název (názvy) prostředku	7
1.2 Název a adresa výrobce	7
1.3 Jediné registrační číslo (SRN) výrobce	8
1.4 Základní UDI-DI (identifikační číslo výrobku)	8
1.5 Popis/text nomenklatury zdravotnických prostředků	8
1.6 Třída zdravotnického prostředku	8
1.7 Rok vydání prvního certifikátu (CE) vztahujícího se na prostředek	8
1.8 Zplnomocněný zástupce, je-li relevantní; název a SRN	8
1.9 Název oznámeného subjektu a jediné identifikační číslo oznámeného subjektu	8
2 Určené použití prostředku	9
2.1 Určený účel	9
2.2 Indikace a cílové populace	9
2.3 Kontraindikace a/nebo omezení	9
3 Popis prostředku	9
3.1 Popis zdravotnického prostředku	9
3.2 Odkaz na předchozí generace nebo varianty, pokud existují, a popis rozdílů	12
3.3 Popis veškerého příslušenství, které je určeno k použití společně s prostředkem	12
3.4 Popis veškerých dalších prostředků a výrobků, které jsou určeny k použití společně s prostředkem	12
4 Rizika a výstrahy	13
4.1 Zbytková rizika a nežádoucí účinky	13
4.2 Výstrahy a preventivní opatření	14
4.3 Ostatní relevantní aspekty bezpečnosti, včetně shrnutí případných bezpečnostních nápravných opatření v terénu (FSCA, včetně FSN)	14
5 Souhrn klinického hodnocení a následného klinického sledování po uvedení na trh (PMCF)	15
5.1 Souhrn klinických údajů vztahujících se k rovnocennému prostředku	15
5.2 Souhrn klinických údajů z provedených klinických zkoušek prostředku před certifikací	15
5.3 Souhrn klinických údajů z dalších zdrojů	16
5.4 Celkové shrnutí klinické funkce a bezpečnosti	19
5.5 Probíhající nebo plánované klinické sledování po uvedení na trh (PMCF)	20
6 Možné diagnostické nebo terapeutické alternativy	20
7 Doporučený profil a odborná příprava pro uživatele	22
8 Odkaz na všechny relevantní harmonizované normy a společné specifikace (CS)	22
9 Historie revizí	22
Souhrn údajů o bezpečnosti a klinické funkci pro pacienty a laiky	25
Termíny, zkratky a definice	25
1 Identifikace prostředku a obecné informace	27
2 Určené použití prostředku	29
3 Popis prostředku	30
4 Rizika a výstrahy	35
5 Souhrn klinického hodnocení a následného klinického sledování po uvedení na trh	40
6 Možné diagnostické nebo terapeutické alternativy	42
7 Doporučená odborná příprava pro uživatele	44
Publikace	45
Bibliografie	50

Účel souhrnu údajů o bezpečnosti a klinické funkci

Účelem Souhrnu údajů o bezpečnosti a klinické funkci (= SSCP) je srozumitelně vysvětlit čtenářům, a to jak zdravotnickým pracovníkům, tak pacientům nebo laikům, nejdůležitější informace o bezpečnosti a klinické funkci zdravotnických prostředků ze skupiny Neurovaskulární flow diverter. Tato zpráva pomůže zajistit, aby veřejnost měla dostatečný přístup k informacím o skupině zdravotnických prostředků Neurovaskulární flow diverter.

SSCP není určen k poskytování obecných doporučení ohledně diagnostiky nebo léčby cévních onemocnění, např. vakovitých a fusiformních aneurysmat. Nenahrazuje také návod k použití (IFU) jako základní dokument zajišťující bezpečné používání zdravotnických prostředků ze skupiny Neurovaskulární flow diverter ani povinné informace na průkazech implantátů.

Tento SSCP byl validován oznámeným subjektem DQS (viz kapitola 1.9) v anglickém jazyce. Tato verze byla použita jako základ pro překlad do dalších jazyků EU. Tento SSCP je v systému Eudamed pravidelně aktualizován.

Termíny, zkratky a definice

Termíny	Definice
ASA	Kyselina acetylsalicylová
BfArM	Německý spolkový institut pro léčiva a zdravotnické prostředky (německy: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) je organizačně nezávislý vyšší spolkový úřad se sídlem ve městě Bonn v Německu.
Certifikace CE	Označení CE na zdravotnickém prostředku prokazuje jeho úplnou shodu s právními požadavky.
ClinicalTrials.gov	ClinicalTrials.gov je registr klinických hodnocení. Provozuje jej Národní lékařská knihovna Spojených států amerických při Národním institutu zdraví a je největší databází klinických studií s registrací více než 329 000 studií z 209 zemí.
CS	Společné specifikace jsou souborem norem stanovených Evropskou komisí, které musí výrobci používat tam, kde neexistují žádné harmonizované normy nebo jsou nedostatečné.
DQS	DQS (Deutsche Gesellschaft zur Zertifizierung von Qualitätssicherungssystemen = Německá společnost pro certifikaci systémů zabezpečování jakosti) je oznámeným subjektem.
EMDN	Evropská nomenklatura zdravotnických prostředků (kód EMDN) je názvosloví, které výrobci používají při registraci svých zdravotnických prostředků v databázi Eudamed.
Eudamed	Evropská databáze zdravotnických prostředků (https://ec.europa.eu/tools/eudamed) – Eudamed poskytuje živý obraz životního cyklu zdravotnických prostředků, které jsou dostupné v Evropské unii (EU). Cílem databáze Eudamed je zvýšit celkovou transparentnost, mimo jiné prostřednictvím lepšího přístupu veřejnosti a zdravotnických pracovníků k informacím, a posílit koordinaci mezi jednotlivými členskými státy EU.
FDA	Úřad pro kontrolu potravin a léčiv je federální úřad Spojených států amerických, který má na starosti kontrolu a dohled nad bezpečností potravin, tabákových a zdravotnických výrobků.
FDA-MAUDE	Úřad pro kontrolu potravin a léčiv – zkušenosti výrobců a uživatelských zařízení jsou webové stránky úřadu FDA (https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfMAUDE/search.cfm), kde mohou výrobci a uživatelé hlásit problémy týkající se konkrétních výrobků.
FSCA	Bezpečnostní nápravné opatření v terénu je opatření přijaté výrobcem ke snížení rizika úmrtí nebo vážného zhoršení zdravotního stavu v souvislosti s používáním zdravotnického prostředku, který je již uveden na trh. Tato opatření by měla být oznámena prostřednictvím bezpečnostního upozornění pro terén.

Termíny	Definice
FSN	Bezpečnostní upozornění pro terén je sdělení, které výrobce zasílá uživatelům nebo zákazníkům v souvislosti s nápravným opatřením, které výrobce přijal s cílem zabránit závažné nežádoucí příhodě nebo snížit její riziko.
GSPR	Výrobci zdravotnických prostředků musí prokázat shodu s obecnými požadavky na bezpečnost a účinnost a měli by poskytnout dostatečné důkazy k prokázání shody s GSPR.
HPC	Hydrofilní polymerní povlak
IFU	Návod k použití
Klinické hodnocení	Klinické hodnocení je systematický sběr a vyhodnocení klinických údajů z různých zdrojů. Výrobce je povinen provádět klinické hodnocení během celého životního cyklu zdravotnického prostředku. Klinické hodnocení tedy zahrnuje také klinické sledování zdravotnického prostředku po jeho uvedení na trh.
MDD	Směrnice o zdravotnických prostředcích (93/42/EHS) MDD byla až do zavedení nařízení o zdravotnických prostředcích nejdůležitějším regulačním nástrojem pro prokazování bezpečnosti a zdravotně-technické funkční způsobilosti zdravotnických prostředků v Evropském hospodářském prostoru.
MDR	Nařízení o zdravotnických prostředcích (Nařízení (EU) 2017/745) Toto nařízení se vztahuje na uvádění humánních zdravotnických prostředků a příslušenství na trh, jejich dodávání na trh a uvádění do provozu.
MRA	Dohody o vzájemném uznávání MRA jsou obchodní dohody, jejichž cílem je usnadnit přístup na trh a podpořit větší mezinárodní harmonizaci norem týkajících se dodržování předpisů a zároveň chránit bezpečnost spotřebitelů.
mRS	Modifikovaná Rankinova škála je stupnice používaná k určení stupně postižení po cévní mozkové příhodě. Na této stupnici se 0 rovná žádným příznakům po mrtvici a 6 znamená smrt.
MW	Pohyblivý drát
NIHSS	Skóre na stupnici pro hodnocení cévní mozkové příhody Národního institutu zdraví
Oznámený subjekt	Oznámené subjekty Evropské unie jsou oficiálně ustanovené a dozorované orgány. Oznámené subjekty zajišťují, aby byla v celé Evropě splněna jednotná kritéria týkající se zdravotnického prostředku (tzv. postup posuzování shody).
PMCF	Klinické sledování po uvedení na trh je systematická a proaktivní metoda shromažďování klinických údajů o bezpečnosti a účinnosti zdravotnického prostředku s označením CE.
PRRC	Osoba odpovědná za dodržování předpisů
SAH	Subarachnoidální krvácení je krvácení do prostoru mezi mozkem a okolní membránou (subarachnoidální prostor).
SRN	Jediné registrační číslo je přiděleno všem zákonným výrobcům zdravotnických prostředků, zplnomocněným zástupcům, výrobcům systémů / léčebných jednotek a dovozcům, kteří se podílejí na uvádění zdravotnických prostředků a diagnostických zdravotnických prostředků in vitro (IVD) na evropský trh. Jedná se o hlavní prostředek identifikace těchto tzv. „hospodářských subjektů“ (EO) v databázi Eudamed.
SSCP	Souhrn údajů o bezpečnosti a klinické funkci
Starší prostředek	Zdravotnický prostředek, který byl schválen oznámeným subjektem podle tzv. směrnice o zdravotnických prostředcích (MDD) a může být uveden na trh bez nového označení CE podle nařízení o zdravotnických prostředcích (MDR) během omezeného přechodného období.
Technická dokumentace	Termín technická dokumentace shrnuje všechny informace a dokumenty, které popisují výrobek (například zdravotnický prostředek) a vysvětlují jeho použití a funkčnost. Technická dokumentace je chápána jako nedílná součást výrobku.
TIA	Tranzitorní ischemická ataka
UDI	Jedinečná identifikace prostředku je jedinečný číselný nebo alfanumerický kód zdravotnického prostředku. Umožňuje jasnou a jednoznačnou identifikaci určitých výrobků na trhu a usnadňuje jejich výsledovatelnost.
UDI-DI	Jedinečná identifikace prostředku – identifikátor prostředku Každý UDI-DI je spojen pouze s jedním základním UDI-DI.

Termíny	Definice
Základní UDI-DI	Základní jedinečná identifikace prostředku – identifikátor prostředku. Základní UDI-DI je kořenová kategorie pro konkrétní rodinu zdravotnických prostředků. K jednomu základnímu UDI-DI lze přiřadit více UDI-DI.



Souhrn údajů o bezpečnosti a klinické funkci (SSCP)

pro skupinu zdravotnických prostředků třídy III

Neurovaskulární flow diverter

sestavající ze zařízení pro modulaci průtoku

p64,

p48 MW (HPC), p64 MW (HPC)

a p48 LITE (HPC)

Lékaři, zdravotničtí uživatelé a další zdravotničtí
pracovníci

Souhrn údajů o bezpečnosti a klinické funkci pro lékaře, zdravotnické uživatele a další zdravotnické pracovníky.

Účelem tohoto souhrnu údajů o bezpečnosti a klinické funkci (SSCP) je zajistit veřejný přístup k aktualizovanému souhrnu hlavních aspektů bezpečnosti a klinické funkce zdravotnických prostředků ze skupiny Neurovaskulární flow diverter.

SSCP neslouží ani jako náhrada návodu k použití, který je hlavním dokumentem určeným pro zajištění bezpečného používání prostředku, ani jako dokument poskytující určeným uživatelům či pacientům diagnostické či terapeutické návrhy.

Následující informace jsou určeny pro lékaře a zdravotnické uživatele zdravotnických prostředků ze skupiny Neurovaskulární flow diverter a další zdravotnické pracovníky.

1 Identifikace prostředku a obecné informace

1.1 Obchodní název (názvy) prostředku

Skupina zdravotnických prostředků Neurovaskulární flow diverter se skládá ze zařízení pro modulaci průtoku p64, p48 MW (HPC), p64 MW (HPC) a p48 LITE (HPC) (viz Tabulka 1). Skupina výrobků p48 MW (HPC) se skládá z prostředků p48 MW a p48 MW HPC. To platí také pro p64 MW (HPC) a p48 LITE (HPC). Verze prostředku s přídomkem HPC jsou opatřeny hydrofilním polymerním povlakem.

Tabulka 1: Klasifikace skupiny zdravotnických prostředků Neurovaskulární flow diverter

Skupina zdravotnických prostředků	Neurovaskulární flow diverter										
Základní UDI-DI	426012378FlowDiverterSV										
ID certifikátu CE (datum certifikace)	170781226 (21.12.2023)					1000236360 (28.08.2025)					
Řada výrobků	Zařízení pro modulaci průtoku PAX										
Varianata provedení	p64	p48 MW	p48 MW HPC	p64 MW	p64 MW HPC	p48 LITE	p48 LITE HPC	p48 MW*	p48 MW HPC*	p64 MW*	p64 MW HPC*
Číslo REF: XX(X) – velikost modelu	P64-XXX-XX	P48-MW-XXX-XX	P48-MW-HPC-XXX-XX	P64-MW-XXX-XX	P64-MW-HPC-XXX-XX	P48-LT-XXX-XX	P48-LT-HPC-XXX-XX	P48-MW-XXX-XX	P48-MW-HPC-XXX-XX	P64-MW-XXX-XX	P64-MW-HPC-XXX-XX

* harmonizovaný zaváděcí systém

1.2 Název a adresa výrobce

phenox GmbH
Lise-Meitner-Allee 31
44801 Bochum
Německo
Tel.: +49 (0)234 36 919-0

1.3 Jediné registrační číslo (SRN) výrobce

Jediné registrační číslo (SRN) je **DE-MF-000006524**.

1.4 Základní UDI-DI (identifikační číslo výrobku)

Identifikační číslo výrobku, známé také jako „Základní UDI-DI“ (jedinečná identifikace prostředku – identifikátor prostředku), se používá k identifikaci a registraci zdravotnických prostředků na trhu Evropské unie. Základní UDI-DI pro skupinu zdravotnických prostředků Neurovaskulární flow diverter je **426012378FlowDiverterSV**.

1.5 Popis/text nomenklatury zdravotnických prostředků

Podle evropské nomenklatury zdravotnických prostředků (MDR 2017/745, článek 26) (EMDN) patří skupina zdravotnických prostředků Neurovaskulární flow diverter mezi „**Cévní stenty**“, EMDN **P070402**.

1.6 Třída zdravotnického prostředku

Prostředky ze skupiny zdravotnických prostředků Neurovaskulární flow diverter jsou klasifikovány jako zdravotnické prostředky třídy III podle přílohy VIII pravidla 8 bodu 3 nařízení o zdravotnických prostředcích (MDR) 2017/745.

1.7 Rok vydání prvního certifikátu (CE) vztahujícího se na prostředek

- p64 byl poprvé certifikován dne 15. 10. 2012 (číslo certifikátu: 506681 MRA podle MDD).
- p48 MW (HPC) byl poprvé certifikován 30. 05. 2018 (číslo certifikátu: 539671 MRA podle MDD).
- p64 MW (HPC) byl poprvé certifikován 22. 12. 2019 (číslo certifikátu: 547128 MRA podle MDD).
- p64, p48 MW (HPC) a p64 MW (HPC) sdružené do skupiny zdravotnických prostředků Neurovaskulární flow diverter získaly certifikát CE podle MDR dne 21. 12. 2023 (ID certifikátu: 170781226).
- p48 LITE (HPC), p48 MW (HPC) a p64 MW (HPC) s harmonizovaným naváděcím systémem získaly certifikaci CE podle MDR dne 28.08.2025 (ID certifikátu: 1000236360).

1.8 Zplnomocněný zástupce, je-li relevantní; název a SRN

Není relevantní.

1.9 Název oznámeného subjektu a jediné identifikační číslo oznámeného subjektu

DQS Medizinprodukte GmbH
August-Schanz-Straße 21
60433 Frankfurt nad Mohanem
Německo
Tel.: +49 69 95427 300
Fax: +49 69 95427 388

2 Určené použití prostředku

2.1 Určený účel

Neurovaskulární flow divertery jsou samoexpandibilní trubicovité cévní implantáty, které umožňují řízenou a selektivní modulaci průtoku krve v extrakraniálních a intrakraniálních tepnách. Díky svým fyzikálním vlastnostem neurovaskulární flow divertery navíc cílovou cévu mírně narovnávají a zpevňují. Tyto vlastnosti napomáhají při endovaskulární rekonstrukci postižených tepen v krční a intrakraniální oblasti.

2.2 Indikace a cílové populace

Neurovaskulární flow divertery se používají k léčbě cévních onemocnění:

- vakovitá a fusiformní aneuryzmata a pseudoaneuryzmata,
- disekce cév v akutní a chronické fázi,
- perforace cév a AV píštěle.

2.3 Kontraindikace a/nebo omezení

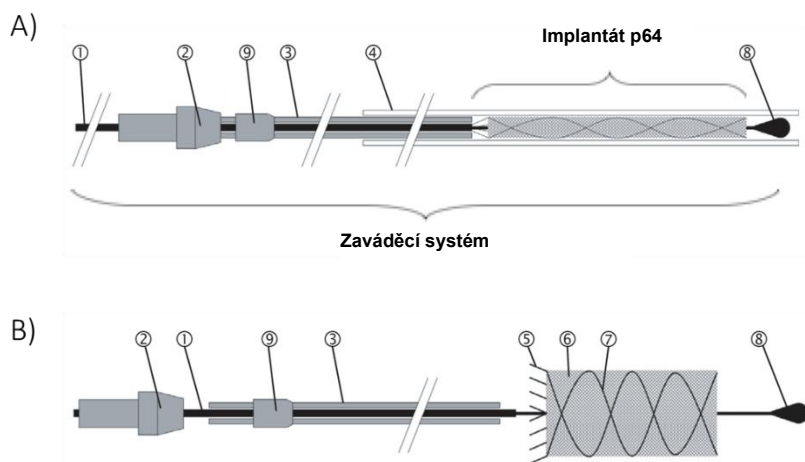
- Pacienti s nedostatečnou antiagregační léčbou nebo nedostatečnou antikoagulační léčbou podle standardních lékařských postupů před léčbou, v jejím průběhu a po ní.
- Pacienti, u nichž se při angiografii prokáže, že anatomické poměry nejsou vhodné pro endovaskulární léčbu.

3 Popis prostředku

3.1 Popis zdravotnického prostředku

Podrobná struktura p64, p48 MW (HPC), p64 MW (HPC) a p48 LITE (HPC) je uvedena níže.

Prostředek **p64** (Obrázek 1) je trubicový cévní implantát, který se skládá ze 64 propletených nitinolových drátů. Dva dráty, které jsou umístěny naproti sobě, jsou ovinuty platinovými spirálami a zajišťují viditelnost při RTG fluoroskopii. Na proximálním konci implantátu je navíc na každém z osmi konců umístěna platinová značka.

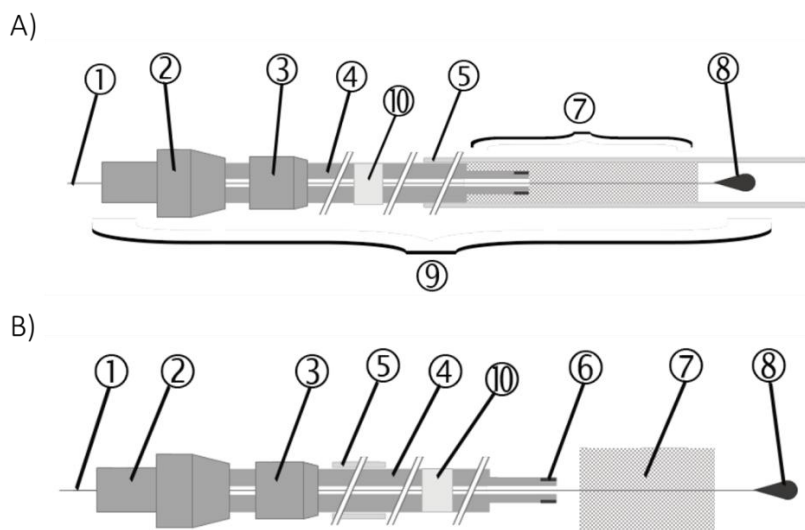


Obrázek 1: A) p64 a zaváděcí systém B) Odpojený zaváděcí systém a rozvinutý implantát p64.

Legenda:

- 1) Zaváděcí drát
- 2) Otáčecí zařízení
- 3) Polymerová trubička (odpojovací trubice)
- 4) Odtrhávací pouzdro
- 5) Platinová značka
- 6) 64 propletených nitinolových drátů na implantát
- 7) Platinové spirály
- 8) Distální konec drátu
- 9) Úchyt

Implantáty **p48 MW (HPC) / p64 MW (HPC)** (Obrázek 2) jsou trubicové cévní implantáty, které se skládají ze 48 resp. 64 propletených nitinolových drátů, které jsou vyplněny platinovým jádrem, aby byla zajištěna viditelnost při RTG fluoroskopii.



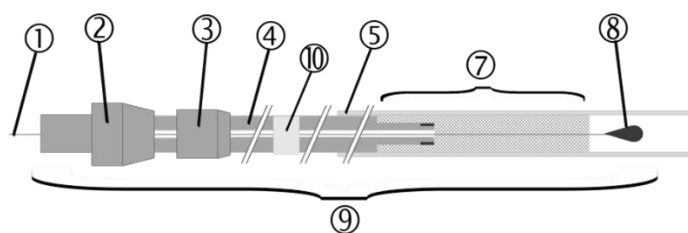
Obrázek 2: A) p48 MW (HPC) / p64 MW (HPC) a zaváděcí systém v zaváděcím pouzdře, B) Zaváděcí systém a oddělený implantát p48 MW (HPC).

