



Sažetak o sigurnosnoj i kliničkoj učinkovitosti (SSCP)

za skupinu medicinskih proizvoda klase III

Neurovaskularni preusmjerivač protoka

koji se sastoji od

proizvoda za modulaciju protoka p64,

p48 MW (HPC), p64 MW (HPC)

i p48 LITE (HPC)

Naziv dokumenta: SSCP-FLOW DIVERTER

Revizija: D

Osnova za postavljanje: Uredba o medicinskim proizvodima (MDR 2017/745), članak 32.

Dokument Koordinacijske skupine za medicinske proizvode 2019-9 – Rev.1

Osnovni UDI-DI: 426012378FlowDiverterSV

Tablica sadržaja

Svrha sažetog izvješća o sigurnosnoj i kliničkoj učinkovitosti	3
Pojmovi, kratice i definicije	3
Sažetak o sigurnosnoj i kliničkoj učinkovitosti za liječnike i medicinske korisnike te druge zdravstvene radnike	7
1 Identifikacija proizvoda i opće informacije	7
1.1 Trgovački naziv(i) proizvoda	7
1.2 Naziv i adresa proizvođača	7
1.3 Jedinstveni registracijski broj proizvođača (SRN)	8
1.4 Osnovni UDI-DI (identifikacijski broj proizvoda)	8
1.5 Opis/tekst nomenklature medicinskih proizvoda	8
1.6 Klasa proizvoda	8
1.7 Godina izdavanja prve potvrde (CE) za proizvod	8
1.8 Ovlašteni zastupnik ako je primjenjivo; ime i SRN	8
1.9 Naziv prijavljenog tijela i jedinstveni identifikacijski broj prijavljenog tijela	8
2 Namjena proizvoda	9
2.1 Namjenska uporaba	9
2.2 Indikacije i ciljna populacija	9
2.3 Kontraindikacije i/ili ograničenja	9
3 Opis proizvoda	9
3.1 Opis proizvoda	9
3.2 Upućivanje na prethodne generacije ili varijante, ako postoje, i opis razlika	12
3.3 Opis svih dodataka koji su namijenjeni za uporabu u kombinaciji s proizvodom	12
3.4 Opis svih drugih proizvoda koji su namijenjeni za uporabu u kombinaciji s ovim proizvodom	12
4 Rizici i upozorenja	13
4.1 Preostali rizici i nepoželjni učinci	13
4.2 Upozorenja i mjere opreza	14
4.3 Ostali relevantni aspekti sigurnosti, uključujući sažetak svih sigurnosnih korektivnih radnji (FSCA, uključujući FSN)	14
5 Sažetak kliničke procjene i posttržišnog kliničkog praćenja (PMCF)	15
5.1 Sažetak kliničkih podataka koji se odnose na jednakovrijedni proizvod	15
5.2 Sažetak kliničkih podataka iz ispitivanja proizvoda provedenih prije dobijanja oznake CE	15
5.3 Sažetak kliničkih podataka iz drugih izvora	16
5.4 Opći sažetak o sigurnosnoj i kliničkoj učinkovitosti	19
5.5 Tekuće ili planirano posttržišno kliničko praćenje (PMCF)	20
6 Moguće dijagnostičke ili terapijske alternative	20
7 Predloženi profil i obuka za korisnike	22
8 Upućivanje na sve usklađene norme i zajedničke specifikacije koje se primjenjuju	22
9 Povijest revizije	22
Sažetak o sigurnosnoj i kliničkoj učinkovitosti za pacijente i laike	25
Pojmovi, kratice i definicije	25
1 Identifikacija proizvoda i opće informacije	27
2 Namjena proizvoda	29
3 Opis proizvoda	30
4 Rizici i upozorenja	35
5 Sažetak kliničke procjene i posttržišnog kliničkog praćenja	40
6 Moguće dijagnostičke ili terapijske alternative	42
7 Predložena obuka za korisnike	45
Publikacije	46
Bibliografija	51

Svrha sažetog izvješća o sigurnosnoj i kliničkoj učinkovitosti

Svrha Sažetka o sigurnosnoj i kliničkoj učinkovitosti (= SSCP) je na razumljiv način objasniti čitatelju, kako zdravstvenim radnicima, tako i pacijentima ili laicima, najvažnije informacije o sigurnosnoj i kliničkoj učinkovitosti skupine medicinskih proizvoda pod nazivom Neurovaskularni preusmjerivač protoka. Ovo će izvješće pomoći osigurati da javnost ima odgovarajući pristup informacijama o skupini medicinskih proizvoda Neurovaskularni preusmjerivač protoka.

SSCP nije namijenjen pružanju općih savjeta o dijagnosticiranju ili liječenju vaskularnih bolesti, npr. sakularnih i fuziformnih aneurizmi, niti zamjeni uputa za uporabu kao primarnih dokumenata za osiguranje sigurne uporabe skupine medicinskih proizvoda Neurovaskularni preusmjerivač protoka, ni zamjeni obveznih podataka na karticama implantata.

Ovaj SSCP na engleskom jeziku je potvrdilo prijavljeno tijelo DQS (vidi poglavlje 1.9). Ta je verzija upotrijebljena kao osnova za prijevod na druge jezike EU-a. SSCP se redovito ažurira u bazi podataka Eudamed.

Pojmovi, kratice i definicije

Termini	Definicija
ASA	Acetilsalicilna kiselina
BfArM	Njemački savezni institut za lijekove i medicinske proizvode (njemački: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) je organizacijski neovisno više savezno tijelo sa sjedištem u gradu Bonnu u Njemačkoj.
ClinicalTrials.gov	ClinicalTrials.gov je registar kliničkih ispitivanja. Njime upravlja Nacionalna medicinska knjižnica Sjedinjenih Država pri Nacionalnom institutu za zdravlje i najveća je baza podataka o kliničkim ispitivanjima s registracijama od preko 329.000 ispitivanja iz 209 zemalja.
CS	Zajedničke specifikacije su skup normi koje je propisala Europska komisija i koje proizvođači moraju primjenjivati tamo gdje ne postoje usklađene norme ili su one nedovoljno usklađene.
DQS	DQS (Deutsche Gesellschaft zur Zertifizierung von Qualitätssicherungssystemen = Njemačko udruženje za certificiranje sustava osiguranja kvalitete) je prijavljeno tijelo.
EMDN	Europska nomenklatura medicinskih proizvoda (oznaka EMDN) nomenklatura je koju proizvođači upotrebljavaju pri registraciji svojih medicinskih proizvoda u bazi podataka Eudamed.
Eudamed	Europska baza podataka za medicinske proizvode (https://ec.europa.eu/tools/eudamed) – Eudamed pružit će živu sliku životnog ciklusa medicinskih proizvoda koji su dostupni u Europskoj uniji (EU). Cilj je Eudameda povećati opću transparentnost, među ostalim boljim pristupom informacijama za javnost i zdravstvene djelatnike, te poboljšati koordinaciju među različitim državama članicama EU-a.
FDA	Uprava za hranu i lijekove savezna je agencija Sjedinjenih Država koja kontrolira i nadzire sigurnost hrane, duhana i medicinskih proizvoda.
FDA-MAUDE	Uprava za hranu i lijekove-Proizvođač i korisničko iskustvo je web-mjesto FDA-a (https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfMAUDE/search.cfm) na kojoj proizvođači i korisnici mogu prijaviti probleme u vezi s određenim proizvodima.
FSCA	Sigurnosna korektivna radnja je radnja koju proizvođač poduzima kako bi smanjio rizik od smrti ili ozbiljnog pogoršanja zdravstvenog stanja povezanog s uporabom medicinskog proizvoda koji je već stavljen na tržište. Takve radnje treba prijaviti putem sigurnosne obavijesti.

Termini	Definicija
FSN	Sigurnosna obavijest je obavijest koju proizvođač šalje korisnicima ili kupcima u vezi s korektivnim radnjama koje je proizvođač poduzeo kako bi spriječio ili smanjio rizik od ozbiljnog štetnog događaja.
GSPR	Proizvođači medicinskih proizvoda moraju utvrditi sukladnost s općim zahtjevima o sigurnosti i učinkovitosti te trebaju dostaviti dostatne dokaze za dokazivanje sukladnosti s GSPR-om.
HPC	Hidofilni polimerni premaz
IFU	Upute za uporabu
Klinička procjena	Klinička procjena je sustavno prikupljanje i procjena kliničkih podataka iz širokog spektra izvora. Proizvođač je dužan provesti kliničku procjenu tijekom cijelog životnog ciklusa medicinskog proizvoda. Stoga klinička procjena uključuje i posttržišno kliničko praćenje medicinskog proizvoda.
MDD	Direktiva o medicinskim proizvodima (93/42/EEZ) MDD je bio najvažniji regulatorni instrument za dokazivanje sigurnosti i medicinsko-tehničkih svojstava medicinskih proizvoda u Europskom gospodarskom prostoru do uvođenja Uredbe o medicinskim proizvodima.
MDR	Uredba o medicinskim proizvodima (Uredba (EU) 2017/745) Ovom Uredbom obuhvaćeno je stavljanje na tržište, stavljanje na raspolaganje na tržištu i stavljanje u uporabu medicinskih proizvoda i pribora namijenjenih za humanu uporabu.
MRA	Sporazumi o uzajamnom priznavanju Sporazumi o uzajamnom priznavanju trgovinski su sporazumi čiji je cilj olakšati pristup tržištu i potaknuti veću međunarodnu usklađenost normi usklađenosti uz istodobnu zaštitu sigurnosti potrošača.
mRS	Modificirana Rankinova ljestvica je ljestvica koja se koristi za određivanje stupnja invaliditeta nakon moždanog udara. Na ovoj ljestvici, 0 označava odsutnost simptoma nakon moždanog udara, a 6 se odnosi na smrt.
MW	Movable wire (pomična žica)
NIHSS	Rezultat prema ljestvici moždanog udara Nacionalnog instituta za zdravlje
Osnovni UDI-DI	Osnovna jedinstvena identifikacija proizvoda – identifikator proizvoda. Osnovni UDI-DI je glavna kategorija za određenu obitelj proizvoda. Različiti identifikatori UDI-DI mogu se povezati s jednim osnovnim identifikatorom UDI-DI.
PMCF	Posttržišno kliničko praćenje sustavna je i proaktivna metoda prikupljanja kliničkih podataka o sigurnosti i učinkovitosti medicinskog proizvoda s oznakom CE.
Postojeći proizvod	Medicinski proizvod koji je odobrilo prijavljeno tijelo u skladu s takozvanom Direktivom o medicinskim proizvodima (MDD) i koji se može staviti na tržište bez nove oznake CE u skladu s Uredbom o medicinskim proizvodima (MDR) tijekom ograničenog prijelaznog razdoblja.
Potvrda CE	Oznakom CE medicinskog proizvoda pokazuje se njegova potpuna usklađenost sa zakonskim zahtjevima.
Prijavljeno tijelo	Prijavljena tijela Europske unije službeno su imenovana i nadzirana tijela. Prijavljena tijela osiguravaju ispunjavanje jedinstvenih kriterija koji se odnose na medicinski proizvod u cijeloj Europi (tzv. postupak ocjenjivanja sukladnosti)
PRRC	Osoba odgovorna za usklađenost s propisima
SAH	Subarahnoidno krvarenje je krvarenje u prostoru između mozga i okolne membrane (subarahnoidni prostor).
SRN	Jedinstveni registracijski broj dodjeljuje se svim legalnim proizvođačima medicinskih proizvoda, ovlaštenim zastupnicima, proizvođačima i uvoznici sustava/kompleta koji su uključeni u stavljanje medicinskih proizvoda i in vitro dijagnostike (IVD) na europsko tržište. To je primarno sredstvo za identifikaciju tih takozvanih „gospodarskih subjekata“ u Eudamedu.
SSCP	Sažetak o sigurnosnoj i kliničkoj učinkovitosti
Tehnička dokumentacija	Pojam Tehnička dokumentacija objedinjuje sve informacije i dokumente koji opisuju proizvod (kao što je medicinski proizvod) i objašnjavaju njegovu uporabu i funkcionalnost. Tehnička dokumentacija podrazumijeva se kao bitan dio proizvoda.
TIA	Prolazni ishemijski napadaj

Termini	Definicija
UDI	Jedinstvena identifikacija proizvoda jedinstveni je numerički ili alfanumerički kod medicinskog proizvoda. Omogućuje jasnu i nedvosmislenu identifikaciju određenih proizvoda na tržištu i olakšava njihovu sljedivost.
UDI-DI	Jedinstvena identifikacija proizvoda – identifikator proizvoda Svaki UDI-DI povezan je sa samo jednim osnovnim UDI-DI-jem.



Sažetak o sigurnosnoj i kliničkoj učinkovitosti (SSCP)

za skupinu medicinskih proizvoda klase III

Neurovaskularni preusmjerivač protoka

koji se sastoji od

p64,

p48 MW (HPC), p64 MW (HPC)

i p48 LITE (HPC)

Liječnici i medicinski korisnici i drugi zdravstveni radnici

Sažetak o sigurnosnoj i kliničkoj učinkovitosti za liječnike i medicinske korisnike te druge zdravstvene radnike

Ovaj Sažetak o sigurnosnoj i kliničkoj učinkovitosti (SSCP) namijenjen je pružanju javnog pristupa ažuriranom sažetku glavnih aspekata sigurnosti i kliničke učinkovitosti skupine medicinskih proizvoda Neurovaskularni preusmjerivač protoka.

SSCP nije namijenjen zamjeni Uputa za uporabu (IFU) kao glavnog dokumenta za osiguravanje sigurne uporabe proizvoda niti je namijenjen pružanju dijagnostičkih ili terapijskih prijedloga predviđenim korisnicima ili pacijentima.

Sljedeće informacije namijenjene su liječniku i medicinskom korisniku skupine medicinskih proizvoda Neurovaskularni preusmjerivač protoka i drugim zdravstvenim radnicima.

1 Identifikacija proizvoda i opće informacije

1.1 Trgovački naziv(i) proizvoda

Skupina medicinskih proizvoda Neurovaskularni preusmjerivač protoka sastoji se od proizvoda za modulaciju protoka p64, p48 MW (HPC), p64 MW (HPC) i p48 LITE (HPC) (vidi Tablica 1). Obitelj proizvoda p48 MW (HPC) sastoji se od proizvoda p48 MW i p48 MW HPC. To se odnosi i na p64 MW (HPC) i p48 LITE (HPC). Verzije proizvoda sa sufiksom HPC imaju hidrofilni polimerni premaz.

Tablica 1: Klasifikacija skupine medicinskih proizvoda Neurovaskularni preusmjerivač protoka

Skupina medicinskih proizvoda	Neurovaskularni preusmjerivač protoka										
Osnovni UDI-DI	426012378FlowDiverterSV										
ID potvrde CE (datum certifikacije)	170781226 (21.12.2023.)					1000236360 (28.08.2025.)					
Obitelj proizvoda	Proizvod za modulaciju protoka PAX										
Varijanta dizajna	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*
REF broj: XX(X) – Veličina modela	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

* usklađeni sustav za uvođenje

1.2 Naziv i adresa proizvođača

phenox GmbH
Lise-Meitner-Allee 31
44801 Bochum
Njemačka

1.3 Jedinstveni registracijski broj proizvođača (SRN)

Jedinstveni registracijski broj (SRN) je **DE-MF-000006524**.

1.4 Osnovni UDI-DI (identifikacijski broj proizvoda)

Identifikacijski broj proizvoda, poznat i kao „Osnovni UDI-DI“ (Jedinstvena identifikacija proizvoda - identifikator proizvoda), koristi se za identifikaciju i registraciju medicinskih proizvoda na tržištu Europske unije. Osnovni UDI-DI za skupinu medicinskih proizvoda Neurovaskularni preusmjerivač protoka je **426012378FlowDiverterSV**.