Legenda:

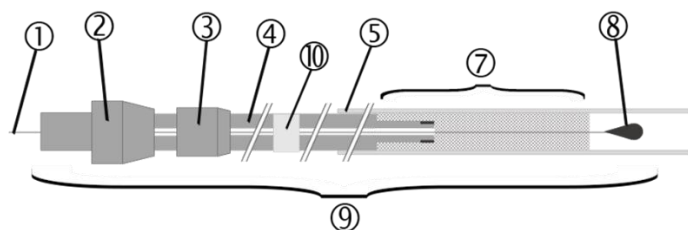
- 1) Zaváděcí drát
- 2) Otáčecí zařízení
- 3) Úchyt
- 4) Transportní trubice
- 5) Zaváděcí pouzdro
- 6) Platinová značka
- 7) Implantát
- 8) Distální konec drátu
- 9) Zaváděcí systém
- 10) Fluoroskopická značka

Zařízení pro modulaci průtoku p48 MW (HPC) / p64 MW (HPC) s harmonizovaným zaváděcím systémem (Obrázek 3) jsou trubicové cévní implantáty, které se skládají ze 48 resp. 64 propletených nitinolových drátů, které jsou vyplněny platinovým jádrem, aby byla zajištěna viditelnost při RTG fluoroskopii. U harmonizovaných verzí se používá stejný zaváděcí systém pro obě verze, p48 MW (HPC) i p64 MW (HPC).

A)



B)

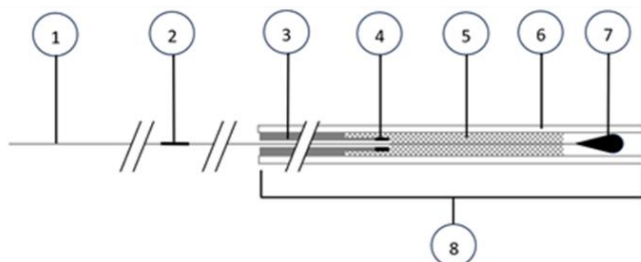


Legenda:

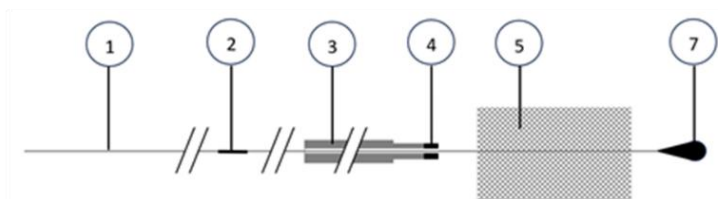
- 1) Jádrový drát
- 2) Otáčecí zařízení
- 3) Úchyt
- 4) Transportní trubice
- 5) Zaváděcí pouzdro
- 6) Platinová značka
- 7) Implantát
- 8) Zaváděcí drát
- 9) Zaváděcí systém
- 10) Fluoroskopická značka

Obrázek 3: A) Implantáty p48 MW (HPC) / p64 MW (HPC) (harmonizovaný zaváděcí systém) v zaváděcím pouzdře přidané do zaváděcího systému **B)** Zaváděcí systém, zatažené zaváděcí pouzdro a odpojený implantát p48 MW (HPC) / p64 MW (HPC).

A)



B)



Legenda:

- 1) Zaváděcí drát
- 2) Fluoroskopická značka
- 3) Transportní trubice
- 4) Platinová značka
- 5) 48 propletených nitinolových drátů na implantát
- 6) Zaváděcí pouzdro
- 7) Distální konec drátu
- 8) Zaváděcí systém

Obrázek 4: A) p64 MW (HPC) a zaváděcí systém v zaváděcím pouzdře, **B)** Zaváděcí systém a oddělený implantát p64 MW (HPC).

Prostředek **p48 LITE (HPC)** (Obrázek 4) je trubicový cévní implantát, který se skládá ze 48 propletených nitinolových drátů, z nichž každý je vyplněn platinovým jádrem, aby byla zajištěna viditelnost při RTG fluoroskopii.

Prostředky **p48 MW HPC**, **p64 MW HPC** a **p48 LITE HPC** jsou zcela pokryty hydrofilním polymerním povlakem (HPC), který zpočátku snižuje adhezi trombocytů, a tím snižuje riziko tvorby trombů na povrchu prostředku (na základě údajů *in vitro* [1-4]).

Materiály

Implantáty se skládají z biokompatibilních kovů nitinolu a platiny, zaváděcího systému z různých biokompatibilních kovů (nerezové oceli nebo slitiny kobaltu a chromu (CoCr), nitinolu a platiny s iridiem) a různých, rovněž biokompatibilních plastů (zejména polyimidu a polytetrafluorethylenu (PTFE)). Všechny materiály, které přicházejí do styku s pacientem, uvádí Tabulka 2.

Tabulka 2: Materiály, které přijdou do styku s pacientem.

Varianta prostředku	Implantát (dlouhodobý kontakt)	Zaváděcí systém (krátkodobý kontakt)
p64	Nitinol, slitina platiny a iridia	Nitinol, nerezová ocel, slitina platiny a iridia, polyimid, polytetrafluorethylen (PTFE), ethylkyanoakrylát
p48 MW (HPC)	Nitinol, platina Případně: HPC (hydrofilní polymerní povlak) → Polysacharidy	Nitinol, polyuretan, polyimid, slitina platiny a iridia, polytetrafluorethylen (PTFE), ethylkyanoakrylát, termoplastický polyuretan
p64 MW (HPC)		
p48 LITE (HPC)		
p48 MW (HPC) <i>harmonizovaný systém</i>		Nitinol, slitina platiny a iridia, slitina kobaltu a chromu, polyuretan, polyimid, ethylkyanoakrylát
p64 MW (HPC) <i>harmonizovaný systém</i>		
		Nitinol, polyuretan, polyimid, slitina platiny a iridia, polytetrafluorethylen (PTFE), ethylkyanoakrylát, Tampapur TPU 970 White

3.2 Odkaz na předchozí generace nebo varianty, pokud existují, a popis rozdílů

Skupina zdravotnických prostředků Neurovaskulární flow diverter, která se dříve skládala z variant výrobků p64, p48 MW (HPC) a p64 MW (HPC), je certifikována CE podle MDR a sdružuje všechny rodiny výrobků s certifikátem MDD od společnosti phenox GmbH (p64, p48 MW (HPC) a p64 MW (HPC)) (viz kapitola 1.7).

Kromě toho se zavádějí nové varianty výrobku, tj. p48 LITE (HPC), p48/64 MW (HPC) s harmonizovanými zaváděcími systémy.

3.3 Popis veškerého příslušenství, které je určeno k použití společně s prostředkem

Výrobky nemají žádné příslušenství.

3.4 Popis veškerých dalších prostředků a výrobků, které jsou určeny k použití společně s prostředkem

Výrobky ze skupiny zdravotnických prostředků Neurovaskulární flow diverter jsou kompatibilní s vybavením běžně používaným v intervenční neuroradiologii. Patří sem angiografický systém a také pouzdra, vodící dráty, mikrokatektry a další výrobky pro minimálně invazivní implantaci prostředků. Všechny modely p64 jsou kompatibilní s mikrokatektry, které mají vnitřní průměr 0,027 palce. p48 MW (HPC) a p64 MW (HPC) s harmonizovaným zaváděcím systémem nebo bez něj jsou kompatibilní s mikrokatektry s vnitřním průměrem 0,021 palce. Prostředek p48 LITE (HPC) je kompatibilní s mikrokatektry o vnitřním průměru 0,017 palce.

4 Rizika a výstrahy

Kromě kontraindikací popsaných v kapitole 2.3 je třeba vzít v úvahu zbytková rizika, výstrahy, nežádoucí účinky i možné komplikace a s nimi související újma.

4.1 Zbytková rizika a nežádoucí účinky

Obecné pojmy riziko a újma, zbytková rizika a nežádoucí účinky jsou definovány takto:

- **Rizikem** se rozumí „kombinace pravděpodobnosti výskytu újmy a závažnosti této újmy“.
- **Újma** je „poranění nebo poškození zdraví lidí nebo škody na majetku či životním prostředí“.
- **Zbytková rizika** jsou definována jako „riziko, které přetrvává po přijetí opatření ke kontrole rizik“.
- **Nežádoucí účinky** lze chápat jako „jakýkoli nežádoucí vedlejší účinek související s prostředkem, který se u pacienta projeví a/nebo který lze u pacienta diagnostikovat a/nebo měřit“.

Zbytková rizika a nežádoucí účinky související s použitím neurovaskulárních flow diverterů nebo se zákrokem a pravděpodobnost jejich výskytu uvádí Tabulka 3. V úvahu se berou jak rizika související se zákrokem, tak rizika související s výrobkem.

Nežádoucí účinky a zbytková rizika byly identifikovány v literatuře týkající se neurovaskulárních flow diverterů (strana 50) a jsou dobře známy a dostatečně zohledněny v rámci řízení rizik. Byly brány v úvahu pouze publikace, ve kterých byl léčen odpovídající počet pacientů, aby se zabránilo zkreslení procentuálních údajů příliš malými soubory pacientů. V tomto případě byl tento počet stanoven na 50 pacientů. V některých případech nebylo možné tento počet dodržet, protože byly k dispozici pouze články s menšími populacemi. Tyto údaje jsou uvedeny *kurzívou*. Celkem bylo zahrnuto 34 publikací, ve kterých byly použity pouze prostředky p64, p48 MW (HPC) a p64 MW (HPC). Kazuistiky byly vyloučeny.

Tabulka 3: Nežádoucí účinky a zbytková rizika neurovaskulárních flow diverterů, četnost jejich výskytu a zmínky v literatuře o nich

Nežádoucí účinky / zbytkové riziko	Min. – Max. nahlášený počet [odkaz]
Vzduchová embolie	Nehlášeno
Embolie v distálních cévách	1/121 (0,8 %) [5] – Nehlášeno.
Trombóza	4/617 (0,6 %) [6] – 2/121 (1,7 %) [5]
Trombóza ve stentu	4/1781 (0,2 %) [7] – 2/79 (2,5 %) [8]
Tromboembolie	2/1781 (0,1 %) [7] – 3/74 (4,1 %) [9]
(Přechodná) stenóza cílové cévy	Nehlášeno
Stenóza ve stentu (ISS)	1/1781 (0,06 %) [7] – 16/84 (19 %) [10]
Intimální hyperplazie	5/22 (22,7 %) [11] – 29/108 (26,9 %) [12]
Vazospasmus	3/48 (6,3 %) [13] – 9/84 (10,7 %) [14]
Okluze cévy	1/530 (0,2 %) [6] – 1/121 (0,8 %) [5]
Okluze boční větve / perforátoru	2/420 (0,5 %) [15] – 4/54 (7,4 %) [16]
Ischemie mozku	1/1781 (0,06 %) [7] – 4/54 (7,4 %) [16]
Tranzitorní ischemická ataka (TIA)	2/121 (1,7 %) [5] – 3/100 (3 %) [10]
Perforace	4/1781 (0,2 %) [7] – 1/54 (1,9 %) [16]
Ruptura	1/1781 (0,05 %) [7] – 1/100 (1 %) [10]
Disekce	1/420 (0,2 %) [15] – 1/54 (1,9 %) [16]
Opožděná ruptura aneuryzmatu	1/617 (0,2 %) [6] – 1/72 (1,4 %) [17]
Vytvoření pseudoaneuryzmatu	Nehlášeno
Ostatní arteriální léze	Nehlášeno
Hemoragie	1/420 (0,2 %) [15] – 2/54 (3,7 %) [16]

Nežádoucí účinky / zbytkové riziko	Min. – Max. nahlášený počet [odkaz]
Krvácení	1/22 (4,5 %) [11] – Nehlášeno.
Hematom	1/530 (0,2 %) [6] – 1/72 (1,4 %) [17]
Hydrocefalus	Nehlášeno
Cévní mozková příhoda (ischemická a hemoragická)	1,1 % [18] – 24/372 (6,4 %) [15]
Infarkt	1/530 (0,2 %) [6] – 7/100 (7 %) [10]
Neurologické deficit	6/617 (0,3 %) [6] – 11/79 (13,9 %) [8]
Nežádoucí reakce na protidestičkové/antikoagulační látky, anestezii, ozařování	3/617 (0,5 %) [6] – Nehlášeno.
Komplikace v místě přístupu, např. hematom v tříšle	6/617 (1 %) [6] – Nehlášeno.
Alergická reakce, infekce	2/617 (0,3 %) [6] – Nehlášeno.
Reakce na cizí těleso	1/102 (1 %) [19] – Nehlášeno.
Záněť	1/79 (1,3 %) [8] – 1/48 (2,1 %) [13].
Bolest	Nehlášeno
Edém	1/102 (1 %) [19] – Nehlášeno.
Encefalopatie	Nehlášeno
Extravazace	Nehlášeno
Mass effect	2/617 (0,3 %) [6] – Nehlášeno.
Permanentní vegetativní stav	Nehlášeno
Smrt	2/530 (0,4 %) [6] – 1/54 (1,9 %) [16]
Jiné	Nehlášeno
Tření	Nehlášeno
Nedostatečná apozice	1/32 (3,1 %) [20] – Nehlášeno.
Neúmyslné uvolnění na neplánovaném místě	1/25 (4 %) [21] – Nehlášeno
Problémy s odpojením nebo rozvinutím	3/617 (0,5 %) [6] – 10/132 (7,6 %) [19]
Neúplné otevření	3/617 (0,5 %) [6] – 4/108 (3,7 %) [12]
Kolaps	1/79 (1,3 %) [8] – 1/29 (3,5 %) [22].
Fraktura implantátu a/nebo zaváděcího systému před zákrokem nebo během něj [§]	Nehlášeno
Neúspěšné oddělení [§]	Nehlášeno
Migrace	1/100 (1 %) [10] – 1/54 (1,9 %) [16]
Problémy s kombinací implantátu a spirály [§]	Nehlášeno
Problémy s kombinací dvou implantátů [§]	Nehlášeno
Problémy s kombinací implantátu a mikrokatetru [§]	Nehlášeno
Deformace	1/48 (2,1 %) [13] – 3/100 (3 %) [10]
Problémy s opětovným zatažením do pouzdra	1/7 (14,3 %) [23] – Nehlášeno.
(Předčasné) zkrácení	2/89 (2,2 %) [14] – 8/100 (8 %) [10]

* Ruční výpočet

§ Zprávy o této komplikaci jsou k dispozici v databázi MAUDE FDA, ale není možné je na základě těchto zpráv kvantifikovat.

4.2 Výstrahy a preventivní opatření

Viz příslušné návody k použití.

4.3 Ostatní relevantní aspekty bezpečnosti, včetně shrnutí případných bezpečnostních nápravných opatření v terénu (FSCA, včetně FSN)

Do 30.09.2024 nebylo nutné zahájit žádné bezpečnostní nápravné opatření v terénu (FSCA) ani bezpečnostní upozornění pro terén (FSN). Nebyly hlášeny žádné závažné nežádoucí příhody.

5 Souhrn klinického hodnocení a následného klinického sledování po uvedení na trh (PMCF)

Následující text shrnuje výsledky klinického hodnocení a výsledky klinického sledování po uvedení na trh (PMCF). Systematická rešerše literatury provedená v rámci tohoto procesu zohledňuje údaje z literatury (např. publikace) i další relevantní zdroje údajů (např. studie) o klinické bezpečnosti a účinnosti zdravotnických prostředků ze skupiny Neurovaskulární flow divertery. Příznivé i nepříznivé údaje týkající se souladu s obecnými požadavky na bezpečnost a účinnost (GSPR) p64, p48 MW (HPC) a p64 MW (HPC) jsou objektivně posuzovány.

5.1 Souhrn klinických údajů vztahujících se k rovnocennému prostředku

p48 LITE (HPC) je považován za rovnocenný s p48 MW (HPC). Varianty prostředku s novým harmonizovaným zaváděcím systémem podávání se považují za rovnocenné se stávajícími variantami p48 MW (HPC) resp. p64 MW (HPC). Všechny zjištěné rozdíly s ohledem na klinické, technické a biologické charakteristiky byly analyzovány a u žádného z těchto rozdílů nebylo zjištěno, že by významně ovlivňoval klinickou bezpečnost nebo účinnost.

5.2 Souhrn klinických údajů z provedených klinických zkoušek prostředku před certifikací

Před certifikací MDR-CE nebyla provedena žádná klinická studie, protože u prostředků s certifikací MDD-CE („starší prostředky“) byly získány dostatečné klinické důkazy. Dále byla prokázána rovnocennost novějších variant zařízení se stávajícími. Uvedené klinické údaje jsou proto relevantní pro všechny rovnocenné konfigurace prostředků.

Níže jsou shrnuty údaje z činností PMCF prováděných u starších prostředků.

Zařízení pro modulaci průtoku p64

Po udělení certifikátu CE podle MDD prostředku p64 (15.10.2012) byly zdokumentovány klinické údaje 2 326 pacientů, které prokázaly, že p64 je pro své indikace bezpečný a účinný. Po průměrné době 3,8 měsíce bylo možné dosáhnout dostatečné míry okluze, definované jako úplná okluze a zbytkový krček, přibližně u 75,7 %. Po průměrné době 11,6 měsíce byla zjištěna dostatečná okluze u 84,6 % aneurysmat. Míra výskytu cévní mozkové příhody byla 0,6 % a mortalita se vyskytla u 1,3 % pacientů.

Dále byla společností phenox GmbH v rámci klinického sledování po uvedení na trh (PMCF) provedena jednoramenná prospektivní, multicentrická studie Diversion-p64 [24] podle německého zákona o zdravotnických prostředcích („Medizinproduktegesetz“; MPG) §23b za účelem posouzení bezpečnosti a účinnosti p64 pro léčbu intrakraniálních aneurysmat (IA). Studie je registrována na ClinicalTrials.gov (NCT02600364).

Tato studie PMCF odráží skutečnou praxi při léčbě IA a představuje největší prospektivně provedenou studii s flow diverterem (FD) se 420 pacienty, kteří podstoupili léčbu pomocí p64 (průměrný věk $55 \pm 12,0$ let, 86,2 % žen) ve 26 centrech v 10 zemích. Primárním cílovým parametrem účinnosti byla míra kompletní okluze aneurysmatu (Raymond-Royova klasifikace okluze 1) a primárními cílovými parametry bezpečnosti byly výskyt závažné cévní mozkové příhody (ischemické nebo hemoragické) nebo neurologické smrti po 3–6

měsících v souvislosti s léčbou cílového aneuryzmatu. Většina aneuryzmat nevykazovala rupturu (93,3 %), zatímco 1,67 % aneuryzmat vykazovalo akutní rupturu.

Během zákroku se vyskytly následující komplikace: tromboembolie (4 %), perforace cévy (0,47 %), perforace aneuryzmatu (0,24 %). Během operace došlo k okluzi boční větve (0,47 %) a byly zaznamenány potíže s odpojením prostředku (0,71 %). Po průměrné době 145 ± 43 dnů byla u 71,7 % aneuryzmat zjištěna úplná okluze IA a u 4,5 % aneuryzmat byl patrný zbytkový krček, což vedlo k adekvátní okluzi u 76,2 %. Po průměrné době 375 ± 73 dnů byly kompletní okluze aneuryzmatu a zbytkový krček pozorovány u 83,7 % resp. 2,3 % pacientů, což vedlo k adekvátní okluzi u 86,0 %. K závažné cévní mozkové příhodě související se zákrokem došlo v 1,9 % případů, přičemž všechny byly tromboembolické povahy. Míra mortality byla 0,97 %. Mezi prvním a druhým sledováním nebyly zaznamenány žádné další případy závažné cévní mozkové příhody nebo úmrtí. Sekundární cílové parametry odhalily výskyt lehké cévní mozkové příhody v 6,4 % případů. Celkem 95,8 % pacientů, kteří utrpěli lehkou cévní mozkovou příhodu, mělo mRS 0 a jeden pacient mRS 2.

Stenóza ve stentu jakéhokoli stupně byla zaznamenána v 15,4 % případů, přičemž většina z nich byla mírná (< 50 %). Po průměrné době 375 ± 73 dnů byla stenóza ve stentu jakéhokoli stupně zjištěna u 8,7 % pacientů. Většina těchto případů (5,5 %) vykazovala mírnou stenózu, pouze v jediném případě se jednalo o závažnou stenózu (≥ 75 %).

Tato studie prokazuje úspěšnost léčby pomocí zařízení pro modulaci průtoku p64 s ohledem na primární cílový parametr bezpečnosti. Léčba prostředkem p64 je spojena s přijatelnou mírou závažných neurologických příhod a nízkým rizikem mortality. Také vysoká míra úplného uzávěru aneuryzmatu převažuje nad riziky léčby.

Zařízení pro modulaci průtoku p48 MW a p48 MW HPC

Celkem bylo po schválení značky CE podle MDD (30.11.2018) zdokumentováno 390 případů s p48 MW HPC. Dostatečné okluze bylo dosaženo v 64,9 % po průměrně 4,3 měsíce a v 66,7 % po průměrně 9,3 měsíce. 3,3 % pacientů utrpělo cévní mozkovou příhodu. Míra mortality byla 1,6 %.

Celkem bylo zdokumentováno 244 případů s p48MW. U 81,8 % aneuryzmat bylo dosaženo dostatečné okluze v průměru po 3,7 měsíce a u 66,7 % aneuryzmat v průměru po 14 měsících. Míra výskytu cévní mozkové příhody byla 0,8 % a míra mortality 0,4 %.

Zařízení pro modulaci průtoku p64 MW a p64 MW HPC

U p64 MW HPC bylo po certifikaci CE podle MDD (22.12.2019) zdokumentováno 626 případů. Po průměrné době 4,4 měsíce byla pozorována dostatečná míra okluze přibližně u 78,5 %. Po průměrné době 7,1 měsíce byla dostatečná míra okluze patrná přibližně u 84,6 %. Cévní mozková příhoda byla pozorována u 0,6 % pacientů a mortalita nastala u 1,1 %.

Klinické údaje o starších prostředcích prokazují, že p64, p48 MW (HPC) a p64 MW (HPC) jsou účinné a bezpečné pro určený účel, pokud jsou používány v souladu s návodem k použití (IFU).

5.3 Souhrn klinických údajů z dalších zdrojů

Klinické zkušenosti s p64, p48 MW (HPC) a p64 MW (HPC) byly hlášeny v několika monocentrických a multicentrických sériích, které ukázaly nízkou míru morbidit a mortality. V tabulkách (Tabulka 10 – Tabulka 12) jsou uvedeny publikace pro každou variantu výrobku zvlášť. V následujícím textu je uveden přehled některých nejnovějších studií, které prokazují bezpečné a účinné použití neurovaskulárních flow diverterů.