1.5 Opis/tekst nomenklature medicinskih proizvoda

Prema Europskoj nomenklaturi medicinskih proizvoda (MDR 2017/745, članak 26.) (EMDN), skupina medicinskih proizvoda Neurovaskularni preusmjerivač protoka razvrstana je kao **EMDN P070402 "Vaskularni stentovi"**.

1.6 Klasa proizvoda

Proizvodi skupine medicinskih proizvoda Neurovaskularni preusmjerivač protoka klasificirani su kao medicinski proizvodi klase III u skladu s prilogom VIII. pravilom 8. točkom 3.

1.7 Godina izdavanja prve potvrde (CE) za proizvod

- Proizvod p64 prvi je put certificiran 15.10.2012. (broj potvrde: 506681 MRA prema MDD-u).
- Proizvod p48 MW (HPC) prvi je put certificiran 30.05.2018. (broj potvrde: 539671 MRA prema MDD-u).
- Proizvod p64 MW (HPC) prvi je put certificiran 22.12.2019. (broj potvrde: 547128 MRA prema MDD-u).
- Proizvodi p64, p48 MW (HPC) i p64 MW (HPC), grupirani u grupu medicinskih proizvoda Neurovaskularni preusmjerivač protoka, dobili su potvrdu CE prema MDR-u 21.12.2023. (ID potvrde: 170781226).
- p48 LITE (HPC), p48 MW (HPC) i p64 MW (HPC) s harmoniziranim sustavom za uvođenje dobili su CE certifikat prema MDR-u 28.08.2025. (ID potvrde: 1000236360).

1.8 Ovlašteni zastupnik ako je primjenjivo; ime i SRN

Nije primjenjivo.

1.9 Naziv prijavljenog tijela i jedinstveni identifikacijski broj prijavljenog tijela

DQS Medizinprodukte GmbH

August-Schanz-Straße 21

60433 Frankfurt na Majni

Njemačka

2 Namjena proizvoda

2.1 Namjenska uporaba

Medicinski proizvod je samoproširivi, vaskularni implantat u obliku cjevčice koji omogućuje kontroliranu i selektivnu modulaciju protoka krvi u ekstrakranijalnim i intrakranijalnim arterijama. Fizička svojstva neurovaskularnog preusmjerivača protoka također rezultiraju blagim ispravljanjem i ojačavanjem ciljne krvne žile. Ta se svojstva koriste za endovaskularnu rekonstrukciju patoloških arterija u cervikalnom i intrakranijalnom smjeru.

2.2 Indikacije i ciljna populacija

Neurovaskularni preusmjerivači protoka koriste se za liječenje vaskularnih bolesti:

- sakularne i fuziformne aneurizme i pseudoaneurizme,
- vaskularnih disekcija u akutnim i kroničnim fazama te
- vaskularne perforacije i AV fistule.

2.3 Kontraindikacije i/ili ograničenja

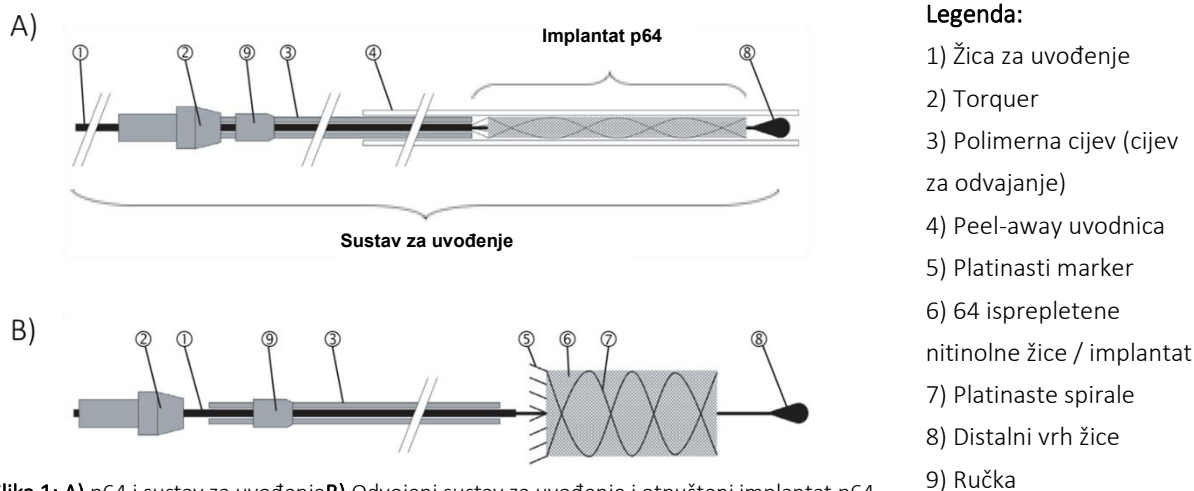
- Bolesnici s neadekvatnom antitrombotičnom terapijom ili nedovoljnim antikoagulantnim liječenjem prema standardnoj medicinskoj praksi prije, tijekom i nakon liječenja.
- Angiografija pokazuje da anatomske uvjete nisu prikladni za endovaskularno liječenje.

3 Opis proizvoda

3.1 Opis proizvoda

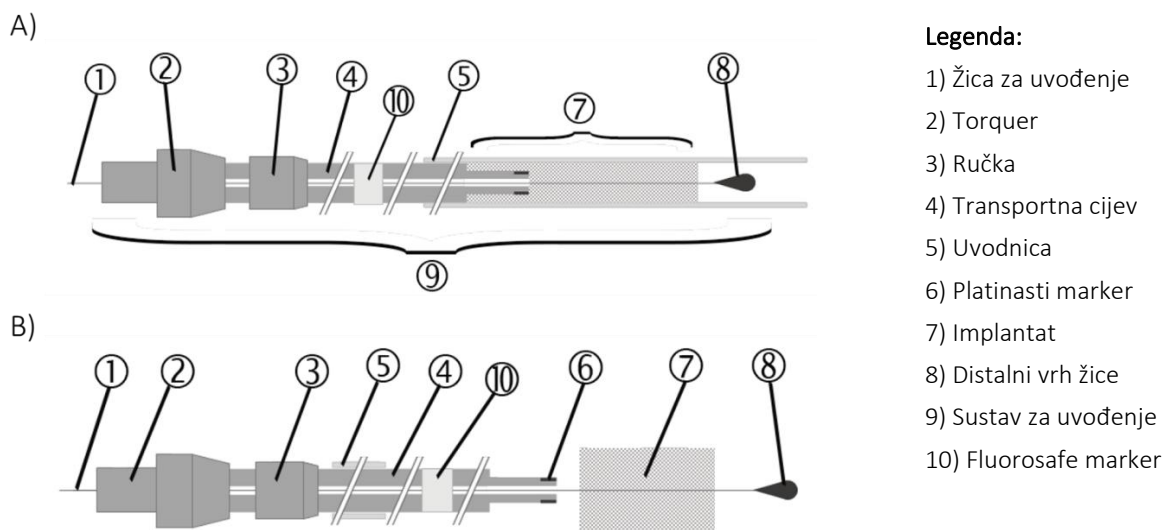
Detaljna struktura proizvoda p64, p48 MW (HPC), p64 MW (HPC) i p48 LITE (HPC) prikazana je u nastavku.

p64 (Slika 1) je cjevasti vaskularni implantat i sastoji se od 64 isprepletene nitinolne žice. Dvije žice, koje se nalaze jedna nasuprot drugoj, omotane su platinastim spiralama za vidljivost pod rendgenskom fluoroskopijom. Osim toga, platinasti marker nalazi se na svakom od osam krajeva na proksimalnom kraju implantata.



Slika 1: A) p64 i sustav za uvođenje B) Odvojeni sustav za uvođenje i otpušteni implantat p64.

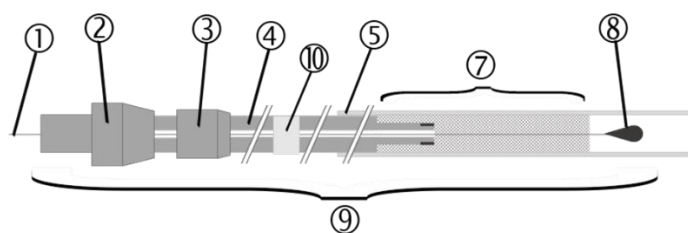
Proizvodi **p48 MW (HPC)/p64 MW (HPC)** (Slika 2) su cjevasti vaskularni implantati koji se sastoje od 48/64 isprepletenih nitinolnih žica koje su ispunjene platinastom jezgrom kako bi se osigurala vidljivost pod rendgenskom fluoroskopijom.



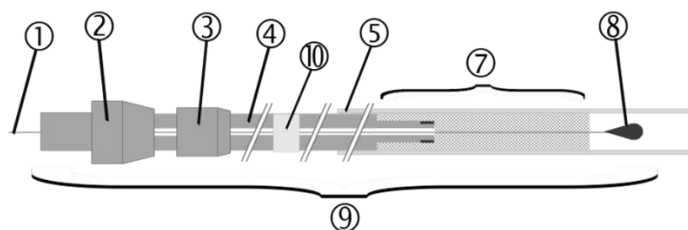
Slika 2: A) p48 MW (HPC)/p64 MW (HPC) i sustav za uvođenje u uvodnici, B) Sustav za uvođenje i odvojeni implantat p48 MW (HPC).

Proizvodi za modulaciju protoka **p48 MW (HPC)/p64 MW (HPC) s harmoniziranim sustavom za uvođenje** (Slika 3) su cjevasti vaskularni implantati koji se sastoje od 48/64 isprepletenih nitinolnih žica ispunjenih platinastom jezgrom kako bi se osigurala vidljivost pod rendgenskom fluoroskopijom. Za usklađene verzije koristi se isti sustav za uvođenje i za p48 MW (HPC) i za p64 MW (HPC).

A)



B)

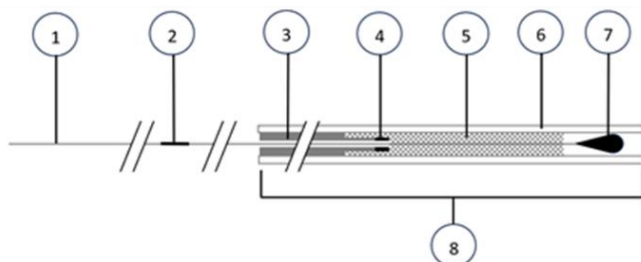


Legenda:

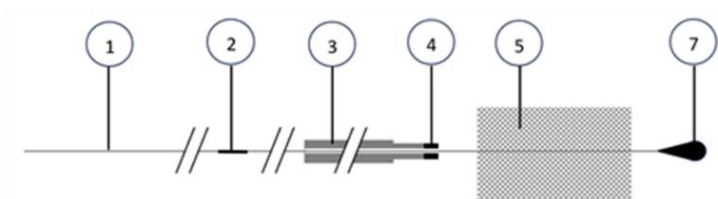
- 1) Žica s jezgrom
- 2) Torquer
- 3) Ručka
- 4) Transportna cijev
- 5) Uvodnica
- 6) Platinasti marker
- 7) Implantat
- 8) Žica za uvođenje
- 9) Sustav za uvođenje
- 10) Fluorosafe marker

Slika 3: A) Implantati p48 MW (HPC)/p64 MW (HPC) (usklađeni sustav za uvođenje) u uvodnici dodani u sustav za uvođenje **B)** Sustav za uvođenje, uvučena uvodnica i odvojeni implantat p48 MW (HPC)/p64 MW (HPC).

A)



B)



Legenda:

- 1) Žica za uvođenje
- 2) Fluorosafe marker
- 3) Transportna cijev
- 4) Platinasti marker
- 5) 48 isprepletenih nitinolnih žica/implantata
- 6) Uvodnica
- 7) Distalni vrh žice
- 8) Sustav za uvođenje

Slika 4: A) p64 MW (HPC) i sustav za uvođenje u uvodnici, **B)** sustav za uvođenje i odvojeni implantat p64 MW (HPC).

Proizvod **p48 LITE (HPC)** (Slika 4) je vaskularni implantat u obliku cjevčice koji se sastoji od 48 isprepletene nitinolne žice, svaka ispunjena platinastom jezgrom za vidljivost pod rendgenskom fluoroskopijom.

p48 MW HPC, **p64 MW HPC** i **p48 LITE HPC** u potpunosti su prekriveni hidrofilnim polimernim premazom (HPC) koji u početku smanjuje adheziju trombocita i time smanjuje rizik od stvaranja tromba na površini proizvoda (na temelju *in vitro* podataka [1-4]).

Materijali

Implantati se sastoje od biokompatibilnih metala nitinola i platine, sustava za umetanje od različitih biokompatibilnih metala (nehrđajućeg čelika ili legure kobalt-krom (CoCr), nitinola i platina-iridija) kao i

različitih, također biokompatibilnih plastika (uglavnom polimida i politetrafluoretilena (PTFE)). Svi materijali koji dolaze u dodir s pacijentom navedeni su u Tablica 2.

Tablica 2: Materijali koji dolaze u kontakt s pacijentom.

Varijanta proizvoda	Implantat (dugotrajni kontakt)	Sustav za uvođenje (kratkotrajni kontakt)
p64	Nitinol, legura platine i iridija	Nitinol, nehrđajući čelik, legura platine i iridija, polimid, politetrafluoroetilen (PTFE), etil cijanoakrilat
p48 MW (HPC)	Nitinol, platina Ako je primjenjivo: HPC (hidrofilni polimerni premaz) → Polisaharidi	Nitinol, poliuretan, polimid, legura platine i iridija, politetrafluoroetilen (PTFE), etil cijanoakrilat, termoplastični poliuretan
p64 MW (HPC)		
p48 LITE (HPC)		Nitinol, legura platine i iridija, legura kobalta i kroma, poliuretan, polimid, etil cijanoakrilat
Harmonizirani sustav p48 MW (HPC)		Nitinol, poliuretan, polimid, legura platine i iridija, politetrafluoroetilen (PTFE), etil cijanoakrilat, bijela boja Tampapur TPU 970 White
Harmonizirani sustav p64 MW (HPC)		

3.2 Upućivanje na prethodne generacije ili varijante, ako postoje, i opis razlika

Skupina medicinskih proizvoda Neurovaskularni preusmjerivač protoka, koja se prethodno sastojala od varijanti proizvoda p64, p48 MW (HPC) i p64 MW (HPC), ima oznaku CE u skladu s MDR-om i kombinira sve obitelji proizvoda za preusmjeravanje protoka s certifikatom u skladu s MDD-om tvrtke phenox GmbH (p64, p48 MW (HPC) i p64 MW (HPC)) (vidi poglavlje 1.7).

Osim toga, uvode se nove varijante proizvoda, i to p48 LITE (HPC) i p48/64 MW (HPC) s usklađenim sustavima implementacije.

3.3 Opis svih dodataka koji su namijenjeni za uporabu u kombinaciji s proizvodom

Proizvodi nemaju dodatke.

3.4 Opis svih drugih proizvoda koji su namijenjeni za uporabu u kombinaciji s ovim proizvodom

Proizvodi iz skupine medicinskih proizvoda Neurovaskularni preusmjerivač protoka kompatibilni su s opremom koja se obično koristi u intervencijskoj neuroradiologiji. To uključuje sustav za angiografiju, kao i uvodnice, žice vodilice, mikrokaterete i druge proizvode za minimalno invazivnu implantaciju proizvoda. Svi modeli p64 kompatibilni su s mikrokateretima koji imaju unutarnji promjer 0,027 inča. Proizvodi p48 MW (HPC) i p64 MW (HPC) sa ili bez usklađenog sustava za uvođenje kompatibilni su s mikrokateretima s unutarnjim promjerom 0,021 inča. p48 LITE (HPC) kompatibilan je s mikrokateretima s unutarnjim promjerom 0,017 inča.