Vivanco-Suarez *et al.* [7] publikoval systematický přehled a metaanalýzu bezpečnosti a účinnosti p64, p48 MW (HPC) a p64 MW (HPC). Bylo zahrnuto 20 studií s 1 781 pacienty a 1 957 aneuryzmaty (AN). Prostředky p64, p64 MW HPC, p48 MW a p48 MW HPC byly použity ve 12, 4, 3 resp. 1 studii.

Pomocí p48 MW (HPC) bylo léčeno 149 pacientů se 156 AN (p48 MW: 127 AN, p48 MW HPC: 29 AN). Ve všech studiích kromě dvou byla pacientům podávána duální protidestičková léčba (DAPT). Autoři dospěli k závěru, že oba prostředky mají přijatelnou účinnost a příznivý bezpečnostní profil. Charakteristiky pacientů a aneuryzmat a výsledky studií shrnuje Tabulka 4.

Tabulka 4: Charakteristiky pacientů a aneuryzmat a výsledky studií publikované Suarezem *et al.* [7]

Charakteristika pacientů	
Ženy	78,7 %
Věkové rozmezí	20–89 let
Charakteristika aneuryzmat	
Dříve léčené	14,9 %
Prasklé	7,2 % (n = 141)
nesakulární morfologie (včetně fusiformní, puchýřovité, disekující a segmentální léze)	3,2 %
Velikost aneuryzmatu	0,8 – 50 mm
Velikost krčku	1 – 20 mm
Přední cirkulace	93,1 %
Výsledky	
Technické události během zákroku	4 % (n = 54)
Výsledky pro p64 / p64 MW HPC	Výsledky pro p48 MW / p48 HPC
Technická úspěšnost: 99 %	Technická úspěšnost: 100 %
Doplňkový coiling: 7 %	Doplňkový coiling: 4 %
Míra kompletní okluze při závěrečné kontrolní návštěvě (rozmezí 3–14,5 měsíce):	Míra kompletní okluze při závěrečné kontrolní návštěvě (rozmezí 2–13,1 měsíce):
- 77 % (pro p64 a p64 MW HPC)	- 67 % (pro p48 MW a p48 MW HPC)
- 65 % (pro p64 MW HPC)	- 71 % (pro p48 MW HPC)
Míra opětovné léčby: 1 %	Míra opětovné léčby: 3 %
Míra komplikací: 2 % (p64 MW HPC: 4 %)	Míra komplikací: 3 % (str. 48 MW HPC: 2 %)
Celková míra mortality: 0,49 %	Celková míra mortality: 2 %

Bilgin *et al.* [25] publikoval metaanalýzu srovnávající prostředky s HPC povlakem a bez povlaku. Do této metaanalýzy bylo zahrnuto 17 studií s 1 238 pacienty. Celková míra kompletní okluze byla 73,4 % (95% CI 65,43 % až 82,43 %). Mezi prostředky s HPC povlakem (80 %) a bez povlaku (71,3 %) nebyl pozorován žádný významný rozdíl v míře kompletní okluze. Celková míra kompletní nebo téměř kompletní okluze byla 84,6 % (95% CI 78,64 % až 91,20 %). Analýza podskupin neprokázala žádný významný rozdíl mezi jednotlivými variantami prostředku (s povlakem HPC: 84,8 %; bez povlaku: 84,6 %).

Ischemické komplikace se vyskytly celkem v 5,8 % (95% CI 4,56 % až 7,35 %) případů. Mezi podskupinami nebyl zjištěn žádný významný rozdíl (s povlakem HPC: 7,3 %; bez povlaku: 5,3 %). U pacientů léčených prostředky s povlakem HPC vedlo podávání SAPT (5,5 %; 95% CI 2,83 % až 10,85 %) a DAPT (7,1 %; 95% CI 1,23 % až 41,45 %) ke srovnatelnému počtu ischemických komplikací ($p = 0,79$). Celková míra krvácivých komplikací byla 2,2 % (95% CI 1,56 % až 3,29 %). Analýza podskupin neprokázala žádné významné rozdíly mezi zařízeními s povlakem HPC (3 %; 95% CI 1,48 % až 6,32 %) a bez povlaku (2 %; 95% CI 1,32 % až 3,15 %). U pacientů, kteří podstoupili léčbu pomocí prostředku s povlakem HPC, byla míra krvácivých komplikací srovnatelná mezi skupinou SAPT (1,7 %; 95% CI 0,52 % až 6,09 %) a skupinou DAPT (4,8 %; 95% CI 1,46 % až 16,24 %) ($p = 0,25$). Autoři došli k závěru, že prostředky s povlakem HPC jsou stejně bezpečné a účinné jako

prostředky bez povlaku. Dále uvádějí, že ischemickým komplikacím u pacientů léčených pomocí prostředků s HPC by mohla účinně zabránit monoterapie prasugrelem.

Hellstern et al. [19] zkoumal prasugrel jako SAPT u populace 102 pacientů, kteří byli léčeni pro 132 neprasklých aneurysmat prostředkem p64 MW HPC. Všichni pacienti dostávali nejméně tři dny před zákrokem jako SAPT úvodní dávku 30 mg prasugrelu, po které následovaly dávky 10 mg denně. Účinné odpovědi na protidestičkovou léčbu byly stanoveny pomocí analyzátoru Multiplate nebo testu VerifyNow. Po šesti měsících byl pacient převeden na 100 mg ASA PO denně s třídním překryvem. Testy odpovědi byly opakovány přibližně za dva týdny po zákroku. Komplikace během zákroku a po zákroku se vyskytly u 13,6 % (18/132) aneurysmat a komplikace po zákroku nebo opožděné komplikace u 8,8 % (9/102) pacientů. Při SAPT se nevyskytly žádné tromboembolické komplikace během zákroku. U dvou pacientů došlo k trombóze ve stentu v důsledku nedodržování SAPT (24 h – 30 d). Úplné rekanalizace bylo možné dosáhnout pomocí mechanické trombektomie a eptifibatidu. Stenózy ve stentu (ISS) byly zjištěny u 2/132 aneurysmat (1,5 %) při kontrolní návštěvě po 1–69 dnech, z toho jedna byla mírná a jedna středně těžká. Při kontrolních návštěvách po 70–180 dnech byla ISS zjištěna u 18/95 aneurysmat. Lehká ISS byla pozorována ve 13 případech, středně těžká v 1 případě a těžká ve 4 případech. Kompletní okluze bylo dosaženo u 67,4 % (64/95) pacientů při první kontrolní návštěvě (70–180 dní) a zbytky krčku byly pozorovány u 5,3 % (5/95). Angiografie při druhé kontrolní návštěvě (181–500 dní) odhalila kompletní okluzi u 78,4 % (58/74) a téměř kompletní okluzi u 5,4 % (4/74) aneurysmat. Autoři dospěli k závěru, že použití prostředku p64MW HPC s prasugrelem jako SAPT je u vakovitých aneurysmat přední cirkulace bezpečné a účinné.

Castro-Afonso et al. [26] uvádí výsledky kontrolní návštěvy po dvou letech u 21 pacientů léčených p48 MW HPC pouze v rámci léčby prasugrelem. Pacientům byl podáván prasugrel po dobu 6 měsíců a následně kyselina acetylsalicylová (ASA) až do 24 měsíců. V době od léčby do kontrolní návštěvy po 24 měsících se u žádného pacienta nevyskytl neurologický deficit. Stenóza ve stentu < 25 % a stenóza ve stentu > 75 % byly pozorovány u 1/24 pacientů (4,1 %). Kompletní okluze aneurysmatu bylo při kontrolní návštěvě po 24 měsících dosaženo u 74 % (20/27) aneurysmat. U čtyř aneurysmat (14,8 %) došlo ke zmenšení vaku a tři aneurysmata (11,1 %) zůstala beze změny.

Kromě klinických údajů *in-vitro* [1-4] a *in-vivo* [27] studie ukazují, že povlak HPC (HPC: Hydrofilní polymerní povlak) prostředků p48 MW HPC a p64 MW HPC snižuje riziko tvorby trombů na prostředku tím, že zpočátku snižuje nebo zabraňuje adhezi krevních destiček na vnějším povrchu, který je v kontaktu s krví. Inhibice agregace trombocytů musí být potvrzena odpovídajícími testy (např. VerifyNow, PFA).

Ernst et al. [10] publikovali své zkušenosti s bezpečností a účinností prostředku p64 MW HPC při léčbě neprasklých aneurysmat přední i zadní cirkulace. Celkem bylo léčeno 100 pacientů a všem byla před léčbou podávána duální protidestičková léčba (Klopidogrel + ASA: 68; Ticagrelor + ASA: 24).

V 94 (94 %) případech se flow divertery otevřely okamžitě a v 96 (96 %) případech bylo dosaženo dobré apozice cévní stěny. Ve třech případech došlo ke zkroucení FD s neúplným otevřením opletení. V dalších třech případech bylo dosaženo úplného otevření prostředku pomocí balónku nebo stent retrieveru. Zkrácení prostředku bylo zaznamenáno v 8 případech.

Celkově se klinické nežádoucí příhody během zákroku a po něm vyskytly v 16 případech (16 %). Jeden pacient zemřel tři dny po léčbě, pravděpodobně v důsledku perforace tlačného drátu, která vedla k těžkému intrakraniálnímu krvácení. Celkově bylo kompletní okluze aneurysmatu dosaženo v 61 z 84 (73 %) sledovaných případů, adekvátní okluze (OKM C+D) bylo dosaženo v 78 z 84 (93 %) sledovaných případů. Následná kontrola DSA byla provedena u 65 případů v průměru po 7 ± 3 měsících (rozmezí 1–22 měsíců).

a ukázala, že většina aneurysmat ($n = 46$) byla zcela uzavřena (OKM D). U tří aneurysmat nedošlo k žádné změně (OKM A), zatímco u jednoho aneurysmatu došlo k subtotálnímu zaplnění (OKM B). V 15 případech byly zjištěny zbytky krčku (OKM C). Stenóza ve stentu jakéhokoli stupně byla při následné kontrolní návštěvě zjištěna v 19 % případů ($n = 16/84$). Z nich se pouze u jednoho pacienta vyskytla stenóza vysokého stupně ($> 75\%$). V jednom případě byla nutná opakovaná léčba z důvodu migrace prostředku.

Veřejně dostupné informace, tj. další zprávy výrobce o bezpečnosti a klinické funkci (SSCP), byly vyhledány v databázi Eudamed^a, ale ve sledovaném období nevedly k žádným výsledkům.

Ve sledovaném období nebyly přezkoumány žádné údaje z veřejných registrů, protože žádné nebyly výslovně identifikovány v rámci rešerše literatury. Dosud nejsou známy žádné veřejné registry zaměřené na indikace výrobků ze skupiny zdravotnických prostředků Neurovaskulární flow diverter. Ve federálních bezpečnostních databázích se však pravidelně vyhledávají nežádoucí příhody (např. v databázi MAUDE úřadu FDA), aby se zjistilo, zda existují nová nebo neznámá rizika u konkurenčních prostředků. Tímto způsobem lze ověřit, zda u výrobků ze skupiny zdravotnických prostředků Neurovaskulární flow diverter neexistují nová nebo neznámá rizika.

Pro sestavení údajů, které mají být zohledněny v tomto SSCP, byly poskytnuty všechny klinické údaje známé společnosti phenox a dále zveřejněné a nezveřejněné údaje. Jiné než výše uvedené zdroje údajů nebyly brány v úvahu.

5.4 Celkové shrnutí klinické funkce a bezpečnosti

Prostředky P64, p48 MW (HPC) a p64 MW (HPC) napomáhají endovaskulární rekonstrukci nemocných tepen prostřednictvím selektivní modulace průtoku krve, což může vést ke snížení rizika hemoragické cévní mozkové příhody.

Závěrem lze říci, že výsledky dostatečné míry okluze dosažené pomocí neurovaskulárních flow diverterů jsou v souladu s údaji publikovanými v literatuře. V dosud nejrozsáhlejší studii s flow divertery Bonafé *et al.* [24] zdokumentovali ve studii Diversion-p64 adekvátní míru okluze 76,2 % po průměrně 4,7 měsících. Po jednom roce dále probíhala okluze aneurysmat, přičemž adekvátní míra okluze činila 86,0 %. Podobné výsledky u podobných prostředků uvedli také Shehata *et al.* [28]. Při kontrolní návštěvě po 1 roce a po 2 letech bylo dosaženo 77 % resp. 84,5 % kompletních okluzí. Na základě těchto počtů okluzí lze konstatovat, že prostředky jsou pro svou indikaci účinné.

Míra klinické morbidity a mortality je v přijatelných mezích u všech pacientů léčených některým z neurovaskulárních flow diverterů. Vlastní klinické údaje odhalily výskyt cévní mozkové příhody v rozmezí 0 % až 3,3 % a mortalitu v rozmezí 0 % až 1,5 %. Výsledky studie Diversion-p64, kterou publikovali Bonafé *et al.* [24], uvádějí trvalou morbiditu a mortalitu 2,4 %. Yarahmadi *et al.* [29] provedl metaanalýzu s podobnými flow divertery a zaznamenal trvalou morbiditu u 3,3 % a mortalitu u 1,7 % pacientů.

Povlak HPC snižuje riziko tvorby trombů tím, že zpočátku snižuje nebo zabraňuje adhezi krevních destiček na vnějším povrchu, který je v kontaktu s krví. To bylo prokázáno ve studiích *in vitro* [1-4] a ve studii *in vivo* [27].

^a <https://ec.europa.eu/tools/eudamed> – Eudamed poskytuje živý obraz životního cyklu zdravotnických prostředků, které jsou dostupné v Evropské unii (EU). Cílem databáze Eudamed je zvýšit celkovou transparentnost, mimo jiné prostřednictvím lepšího přístupu veřejnosti a zdravotnických pracovníků k informacím, a posílit koordinaci mezi jednotlivými členskými státy EU.

V důsledku toho lze implantaci p48 MW HPC a p64 MW HPC provádět pod vlivem pouze jednoho protidestičkového inhibitoru (SAPT) [7, 19, 25, 26, 30, 31]. Účinnost inhibice agregace trombocytů musí být potvrzena vhodnými testy (např. Multiplate, VerifyNow).

Rizika spojená s implantací neurovaskulárního flow diverteru uvádí Tabulka 3 a jsou rovněž zdokumentována v příbalových informacích k příslušným výrobkům. Jedna z nejčastějších komplikací byla způsobena intimální hyperplazií (IH), což je cévní reakce po implantaci flow diverteru, která je velmi dobře známá a může vést ke stenóze. Hodnoty četnosti se však velmi liší. Například Luecking *et al.* [32] zaznamenali IH u 2,6 % (2/78) pacientů léčených pomocí FRED, přičemž následkem byla stenóza ve stentu. Kühn *et al.* [33] zaznamenali 35 případů (13,5 %) IH, z toho 27 případů bylo mírných, 5 středně těžkých a 3 těžké. IH bylo dále hlášeno Bhogalem *et al.* [34] u 30 % (9/30) pacientů při první kontrolní návštěvě (průměrně 3,1 měsíce). Ve všech případech byla IH asymptomatická. Osm z těchto pacientů mělo <50 % a 1 pacient 50–75 %. U 6 pacientů intimální hyperplazie ustoupila nebo se zlepšila a u 2 pacientů zůstala stabilní (<50 %). Počet vazospasmů je také široce rozptýlen. V literatuře bylo zjištěno rozmezí od 4,5 % [35] do 46,7 % [36]. Další velmi častou komplikací je stenóza ve stentu (ISS). Ta však zahrnuje jak symptomatické, tak asymptomatické ISS jakéhokoli stupně bez klasifikace závažnosti ISS, což vysvětluje jejich vysoký počet.

V literatuře o prostředcích p64, p48 MW (HPC) a p64 MW (HPC) byla zjištěna míra mortality v rozmezí 0,4–1,9 % (viz Tabulka 3).

Kritické posouzení předpokládaných přínosů léčby těmito prostředky ve srovnání s riziky popsány v kapitole 4 vede k závěru, že přínosy jednoznačně převažují nad zjištěnými riziky. Na základě tohoto posouzení přínosů a rizik, vlastních klinických zkušeností uvedených v kapitole 5 a rovnocennosti s vlastními výrobky lze konstatovat, že neurovaskulární flow divertery jsou bezpečné a účinné.

5.5 Probíhající nebo plánované klinické sledování po uvedení na trh (PMCF)

V rámci klinického sledování po uvedení na trh (PMCF) jsou proaktivně a systematicky shromažďovány a analyzovány klinické údaje na základě indikací, kontraindikací a určeného účelu prostředků. Patří sem např. zpětná vazba z trhu (např. stížnosti zákazníků), analýza literatury o vlastních výrobcích společnosti phenox a analýza literatury a klinických údajů o podobných prostředcích a analýza federálních bezpečnostních databází (např. BfArM, FDA).

V návaznosti na výše uvedené metody a postupy se provádí několik klinických studií iniciovaných společností phenox. Studie COATING (NCT04870047) je prospektivní multicentrické randomizované kontrolované klinické hodnocení, jehož cílem je posoudit bezpečnost a účinnost prostředku p64 MW HPC s povlakem při SAPT a prostředku p64 MW bez povlaku při DAPT. Studie byla vypracována v souladu s nejnovější revizí normy ISO 14155 a v souladu s § 74 nařízení o zdravotnických prostředcích (MDR).

Kromě toho probíhá v Brazílii prospektivní, monocentrická, jednoramenná randomizovaná studie DART, která hodnotí bezpečnost a účinnost prostředku p48 MW HPC při SAPT a DAPT. První výsledky publikovali de Castro-Afonso *et al.* v roce 2021 [30] [37]. Byly také zveřejněny údaje z dvouletého následného sledování [26].

6 Možné diagnostické nebo terapeutické alternativy

Konečným cílem léčby intrakraniálních aneuryzmat je úplná a trvalá okluze vaku aneuryzmatu, aby se zcela eliminovalo riziko jeho prasknutí. Prasklé mozkové aneuryzma je nejčastější příčinou subarachnoidálního krvácení (SAH), které může vést k hemoragické cévní mozkové příhodě, a dokonce i ke smrti.

Mezi možnosti léčby neprasklých intrakraniálních aneuryzmat patří preventivní oprava formou chirurgických (clipping) a endovaskulárních metod (coiling a stenting). Většina aneuryzmat však zůstává stabilní a je třeba pečlivě zvážit přínos léčby intrakraniálních aneuryzmat oproti potenciálnímu riziku léčby [38]. Při léčbě prasklých aneuryzmat je třeba vzít v úvahu několik faktorů, a to klinický stav osoby, vlastnosti aneuryzmatu a množství a umístění subarachnoidální krve [39]. Národní institut pro zdraví a klinickou kvalitu (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) doporučuje endovaskulární coiling nebo chirurgický clipping, pokud je možnost intervenční léčby. V případě, že intervenční zákrok není vhodný, doporučuje se sledování za účelem ověření klinického zlepšení stavu a případného přehodnocení léčebných možností.

Medikamentózní léčba je možná pouze u neprasklých aneuryzmat s nízkým rizikem a zahrnuje regulaci krevního tlaku. Navíc se doporučuje přestat kouřit. Neléčená aneuryzmata se doporučuje pravidelně sledovat pomocí pravidelných angiografických vyšetření.

Chirurgická léčba aneuryzmat spočívá v obnažení léze pomocí kraniotomie a následném clippingu abnormální cévní stěny, aby se zastavil průtok krve do aneuryzmatu [40]. Některá aneuryzmata by sama o sobě byla vhodná ke clippingu, ale klinické okolnosti, jako je pokročilý věk nebo závislost na trvalé antikoagulaci či antiagregaci, zvyšují chirurgická rizika. Pro tyto pacienty může být vhodnou možností hemodynamická léčba aneuryzmatu [41] [42].

Léčba aneuryzmatu může být také provedena pomocí bypassu, kdy se odstraní léze a znovu se zprůchodní přívodné a odvodné tepny, a to s použitím graftu nebo bez něj [40]. Tato technika se někdy nedoporučuje z důvodu nesouladu v průměru tepen.

Endovaskulární coiling je vhodnou možností léčby intrakraniálních aneuryzmat, ačkoli až u 12 % pacientů může být nutná opakovaná léčba aneuryzmat z důvodu zhutnění spirály nebo recidivy aneuryzmatu [43]. Riziko opakované léčby se zvyšuje s nepříznivou anatomií aneuryzmatu, zejména s velikostí šířky krčku. Aneuryzmata se širokým krčkem zvyšují riziko neurologického deficitu během léčby a jejich léčba endovaskulárním coilingem je obzvláště obtížná kvůli zvýšenému riziku protruze spirály do mateřské tepny. Při endovaskulárním coilingu s pomocí balónku se k vytvoření dočasné opory pro spirálu používá balónek. Balónkový coiling je považován za bezpečnou alternativní metodu léčby k jednoduchému coilingu aneuryzmat s velkým krčkem [43].

Neurovaskulární stenty se používají jako pomocné nástroje při coilingu intrakraniálních aneuryzmat s pomocí stentu (stent-assisted coiling, SAC). Při coilingu s pomocí stentu se stent umístí tak, aby zakrýval krček aneuryzmatu a poskytoval tak oporu, která chrání mateřskou cévu a umožňuje coiling složitých aneuryzmat, jako jsou aneuryzmata se širokým krčkem a fusiformní aneuryzmata [43]. SAC je považován za bezpečnou alternativní metodu léčby k chirurgickému clippingu neprasklých aneuryzmat [44]. Jednoduchý coiling a coiling s pomocí stentu vykazují podobný výsledek a míru komplikací. Riziko recidivy aneuryzmatu je po coilingu s pomocí stentu nižší, ale je zde zvýšené riziko trombózy spojené se zavedením stentu [45].

Disekce lze léčit různými přístupy v závislosti na závažnosti a umístění disekce. Možnosti léčby zahrnují medikamentózní léčbu, chirurgickou léčbu zahrnující chirurgický bypass a clipping, a dále endovaskulární léčbu pomocí minimálně invazivních technik, jako je coiling (s pomocí stentu) nebo zavedení stentu a flow diverter stentů [46].

V případě recidivujících disekcí navzdory medikamentózní léčbě se endovaskulární léčba považuje za vhodnou doplňkovou léčbu vedle antikoagulační medikace. Směrnice pro sekundární prevenci cévních mozkových příhod doporučují endovaskulární léčbu v případech s jistými opakovanými mozkovými

ischemickými příhodami [47]. Existují příklady úspěšných rekonstrukcí disekcí krkavice pomocí stentu s přijatelnými okamžitými i dlouhodobými výsledky, ale je třeba dalšího hodnocení [48].

Léčba perforací zahrnuje přímé utěsnění místa perforace pomocí spirál, tekutých lepidel, kombinace obou metod nebo nafouknutím balónku. V tomto případě se balónek dočasně umístí přes místo perforace na několik minut, poté se vypustí a odstraní, jakmile již není pozorována žádná další extravazace. [49]

Směrnice AWMF [50] doporučuje různé metody léčby AVM, včetně neurointervenční, neurochirurgické a radioterapeutické léčby. Lze rozlišovat mezi profylaktickou léčbou, která má odstranit nebezpečnou píštěl, a léčbou ovlivňující příznaky (paliativní). Mezi možnosti endovaskulární léčby patří transarteriální embolizace pomocí prostředku Onyx® a transvenózní embolizace pomocí spirál, které jsou dobře zavedené a mají nízkou míru komplikací. Embolizace pomocí částic nebo tkáňových lepidel je méně kontrolovatelná a jen zřídka vede k trvalému uzavření píštěle, proto by se neměla rutinně používat. K transvenózní embolizaci se běžně používají spirály a v některých případech může být provedena tekutá embolizace skrze venózní sondáž píštěle, případně v kombinaci s ošetřením pomocí spirál. Neurochirurgická léčba spočívá v určení přesné lokalizace místa píštěle a jeho odstranění koagulací, transekcí nebo clippingem. Další možností je stereotaktická radioterapie, která se však používá zřídka a je vhodná pro specifické případy se zřetelně ohraničenými píštělemi nebo pro vysoce rizikové pacienty.

7 Doporučený profil a odborná příprava pro uživatele

Neurovaskulární flow divertery smí používat pouze specializovaní, řádně vyškolení lékaři na (neuro)radiologické klinice, kteří mají zkušenosti s používáním zařízení pro modulaci průtoku. Pro používání výrobku se doporučuje účast na školení o výrobku od společnosti phenox GmbH.

8 Odkaz na všechny relevantní harmonizované normy a společné specifikace (CS)

Níže jsou uvedeny normy definované jako nejdůležitější relevantní normy:

- EN ISO 14630 *Neaktivní chirurgické implantáty – Všeobecné požadavky* (vydání: 2009/2012)
- EN ISO 25539-2 *Kardiovaskulární implantáty – Endovaskulární prostředky – Část 2* (vydání: 2020)
- ISO 17327-1 *Neaktivní chirurgické implantáty – Povlak implantátů – Část 1* (vydání: 2018)

Každý jednotlivý bod požadavku příslušné normy je vyhodnocen v technické dokumentaci. Relevantní body jsou přijaty jako požadavky v technické dokumentaci. Pokud se bod nepoužije, je to odůvodněné.

9 Historie revizí

Tabulka 5: Historie revizí

Číslo revize SSCP	Datum vydání	Popis změn	Revize validována oznámeným subjektem
Rev. A	Není relevantní, SSCP byl aktualizován před validací	Počáteční sestavení dokumentu	☐ Ano Jazyk validace: Angličtina ☒ Ne

Číslo revize SSCP	Datum vydání	Popis změn	Revize validována oznámeným subjektem
Rev. B	Datum vydání oznámeným subjektem: 25. 11. 2023	Oprava názvu dokumentu na první straně a v zápatí (velká písmena) a oprava požadavků na uložení prostředku v kapitole 4.2	☒ Ano Jazyk validace: Angličtina ☐ Ne
Rev. C	Není relevantní, SSCP byl aktualizován před validací	Aktualizace obsahu v souladu s každoročně aktualizovaným CER a PSUR (období sběru dat PSUR: 31. 12. 2023).	☐ Ano Jazyk validace: Angličtina ☒ Ne
Rev. D	Datum validace oznámeným subjektem: 06.05.2025	Aktualizace z důvodu rozšíření skupiny zdravotnických prostředků Neurovaskulární flow diverter o p48 LITE (HPC) a p48 MW (HPC) a p64 MW (HPC) s harmonizovaným zaváděcím systémem. Aktualizace na základě zjištění z aktualizovaného klinického hodnocení.	☒ Ano Jazyk validace: Angličtina ☐ Ne



Souhrn údajů o bezpečnosti a klinické funkci (SSCP)

pro skupinu zdravotnických prostředků třídy III

Neurovaskulární flow diverter

sestavající ze zařízení pro modulaci průtoku

p64,

p48 MW (HPC), p64 MW (HPC)

a p48 LITE (HPC)

Pacienti a laici

Souhrn údajů o bezpečnosti a klinické funkci pro pacienty a laiky

V této části je uveden souhrn údajů o bezpečnosti a klinické funkci skupiny zdravotnických prostředků Neurovaskulární flow diverter sestávající z p64, p48/p64 MW (HPC) a p48 LITE (HPC) určených pro pacienty a laiky.

Číslo dokumentu: SSCP – FLOW DIVERTER

Revize dokumentu: Rev. D

Datum vydání: Datum vydání podle oznámeného subjektu 06.05.2025

Účelem tohoto souhrnu údajů o bezpečnosti a klinické funkci (SSCP) je zajistit veřejný přístup k aktualizovanému souhrnu hlavních aspektů bezpečnosti a klinické funkce zdravotnických prostředků ze skupiny Neurovaskulární flow diverter. Níže uvedené informace jsou určeny pacientům nebo laikům. Rozsáhlejší shrnutí bezpečnosti a klinické funkce prostředku připravené pro zdravotnické pracovníky naleznete v první části tohoto dokumentu.

Cílem SSCP není poskytovat obecná doporučení ohledně léčby zdravotního stavu. V případě dotazů týkajících se vašeho zdravotního stavu nebo použití prostředku ve vaší situaci se obraťte na svého zdravotnického pracovníka. Tento SSCP nenahrazuje průkaz implantátu ani návod k použití (IFU), který poskytuje informace o bezpečném používání prostředku.

Termíny, zkratky a definice

Termín	Definice
Adekvátní okluze	Úplné nebo téměř úplné vyloučení aneuryzmatu z krevního oběhu.
Aneuryzma	Výduť nebo oslabení stěny cévy.
Angiografické techniky	Zobrazovací vyšetření, radiologický postup, při kterém se cévy naplní kontrastní látkou a následně se zviditelní pomocí rentgenového záření, magnetické rezonance nebo počítačové tomografie
Antikoagulace	Léčba k prevenci vzniku krevních sraženin nebo k rozbití již existujících krevních sraženin v těle pomocí léků na ředění krve.
Balónková angioplastika	Lékařský zákrok používaný k léčbě zúžených nebo ucpaných cév. Během zákroku se v cílové cévě dočasně nafoukne balónek, který ji rozšíří a zlepší průtok krve.
Cervikální	Tento pojem se týká oblasti těla související s krkem.
Cévní mozková příhoda	Zdravotní problém, ke kterému dochází, když je přerušeno nebo omezeno prokrvení části mozku, čímž je mozková tkáň zbavena kyslíku a živin. To může způsobit odumření mozkových buněk během několika minut.
DAPT	<i>Duální protideštičková léčba</i> Užívání dvou inhibitorů funkce krevních destiček, což jsou léky, které snižují schopnost krevních destiček, typu krevních buněk podílejících se na srážení krve, se shlukovat a vytvářet krevní sraženiny.
Disekce	Trhlina nebo prasklina ve stěně tepny vedoucí k oddělení vrstev stěny tepny; akutní i již známá (chronická).
Endovaskulární	V cévách
Femorální tepna	Velká tepna nacházející se v oblasti stehna. Je to jedna z hlavních tepen zásobujících krví dolní končetiny.
FSCA	Bezpečnostní nápravná opatření v terénu
FSN	Bezpečnostní upozornění pro terén

Termín	Definice
Hemoragická cévní mozková příhoda	Typ cévní mozkové příhody, k němuž dochází při krvácení do mozku. Obvykle je způsobena prasknutím cévy nebo únikem krve z cévy v mozku.
Hemoragie	Krvácení
HPC	<i>Hydrofilní polymerní povlak</i> Povlak, který napodobuje přirozenou výstelku vnitřní cévní stěny, aby zabránil krevním destičkám rozpoznat implantát jako cizí těleso, a tím zpočátku snížil riziko vzniku trombu (=krevní sraženiny).
IFU	<i>Návod k použití</i> Informace poskytnuté výrobcem, které informují o určeném účelu, správném použití a případných preventivních opatřeních.
Indikace	Důvod léčby
Infarkt	Stav, při kterém dochází k odumírání buněk v oblasti tkáně nebo orgánu v důsledku nedostatečného zásobování krví.
Inhibitor funkce krevních destiček	Léky, které snižují schopnost krevních destiček, typu krevních buněk podílejících se na srážení krve, se shlukovat a vytvářet krevní sraženiny.
Intervenční neuroradiologie	Lékařská dílčí specializace, která využívá minimálně invazivní techniky k diagnostice a léčbě onemocnění mozku, páteře a centrální nervové soustavy.
Intrakraniální	Uvnitř lebky
Ischemická cévní mozková příhoda	Typ cévní mozkové příhody, ke kterému dochází při zablokování nebo zúžení cévy přivádějící kyslík a živiny do mozku, což vede ke snížení průtoku krve do určité oblasti mozku.
Ischemický	Nedostatečné prokrvení určitého orgánu nebo tkáně.
Klinická morbidita	Stav, kdy člověk trpí nějakou nemocí nebo zdravotním problémem.
Kontraindikace	Důvod proti léčbě.
Kraniotomie	Chirurgický zákrok, při němž se z lebky dočasně odstraní kostní lalok, aby se získal přístup k mozku.
Krevní destičky	Malé, bezbarvé krevní buňky, známé také jako trombocyty, které jsou nezbytné pro srážení krve.
Mikrokatetr	Tenká ohebná trubička, která se používá při lékařských zákrocích k dodávání léků, kontrastních látek nebo jiných tekutin a zdravotnických prostředků, jako jsou neurovaskulární stenty, do určitých míst v těle.
MRA	<i>Dohody o vzájemném uznávání</i> MRA jsou obchodní dohody, jejichž cílem je usnadnit přístup na trh a podpořit větší mezinárodní harmonizaci norem týkajících se dodržování předpisů a zároveň chránit bezpečnost spotřebitelů.
MRI	<i>Magnetická rezonance</i> Neinvazivní lékařské zobrazovací vyšetření, které poskytuje detailní snímky téměř všech vnitřních struktur v lidském těle, včetně cév.
Neurologické deficity	Abnormality nebo poruchy struktury nebo funkce nervové soustavy, která zahrnuje mozek, míchu a nervy.
NIHSS	<i>Stupnice pro hodnocení cévní mozkové příhody Národního institutu zdraví</i> Stupnice, která hodnotí neurologické deficity související s cévní mozkovou příhodou
PMCF	<i>Klinické sledování po uvedení na trh</i> Výrobce shromažďuje a vyhodnocuje klinické údaje z používání schváleného prostředku.
Pseudoaneuryzma	„Falešné“ aneuryzma, které zahrnuje dilataci stěny tepny, která je způsobena narušením stěny tepny. Pseudoaneuryzmata vznikají v důsledku úrazu, například propíchnutí nebo prasknutí tepny při lékařském zákroku nebo zranění.
Ruptura	Náhle prasknutí nebo roztržení
SAH	<i>Subarachnoidální krvácení</i> Krvácení do prostoru obklopujícího mozek.

Termín	Definice
SAPT	<i>Léčba jedním protidestičkovým lékem</i> Užívání jednoho inhibitoru funkce krevních destiček, což je lék, který snižuje schopnost krevních destiček, typu krevních buněk podílejících se na srážení krve, se shlukovat a vytvářet krevní sraženiny.
Skóre mRS	<i>Modifikovaná Rankinova škála</i> Skóre, které se používá k posouzení vašeho/pacientova stavu a udává stupeň funkční nezávislosti.
Spirála	Tenké dráty vyrobené většinou z platiny, které jsou navrženy tak, aby se těsně včlenily do aneuryzmatu, podpořily srážení krve a zabránily prasknutí aneuryzmatu.
SSCP	<i>Souhrn údajů o bezpečnosti a klinické funkci</i> Poskytuje veřejnosti přístup k aktualizovanému přehledu hlavních aspektů bezpečnosti a klinické funkce skupiny zdravotnických prostředků.
Stenóza	Zúžení tepny/cévy
Tepna	Céva, která odvádí krev ze srdce do jiných částí těla.
Trombocyt	Malá, bezbarvá krevní buňka, známá také jako krevní destička, která je nezbytná pro srážení krve.
Trombogenicita	Schopnost látky nebo materiálu podporovat tvorbu krevních sraženin.
Trombóza	Vytvoření krevní sraženiny (trombu) v cévě, která brání průtoku krve touto cévou.
Trombus	Krevní sraženina
Úplná okluze aneuryzmatu	Úplné vyloučení aneuryzmatu z průtoku krve.
Určený účel	Použití, pro které je zařízení určeno.
Vazospasmus	Náhlé zúžení, obvykle tepny.
Vodicí (mikro)drát	Vodicí (mikro)dráty jsou tenké ohebné dráty, které slouží k navádění mikrokatetru (= tenká ohebná trubička), a tím i příslušného prostředku, k cílové lézi.
Základní UDI-DI	<i>Základní jedinečná identifikace prostředku – identifikátor prostředku</i> Slouží k identifikaci a registraci zdravotnických prostředků na trhu Evropské unie.
Zobrazovací technika	Technika používaná k jasnému zobrazení cév, např. digitální subtrakční angiografie – DSA.

1 Identifikace prostředku a obecné informace

Obchodní název prostředku

Skupina zdravotnických prostředků Neurovaskulární flow diverter se skládá z prostředků p64, p48/p64 MW (HPC) a p48 LITE (HPC) (Tabulka 6). Skupina výrobků p48 MW (HPC) se skládá z prostředků p48 MW a p48 MW HPC. Verze prostředku s přídomkem HPC jsou opatřeny hydrofilním polymerním povlakem, který je vysvětlen v kapitole 3.

Upozorňujeme, že v následujícím textu se označení p48 MW (HPC) vztahuje na obě verze prostředku p48 MW (bez povlaku) a p48 MW HPC (s povlakem). Totéž platí pro p64 MW (HPC) a p48 LITE (HPC).

Tabulka 6: Výrobky ze skupiny zdravotnických prostředků Neurovaskulární flow diverter

Skupina zdravotnických prostředků	Neurovaskulární flow diverter										
Základní UDI-DI	426012378FlowDiverterSV										
ID certifikátu CE (datum certifikace)	170781226 (21. 12. 2023)					1000236360 (28.08.2025)					
Řada výrobků	Zařízení pro modulaci průtoku PAX										
Varianta provedení	p64	p48 MW	p48 MW HPC	p64 MW	p64 MW HPC	p48 LITE	p48 LITE HPC	p48 MW*	p48 MW HPC*	p64 MW*	p64 MW HPC*
Číslo REF: XX(X) – velikost modelu	P64-XXX-XX	P48-MW-XXX-XX	P48-MW-HPC-XXX-XX	P64-MW-XXX-XX	P64-MW-HPC-XXX-XX	P48-LT-XXX-XX	P48-LT-HPC-XXX-XX	P48-MW-XXX-XX	P48-MW-HPC-XXX-XX	P64-MW-XXX-XX	P64-MW-HPC-XXX-XX

*harmonizovaný zaváděcí systém

Výrobce; název a adresa

phenox GmbH
Lise-Meitner-Allee 31
44801 Bochum
Německo
Tel.: +49 (0)234 36 919-0
Fax: +49 (0)234 36 919-19
E-mail: info@wallabyphenox.com
Webové stránky: www.phenox.net

Základní UDI-DI (identifikační číslo prostředku)

Identifikační číslo prostředku, známé také jako *Základní UDI-DI* (jedinečná identifikace prostředku – identifikátor prostředku), se používá k identifikaci a registraci zdravotnických prostředků na trhu Evropské unie. *Základní UDI-DI* pro skupinu zdravotnických prostředků Neurovaskulární flow diverter je 426012378FlowDiverterSV.

Rok, kdy prostředek poprvé získal označení CE

- p64 byl poprvé certifikován 15.10.2012 podle směrnice o zdravotnických prostředcích (MDD) (číslo certifikátu: 506681 MRA).
- p48 MW (HPC) byl poprvé certifikován 30.5.2018 podle směrnice o zdravotnických prostředcích (MDD) (číslo certifikátu: 539671 MRA).
- p64 MW (HPC) byl poprvé certifikován dne 22.12.2018 podle směrnice o zdravotnických prostředcích (MDD) (číslo certifikátu: 547128 MRA).
- Skupina zdravotnických prostředků Neurovaskulární flow diverter získala dne 21.12.2023 certifikát CE podle nařízení o zdravotnických prostředcích (MDR) (ID certifikátu: 170781226).
- p48 LITE (HPC), p48 MW (HPC) a p64 MW (HPC) s harmonizovaným naváděcím systémem získaly certifikaci CE podle MDR dne 28.08.2025 (ID certifikátu: 1000236360).

2 Určené použití prostředku

Určený účel

Neurovaskulární flow divertery jsou samovolně se rozvíjející tubicové cévní implantáty, které umožňují řízenou a selektivní modulaci průtoku krve v extra- a intrakraniálních (= *vně a uvnitř mozku*) tepnách (= *céva, která odvádí krev ze srdce do jiných částí těla*). Díky svým fyzikálním vlastnostem neurovaskulární flow divertery navíc cílovou cévu mírně narovnávají a zpevňují. Tyto vlastnosti napomáhají při endovaskulární rekonstrukci postižených tepen v cervikální (= *oblast těla související s krkem*) a intrakraniální oblasti.

Indikace a určené skupiny pacientů

Neurovaskulární flow divertery se používají k endovaskulární léčbě cévních onemocnění:

- vakovitá a fusiformní aneuryzmata a pseudoaneuryzmata,
- disekce cév v akutní a chronické fázi,
- cévní perforace a arteriovenózní píštěle.

Další informace o výše uvedených cévních onemocněních uvádí Tabulka 7.

Tabulka 7: Typ onemocnění léčených prostředky ze skupiny Neurovaskulární flow divertery.

Typ onemocnění	Vysvětlení
Vakovité (nebo bobulovité) aneuryzma	Balónkovité vyklenutí tepny, které je způsobeno oslabením cévní stěny. Aneuryzma je rozšíření nebo vyklenutí cévy, které je způsobeno oslabením její stěny. Nejčastěji se aneuryzmata vyskytují v tepnách, což jsou cévy, které odvádějí krev ze srdce do zbytku těla. V takových tepnách může krevní tlak způsobit, že se malé oblasti vyboulí směrem ven jako balónek. U těchto výdutí hrozí riziko prasknutí, které může vést ke krvácení do prostoru mezi mozkem a tkání pokrývající mozek. Tento stav se nazývá „subarachnoidální krvácení“ (SAH) a způsobuje přibližně 5 % všech cévních mozkových příhod na světě [51, 52].

Typ onemocnění	Vysvětlení
Fusiformní (neboli vřetenovitá) aneuryzmata	Nepravidelně rozšířená tepna.
Pseudoaneuryzma	„Falešné“ aneuryzma, které zahrnuje dilataci stěny tepny, která je způsobena narušením stěny tepny. Pseudoaneuryzmata vznikají v důsledku úrazu, například propíchnutí nebo prasknutí tepny při lékařském zákroku nebo zranění.
Disekce	Trhlina nebo prasklina ve stěně tepny vedoucí k oddělení vrstev stěny tepny; akutní i již známá (chronická).
Perforace cévy	Poranění cévy / otvor v cévě nebo tepně.
Arteriovenózní píštěle	Abnormální spojení mezi cévou bohatou na kyslík (tepnu) a cévou chudou na kyslík (žilou).

Kontraindikace a omezení

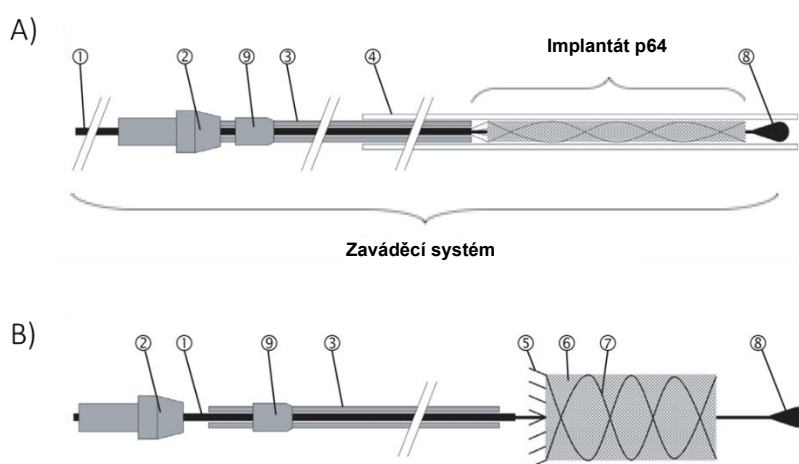
- Pacienti s nedostatečnou antiagregační léčbou nebo nedostatečnou antikoagulační léčbou podle standardních lékařských postupů před léčbou, v jejím průběhu a po ní.
- Pacienti, u nichž se při angiografii prokáže, že anatomické poměry nejsou vhodné pro endovaskulární léčbu.

3 Popis prostředku

Popis prostředku a materiál/látky, které přicházejí do styku s tkáněmi pacienta

V následujícím textu je uvedeno krátké shrnutí konstrukce každého prostředku.

Zařízení pro modulaci průtoku p64 je trubicový cévní implantát, který se skládá ze 64 propletených nitinolových drátů ⑥. Protože nitinol není dostatečně radiopákní (= *nepropouští rentgenové nebo jiné záření*), jsou 2 dráty opletení ⑦, které jsou v opačných polohách, obaleny platinovými spirálami, aby byla zajištěna jejich viditelnost při RTG fluoroskopii. Na proximálním konci implantátu je navíc na každém z osmi konců ⑤ umístěna platinová značka.