4 Rizici i upozorenja

Uz kontraindikacije opisane u poglavlju 2.3, u obzir treba uzeti preostale rizike, upozorenja, nepoželjne učinke te moguće komplikacije i povezanu štetu.

4.1 Preostali rizici i nepoželjni učinci

Opći pojmovi rizik i šteta, preostali rizici i nepoželjni učinci definirani su kako slijedi:

- **Rizik** znači „kombinaciju vjerojatnosti nastanka štete i težine te štete“.
- **Šteta** je „ozljeda ili šteta po zdravlje ljudi ili šteta na imovini ili okolišu“.
- **Preostali rizici** definirani su kao „rizik koji ostaje nakon poduzimanja mjera kontrole rizika“.
- **Nepoželjni učinci** „mogu se shvatiti kao bilo koja neželjena nuspojava povezana s proizvodom, koju pacijent doživljava i/ili se može dijagnosticirati i/ili izmjeriti kod pacijenta“.

Preostali rizici i nepoželjni učinci povezani s primjenom neurovaskularnog preusmjerivača protoka ili postupkom te vjerojatnost njihove pojave navedeni su u Tablica 3. Razmatraju se rizici povezani s postupkom i proizvodom.

Nepoželjni učinci i preostali rizici identificirani su u literaturi o neurovaskularnim preusmjerivačima protoka (stranica 51) i dobro su poznati i adekvatno obrađeni u upravljanju rizikom. Razmatrane su samo publikacije u kojima je razmatrano liječenje odgovarajućeg broja pacijenata kako bi se izbjeglo da postotci budu pristrani zbog premale populacije pacijenata. U ovom je slučaju broj postavljen na 50 pacijenata. U nekim slučajevima nije bilo moguće dosegnuti ovu brojku jer su bili dostupni samo članci s manjim brojem populacije pacijenata. Te su brojke navedene *kurzivom*. Ukupno su uključene 34 publikacije u kojima su korišteni samo p64, p48 MW (HPC) i p64 MW (HPC). Izvješća o slučajevima su isključena.

Tablica 3: Neželjeni učinci i preostali rizici neurovaskularnih preusmjerivača protoka, učestalost pojave i njihova literatura

Neželjeni učinci/preostali rizik	Min. – maks. prijavljeni broj [Referenca]
Zračna embolija	nije prijavljeno
Embolija u distalnim žilama	1/121 (0,8%) [5] - nije prijavljeno
Tromboza	4/617 (0,6%) [6] - 2/121 (1,7%) [5]
Tromboza u stentu	4/1781 (0,2%) [7] - 2/79 (2,5%) [8]
Tromboembolija	2/1781 (0,1%) [7] - 3/74 (4,1%) [9]
(Prolazna) stenoza ciljne žile	nije prijavljeno
Stenoza u stentu (ISS)	1/1781 (0,06%) [7] - 16/84 (19%) [10]
Intimalna hiperplazija	5/22 (22,7%) [11] - 29/108 (26,9%) [12]
Vazospazam	3/48 (6,3%) [13] - 9/84 (10,7%) [14]
Okluzija žile	1/530 (0,2%) [6] - 1/121 (0,8%) [5]
Okluzija bočnog ogranka/perforatora	2/420 (0,5%) [15] - 4/54 (7,4%) [16]
Cerebralna ishemija	1/1781 (0,06%) [7] - 4/54 (7,4%) [16]
Prolazni ishemijski napadaj (kr. engl. TIA)	2/121 (1,7%) [5] - 3/100 (3%) [10]
Perforacija	4/1781 (0,2%) [7] - 1/54 (1,9%) [16]
Ruptura	1/1781 (0,05%) [7] - 1/100 (1%) [10]
Disekcija	1/420 (0,2%) [15] - 1/54 (1,9%) [16]
Odgodena ruptura aneurizme	1/617 (0,2%) [6] - 1/72 (1,4%) [17]
Formiranje pseudoaneurizme	nije prijavljeno
Ostale arterijske lezije	nije prijavljeno
Hemoragija	1/420 (0,2%) [15] - 2/54 (3,7%) [16]
Krvarenje	1/22 (4,5%) [11] - nije prijavljeno

Neželjeni učinci/preostali rizik	Min. – maks. prijavljeni broj [Referenca]
Hematom	1/530 (0,2%) [6] - 1/72 (1,4%) [17]
Hidrocefalus	nije prijavljeno
Moždani udar (ishemijski i hemoragijski)	1,1% [18] - 24/372 (6,4%) [15]
Infarkt	1/530 (0,2%) [6] - 7/100 (7%) [10]
Neurološki deficiti	6/617 (0,3%) [6] - 11/79 (13,9%) [8]
Nuspojave vezane za antitrombotične/antikoagulacijske lijekove, anesteziju, izloženost zračenju	3/617 (0,5%) [6] - nije prijavljeno
Komplikacije na mjestu pristupa, npr. hematoma prepona	6/617 (1%) [6] - nije prijavljeno
Alergijske reakcije, infekcija	2/617 (0,3%) [6] - nije prijavljeno
Reakcija na strano tijelo	1/102 (1%) [19] - nije prijavljeno
Upala	1/79 (1,3%) [8] - 1/48 (2,1%) [13]
Bol	nije prijavljeno
Edem	1/102 (1%) [19] - nije prijavljeno
Encefalopatija	nije prijavljeno
Ekstravazacija	nije prijavljeno
Efekt mase	2/617 (0,3%) [6] - nije prijavljeno
Perzistentno vegetativno stanje	nije prijavljeno
Smrt	2/530 (0,4%) [6] - 1/54 (1,9%) [16]
Drugo	nije prijavljeno
Frikcija	nije prijavljeno
Neadekvatno prijanjanje	1/32 (3,1%) [20] - nije prijavljeno
Nehotično otpuštanje pri neplaniranoj lokalizaciji	1/25 (4%) [21] - nije prijavljeno
Problemi s odvajanjem ili otpuštanjem	3/617 (0,5%) [6] - 10/132 (7,6%) [19]
Nepotpuno otvaranje	3/617 (0,5%) [6] - 4/108 (3,7%) [12]
Kolaps	1/79 (1,3%) [8] - 1/29 (3,5%) [22]
Prijelom implantata i/ili sustava za uvođenje prije ili tijekom intervencije [§]	nije prijavljeno
Neuspjeh odvajanja [§]	nije prijavljeno
Migracija	1/100 (1%) [10] - 1/54 (1,9%) [16]
Problemi s kombinacijom implantata i zavojnice [§]	nije prijavljeno
Problemi s kombinacijom implantata [§]	nije prijavljeno
Problemi s kombinacijom implantata i mikrokatereta [§]	nije prijavljeno
Deformacija	1/48 (2,1%) [13] - 3/100 (3%) [10]
Problemi s ponovnim uvlačenjem u uvodnicu	1/7 (14,3%) [23] - nije prijavljeno
(Preveliko) skraćivanje	2/89 (2,2%) [14] - 8/100 (8%) [10]

* Ručno Izračunato

§ Izvješća o ovoj komplikaciji dostupna su u MAUDE bazi podataka FDA-a, ali ih nije moguće kvantificirati kroz ova izvješća.

4.2 Upozorenja i mjere opreza

Pogledajte odgovarajuće upute za uporabu.

4.3 Ostali relevantni aspekti sigurnosti, uključujući sažetak svih sigurnosnih korektivnih radnji (FSCA, uključujući FSN)

Do 30.09.2024. nije bilo potrebno pokrenuti sigurnosne korektivne radnje (FSCA), uključujući sigurnosnu obavijest (FSN). Nije zabilježen nijedan ozbiljan štetan događaj.