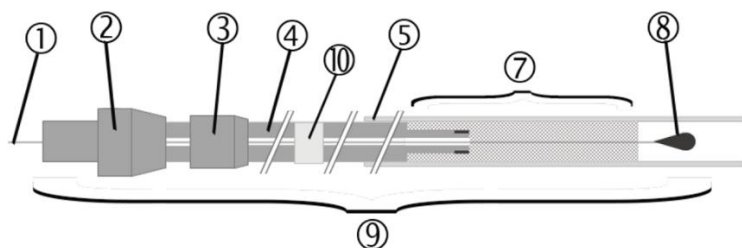
Legenda:

- 1) Zaváděcí drát
- 2) Otáčecí zařízení
- 3) Polymerová trubička (odpojovací trubice)
- 4) Odtrhávací pouzdro
- 5) Platinová značka
- 6) 64 propletených nitinolových drátů na implantát
- 7) Platinové spirály
- 8) Distální konec drátu
- 9) Úchyt

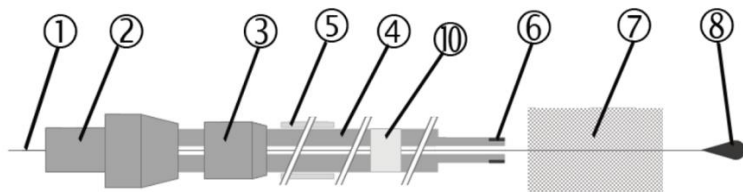
Obrázek 5: A) zařízení pro modulaci průtoku p64 a zaváděcí systém, B) Odpojený zaváděcí systém a rozvinutý implantát p64.

Zařízení pro modulaci průtoku p48 MW (HPC) / p64 MW (HPC) jsou trubicové cévní implantáty, které se skládají ze 48 resp. 64 propletených nitinolových drátů ⑦, které jsou vyplněny platinovým jádrem, aby byla zajištěna viditelnost při RTG fluoroskopii.

A)



B)



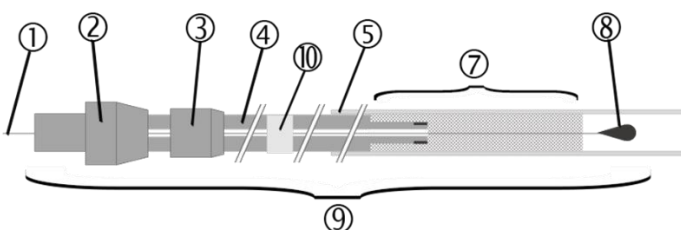
Legenda:

- 1) Zaváděcí drát
- 2) Otáčecí zařízení
- 3) Úchyt
- 4) Transportní trubice
- 5) Zaváděcí pouzdro
- 6) Platinová značka
- 7) Implantát
- 8) Distální konec drátu
- 9) Zaváděcí systém
- 10) Fluoroskopická značka

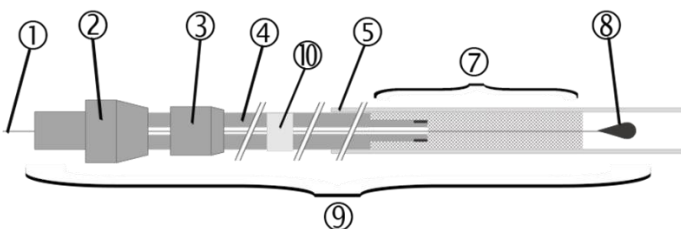
Obrázek 6: A) Zařízení pro modulaci průtoku p48 MW (HPC) / p64 MW (HPC) a zaváděcí systém v zaváděcím pouzdře, **B)** Zaváděcí systém a oddělený implantát p48 MW (HPC) / p64 MW (HPC).

Zařízení pro modulaci průtoku P48 MW (HPC)/p64 MW (HPC) s harmonizovaným zaváděcím systémem jsou trubicové cévní implantáty, které se skládají ze 48 resp. 64 propletených nitinolových drátů, které jsou vyplněny platinovým jádrem pro zajištění viditelnosti při RTG fluoroskopii a mají harmonizovaný zaváděcí systém.

A)



B)



Legenda:

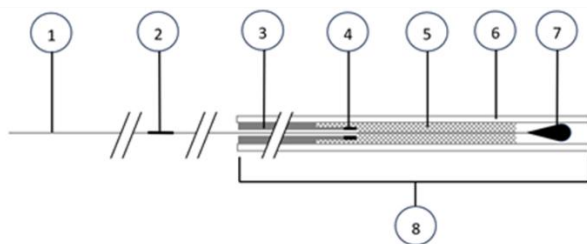
- 1) Jádrový drát
- 2) Otáčecí zařízení
- 3) Úchyt
- 4) Transportní trubice
- 5) Zaváděcí pouzdro
- 6) Platinová značka
- 7) Implantát
- 8) Zaváděcí drát
- 9) Zaváděcí systém
- 10) Fluoroskopická značka

Obrázek 7: A) Implantáty p48 MW (HPC) / p64 MW (HPC) (harmonizovaný zaváděcí systém) v zaváděcím pouzdře přidané do zaváděcího systému, **B)** Zaváděcí systém, zatažené zaváděcí pouzdro a odpojený implantát p48 MW (HPC) / p64 MW (HPC).

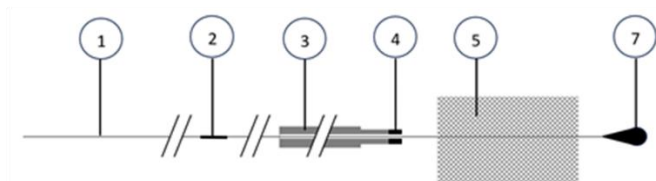
Zařízení pro modulaci průtoku p48 LITE (HPC) je trubicový cévní implantát, který se skládá ze 48 propletených nitinolových drátů, z nichž každý je vyplněn platinovým jádrem, aby byla zajištěna viditelnost při RTG

fluoroskopii. Termín p48 LITE (HPC) označuje obě verze prostředku, p48 LITE (bez povlaku) a p48 LITE HPC (s povlakem).

A)



B)



Legenda:

- 1) Zaváděcí drát
- 2) Fluoroskopická značka
- 3) Transportní trubice
- 4) Platinová značka
- 5) 48 propletených nitinolových drátů na implantát
- 6) Zaváděcí pouzdro
- 7) Distální konec drátu
- 8) Zaváděcí systém

Obrázek 8: A) Zařízení pro modulaci průtoku p48 LITE (HPC) a zaváděcí systém v zaváděcím pouzdře, B) Zaváděcí systém a oddělený implantát p48 LITE (HPC).

V případě dalších otázek týkajících se těchto prostředků se obraťte na svého lékaře.

Implantáty jsou v dlouhodobém kontaktu s pacientem, zatímco zaváděcí systém je pouze v krátkodobém kontaktu. Všechny materiály, které přicházejí do styku s pacientem, uvádí Tabulka 8. K dnešnímu dni společnost phenox neobdržela žádné hlášení týkající se přecitlivělosti na některý z materiálů uvedených v Tabulka 8.

Tabulka 8: Materiály, které přijdou do styku s pacientem.

Varianta prostředku	Implantát (dlouhodobý kontakt)	Zaváděcí systém (krátkodobý kontakt)
p64	Nitinol, slitina platiny a iridia	Nitinol, nerezová ocel, slitina platiny a iridia, polyimid, polytetrafluorethylen (PTFE), ethylkyanoakrylát
p48 MW (HPC)	Nitinol, platina Případně: HPC (hydrofilní polymerní povlak) → Polysacharidy	Nitinol, polyuretan, polyimid, slitina platiny a iridia, polytetrafluorethylen (PTFE), ethylkyanoakrylát, termoplastický polyuretan
p64 MW (HPC)		
p48 LITE (HPC)		Nitinol, slitina platiny a iridia, slitina kobaltu a chromu, polyuretan, polyimid, ethylkyanoakrylát
p48 MW (HPC) <i>harmonizovaný systém</i>		Nitinol, polyuretan, polyimid, slitina platiny a iridia, polytetrafluorethylen (PTFE), ethylkyanoakrylát, Tampapur TPU 970 White
p64 MW (HPC) <i>harmonizovaný systém</i>		

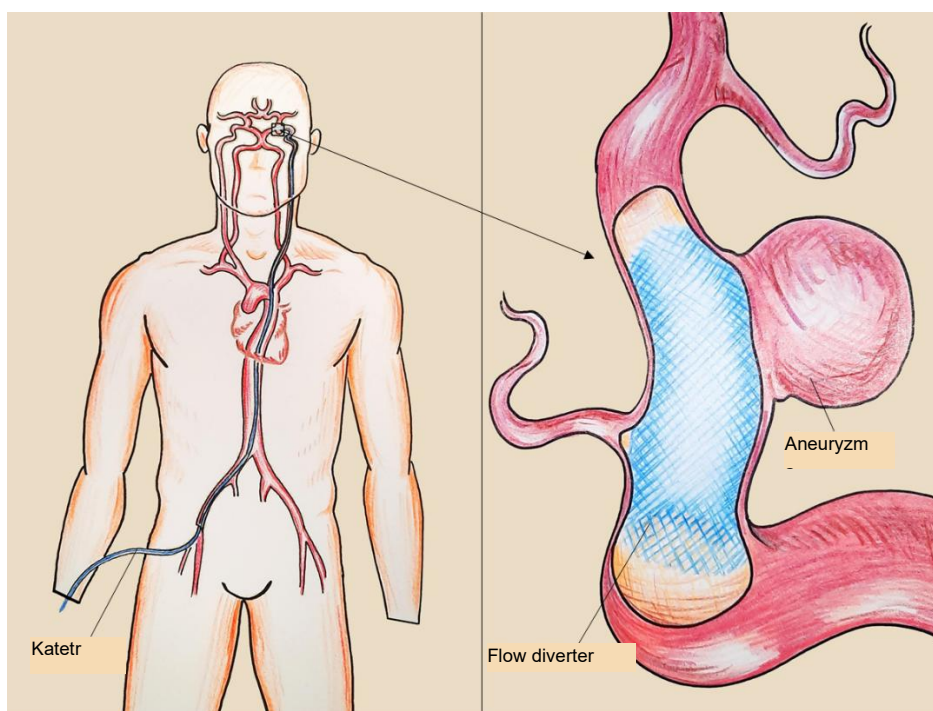
Informace o léčivých látkách v prostředku

Neurovaskulární flow divertery neobsahují žádné léčivé látky.

Popis způsobu, jakým prostředek dosahuje určeného způsobu účinku

Neurovaskulární flow divertery mají velmi hustou sítku a používají se např. k léčbě aneurysmat. Jejich hlavním cílem je rekonstrukce postiženého cévního úseku, v němž se nachází léze. Díky svým fyzikálním vlastnostem neurovaskulární flow divertery navíc cílovou cévu mírně narovnávají a zpevňují. Tyto vlastnosti napomáhají rekonstrukci postižených tepen.

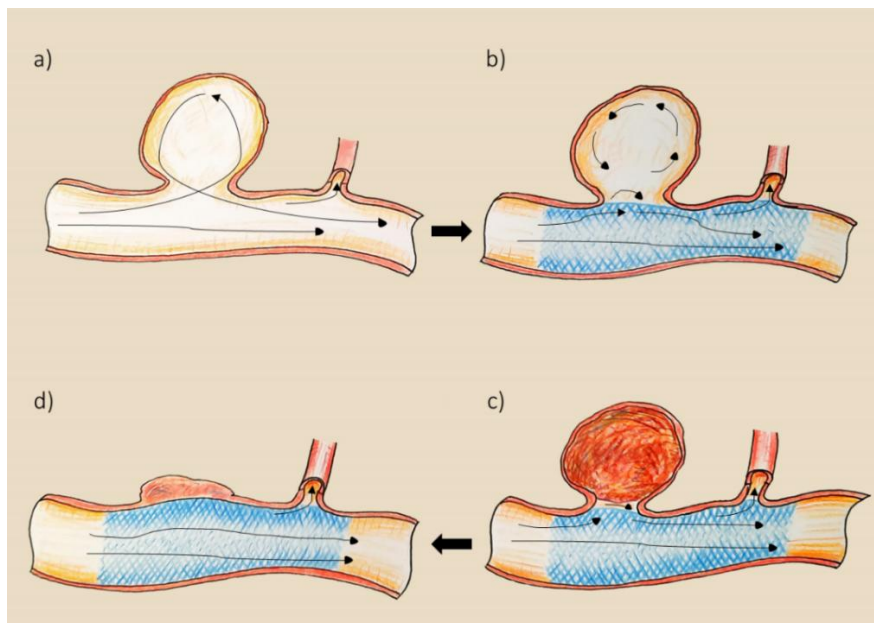
Během zákroku se k zavedení flow diverteru do cílové polohy používá vhodný mikrokateetr (= *tenká ohebná trubička*). Mikrokateetr se zavádí do femorální tepny (= *velká tepna nacházející se v oblasti stehna. Jedná se o jednu z hlavních tepen zásobujících krví dolní končetiny*; viz Obrázek 9) a postupuje až k místu aneurysmatu v mozku. Jakmile je flow diverter na svém místě, lze jej rozvinout a odpojit.



Obrázek 9: Zavedení mikrokateetru do aneurysmatu přes pravou femorální tepnu. Kresba Marka Hoberta (phenox) inspirovaná Brismanem *et al.* (2006) [53].

Vliv odklonění průtoku na aneurysma lze rozdělit do tří fází, jak je znázorněno na obrázku Obrázek 10: hemodynamická fáze (b), tvorba trombu (c) a endotelizace (d).

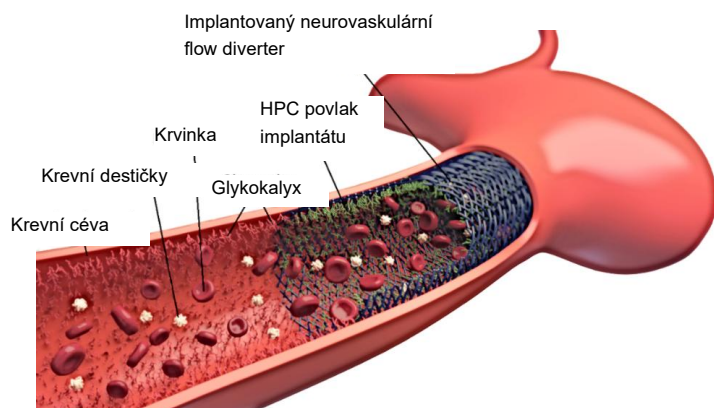
Flow divertery se umísťují do přívodné tepny (= *mateřské tepny*), ve které se nachází aneurysma. Tvoří fyzickou bariéru na rozhraní mezi aneurysmatem a přívodnou cévou. Umístění této síťované struktury vede ke snížení průtoku krve do aneurysmatu, což snižuje aktivitu krevního toku v aneurysmatu a v první fázi vyvolává stázu (zastavení toku) v aneurysmatu. Ve druhé fázi začne krev v aneurysmatu vytvářet trombus, což může trvat až několik dní nebo týdnů. Flow divertery slouží v poslední fázi jako podpůrné „lešení“ pro tvorbu tkáně napříč krčkem aneurysmatu. V tomto místě je jemná síťovaná struktura překryta novou výstelkou stěny tepny. Trombotizované aneurysma je poté znovu vstřebáno mechanismem hojení ran v těle. Výsledkem je nově vymodelovaná céva, která se vrátí do normálního fyziologického stavu.



Obrázek 10: Zjednodušené schéma mechanismu flow diverterů: **a)** průtok krve v neošetřeném aneuryzmatu, **b)** snížení průtoku krve při implantaci flow diverteru, **c)** tvorba sraženiny uvnitř aneuryzmatu a zastavení průtoku krve do mozkového aneuryzmatu, **d)** růst tkáně nad flow diverterem a resorpce aneuryzmatu. Kresba Marka Hoberta (phenox GmbH) inspirovaná Dholakiou *et al.* (2017)[54].

V případě disekce se do postižené tepny umístí flow diverter, který utěsní trhlinu a přesměruje krev mimo disekci, čímž podpoří hojení. Při perforaci může být zaveden flow diverter, který přesměruje tok krve mimo místo poškození. Tím umožní hojení cévní stěny a zároveň zabrání dalším komplikacím, jako je například krvácení. Flow diverter funguje jako „lešení“, které poskytuje oporu poškozené cévě a podporuje tvorbu nové tkáně, která utěsní perforaci. Při léčbě arteriovenózní píštěle se flow diverter rozvine, aby zakryl abnormální spojení. To pomáhá snížit průtok krve píštělí.

HPC povlak (hydrofilní polymerní povlak) prostředku p48 MW HPC, p64 MW HPC a p48 LITE (HPC) pokrývá celé implantáty. Na ilustraci (Obrázek 11) je znázorněn mechanismus povlaku HPC. HPC snižuje počáteční přilnavost krevních destiček, a tím snižuje riziko srážení krve. To bylo prokázáno ve studiích *in vitro* [1-4] a ve studii *in vivo* [27].



Obrázek 11: Princip fungování HPC (hydrofilní polymerní povlak)

Popis příslušenství

Skupina zdravotnických prostředků Neurovaskulární flow divertery nemá žádné příslušenství.

Prostředky jsou kompatibilní s vybavením běžně používaným v intervenční neuroradiologii (= *lékařská dílčí specializace, která využívá minimálně invazivní techniky k diagnostice a léčbě onemocnění mozku, páteře a centrální nervové soustavy*). Patří sem výrobky pro minimálně invazivní implantaci prostředků, jako jsou mikrokatetry.

Každý pacient, který má být léčen výrobkem ze skupiny zdravotnických prostředků Neurovaskulární flow divertery, je vybaven průkazem implantátu. Ten je součástí balení výrobku a vyplní jej váš/ošetřující lékař a předá jej vám/pacientovi po ošetření. **Vy/pacient bude poučen, aby tento průkaz implantátu nosil u sebe.** Průkaz implantátu obsahuje skenovatelný QR kód, identifikační údaje pacienta a také přímou doménu webové stránky, která obsahuje důležité informace pro pacienta. Kromě jména a příjmení pacienta obsahuje průkaz implantátu všechny důležité informace o samotném implantátu, jeho výrobci, datu implantace a odpovědném zdravotnickém zařízení a zdravotnickém pracovníkovi.

4 Rizika a výstrahy

Pokud se domníváte, že se u vás vyskytly nežádoucí účinky související s neurovaskulárními flow divertery, nebo pokud se obáváte rizik, kontaktujte svého zdravotnického pracovníka. Tento dokument nenahrazuje případnou konzultaci se zdravotnickým pracovníkem.

Jak byla potenciální rizika kontrolována nebo řízena

V této části je popsáno, jak budou rizika snížena, a také jsou zde popsány možné způsoby léčby.

Před implantací flow diverteru musí lékař zvolit správnou velikost prostředku. Před použitím je také nutné zkontrolovat, zda vybraný flow diverter není poškozený. Obecně platí, že implantáty se nesmějí používat, pokud jsou deformované nebo poškozené, protože jinak nelze zaručit jejich funkci.

Neurovaskulární flow divertery přicházejí do styku s krví, fyziologickým roztokem, rentgenovými kontrastními látkami, cizorodými produkty / materiály (např. spirály = *tenká vlákna většinou z platiny*), látkami na ředění krve. Žádný z neurovaskulárních flow diverterů neobsahuje složky, které by v případě samostatného použití mohly být považovány za léčivé látky.

Implantace flow diverterů obecně vyžaduje podávání dvou inhibitorů funkce krevních destiček (= *léky, které zabraňují srážení krve*). Obvykle se podávají dva inhibitory funkce krevních destiček („duální protideštičková léčba“ = DAPT) v odpovídajících dávkách. Pokud je to odůvodněno individuálními okolnostmi, mohou se prostředky HPC implantovat při užívání jednoho protideštičkového léku (SAPT). To bylo prokázáno v několika publikacích [7, 19, 25, 26, 30, 31]. **Máte-li jakékoli dotazy týkající se těchto látek, obraťte se na svého lékaře.** Účinnost podaného léku má být ověřena vhodným testem (např. Multiplate nebo VerifyNow). Implantace výrobku ze skupiny zdravotnických prostředků Neurovaskulární flow diverter u pacienta bez účinné inhibice funkce krevních destiček může vést k závažným komplikacím. **Pokud máte k tomuto tématu dotazy, obraťte se na (svého) lékaře.**

V důsledku implantace flow diverteru může dojít k cévní mozkové příhodě (= *přerušení přívodu krve do mozku*). Existují dva typy cévní mozkové příhody, ischemická (= *tvorba sraženin*) a hemoragická (= *krvácení*). Ischemická cévní mozková příhoda je způsobena náhlým omezením průtoku krve mozkem, tzv. ischemií (= *mozková ischemie*), což má za následek nedostatečný přísun kyslíku a glukózy. Snížený průtok krve je obvykle

způsoben zúžením (= *stenózou*) nebo uzávěrem (= *trombózou*) tepen zásobujících mozek. Ischemie může být vratná nebo může vést k odumření nervů a dalších mozkových buněk. Rozhodnutí o dalším postupu je na lékaři a závisí na různých faktorech, např. na stavu pacienta. Pokud máte k tomuto tématu dotazy, obraťte se na (svého) lékaře.

V následující části jsou vysvětleny některé důležité komplikace, které mohou nastat během léčby nebo po ní. V důsledku implantace flow diverteru může dojít k mozkové mrtvici (= *zdravotní problém, ke kterému dochází, když je přerušeno nebo omezeno prokrvení části mozku, čímž je mozková tkáň zbavena kyslíku a živin*). Existují dva typy cévní mozkové příhody, ischemická a hemoragická cévní mozková příhoda. Ischemická cévní mozková příhoda je způsobena náhlým omezením průtoku krve mozkem, tzv. ischemií, což má za následek nedostatečný přísun kyslíku a glukózy. Snížený průtok krve je obvykle způsoben stenózou (= *zúžením*) nebo trombózou (= *tvorbou krevní sraženiny v cévě*) tepen zásobujících mozek. Nejobávanejší komplikací je hemoragická cévní mozková příhoda. V tomto případě dochází k intracerebrálnímu krvácení (= *krvácení do mozkové tkáně*) nebo subarachnoidálnímu krvácení (= *krvácení mezi vnitřní a střední vrstvou mozku*), např. v důsledku ruptury cévy (= *náhlé prasknutí nebo roztržení*) nebo poranění cévy. Takové krvácení může vést k tzv. vazospasmu (= *náhlému zúžení, obvykle tepny*). V důsledku snížení průtoku krve mozkem v důsledku náhlého zúžení není mozková tkáň dostatečně zásobena kyslíkem a může dojít k jejímu odumření, jako v případě ischemické cévní mozkové příhody. Pokud dojde k vazospasmu, lze jej léčit léky, které podporují rozšíření cévy, balónkovou angioplastikou (= *rozšíření postižené tepny dočasným naplněním balónku*) zaměřenou na rozšíření cévy nebo kombinací těchto technik. Rozhodnutí o dalším postupu je na lékaři a závisí na různých faktorech, např. na vašem stavu / stavu pacienta. **Pokud máte k tomuto tématu dotazy, obraťte se na (svého) lékaře.**

Po disekci (= *rozštěpení vrstev stěny tepny*) nebo po poranění cévy může vzniknout tzv. „falešné aneuryzma“ neboli „pseudoaneuryzma“. Pseudoaneurysmata obvykle vznikají při poranění cévní stěny, takže krev uniká skrz vnitřní cévní stěnu, ale je zadržována vnější cévní stěnou. Pseudoaneurysmata lze léčit pomocí flow diverterů.

Po implantaci flow diverteru může dojít k tomu, že boční větve nebo přilehlé cévy budou překryty flow diverterem. V tomto případě je rozhodnutí o dalším postupu na lékaři a závisí na různých faktorech, např. na vašem zdravotním stavu / stavu pacienta. Lze například vyměnit flow diverter za jinou velikost.

Upozorňujeme, že po implantaci flow diverteru budete / bude pacient muset absolvovat kontrolní návštěvy. Během těchto návštěv lékař zkontroluje váš zdravotní stav a polohu rozdělovače průtoku a stav aneurysmatu pomocí zobrazovacích technik (= *technika používaná k jasnému zobrazení cév, např. digitální subtrakční angiografie – DSA*). V některých případech je nutné aneuryzma znovu zaléčit, například z důvodu opětovného nárůstu aneurysmatu. V tomto případě je na rozhodnutí lékaře, jak bude postupovat. Lze například implantovat další flow diverter. **Pokud máte k tomuto tématu dotazy, obraťte se na (svého) lékaře.**

Zbytková rizika a nežádoucí účinky

V tabulce (Tabulka 9) se používají následující klinické pojmy.

- **(Vzduchová) embolie** = ucpání cévy vzduchem, cizorodými nebo tělu vlastními látkami, které se dostaly do krevního oběhu.
- **Disekce** = trhlina nebo prasknutí vnitřní výstelky tepny, které vede k oddělení vrstev stěny tepny.
- **Embolie/tromboembolie** = krevní sraženina způsobující ucpání cévy.
- **Encefalopatie** = skupina stavů, které způsobují poruchy funkce mozku.

- **Extravazace** = únik tekutiny z uzavřeného prostoru do okolí, např. kontrastní látky.
- **Hematom** = lokalizované nahromadění krve mimo cévy, obvykle v důsledku jejich prasknutí nebo poranění.
- **Hemoragie** = krvácení, obvykle z poškozených cév.
- **Hydrocefalus** = stav, kdy dochází k hromadění mozkové tekutiny (= mozkomíšního moku) v mozku.
- **Infarkt** = označuje proces odumírání tkáně (nekróza) v důsledku nedostatečného prokrvení, obvykle způsobeného omezením průtoku krve. Toto omezení může být způsobeno různými faktory, včetně trombózy, embolie nebo vazospasmu.
- **Ischemie** = nedostatečné prokrvení určitého orgánu nebo tkáně, které vede ke snížení přísunu kyslíku a živin. Obvykle je způsobena ucpaním nebo zúžením cév zásobujících postiženou oblast.
- **Intimální hyperplazie** = ztlustění nejvnitřnější vrstvy cévy jako komplikace rekonstrukčního zákroku.
- **Mass effect** = jedná se o jev, při kterém ložiskové postižení nebo zhmoždění způsobí stlačení a poškození oblastí v okolí mozkové tkáně nebo mozkových struktur v důsledku místa, které v omezeném prostoru lebky zabírá unikající krev, mozkomíšní mok nebo edém.
- **Perforace** = poranění cévy / otvor v cévě nebo tepně.
- **Pseudoaneuryzma** = „falešné“ aneuryzma, které může vzniknout v důsledku poranění cévní stěny. Pseudoaneuryzmata obvykle vznikají v důsledku úrazu, například propíchnutí nebo prasknutí tepny při lékařském zákroku nebo zranění.
- **Ruptura** = roztržení nebo prasknutí cévy nebo aneuryzmatu.
- **Prostorově expanzivní infarkt** = typ cévní mozkové příhody, při níž dochází k rozsáhlému a akutnímu otoku mozku. Ta následně vede ke stlačení okolních i dalších životně důležitých oblastí mozku v důsledku svého prostorově expanzivního působení.
- **Stenóza / stenóza ve stentu** = zúžení tepny, obvykle v důsledku nahromadění plaku nebo tvorby zjizvené tkáně. Stenóza ve stentu je stav, kdy se dříve umístěný stent v cévě zúží nebo ucpe.
- **Trombóza / trombóza ve stentu** = úplné nebo částečné uzavření cévy krevní sraženinou. Trombóza uvnitř stentu se nazývá trombóza ve stentu.
- **Vazospasmus** = náhlé zúžení cévy

Nežádoucí účinky a zbytková rizika, která uvádí Tabulka 9, byla identifikována v literatuře týkající se flow diverterů obecně a jsou dobře známa a dostatečně zohledněna v rámci řízení rizik. Tato tabulka zohledňuje jak rizika související se zákrokem, tak rizika související s výrobkem. Procentuální míra výskytu nežádoucího účinku byla stanovena na základě publikovaných údajů z literatury týkající se prostředků ze skupiny Neurovaskulární flow divertery (viz Tabulka 9 a strana 50). Byly brány v úvahu pouze publikace, ve kterých byl léčen odpovídající počet pacientů, aby se zabránilo zkreslení procentuálních údajů příliš malými soubory pacientů. V tomto případě byl tento počet stanoven na 50 pacientů. V některých případech nebylo možné tento počet dodržet, protože byly k dispozici pouze články s menšími populacemi. Tyto údaje jsou uvedeny *kurzívou*. Celkem bylo zahrnuto 34 publikací, ve kterých byly použity pouze prostředky p64, p48 MW (HPC) a p64 MW (HPC). Kazuistiky byly vyloučeny.

Tabulka 9: Zbytková rizika a nežádoucí účinky neurovaskulárních flow diverterů, procentuální míra výskytu a zmínky o nich v literatuře.

Nežádoucí účinky / zbytkové riziko	Min. – Max. nahlášený počet [odkaz]
Vzduchová embolie	Nehlášeno
Embolie v distálních cévách	1/121 (0,8 %) [5] – Nehlášeno.
Trombóza	4/617 (0,6 %) [6] – 2/121 (1,7 %) [5]

Nežádoucí účinky / zbytkové riziko	Min. – Max. nahlášený počet [odkaz]
Trombóza ve stentu	4/1781 (0,2 %) [7] – 2/79 (2,5 %) [8]
Tromboembolie	2/1781 (0,1 %) [7] – 3/74 (4,1 %) [9]
(Přechodná) stenóza cílové cévy	Nehlášeno
Stenóza ve stentu (ISS)	1/1781 (0,06 %) [7] – 16/84 (19 %) [10]
Intimální hyperplazie	5/22 (22,7 %) [11] – 29/108 (26,9 %) [12]
vazospasmus,	3/48 (6,3 %) [13] – 9/84 (10,7 %) [14]
okluze cévy,	1/530 (0,2 %) [6] – 1/121 (0,8 %) [5]
Okluze boční větve / perforátoru	2/420 (0,5 %) [15] – 4/54 (7,4 %) [16]
Ischemie mozku	1/1781 (0,06 %) [7] – 4/54 (7,4 %) [16]
Tranzitorní ischemická ataka (TIA)	2/121 (1,7 %) [5] – 3/100 (3 %) [10]
Perforace	4/1781 (0,2 %) [7] – 1/54 (1,9 %) [16]
Ruptura	1/1781 (0,05 %) [7] – 1/100 (1 %) [10]
Disekce	1/420 (0,2 %) [15] – 1/54 (1,9 %) [16]
Opožděná ruptura aneuryzmatu	1/617 (0,2 %) [6] – 1/72 (1,4 %) [17]
Vytvoření pseudoaneuryzmatu	Nehlášeno
Ostatní arteriální léze	Nehlášeno
Krvácení	1/420 (0,2 %) [15] – 2/54 (3,7 %) [16]
Krvácení	1/22 (4,5 %) [11] – Nehlášeno.
Hematom	1/530 (0,2 %) [6] – 1/72 (1,4 %) [17]
Hydrocefalus	Nehlášeno
Cévní mozková příhoda (ischemická a hemoragická)	1,1 % [18] – 24/372 (6,4 %) [15]
Infarkt	1/530 (0,2 %) [6] – 7/100 (7 %) [10]
Neurologické deficity	6/617 (0,3 %) [6] – 11/79 (13,9 %) [8]
Nežádoucí reakce na protidestičkové/antikoagulační látky, anestezii, ozařování	3/617 (0,5 %) [6] – Nehlášeno.
Komplikace v místě přístupu, např. hematom v tříse	6/617 (1 %) [6] – Nehlášeno.
Alergická reakce, infekce	2/617 (0,3 %) [6] – Nehlášeno.
Reakce na cizí těleso	1/102 (1 %) [19] – Nehlášeno.
Zánět	1/79 (1,3 %) [8] – 1/48 (2,1 %) [13].
Bolest	Nehlášeno
Edém	1/102 (1 %) [19] – Nehlášeno.
Encefalopatie	Nehlášeno
Extravazace	Nehlášeno
Mass effect	2/617 (0,3 %) [6] – Nehlášeno.
Permanentní vegetativní stav	Nehlášeno
Smrt	2/530 (0,4 %) [6] – 1/54 (1,9 %) [16]
Jiné	Nehlášeno
Tření	Nehlášeno
Nedostatečná apozice	1/32 (3,1 %) [20] – Nehlášeno.
Neúmyslné uvolnění na neplánovaném místě	1/25 (4 %) [21] – Nehlášeno
Problémy s odpojením nebo rozvinutím	3/617 (0,5 %) [6] – 10/132 (7,6 %) [19]
Neúplné otevření	3/617 (0,5 %) [6] – 4/108 (3,7 %) [12]
Kolaps	1/79 (1,3 %) [8] – 1/29 (3,5 %) [22].
Fraktura implantátu a/nebo zaváděcího systému před zákrokem nebo během něj [§]	Nehlášeno
Neúspěšné oddělení [§]	Nehlášeno
Migrace	1/100 (1 %) [10] – 1/54 (1,9 %) [16]
Problémy s kombinací implantátu a spirály [§]	Nehlášeno
Problémy s kombinací dvou implantátů [§]	Nehlášeno
Problémy s kombinací implantátu a mikrokatetru [§]	Nehlášeno

Nežádoucí účinky / zbytkové riziko	Min. – Max. nahlášený počet [odkaz]
Deformace	1/48 (2,1 %) [13] – 3/100 (3 %) [10]
Problémy s opětovným zatažením do pouzdra	1/7 (14,3 %) [23] – Nehlášeno.
(Předčasné) zkrácení	2/89 (2,2 %) [14] – 8/100 (8 %) [10]

Výstrahy a preventivní opatření

Souběžná léčba

Protidestičkové léky jsou v běžném jazyce známé také jako „léky na ředění krve“. Nedodržování protidestičkové léčby může vést k uzavěru tepen s následnou cévní mozkovou příhodou. Léčba prostředky p64, p48 MW (HPC) a p64 MW (HPC) je vždy doprovázena protidestičkovými léky, protože zabráňují tvorbě krevních sraženin v tepnách. Krevní sraženiny mohou ucpat tepny a ovlivnit přívod krve, což vede k poškození tkáně zásobované danou tepnou. **Máte-li jakékoli dotazy týkající se těchto látek, obraťte se na svého lékaře.**

Upozornění

Podle návodu k použití (IFU) jsou neurovaskulární flow divertery pouze podmíněně kompatibilní s magnetickou rezonancí (= MRI; *neinvasivní lékařské zobrazovací vyšetření, které poskytuje detailní snímky téměř všech vnitřních struktur v lidském těle, včetně cév*). Neklinické testy ukázaly, že zařízení pro modulaci průtoku jsou vhodná pro MRI při magnetické indukci 3 Tesla. V klinických podmínkách byla ověřena bezproblémovost implantátu v magnetickém poli s intenzitou 1,5 Tesla. **V případech dotazů týkajících se tohoto tématu se obraťte na svého lékaře / ošetřujícího lékaře.**

Kontrolní návštěvy (= následné návštěvy)

Pro zajištění vašeho zdravotního stavu a prokázání bezpečnosti a účinnosti neurovaskulárních flow diverterů se po zákroku provádějí kontrolní zobrazovací vyšetření. Při těchto kontrolních návštěvách lze zjistit a léčit případné nežádoucí účinky. Dále lze stanovit průběh a úspěšnost léčby. Časový rámec kontrolních návštěv si každá nemocnice plánuje individuálně. Součástí návštěvy může být například vyšetření vaší nervové soustavy (= *neurologické*) prostřednictvím následujících stupnic:.

- **mRS skóre** (modifikovaná Rankinova škála):

K posouzení vašeho stavu / stavu pacienta se používá stupnice mRS (v rozsahu 0–6). mRS udává stupeň funkční nezávislosti. Pokud se mRS vyhodnotí před léčbou a po ní, lze určit, zda léčba zlepšila nebo zhoršila váš zdravotní stav / zdravotní stav pacienta nebo zda se váš/pacientův stav nezměnil.

- **NIHSS skóre** (stupnice pro hodnocení cévní mozkové příhody Národního institutu zdraví):

Skóre NIHSS je nástroj pro systematické hodnocení neurologických deficitů souvisejících s cévní mozkovou příhodou (= *abnormality nebo poruchy struktury nebo funkce nervové soustavy, která zahrnuje mozek, míchu a nervy*). Maximální možné skóre je 42 (tj. smrt), minimální skóre je 0 (žádné příznaky mrtvice).

Shrnutí všech bezpečnostní nápravných opatření v terénu (FSCA včetně FSN)

Dosud nebylo nutné pro p64, p48 MW (HPC) nebo p64 MW (HPC) přijímat žádná bezpečnostní opatření. U žádného z těchto prostředků se nemusela provést tzv. "bezpečnostní nápravná opatření v terénu" včetně "bezpečnostních upozornění pro terén" (zkratka: FSCA a FSN). Všechny prostředky jsou stále používány lékaři a žádný z nich nebyl stažen z trhu z důvodu nedostatečné bezpečnosti. Nebyly hlášeny žádné závažné nežádoucí příhody.

5 Souhrn klinického hodnocení a následného klinického sledování po uvedení na trh

V následujících částech je vysvětleno, jak se sleduje a určuje klinická bezpečnost a účinnost neurovaskulárních flow diverterů. Dále je popsán základ, na kterém je založena klinická bezpečnost a účinnost neurovaskulárních flow diverterů.

Klinické zázemí zdravotnického prostředku

Flow divertery nejsou na trhu zásadně novou technologií. V roce 2004 zavedl termín „flow diverter“ do slovníku autor Lieber *et al.* [56, 57] V roce 2007 byla do oblasti neurointervenční léčby uvedena nová generace endovaskulárních prostředků označovaných jako prostředky „narušující průtok“ [58]. A v roce 2008 se tato technologie začala trvale označovat jako „flow divertery“ (zkratka: FD), a to na základě různých provedených studií, např. studie Pipeline for Uncoilable or Failed Aneurysms (PUFs) [59]. Primární endovaskulární rekonstrukce pomocí flow diverterů se stala zásadním posunem v technice léčby mozkových aneurysmat.

Zařízení pro modulaci průtoku p64 získalo poprvé certifikát CE (*Conformité Européenne* – Evropská shoda) dne 15.10.2012 (viz kapitola 1). Mnoho publikovaných kazuistik a studie „Diversion-p64“ [24] prokazují jeho bezpečnost a účinnost v reálné praxi.

Zařízení pro modulaci průtoku p48 MW (HPC) a zařízení pro modulaci průtoku p64 MW (HPC) představují další vývojovou generaci p64. Zařízení pro modulaci průtoku p48 MW (HPC) získalo poprvé certifikát CE (*Conformité Européenne* – Evropská shoda) dne 30.5.2018 (viz kapitola 1) a zařízení p64 MW (HPC) bylo poprvé certifikováno dne 22.12.2019 (viz kapitola 1).

Klinické důkazy pro označení CE

Variety prostředků p64, p48 MW (HPC) a p64 MW (HPC) mají certifikát CE podle „Směrnice o zdravotnických prostředcích“ (MDD) a podle „Nařízení o zdravotnických prostředcích“ (MDR).

Pro certifikaci MDR prostředku p48/p64 MW (HPC) s harmonizovaným zaváděcím systémem a p48 LITE (HPC) nebyla provedena žádná klinická studie, protože bylo získáno dostatek klinických údajů s rovnocennými prostředky. Byla prokázána rovnocennost s ohledem na technické, biologické a klinické vlastnosti. Prostředek p48 LITE (HPC) je považován za rovnocenný stávajícímu p48 MW (HPC). Variety prostředku s novým harmonizovaným zaváděcím systémem podávání se považují za rovnocenné se stávajícími variantami p48 MW (HPC) resp. p64 MW (HPC).

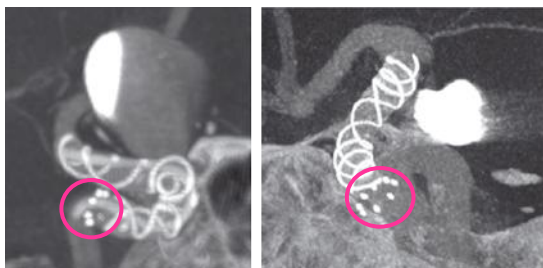
Shromážděné údaje ukazují, že neurovaskulární flow divertery jsou bezpečné a účinné při léčbě např. aneurysmat.

Bezpečnost

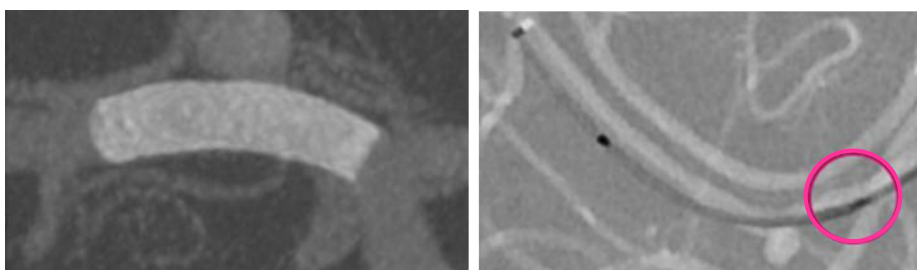
Míra klinické morbidity (= *stav, kdy pacient trpí nějakou nemocí nebo zdravotním problémem*) a mortality (= *počet úmrtí*) je u všech pacientů léčených některým z výrobků ze skupiny Neurovaskulární flow diverter v přijatelných mezích. Vlastní klinické údaje odhalily četnost výskytu cévní mozkové příhody v rozmezí 0 % – 3,3 % a míru mortality v rozmezí 0 % – 1,5 %. Výsledky studie Diversion-p64, které publikovali Bonafé *et*

al. [24], uvádějí nízkou trvalou morbiditu a mortalitu 2,4 %. Yarahmadi *et al.* [29] provedl metaanalýzu s podobnými flow divertery a zaznamenal trvalou morbiditu u 3,3 % a mortalitu u 1,7 % pacientů.

Pro zajištění bezpečné manipulace s neurovaskulárními flow divertery během léčby umožňují prostředky dobrou viditelnost během léčby pod rentgenem (viz Obrázek 12 a Obrázek 13).



Obrázek 12: Viditelnost flow diverteru p64 díky šroubovitým vláknům a osmi značkám (růžový kroužek). (Obrázky jsou převzaty z oficiálně dostupné brožury společnosti phenox: https://phenox.net/international/uploads/KIF/p64_KIF-0008G_LR.pdf).



Obrázek 13: Optimální apozici cévní stěny lze snadněji posoudit díky plně viditelnému prostředku p64 MW (HPC) a p48 MW (HPC), což vede k přesnějšímu určení polohy. Radiopákní značka označuje „bod, z něhož se již nelze vrátit“, po který lze p64 MW (HPC) a p48 MW (HPC) zasunout do mikrokatetru (růžový kroužek). (Obrázky jsou převzaty z oficiálně dostupné brožury společnosti phenox: https://phenox.net/international/uploads/KIF/pFMD-KIF-0057C_v2.pdf).

Viditelnost pod rentgenem pomáhá předejít situaci, kdy jsou prostředky implantovány v nesprávné poloze.

Rizika spojená s implantací neurovaskulárního flow diverteru jsou uvedena v kapitole 4 a jsou rovněž zdokumentována v návodu k použití (IFU) příslušného prostředku. Komplikace, které byly nalezeny v literatuře týkající se p64, p48 MW (HPC) a p64 MW (HPC), shrnuje Tabulka 9. V literatuře nebyla nalezena žádná nová rizika kromě těch, která již uvádí Tabulka 9.

Dále jsou v rámci tzv. klinického sledování po uvedení na trh (= *PMCF; monitorování certifikovaného výrobku na trhu*) aktivně a systematicky shromažďovány a analyzovány klinické údaje na základě indikací, kontraindikací a určeného účelu neurovaskulárních flow diverterů (viz kapitola 2), aby bylo zajištěno bezpečné zacházení s těmito prostředky. Patří sem např. zpětná vazba z trhu (např. pokud mají lékaři stížnosti na zacházení s výrobkem), analýza literatury o vlastních výrobcích společnosti phenox a dále analýza literatury a klinických údajů o ekvivalentních nebo podobných prostředcích a analýza federálních bezpečnostních databází (např. v Německu: BfArM nebo v USA: FDA-MAUDE). V návaznosti na výše uvedené metody a postupy se provádí klinické studie iniciované společností phenox. Cílem studie COATING (identifikační číslo v <https://clinicaltrials.gov>: NCT04870047) je porovnat bezpečnost a účinnost prostředku p64 MW HPC s povlakem při SAPT a prostředku p64 MW bez povlaku při DAPT.

Studie DART je randomizovaná kontrolovaná studie, jejímž cílem je zhodnotit účinnost a bezpečnost prostředku p48 MW HPC s povlakem při DAPT a SAPT.