5 Sažetak kliničke procjene i posttržišnog kliničkog praćenja (PMCF)

Sljedeći tekst obuhvaća rezultate kliničke procjene i rezultate posttržišnog kliničkog praćenja (PMCF). Sustavno pretraživanje literature koje se provodi u ovom procesu uzima u obzir objavljene podatke (npr. publikacije) kao i druge relevantne izvore podataka (npr. studije) o kliničkoj sigurnosti i učinkovitosti skupine medicinskih proizvoda Neurovaskularni preusmjerivač protoka. Objektivno se razmatraju i povoljni i nepovoljni podaci o sukladnosti s općim zahtjevima sigurnosti i učinkovitosti (GSPR) za proizvode p64, p48MW (HPC) i p64 MW (HPC).

5.1 Sažetak kliničkih podataka koji se odnose na jednakovrijedni proizvod

p48 LITE (HPC) smatra se jednakovrijednim postojećem proizvodu p48 MW (HPC). Varijante proizvoda s novim usklađenim sustavom za uvođenje smatraju se jednakovrijednima postojećim varijantama p48 MW (HPC) odnosno p64 MW (HPC). Analizirane su sve utvrđene razlike s obzirom na kliničke, tehničke i biološke karakteristike i nije utvrđeno da bilo koja od tih razlika značajno utječe na kliničku sigurnost ili učinkovitost.

5.2 Sažetak kliničkih podataka iz ispitivanja proizvoda provedenih prije dobijanja oznake CE

Prije MDR-CE certifikacije nije provedena klinička studija jer je dobiveno dovoljno kliničkih dokaza s MDD-CE certificiranim proizvodima („postojećim proizvodima“). Nadalje, dokazana je ekvivalentnost između novijih varijanti proizvoda s postojećim proizvodima. Stoga su dostavljeni klinički podaci primjenjivi na sve ekvivalentne konfiguracije proizvoda.

U nastavku su sažeti podaci iz aktivnosti PMCF-a za postojeće proizvode.

Proizvod za modulaciju protoka p64

Nakon MDD CE certifikacije proizvoda p64 (15.10.2012.), dokumentirani su klinički podaci za 2.326 bolesnika koji su pokazali da je p64 siguran i učinkovit za svoje indikacije. Nakon prosječno 3,8 mjeseci mogla se postići dovoljna stopa okluzije, definirana kao potpuna okluzija i zaostali vrat, od približno 75,7%. Nakon prosječno 11,6 mjeseci, podaci su pokazali dovoljnu okluziju u 84,6% aneurizmi. Stopa moždanog udara bila je 0,6%, a smrtnost se pojavila u 1,3% bolesnika.

Nadalje, tvrtka phenox GmbH provela je prospektivnu, multicentričnu studiju posttržišnog kliničkog praćenja (PMCF) Diversion-p64 [24] u skladu s njemačkim zakonom o medicinskim proizvodima („Medizinproduktegesetz“; MPG) §23b za procjenu sigurnosti i učinkovitosti proizvoda p64 za liječenje intrakranijalnih aneurizmi (IA). Studija je registrirana na ClinicalTrials.gov (NCT02600364).

Ova PMCF studija odražava stvarnu praksu u liječenju intrakranijalnih aneurizmi i predstavlja najveću prospektivno provedenu studiju preusmjerivača protoka (FD) s 420 pacijenata koji su bili podvrgnuti liječenju proizvodom p64 (prosječna dob $55 \pm 12,0$ godina, 86,2% žena) u 26 centara u 10 zemalja. Primarni kriterij učinkovitosti bila je stopa potpune okluzije aneurizme (Raymond-Roy klasifikacija okluzije 1), a primarni kriteriji sigurnosti bili su incidencija velikog moždanog udara (ishemijskog ili hemoragijskog) ili neurološke smrti nakon 3-6 mjeseci povezane s liječenjem ciljane aneurizme. Većina aneurizmi bila je nepuknuta (93,3%), dok je 1,67% aneurizmi bilo akutno puknuto.

Pojavile su se intraproceduralne komplikacije: tromboembolije (4%), perforacije krvnih žila (0,47%), perforacija aneurizme (0,24%). Došlo je do intraoperativne okluzije bočnih ogranaka (0,47%) i zabilježena je

poteškoća odvajanja proizvoda (0,71%). Nakon prosječno 145 ± 43 dana, 71,7% aneurizmi pokazalo je potpunu okluziju intrakranijalne aneurizme, a 4,5% je imalo zaostali vrat, što je dovelo do 76,2% adekvatne okluzije. Nakon prosječno 375 ± 73 dana, potpuna okluzija aneurizme i zaostali vrat uočeni su u 83,7% odnosno 2,3% bolesnika, što je dovelo do 86,0% adekvatne okluzije. Veliki moždani udar povezan s postupkom dogodio se u 1,9% slučajeva, a svi su bili tromboembolijske prirode. Stopa smrtnosti iznosila je 0,97%. Nisu zabilježene daljnje epizode teškog moždanog udara ili smrti između prvog i drugog praćenja. Sekundarni ishodi otkrili su manju stopu moždanog udara od 6,4%. Ukupno je 95,8% pacijenata koji su pretrpjeli manji moždani udar imalo mRS 0, a jedan pacijent mRS 2.

Stenoza u stentu bilo kojeg stupnja zabilježena je u 15,4% slučajeva, od kojih je većina bila blaga (<50%). Nakon prosječno 375 ± 73 dana, stenoza u stentu bilo kojeg stupnja uočena je u 8,7% bolesnika. Većina ovih slučajeva (5,5%) pokazala je blagu stenozu sa samo jednim slučajem teške stenozе ($\geq 75\%$).

Ovo istraživanje pokazuje uspjeh liječenja proizvodom za modulaciju protoka p64 s obzirom na primarni sigurnosni kriterij. Liječenje proizvodom p64 povezano je s prihvatljivom stopom ozbiljnih neuroloških događaja i niskim rizikom od smrtnosti. Također, visoka stopa potpune okluzije aneurizme nadmašuje rizike liječenja.

Proizvod za modulaciju protoka p48 MW i p48 MW HPC

Ukupno je dokumentirano 390 slučajeva s proizvodom p48 MW HPC nakon što je proizvod dobio oznaku CE u skladu s MDD-om (30.11.2018.). Dovoljna okluzija postignuta je u 64,9% nakon prosječno 4,3 mjeseca i 66,7% nakon prosječno 9,3 mjeseci. 3,3% pacijenata pretrpjelo je moždani udar. Stopa smrtnosti iznosila je 1,6%.

Ukupno su dokumentirana 244 slučaja s p48MW. U 81,8% aneurizmi dovoljna okluzija postignuta je nakon prosječno 3,7 mjeseci, a u 66,7% aneurizmi nakon prosječno 14 mjeseci. Stope moždanog udara i smrtnosti bile su 0,8%, odnosno 0,4%.

Proizvod za modulaciju protoka p64 MW i p64 MW HPC

S proizvodom p64 MW HPC dokumentirano je 626 slučajeva nakon što je proizvod dobio oznaku CE u skladu s MDD-om (22.12.2019.). Dovoljna stopa okluzije od približno 78,5% primijećena je nakon prosječno 4,4 mjeseca. Nakon prosječno 7,1 mjeseci, stopa dovoljne okluzije iznosila je oko 84,6%. Moždani udar zabilježen je u 0,6% bolesnika, a smrtnost u 1,1%.

Klinički podaci postojećih proizvoda pokazuju da su p64, p48 MW (HPC) i p64 MW (HPC) učinkoviti i sigurni za svoju namjenu kada se koriste u skladu s uputama za uporabu (IFU).