Dále společnost phenox provedla studii „Diversion-p64“ (identifikační číslo v <https://clinicaltrials.gov>: NCT02600364) se zařízením pro modulaci průtoku p64. Bezpečnost a účinnost prostředku p64 byla prokázána.

Kritické posouzení předpokládaných přínosů léčby těmito prostředky ve srovnání s riziky popsány v kapitole 4 vede k závěru, že přínosy jednoznačně převažují nad zjistitelnými riziky. Na základě tohoto hodnocení přínosů a rizik a vlastních klinických zkušeností lze konstatovat, že zařízení pro modulaci průtoku p64, p48 MW (HPC) a p64 MW (HPC) jsou bezpečná a účinná.

6 Možné diagnostické nebo terapeutické alternativy

Při zvažování alternativních léčebných postupů doporučujeme obrátit se na zdravotnického pracovníka, který může zohlednit vaši individuální situaci.

Obecný popis terapeutických alternativ

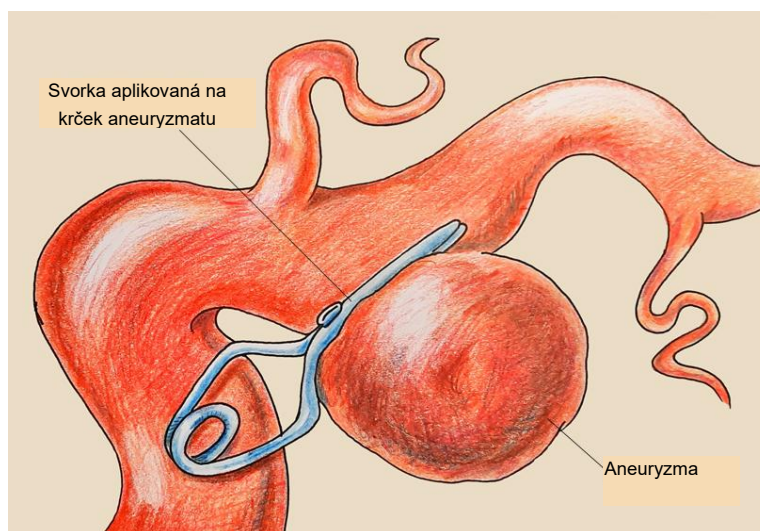
Pro určení nejlepší metody léčby je třeba vzít v potaz několik faktorů, včetně umístění aneuryzmatu, jeho velikosti, tvaru, věku pacienta a anamnézy. Pro léčbu aneuryzmat jsou v současné době k dispozici následující alternativní metody léčby:

Pozorování:

Pozorování spočívá v pravidelných kontrolních vyšetřeních a návštěvách lékaře, který sleduje stav vašeho/pacientova aneuryzmatu.

(Mikro)chirurgický clipping:

Pro clipping aneuryzmatu je nutné provést tzv. kraniotomii (= *chirurgický zákrok, při němž se z lebky dočasně odstraní kostní lalok, aby se získal přístup k mozku*). Přes krček aneuryzmatu se umístí malá kovová svorka podobná kolíčku na prádlo, jak znázorňuje Obrázek 14, která je kompatibilní s MRI (= *magnetická rezonance; lékařská zobrazovací technika používaná k vytváření podrobných anatomických snímků*), aby se krček aneuryzmatu uzavřel a zabránilo se tak vniknutí krve do aneuryzmatu.



Obrázek 14: Aplikace svorky na krček aneuryzmatu. Kresba Marka Hoberta (phenox) inspirovaná Brismanem *et al.* (2006)[53].

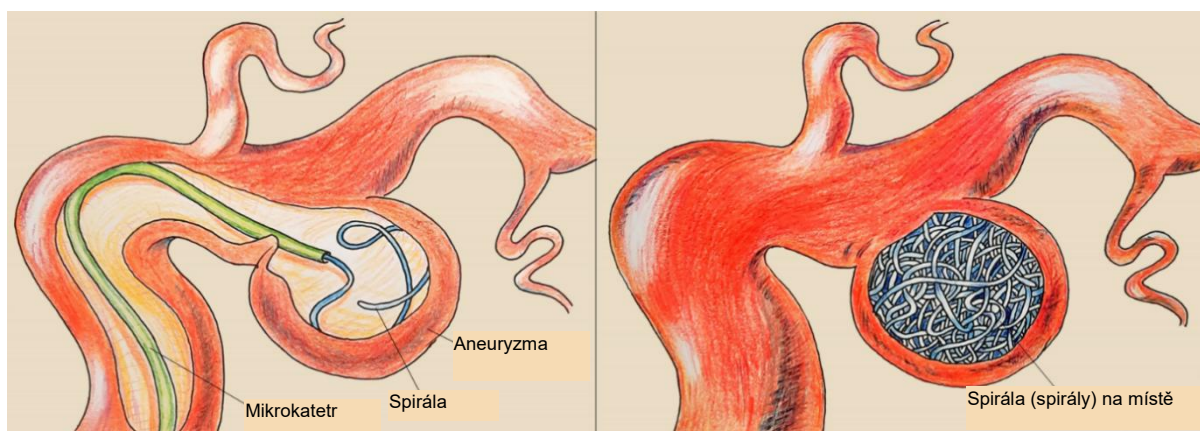
Chirurgická léčba pomocí bypassu:

Léčba aneuryzmatu může být také provedena pomocí bypassu, kdy se odstraní léze a znovu se zprůchodní přírodní a odvodné tepny, a to s použitím graftu nebo bez něj.

Coiling:

Endovaskulární (= v cévě) léčba aneuryzmat pomocí oddělitelných spirál se používá od počátku 90. let 20. století. Spirály jsou oddělitelné platinové dráty, které se zavedou do aneuryzmatu, aby podpořily srážení krve a aneuryzma uzavřely. Proto se pomocí angiografických technik (= zobrazovací vyšetření, radiologický postup, při kterém se cévy naplní kontrastní látkou a následně se zviditelní pomocí rentgenového záření, magnetické rezonance nebo počítačové tomografie) zavádí do aneuryzmatu tenká ohebná trubička (= mikrokatetr) (viz Obrázek 15). Poté, co se katetr dostane do aneuryzmatu, zavede se spirála, která vyplní aneuryzmatický vak, jak znázorňuje Obrázek 15. Tato spirála se ponechá na místě natrvalo.

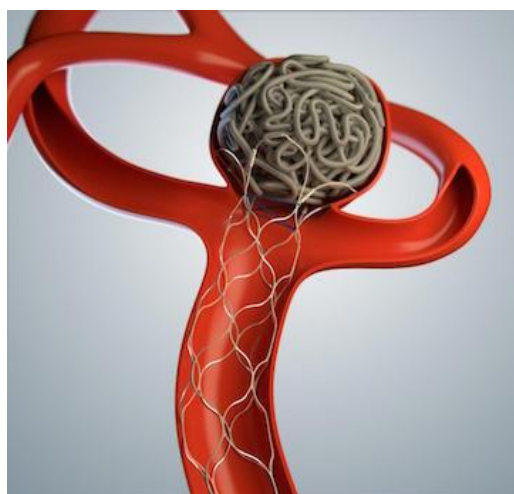
U složitých tvarů aneuryzmat se používají další výrobky, jako jsou balónky a stenty, které zabraňují prolapsu spirály do cévy. Coiling s pomocí balónku spočívá v umístění odstranitelného balónku vedle aneuryzmatu, což zabraňuje prolapsu spirály do přírodní cévy. Při coilingu s pomocí stentu je naopak stent trvale umístěn v cévě vedle aneuryzmatu a poskytuje tak oporu pro tvorbu tkáně k pokrytí krčku aneuryzmatu.



Obrázek 15: Postup coilingu při léčbě aneuryzmatické malformace. Kresba Marka Hoberta (phenox) inspirovaná Brismanem *et al.* (2006)[53].

Bifurkační implantát pCONUS pro léčbu aneuryzmatu (phenox GmbH):

Výrobky z řady pCONUS (viz například pCONUS 1 – Obrázek 16) se používají k léčbě bifurkačních aneuryzmat (= oblast, kde se céva dělí na dvě větve) v kombinaci se spirálami (= tenká vlákna většinou z platiny).



Obrázek 16: Schematické znázornění prostředku pCONUS 1 (phenox GmbH)

Disekce lze léčit různými přístupy v závislosti na závažnosti a umístění disekce. Možnosti léčby zahrnují medikamentózní léčbu, chirurgickou léčbu zahrnující chirurgický bypass a clipping, a dále endovaskulární léčbu pomocí minimálně invazivních technik, jako je coiling (s pomocí stentu) nebo zavedení stentu a flow diverter stentů [46].

V případě recidivujících disekcí navzdory medikamentózní léčbě se endovaskulární léčba považuje za vhodnou doplňkovou léčbu vedle antikoagulační medikace. Směrnice pro sekundární prevenci cévních mozkových příhod doporučují endovaskulární léčbu v případech s jistými opakovanými mozkovými ischemickými příhodami [47]. Existují příklady úspěšných rekonstrukcí disekcí krkavice pomocí stentu s přijatelnými okamžitými i dlouhodobými výsledky, ale je třeba dalšího hodnocení [48].

Léčba perforací zahrnuje přímé utěsnění místa perforace pomocí spirál, tekutých lepidel, kombinace obou metod nebo nafouknutím balónku. V tomto případě se balónek dočasně umístí přes místo perforace na několik minut, poté se vypustí a odstraní, jakmile již není pozorována žádná další extravazace [49].

Směrnice [50] doporučuje různé metody léčby arteriovenózních malformací (AVM), včetně neurointervenční, neurochirurgické a radioterapeutické léčby. Endovaskulární léčba zahrnuje injekční aplikaci speciálních materiálů, jako je lepidlo nebo drobné částice, nebo spirál do cév vyživujících AVM. Patří sem transarteriální (= označuje lékařský zákrok nebo prostředek, který se provádí nebo zavádí přes tepnu) embolizace pomocí přípravku Onyx® (= tekutého neadhezivního viskózního embolizačního činidla) a transvenózní (= označuje lékařský zákrok nebo prostředek, který se provádí nebo zavádí přes žílu) embolizace pomocí spirál, které jsou osvědčené a mají nízkou míru komplikací. Embolizace pomocí částic nebo tkáňových lepidel je však méně kontrolovatelná a jen zřídka vede k trvalému uzavření píštěle, proto by se neměla rutinně používat. K transvenózní embolizaci se běžně používají spirály a v některých případech může být provedena tekutá embolizace skrze venózní sondáž píštěle, případně v kombinaci s ošetřením pomocí spirál. Neurochirurgická léčba spočívá v určení přesné lokalizace místa píštěle a jeho odstranění koagulací, transekcí nebo clippingem. Další možností je stereotaktická radioterapie (= specializovaná forma radioterapie, která má za cíl poškodit a případně uzavřít abnormální cévy, čímž se sníží riziko krvácení nebo jiných komplikací spojených s AVM), i když se používá zřídka a je vhodná pro specifické případy se zřetelně ohraničenými píštělemi nebo pro vysoce rizikové pacienty.

V některých případech lze použít kombinaci léčebných postupů.

V případě dotazů týkajících se alternativních možností léčby se obraťte na (svého) lékaře.

7 Doporučená odborná příprava pro uživatele

Neurovaskulární flow divertery smí používat pouze specializovaní, řádně vyškolení lékaři na (neuro)radiologické klinice, kteří mají zkušenosti s používáním zařízení pro modulaci průtoku. Pro používání výrobku se doporučuje účast na školení o výrobku od společnosti phenox GmbH.

Publikace

Publikace o p64, p48 MW (HPC) a p64 MW (HPC)

Níže jsou uvedeny všechny známé publikace týkající se prostředků p64, p48 MW (HPC) a p64 MW (HPC).

Tabulka 10: Znamé publikace o zařízeních pro modulaci průtoku p64

Citace – publikace o p64 – stav k září 2024
Publikace pouze o p64 Aguilar Perez, M., et al., <i>Endovascular Treatment of Anterior Circulation Aneurysms With the p64 Flow Modulation Device: Mid- and Long-Term Results in 617 Aneurysms From a Single Center</i>. Oper Neurosurg (Hagerstown), 2021. 20(4): p. 355-363. Sirakov, S., et al., <i>The p64 Flow Diverter-Mid-term and Long-term Results from a Single Center</i>. Clin Neuroradiol, 2020. 30(3): p. 471-480. Hellstern, V., et al., <i>Microsurgical clipping and endovascular flow diversion of ruptured anterior circulation blood blister-like aneurysms</i>. Interv Neuroradiol, 2018. 24(6): p. 615-623. Aguilar Perez, M., et al., <i>In-stent Stenosis after p64 Flow Diverter Treatment</i>. Clin Neuroradiol, 2018. 28(4): p. 563-568. Morais, R., et al., <i>Endovascular treatment of intracranial aneurysms with the p64 flow diverter stent: mid-term results in 35 patients with 41 intracranial aneurysms</i>. Neuroradiology, 2017. 59(3): p. 263-269. Briganti, F., et al., <i>Mid-term and long-term follow-up of intracranial aneurysms treated by the p64 Flow Modulation Device: a multicenter experience</i>. J Neurointerv Surg, 2017. 9(1): p. 70-76. Briganti, F., et al., <i>p64 Flow Modulation Device in the treatment of intracranial aneurysms: initial experience and technical aspects</i>. J Neurointerv Surg, 2016. 8(2): p. 173-80. Fischer, S., et al., <i>Initial Experience with p64: A Novel Mechanically Detachable Flow Diverter for the Treatment of Intracranial Saccular Sidewall Aneurysms</i>. AJNR Am J Neuroradiol, 2015. 36(11): p. 2082-9. Hellstern, V., et al., <i>Endovascular Treatment of Posterior Circulation Saccular Aneurysms With the p64 Flow Modulation Device: Mid-and Long-Term Results in 54 Aneurysms From a Single Center</i>. Front Neurol, 2021. 12: p. 711863. De Beule, T., et al., <i>p64 flow diverter: Results in 108 patients from a single center</i>. Interv Neuroradiol, 2021. 27(1): p. 51-59. Bonafe, A., et al., <i>Diversion-p64: results from an international, prospective, multicenter, single-arm post-market study to assess the safety and effectiveness of the p64 flow modulation device</i>. J Neurointerv Surg, 2022. 14(9): p. 898-903. Publikace o p64 a dalších flow diverterech společnosti phenox Vivanco-Suarez, J., et al., <i>Safety and efficacy of the p48 MW and p64 flow modulation devices: a systematic review and meta-analysis</i>. Neurosurg Focus, 2023. 54(5): p. E7. Bilgin, C., et al., <i>Phenox HPC and Phenox flow modulation devices for the endovascular treatment of intracranial aneurysms: a systematic review and meta-analysis</i>. J Neurointerv Surg, 2024. 16(7): p. 706-714. Hellstern, V., et al., <i>Flow diversion for unruptured MCA bifurcation aneurysms: comparison of p64 classic, p64 MW HPC, and p48 MW HPC flow diverter stents</i>. Frontiers in Neurology, 2024. 15. Publikace o p64 a podobných flow diverterech Cagnazzo, F., et al., <i>Treatment of Unruptured Distal Anterior Circulation Aneurysms with Flow-Diverter Stents: A Meta-Analysis</i>. AJNR Am J Neuroradiol, 2019. 40(4): p. 687-693. Zhou, G., et al., <i>Complications associated with the use of flow-diverting devices for cerebral aneurysms: a systematic review and meta-analysis</i>. Neurosurg Focus, 2017. 42(6): p. E17. Gory, B., et al., <i>Flow Diverters for Intracranial Aneurysms: The DIVERSION National Prospective Cohort Study</i>. Stroke, 2019. 50(12): p. 3471-3480. Bhogal, P., et al., <i>Treatment of Unruptured, Tandem Aneurysms of the ICA with a Single Flow Diverter</i>. Clin Neuroradiol, 2019. 29(4): p. 725-731. Wendl, C.M., et al., <i>Direct carotid cavernous sinus fistulae: vessel reconstruction using flow-diverting implants</i>. Clin Neuroradiol, 2017. 27(4): p. 493-501. Briganti, F., et al., <i>Postprocedural, midterm, and long-term results of cerebral aneurysms treated with flow-diverter devices: 7-year experience at a single center</i>. Neurosurg Focus, 2017. 42(6): p. E3.

Citace – publikace o p64 – stav k září 2024

- Maybaum, J., et al., *Flow Diversion for Reconstruction of Intradural Vertebral Artery Dissecting Aneurysms Causing Subarachnoid Hemorrhage-A Retrospective Study From Four Neurovascular Centers*. Front Neurol, 2021. 12: p. 700164.
- Narata, A.P., et al., *Reversible Brain Edema Associated with Flow Diverter Stent Procedures: A Retrospective Single-Center Study to Evaluate Frequency, Clinical Evolution, and Possible Mechanism*. World Neurosurg, 2019. 122: p. e569-e576.
- Bhogal, P., et al., *Treatment of Unruptured, Saccular, Anterior Choroidal Artery Aneurysms with Flow Diversion : A Single Centre Experience*. Clin Neuroradiol, 2019. 29(3): p. 459-465.
- Yaltirik Bilgin, E., et al., *Endovascular Treatment of Intracranial Anterior Circulation Aneurysms with Flow Diverters: A Single Centre Experience with mid and long-term results*. Turk Neurosurg, 2017.
- Peschillo, S., et al., *Endovascular Treatment of Large and Giant Carotid Aneurysms with Flow-Diverter Stents Alone or in Combination with Coils: A Multicenter Experience and Long-Term Follow-up*. Oper Neurosurg (Hagerstown), 2017. 13(4): p. 492-502.
- Bhogal, P., et al., *The Use of Flow Diverting Stents to Treat Para-Ophthalmic Aneurysms*. Front Neurol, 2017. 8: p. 381.
- Bhogal, P., et al., *The Fate of Side Branches Covered by Flow Diverters-Results from 140 Patients*. World Neurosurg, 2017. 103: p. 789-798.
- Bhogal, P., et al., *Flow Diversion for the Treatment of MCA Bifurcation Aneurysms-A Single Centre Experience*. Front Neurol, 2017. 8: p. 20.
- Bhogal, P., et al., *Treatment of posterior circulation non-saccular aneurysms with flow diverters: a single-center experience and review of 56 patients*. J Neurointerv Surg, 2017. 9(5): p. 471-481.
- Guzzardi, G., et al., *Long-term follow-up in the endovascular treatment of intracranial aneurysms with flow-diverter stents: update of a single-centre experience*. Radiol Med, 2018. 123(6): p. 449-455.
- Bhogal, P., et al., *Management of Unruptured Saccular Aneurysms of the M1 Segment with Flow Diversion : A Single Centre Experience*. Clin Neuroradiol, 2018. 28(2): p. 209-216.
- Giorgianni, A., et al., *Flow Diversion for Acutely Ruptured Intracranial Aneurysms Treatment: A Retrospective Study and Literature Review*. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2022. 31(3): p. 106284.
- Simgen, A., et al., *Endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms with flow diverters: A retrospective long-term single center analysis*. Neuroradiol J, 2023. 36(1): p. 76-85.
- Khanafar, A., et al., *Endovascular treatment of distal anterior cerebral artery aneurysms using flow modulation devices: mid- and long-term results from a two-center study*. Front Neurol, 2024. 15: p. 1368612.
- Abdel-Tawab, M., et al., *Efficacy and safety of flow diverters in posterior circulation aneurysms and comparison with their efficacy in anterior circulation aneurysms: A systematic review and meta-analysis*. Interv Neuroradiol, 2021. 27(5): p. 609-621.
- Alwakeal, A., et al., *Flow Diversion of Posterior Circulation Aneurysms: Systematic Review of Disaggregated Individual Patient Data*. AJNR Am J Neuroradiol, 2021. 42(10): p. 1827-1833.

Tabulka 11: Známé publikace o zařízení pro modulaci průtoku p48 MW (HPC)

Citace – publikace o p48 MW (HPC) – stav k září 2024

Publikace pouze o p48 MW

- AlMatter, M., et al., *The p48 MW flow modulation device for treatment of unruptured, saccular intracranial aneurysms: a single center experience from 77 consecutive aneurysms*. CVIR Endovasc, 2020. 3(1): p. 39.
- Bhogal, P., et al., *The p48MW Flow Diverter-Initial Human Experience*. Clin Neuroradiol, 2021. 31(1): p. 135-145.

Publikace o p48 MW a dalších flow diverterech společnosti phenox

- Vivanco-Suarez, J., et al., *Safety and efficacy of the p48 MW and p64 flow modulation devices: a systematic review and meta-analysis*. Neurosurg Focus, 2023. 54(5): p. E7.
- Bilgin, C., et al., *Phenox HPC and Phenox flow modulation devices for the endovascular treatment of intracranial aneurysms: a systematic review and meta-analysis*. J Neurointerv Surg, 2024. 16(7): p. 706-714.
- den Bergh, F.V., et al., *The p48 flow diverter: First clinical results in 25 aneurysms in three centers*. Interv Neuroradiol, 2021. 27(3): p. 339-345.
- Schob, S., et al., *Single-Center Experience With the Bare p48MW Low-Profile Flow Diverter and Its Hydrophilically Covered Version for Treatment of Bifurcation Aneurysms in Distal Segments of the Anterior and Posterior Circulation*. Front Neurol, 2020. 11: p. 1050.

Citace – publikace o p48 MW (HPC) – stav k září 2024

Publikace o p48 MW a podobných flow diverterech

- Dabhi, N., et al., *Flow Diverter Devices for Treatment of Intracranial Aneurysms in Small Parent Vessels-A Systematic Review of Literature*. World Neurosurg, 2022. 162: p. 183-194.e7.
- Giorgianni, A., et al., *Flow Diversion for Acutely Ruptured Intracranial Aneurysms Treatment: A Retrospective Study and Literature Review*. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2022. 31(3): p. 106284.
- Khanafer, A., et al., *Endovascular treatment of distal anterior cerebral artery aneurysms using flow modulation devices: mid- and long-term results from a two-center study*. Front Neurol, 2024. 15: p. 1368612.

Publikace pouze o p48 MW HPC

- de Castro-Afonso, L.H., et al., *Treatment of distal unruptured intracranial aneurysms using a surface-modified flow diverter under prasugrel monotherapy: a pilot safety trial*. J Neurointerv Surg, 2021. 13(7): p. 647-651.
- de Castro-Afonso, L.H., et al., *Aspirin monotherapy in the treatment of distal intracranial aneurysms with a surface modified flow diverter: a pilot study*. J Neurointerv Surg, 2021. 13(4): p. 336-341.
- Bhogal, P., et al., *The p48_HPC antithrombogenic flow diverter: initial human experience using single antiplatelet therapy*. J Int Med Res, 2020. 48(1): p. 300060519879580.
- Aguilar-Perez, M., et al., *The p48 Flow Modulation Device with Hydrophilic Polymer Coating (HPC) for the Treatment of Acutely Ruptured Aneurysms: Early Clinical Experience Using Single Antiplatelet Therapy*. Cardiovasc Intervent Radiol, 2020. 43(5): p. 740-748.
- Pierot, L., et al., *Surface-modified flow diverter p48-MW-HPC: Preliminary clinical experience in 28 patients treated in two centers*. J Neuroradiol, 2021. 48(3): p. 195-199.
- de Castro-Afonso, L.H., et al., *Two year follow-up of distal unruptured intracranial aneurysms treated with a surface modified flow diverter under prasugrel monotherapy*. J Neurointerv Surg, 2023.

Publikace o p48 MW HPC a dalších flow diverterech společnosti phenox

- Vivanco-Suarez, J., et al., *Safety and efficacy of the p48 MW and p64 flow modulation devices: a systematic review and meta-analysis*. Neurosurg Focus, 2023. 54(5): p. E7.
- Bilgin, C., et al., *Phenox HPC and Phenox flow modulation devices for the endovascular treatment of intracranial aneurysms: a systematic review and meta-analysis*. J Neurointerv Surg, 2024. 16(7): p. 706-714.
- Lobsien, D., et al., *Aneurysm Treatment in Acute SAH with Hydrophilic-Coated Flow Diverters under Single-Antiplatelet Therapy: A 3-Center Experience*. AJNR Am J Neuroradiol, 2021. 42(3): p. 508-515.
- Guzzardi, G., et al., *Flow diverter stents with hydrophilic polymer coating for the treatment of acutely ruptured aneurysms using single antiplatelet therapy: Preliminary experience*. Interv Neuroradiol, 2020. 26(5): p. 525-531.
- Bhogal, P., et al., *Early clinical experience with the p48MW HPC and p64MW HPC flow diverters in the anterior circulation aneurysm using single anti-platelet treatment*. Interv Neuroradiol, 2022. 28(3): p. 266-276.
- Khanafer, A., et al., *Flow diversion with hydrophilic polymer coating with prasugrel as single antiplatelet therapy in the treatment of acutely ruptured intracranial aneurysms: a multicenter case series, complication and occlusion rates*. J Neurointerv Surg, 2024.
- den Bergh, F.V., et al., *The p48 flow diverter: First clinical results in 25 aneurysms in three centers*. Interv Neuroradiol, 2021. 27(3): p. 339-345.
- Schob, S., et al., *Single-Center Experience With the Bare p48MW Low-Profile Flow Diverter and Its Hydrophilically Covered Version for Treatment of Bifurcation Aneurysms in Distal Segments of the Anterior and Posterior Circulation*. Front Neurol, 2020. 11: p. 1050.
- Hellstern, V., et al., *Flow diversion for unruptured MCA bifurcation aneurysms: comparison of p64 classic, p64 MW HPC, and p48 MW HPC flow diverter stents*. Frontiers in Neurology, 2024. 15.

Publikace o p48 MW HPC a podobných flow diverterech

- Ma, L., et al., *Flow Diverters with Surface Modification in Patients with Intracranial Aneurysms: A Systematic Review and Meta-Analysis*. World Neurosurg, 2024. 185: p. 320-326.e17.
- Schüngel, M.S., et al., *Distal Flow Diversion with Anti-Thrombotically Coated and Bare Metal Low-Profile Flow Diverters-A Comparison*. J Clin Med, 2023. 12(7).
- Gawlitza, M., et al., *A Systematic Literature Review and Meta-Analysis of the Treatment of Ruptured Intracranial Aneurysms with Hydrophilic Polymer and Phosphorylcholine-Coated Flow Diverters Under Single Antiplatelet Therapy*. World Neurosurg, 2023. 170: p. e791-e800.

Citace – publikace o p48 MW (HPC) – stav k září 2024

- Monteiro, A., et al., *Treatment of ruptured intracranial aneurysms using the novel generation of flow-diverters with surface modification: A systematic review and meta-analysis*. Interv Neuroradiol, 2024. 30(3): p. 350-360.
- Maybaum, J., et al., *Flow Diversion for Reconstruction of Intradural Vertebral Artery Dissecting Aneurysms Causing Subarachnoid Hemorrhage-A Retrospective Study From Four Neurovascular Centers*. Front Neurol, 2021. 12: p. 700164.
- Schungel, M.S., et al., *Endovascular Treatment of Intracranial Aneurysms in Small Peripheral Vessel Segments- Efficacy and Intermediate Follow-Up Results of Flow Diversion With the Silk Vista Baby Low-Profile Flow Diverter*. Front Neurol, 2021. 12: p. 671915.
- Senol, Y.C., et al., *The safety profile of single antiplatelet therapy with flow diverters: Systematic review and meta-analysis*. Interv Neuroradiol, 2023: p. 15910199231168669.
- Goertz, L., et al., *Safety and efficacy of coated flow diverters in the treatment of ruptured intracranial aneurysms: a retrospective multicenter study*. J Neurointerv Surg, 2024.
- Khanafer, A., et al., *Endovascular treatment of distal anterior cerebral artery aneurysms using flow modulation devices: mid- and long-term results from a two-center study*. Front Neurol, 2024. 15: p. 1368612.

Tabulka 12: Známé publikace o zařízení pro modulaci průtoku p64 MW (HPC)

Citace – publikace o p64 MW (HPC) – stav k září 2024

Publikace pouze o p64 MW HPC

- inters, H., et al., *First Experience of Three Neurovascular Centers With the p64MW-HPC, a Low-Profile Flow Diverter Designed for Proximal Cerebral Vessels With Antithrombotic Coating*. Front Neurol, 2021. 12: p. 724705.
- Petrov, A., et al., *Initial experience with the novel p64MW HPC flow diverter from a cohort study in unruptured anterior circulation aneurysms under dual antiplatelet medication*. Interv Neuroradiol, 2021. 27(1): p. 42-50.
- Hellstern, V., et al., *Use of a p64 MW Flow Diverter with Hydrophilic Polymer Coating (HPC) and Prasugrel Single Antiplatelet Therapy for the Treatment of Unruptured Anterior Circulation Aneurysms: Safety Data and Short-term Occlusion Rates*. Cardiovasc Intervent Radiol, 2022. 45(9): p. 1364-1374.
- Ernst, M., et al., *Multicenter study of the safety and effectiveness of intracranial aneurysm treatment with the p64MW-HPC flow modulation device*. Interv Neuroradiol, 2023: p. 15910199231220964.

Publikace o p64 MW HPC a dalších flow diverterech společnosti phenox

- Vivanco-Suarez, J., et al., *Safety and efficacy of the p48 MW and p64 flow modulation devices: a systematic review and meta-analysis*. Neurosurg Focus, 2023. 54(5): p. E7.
- Bilgin, C., et al., *Phenox HPC and Phenox flow modulation devices for the endovascular treatment of intracranial aneurysms: a systematic review and meta-analysis*. J Neurointerv Surg, 2024. 16(7): p. 706-714.
- Lobsien, D., et al., *Aneurysm Treatment in Acute SAH with Hydrophilic-Coated Flow Diverters under Single-Antiplatelet Therapy: A 3-Center Experience*. AJNR Am J Neuroradiol, 2021. 42(3): p. 508-515.
- Guzzardi, G., et al., *Flow diverter stents with hydrophilic polymer coating for the treatment of acutely ruptured aneurysms using single antiplatelet therapy: Preliminary experience*. Interv Neuroradiol, 2020. 26(5): p. 525-531.
- Bhogal, P., et al., *Early clinical experience with the p48MW HPC and p64MW HPC flow diverters in the anterior circulation aneurysm using single anti-platelet treatment*. Interv Neuroradiol, 2022. 28(3): p. 266-276.
- Khanafer, A., et al., *Flow diversion with hydrophilic polymer coating with prasugrel as single antiplatelet therapy in the treatment of acutely ruptured intracranial aneurysms: a multicenter case series, complication and occlusion rates*. J Neurointerv Surg, 2024.
- Hellstern, V., et al., *Flow diversion for unruptured MCA bifurcation aneurysms: comparison of p64 classic, p64 MW HPC, and p48 MW HPC flow diverter stents*. Frontiers in Neurology, 2024. 15.

Publikace o p64 MW HPC a podobných flow diverterech

- Ma, L., et al., *Flow Diverters with Surface Modification in Patients with Intracranial Aneurysms: A Systematic Review and Meta-Analysis*. World Neurosurg, 2024. 185: p. 320-326.e17.
- Gawlitza, M., et al., *A Systematic Literature Review and Meta-Analysis of the Treatment of Ruptured Intracranial Aneurysms with Hydrophilic Polymer and Phosphorylcholine-Coated Flow Diverters Under Single Antiplatelet Therapy*. World Neurosurg, 2023. 170: p. e791-e800.

Citace – publikace o p64 MW (HPC) – stav k září 2024

- Monteiro, A., et al., *Treatment of ruptured intracranial aneurysms using the novel generation of flow-diverters with surface modification: A systematic review and meta-analysis*. Interv Neuroradiol, 2024. 30(3): p. 350-360.
- Senol, Y.C., et al., *The safety profile of single antiplatelet therapy with flow diverters: Systematic review and meta-analysis*. Interv Neuroradiol, 2023: p. 15910199231168669.
- Goertz, L., et al., *Safety and efficacy of coated flow diverters in the treatment of ruptured intracranial aneurysms: a retrospective multicenter study*. J Neurointerv Surg, 2024.
- Khanafer, A., et al., *Endovascular treatment of distal anterior cerebral artery aneurysms using flow modulation devices: mid- and long-term results from a two-center study*. Front Neurol, 2024. 15: p. 1368612.

Bibliografie

1. Bhogal, P., et al., *Thrombogenicity of the p48 and anti-thrombogenic p48 hydrophilic polymer coating low-profile flow diverters in an in vitro human thrombin generation model*. Interv Neuroradiol, 2020. **26**(4): p. 488-493.
2. Lenz-Habijan, T., et al., *Hydrophilic Stent Coating Inhibits Platelet Adhesion on Stent Surfaces: Initial Results In Vitro*. Cardiovasc Intervent Radiol, 2018. **41**(11): p. 1779-1785.
3. Lenz-Habijan, T., et al., *Comparison of the Thrombogenicity of a Bare and Antithrombogenic Coated Flow Diverter in an In Vitro Flow Model*. Cardiovasc Intervent Radiol, 2020. **43**(1): p. 140-146.
4. Bannewitz, C., et al., *Evaluation of Antithrombogenic pHPC on CoCr Substrates for Biomedical Applications*. Coatings, 2021. **11**(1).
5. Fischer, S., et al., *Initial Experience with p64: A Novel Mechanically Detachable Flow Diverter for the Treatment of Intracranial Saccular Sidewall Aneurysms*. AJNR Am J Neuroradiol, 2015. **36**(11): p. 2082-9.
6. Aguilar Perez, M., et al., *Endovascular Treatment of Anterior Circulation Aneurysms With the p64 Flow Modulation Device: Mid- and Long-Term Results in 617 Aneurysms From a Single Center*. Oper Neurosurg (Hagerstown), 2021. **20**(4): p. 355-363.
7. Vivanco-Suarez, J., et al., *Safety and efficacy of the p48 MW and p64 flow modulation devices: a systematic review and meta-analysis*. Neurosurg Focus, 2023. **54**(5): p. E7.
8. Hellstern, V., et al., *Flow diversion for unruptured MCA bifurcation aneurysms: comparison of p64 classic, p64 MW HPC, and p48 MW HPC flow diverter stents*. Frontiers in Neurology, 2024. **15**.
9. AlMatter, M., et al., *The p48 MW flow modulation device for treatment of unruptured, saccular intracranial aneurysms: a single center experience from 77 consecutive aneurysms*. CVIR Endovasc, 2020. **3**(1): p. 39.
10. Ernst, M., et al., *Multicenter study of the safety and effectiveness of intracranial aneurysm treatment with the p64MW-HPC flow modulation device*. Interv Neuroradiol, 2023: p. 15910199231220964.
11. den Bergh, F.V., et al., *The p48 flow diverter: First clinical results in 25 aneurysms in three centers*. Interv Neuroradiol, 2021. **27**(3): p. 339-345.
12. De Beule, T., et al., *p64 flow diverter: Results in 108 patients from a single center*. Interv Neuroradiol, 2021. **27**(1): p. 51-59.
13. Schüngel, M.S., et al., *Distal Flow Diversion with Anti-Thrombotically Coated and Bare Metal Low-Profile Flow Diverters-A Comparison*. J Clin Med, 2023. **12**(7).
14. Khanafer, A., et al., *Flow diversion with hydrophilic polymer coating with prasugrel as single antiplatelet therapy in the treatment of acutely ruptured intracranial aneurysms: a multicenter case series, complication and occlusion rates*. J Neurointerv Surg, 2024.
15. Bonafe, A., et al., *Diversion-p64: results from an international, prospective, multicenter, single-arm post-market study to assess the safety and effectiveness of the p64 flow modulation device*. J Neurointerv Surg, 2022. **14**(9): p. 898-903.
16. Hellstern, V., et al., *Endovascular Treatment of Posterior Circulation Saccular Aneurysms With the p64 Flow Modulation Device: Mid-and Long-Term Results in 54 Aneurysms From a Single Center*. Front Neurol, 2021. **12**: p. 711863.
17. Sirakov, S., et al., *The p64 Flow Diverter-Mid-term and Long-term Results from a Single Center*. Clin Neuroradiol, 2020. **30**(3): p. 471-480.
18. Ma, L., et al., *Flow Diverters with Surface Modification in Patients with Intracranial Aneurysms: A Systematic Review and Meta-Analysis*. World Neurosurg, 2024. **185**: p. 320-326.e17.
19. Hellstern, V., et al., *Use of a p64 MW Flow Diverter with Hydrophilic Polymer Coating (HPC) and Prasugrel Single Antiplatelet Therapy for the Treatment of Unruptured Anterior Circulation Aneurysms: Safety Data and Short-term Occlusion Rates*. Cardiovasc Intervent Radiol, 2022. **45**(9): p. 1364-1374.
20. Winters, H., et al., *First Experience of Three Neurovascular Centers With the p64MW-HPC, a Low-Profile Flow Diverter Designed for Proximal Cerebral Vessels With Antithrombotic Coating*. Front Neurol, 2021. **12**: p. 724705.
21. Bhogal, P., et al., *The p48MW Flow Diverter-Initial Human Experience*. Clin Neuroradiol, 2021. **31**(1): p. 135-145.
22. Petrov, A., et al., *Initial experience with the novel p64MW HPC flow diverter from a cohort study in unruptured anterior circulation aneurysms under dual antiplatelet medication*. Interv Neuroradiol, 2021. **27**(1): p. 42-50.
23. Guzzardi, G., et al., *Flow diverter stents with hydrophilic polymer coating for the treatment of acutely ruptured aneurysms using single antiplatelet therapy: Preliminary experience*. Interv Neuroradiol, 2020. **26**(5): p. 525-531.

24. Bonafe, A., et al., *Diversion-p64: results from an international, prospective, multicenter, single-arm post-market study to assess the safety and effectiveness of the p64 flow modulation device*. J Neurointerv Surg, 2021.
25. Bilgin, C., et al., *Phenox HPC and Phenox flow modulation devices for the endovascular treatment of intracranial aneurysms: a systematic review and meta-analysis*. J Neurointerv Surg, 2023.
26. de Castro-Afonso, L.H., et al., *Two year follow-up of distal unruptured intracranial aneurysms treated with a surface modified flow diverter under prasugrel monotherapy*. J Neurointerv Surg, 2023.
27. King, R.M., et al., *Acute Thrombus Burden on Coated Flow Diverters Assessed by High Frequency Optical Coherence Tomography*. Cardiovasc Intervent Radiol, 2020. **43**(8): p. 1218-1223.
28. Shehata, M.A., et al., *Long-term outcomes of flow diversion for unruptured intracranial aneurysms: a systematic review and meta-analysis*. J Neurointerv Surg, 2023. **15**(9): p. 898-902.
29. Yarahmadi, P., et al., *Intra-procedural complications, success rate, and need for retreatment of endovascular treatments in anterior communicating artery aneurysms: a systematic review and meta-analysis*. Neurosurg Rev, 2022. **45**(5): p. 3157-3170.
30. de Castro-Afonso, L.H., et al., *Treatment of distal unruptured intracranial aneurysms using a surface-modified flow diverter under prasugrel monotherapy: a pilot safety trial*. J Neurointerv Surg, 2021. **13**(7): p. 647-651.
31. Bhogal, P., et al., *Early clinical experience with the p48MW HPC and p64MW HPC flow diverters in the anterior circulation aneurysm using single anti-platelet treatment*. Interv Neuroradiol, 2022. **28**(3): p. 266-276.
32. Luecking, H., et al., *Two- to five-year follow-up of 78 patients after treatment with the Flow Redirection Endoluminal Device*. Interv Neuroradiol, 2020. **26**(1): p. 38-44.
33. Kuhn, A.L., et al., *Impact of age on cerebral aneurysm occlusion after flow diversion*. J Clin Neurosci, 2019. **65**: p. 23-27.
34. Bhogal, P., et al., *Treatment of Unruptured, Saccular, Anterior Choroidal Artery Aneurysms with Flow Diversion : A Single Centre Experience*. Clin Neuroradiol, 2019. **29**(3): p. 459-465.
35. Schungel, M.S., et al., *Endovascular Treatment of Intracranial Aneurysms in Small Peripheral Vessel Segments-Efficacy and Intermediate Follow-Up Results of Flow Diversion With the Silk Vista Baby Low-Profile Flow Diverter*. Front Neurol, 2021. **12**: p. 671915.
36. Maus, V., et al., *The Use of Flow Diverter in Ruptured, Dissecting Intracranial Aneurysms of the Posterior Circulation*. World Neurosurg, 2018. **111**: p. e424-e433.
37. de Castro-Afonso, L.H., et al., *Aspirin monotherapy in the treatment of distal intracranial aneurysms with a surface modified flow diverter: a pilot study*. J Neurointerv Surg, 2021. **13**(4): p. 336-341.
38. Etminan, N., et al., *European Stroke Organisation (ESO) guidelines on management of unruptured intracranial aneurysms*. Eur Stroke J, 2022. **7**(3): p. V.
39. *Subarachnoid haemorrhage caused by a ruptured aneurysm: diagnosis and management [P] Evidence review for non-culprit aneurysms NICE guideline NG228 Subarachnoid haemorrhage Contents*. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2022. NICE, 2022.
40. Zhao, J., et al., *Current Treatment Strategies for Intracranial Aneurysms: An Overview*. Angiology, 2018. **69**(1): p. 17-30.
41. Thompson, B.G., et al., *Guidelines for the Management of Patients With Unruptured Intracranial Aneurysms: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association*. Stroke, 2015. **46**(8): p. 2368-400.
42. Henkes, H. and W. Weber, *The Past, Present and Future of Endovascular Aneurysm Treatment*. Clin Neuroradiol, 2015. **25 Suppl 2**: p. 317-24.
43. Lee, K.S., et al., *The evolution of intracranial aneurysm treatment techniques and future directions*. Neurosurg Rev, 2022. **45**(1): p. 1-25.
44. Papadopoulos, F., C.N. Antonopoulos, and G. Geroulakos, *Stent-Assisted Coiling of Unruptured Intracranial Aneurysms with Wide Neck*. Asian J Neurosurg, 2020. **15**(4): p. 821-827.
45. Phan, K., et al., *Meta-analysis of stent-assisted coiling versus coiling-only for the treatment of intracranial aneurysms*. J Clin Neurosci, 2016. **31**: p. 15-22.
46. Arimura, K. and K. Iihara, *Surgical Management of Intracranial Artery Dissection*. Neurol Med Chir (Tokyo), 2016. **56**(9): p. 517-23.
47. Kleindorfer, D.O., et al., *2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association*. Stroke, 2021. **52**(7): p. e364-e467.

48. Asif, K.S., et al., *Endovascular reconstruction for progressively worsening carotid artery dissection*. Journal of NeuroInterventional Surgery, 2015. **7**(1): p. 32-39.
49. Halbach, V.V., *Management of Vascular Perforations That Occur During Neurointerventional Procedures*. AJNR, 1991.
50. Poppert, *Zerebrale-Gefäßmalformationen*.
51. Steinmetz, H., *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Kapitel Vaskuläre Erkrankungen-Subarachnoidalblutung (SAB), Stand 2012*. Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012.
52. Csippa, B., et al., *Hydrodynamic Resistance of Intracranial Flow-Diverter Stents: Measurement Description and Data Evaluation*. Cardiovasc Eng Technol, 2020. **11**(1): p. 1-13.
53. Brisman, J.L., J.K. Song, and D.W. Newell, *Cerebral Aneurysms*. The new england journal of medicine, 2006: p. 355:928-39.
54. Dholakia, R., et al., *Hemodynamics of Flow Diverters*. J Biomech Eng, 2017. **139**(2).
55. García-Núñez, J., et al., *A Study on the Efficacy and Safety of Pipeline Shield Stents and Nonmodified Surface Flow-Diverting Stents in Patients with Intracranial Aneurysms*. World Neurosurg, 2024. **183**: p. e781-e786.
56. Lieber, B.B., et al., *Particle image velocimetry assessment of stent design influence on intra-aneurysmal flow*. Ann Biomed Eng, 2002. **30**(6): p. 768-77.
57. Lieber, B.B., A.P. Stancampiano, and A.K. Wakhloo, *Alteration of hemodynamics in aneurysm models by stenting: influence of stent porosity*. Ann Biomed Eng, 1997. **25**(3): p. 460-9.
58. Kallmes, D.F., et al., *A new endoluminal, flow-disrupting device for treatment of saccular aneurysms*. Stroke, 2007. **38**(8): p. 2346-52.
59. Becske, T., et al., *Pipeline for uncoilable or failed aneurysms: results from a multicenter clinical trial*. Radiology, 2013. **267**(3): p. 858-68.