5.3 Sažetak kliničkih podataka iz drugih izvora

Kliničko iskustvo s proizvodima p64, p48 MW (HPC) i p64 MW (HPC) zabilježeno je u nekoliko serija u jednom centru i multicentrima, pokazujući niske stope morbiditeta i mortaliteta. U Tablica 10 – Tablica 12 publikacije su navedene zasebno za svaku varijantu proizvoda. U nastavku je dan sažetak nekih od najnovijih studija koje pokazuju sigurnu i učinkovitu uporabu neurovaskularnih preusmjerivača protoka.

Vivanco-Suarez *et al.* [7] je objavio sustavni pregled i metaanalizu sigurnosti i djelotvornosti proizvoda p64, p48 MW (HPC) i p64 MW (HPC). Uključeno je dvadeset studija s 1.781 bolesnikom i 1.957 aneurizmi (AN). Proizvodi p64, p64 MW HPC, p48 MW i p48 MW HPC korišteni su u 12, 4, 3 i 1 studija, respektivno.

Proizvodom p48 MW (HPC) liječeno je 149 bolesnika sa 156 AN-ova (p48 MW: 127 AN-ova, p48 MW HPC: 29 AN-ova). U svim osim u dva ispitivanja, bolesnicima je davana dvostruka antitrombocitna terapija (DAPT). Autori su zaključili da oba proizvoda imaju prihvatljivu učinkovitost i povoljan sigurnosni profil. Karakteristike pacijenta i aneurizme te rezultati istraživanja sažeti su u Tablica 4.

Tablica 4: Karakteristike pacijenta i aneurizme te ishodi istraživanja koje su objavili Suarez *et al.* [7]

Karakteristike pacijenta	
Žene	78,7%
Dobni raspon	20-89 godina
Karakteristike aneurizme	
Prethodno liječena	14,9%
Puknuta	7,2% (n= 141)
Nesakularna morfologija (uključujući fuziformnu, mjehuričastu, disecirajuću i segmentalnu bolest)	3,2%
Veličina aneurizme	0,8 – 50 mm
Veličina vrata	1 – 20 mm
Prednja cirkulacija	93,1%
Rezultati	
Unutarproceduralni tehnički događaji	4% (n = 54)
Rezultati za p64/p64 MW HPC	Rezultati za p48 MW/ p48 HPC
Tehnička stopa uspješnosti: 99%	Tehnička stopa uspješnosti: 100%
Adjuvantno namotavanje: 7%	Adjuvantno namotavanje: 4%
Stopa potpune okluzije na završnom FU-u (raspon 3 - 14,5 mjeseci):	Stopa potpune okluzije na završnom FU-u (raspon 2 - 13,1 mjeseci):
- 77 % (za HPC p64 i p64 MW)	- 67 % (za HPC p48 MW i p48 MW)
- 65% (za p64 MW HPC)	- 71 % (za p48 MW HPC)
Stopa ponovnog liječenja: 1%	Stopa ponovnog liječenja: 3%
Stopa komplikacija: 2% (p64 MW HPC: 4%)	Stopa komplikacija: 3% (p48 MW HPC: 2%)
Ukupna stopa smrtnosti: 0,49%	Ukupna stopa smrtnosti: 2%

Bilgin *et al.* [25] objavio je metaanalizu u kojoj se uspoređuju proizvodi premazani HPC-om i oni bez premaza. Uključeno je sedamnaest studija s 1.238 bolesnika. Ukupna stopa potpune okluzije iznosila je 73,4% (95% CI od 65,43% do 82,43%). Nije primijećena značajna razlika u stopama potpune okluzije između HPC s premazom (80%) i proizvoda bez premaza (71,3%). Ukupna stopa potpune/gotovo potpune okluzije iznosila je 84,6% (95% CI od 78,64% do 91,20%). Analiza podskupina nije pokazala značajnu razliku između različitih varijanti proizvoda (premazanih HPC-om: 84,8%; bez premaza: 84,6%).

Ishemijske komplikacije zabilježene su u ukupno 5,8% (95% CI od 4,56% do 7,35%) slučajeva. Nije pronađena značajna razlika između podskupina (premazanih HPC-om: 7,3%; bez premaza: 5,3%). U bolesnika liječenih proizvodima premazanih HPC-om, primjena SAPT-a (5,5%; 95% CI od 2,83% do 10,85%) i DAPT-a (7,1%; 95% CI od 1,23% do 41,45%) rezultirala je usporedivim stopama ishemijskih komplikacija ($p=0,79$). Ukupna stopa hemoragijskih komplikacija iznosila je 2,2% (95% CI od 1,56% do 3,29%). Analiza podskupina nije pokazala značajne razlike između proizvoda premazanih HPC-om (3%; 95% CI od 1,48% do 6,32%) i proizvoda bez premaza (2%; 95% CI od 1,32% do 3,15%).

Za bolesnike koji su bili podvrgnuti liječenju proizvodima premazanim HPC-om, stope hemoragijskih komplikacija bile su usporedive između skupine SAPT (1,7%; 95% CI od 0,52% do 6,09%) i DAPT skupine (4,8%; 95% CI od 1,46% do 16,24%) ($p=0,25$). Autori zaključuju da su proizvodi premazani HPC-om jednako sigurni i učinkoviti kao i proizvodi bez premaza. Nadalje, navode da bi monoterapija prasugrelom mogla učinkovito spriječiti ishemijske komplikacije u bolesnika liječenih HPC proizvodima.

Hellstern et al. [19] ispitao je prasugrel kao SAPT u populaciji od 102 bolesnika koji su liječeni zbog 132 nepuknute aneurizme p64 MW HPC-om. Svi su bolesnici primali udarnu dozu od 30 mg prasugrela kao SAPT najmanje tri dana prije postupka, nakon čega su slijedile doze od 10 mg na dan. Učinkoviti antitrombocitni odgovori određeni su analizatorom Multiplate ili testom VerifyNow. Nakon šest mjeseci, pacijent je prebačen na 100 mg ASA PO dnevno s preklapanjem od tri dana. Testovi odgovora ponovljeni su otprilike dva tjedna nakon zahvata. Intraproceduralne i postproceduralne komplikacije zabilježene su u 13,6% (18/132) aneurizmi, a postproceduralne ili odgođene komplikacije u 8,8% (9/102) bolesnika. U SAPT-u nisu zabilježene intraproceduralne ili periproceduralne tromboembolijske komplikacije. Dva bolesnika razvila su trombozu u stentu zbog nepridržavanja SAPT-a (24h-30d). Potpuna rekanalizacija mogla bi se postići mehaničkom trombektomijom i eptifibatidom. Stenoze u stentu (ISS) otkrivene su u 2/132 aneurizme (1,5%) na 1-69 d FU-a, od kojih je jedna bila blaga, a jedna umjerena. Na 70-180d FU-a, utvrđeno je da 18/95 aneurizmi imaju ISS. Blagi slučajevi ISS-a zabilježeni su u 13, umjereni u 1 i teški u 4 slučaja. Potpuna okluzija postignuta je u 67,4% (64/95) bolesnika na prvom FU-u (70-180 dana), a ostaci vrata opaženi su u 5,3% (5/95). Angiografija na drugom FU-u (181-500 dana) otkrila je potpunu okluziju u 78,4% (58/74) i gotovo potpunu okluziju u 5,4% (4/74) aneurizmi. Autori su zaključili da je primjena p64MW HPC s prasugrelom SAPT sigurna i učinkovita za sakularne aneurizme prednje cirkulacije.

Castro-Afonso et al. [26] prijavljeni su dvogodišnji rezultati FU-a za 21 bolesnika liječena proizvodom p48 MW HPC samo pod prasugrelom. Bolesnicima je 6 mjeseci davan prasugrel, nakon čega je slijedila acetilsalicilna kiselina (ASA) do 24 mjeseca. Nijedan pacijent nije imao neurološke deficite u vremenu od liječenja do 24 mjeseca praćenja. Stenoza u stentu <25% i stenoza u stentu >75% primijećena je u 1/24 bolesnika (4,1%). Potpuna okluzija aneurizme postignuta je u 74% (20/27) aneurizmi u 24 mjeseca FU-a. Četiri aneurizme (14,8%) imale su smanjenje kupole, a tri aneurizme (11,1%) ostale su nepromijenjene.

Osim kliničkih podataka, *in vitro* [1-4] i *in vivo* [27] studije pokazuju da HPC premaz (HPC: Hidrofilni polimerni premaz) proizvoda p48 MW HPC i p64 MW HPC smanjuje rizik od stvaranja tromba na proizvodu tako što u početku smanjuje ili sprječava prianjanje trombocita na vanjske površine koje su u kontaktu s krvlju. Inhibicija agregacije trombocita mora biti potvrđena odgovarajućim testovima (npr. VerifyNow, PFA).

Ernst et al. [10] objavili su svoja iskustva o sigurnosti i učinkovitosti proizvoda p64 MW HPC u liječenju nepuknutih aneurizmi prednje i stražnje cirkulacije. Ukupno je liječeno 100 bolesnika i svi su primili dvostruku antitrombocitnu terapiju prije liječenja (klopidogrel + ASA: 68; Tikagrelor + ASA: 24).

Preusmjerivači protoka otvorili su se trenutno u 94 (94%) slučaja, a dobra apozicija stijenke postignuta je u 96 (96%) slučajeva. U tri slučaja došlo je do torzije FD-a s nepotpunim otvaranjem pletenice. U druga tri slučaja potpuno otvaranje proizvoda postignuto je balonom ili retriverom stenta. Skraćivanje proizvoda zabilježeno je u 8 slučajeva.

Sveukupno, klinički peri- i postproceduralni štetni događaji pojavili su se u 16 slučajeva (16%). Jedan je pacijent umro tri dana nakon tretmana, vjerojatno zbog perforacije žicom koja je rezultirala teškim intrakranijalnim krvarenjem. Ukupna potpuna okluzija aneurizme postignuta je u 61 od 84 (73%) praćenih slučajeva, adekvatna okluzija (OKM C+D) postignuta je u 78 od 84 (93%) praćenih slučajeva. Kontrolna DSA provedena je u 65 slučajeva u prosjeku nakon 7 ± 3 mjeseca (raspon 1–22 mjeseci) i pokazalo je da je većina aneurizmi (n=46) bila potpuno zatvorena (OKM D). Tri aneurizme nisu se promijenile (OKM A), dok je jedna aneurizma pokazala subtotalno punjenje (OKM B). U 15 slučajeva otkriveni su ostaci vrata (OKM C). Stenoza u stentu bilo kojeg stupnja utvrđena je tijekom praćenja u 19% slučajeva (n=16/84). Od toga se stenoza

visokog stupnja (>75%) pojavila samo u jednog bolesnika. Ponovno liječenje bilo je potrebno u jednom slučaju zbog migracije proizvoda.

U bazi^a podataka Eudamed pretraživane su javno dostupne informacije, odnosno sažetak izvješća o sigurnosnoj i kliničkoj učinkovitosti (SSCP) drugih proizvođača, ali nisu rezultirale rezultatima u izvještajnom razdoblju.

U izvještajnom razdoblju nisu pregledani podaci iz javnog registra jer nijedan nije izričito identificiran pretraživanjem literature. Do sada nisu poznati javni registri s fokusom na indikacije proizvoda skupine medicinskih proizvoda Neurovaskularni preusmjerivač protoka. Međutim, savezne sigurnosne baze podataka redovito se pretražuju (npr. baza podataka FDA MAUDE) za štetne događaje kako bi se utvrdilo postoje li novi ili nepoznati rizici za konkurentne proizvode. Na taj se način može provjeriti postoje li novi ili nepoznati rizici za proizvode skupine medicinskih proizvoda Neurovaskularni preusmjerivač protoka.

Svi klinički podaci poznati tvrtki phenox, kao i objavljeni i neobjavljeni podaci, stavljeni su na raspolaganje za prikupljanje podataka koji će se uzeti u obzir u ovom SSCP-u. Drugi izvori podataka, osim gore navedenih, nisu uzeti u obzir.

5.4 Opći sažetak o sigurnosnoj i kliničkoj učinkovitosti

Proizvodi p64, p48 MW (HPC) i p64 MW (HPC) pomažu endovaskularnoj rekonstrukciji oboljelih arterija selektivnom modulacijom protoka krvi, što može dovesti do smanjenja rizika od hemoragijskog moždanog udara.

Zaključno, rezultati dostatnih stopa okluzije postignutih neurovaskularnim preusmjerivačima protoka u skladu su s podacima objavljenim u literaturi. U dosad najvećoj studiji o preusmjeravanju protoka, Bonafé *et al.* [24] dokumentirali su odgovarajuću stopu okluzije od 76,2% nakon prosječno 4,7 mjeseci u studiji Diversion-p64. Nakon 1 godine, aneurizme su se dodatno zatvorile postižući odgovarajuću stopu okluzije od 86,0%. Slične rezultate za slične proizvode izvijestili su Shehata *et al.* [28]. Stopa potpune okluzije od 77% i 84,5% postignuta je u 1-godišnjem i 2-godišnjem FU-u. Na temelju ovih stopa okluzije može se zaključiti da su proizvodi učinkoviti za svoju indikaciju.

Stope kliničkog morbiditeta i mortaliteta su unutar prihvatljivih granica za sve bolesnike liječene bilo kojim od neurovaskularnih preusmjerivača protoka. Vlastiti klinički podaci otkrili su moždani udar između 0% i 3,3% i stopu smrtnosti između 0% i 1,5%. Rezultati studije Diversion-p64, koje su objavili Bonafé *et al.* [24], prijavljuju trajni morbiditet i smrtnost od 2,4%. Yarahmadi *et al.* [29] proveli su metaanalizu sa sličnim preusmjerivačima protoka i prijavili trajni morbiditet u 3,3% i mortalitet u 1,7% bolesnika.

HPC premaz smanjuje rizik od stvaranja tromba tako što u početku smanjuje ili sprječava prijanjanje trombocita na vanjske površine u dodiru skrvlju. To je dokazano u *in vitro* studijama [1-4] i *in vivo* studiji [27]. Kao posljedica toga, implantacija proizvoda p48 MW HPC i p64 MW HPC može se provesti pod utjecajem samo jednog antitrombotičnog inhibitora (SAPT) [7, 19, 25, 26, 30, 31]. Učinkovitost inhibicije agregacije trombocita mora se potvrditi odgovarajućim testovima (npr. Multiplate, VerifyNow).

^a <https://ec.europa.eu/tools/eudamed> – Eudamed će pružiti živu sliku životnog vijeka medicinskih proizvoda koji su dostupni u Europskoj uniji (EU). Cilj je Eudameda povećati opću transparentnost, među ostalim boljim pristupom informacijama za javnost i zdravstvene djelatnike, te poboljšati koordinaciju među različitim državama članicama EU-a.

Rizici povezani s implantacijom neurovaskularnog preusmjerivača protoka navedeni su u Tablica 3 kako je dokumentirano i u uputama za uporabu odgovarajućih proizvoda. Jedna od najčešćih komplikacija bila je intimalna hiperplazija (IH) koja je vaskularna reakcija nakon implantacije preusmjerivača protoka i vrlo je dobro poznata, a može dovesti do stenoze. Međutim, stope se dosta razlikuju. Na primjer, Luecking *et al.* [32] prijavljuje IH u 2,6% (2/78) bolesnika koji su liječeni FRED-om što je dovelo do stenoze u stentu. Kühn *et al.* [33] prijavljuje 35 slučajeva (13,5%) IH-ja, od kojih je 27 slučajeva bilo blago, 5 slučajeva umjerenih i 3 teška. Nadalje, o IH-u su izvijestili Bhogal *et al.* [34] u 30% (9/30) bolesnika u početnom FU-u (prosječno 3,1 mjeseca). U svim slučajevima, IH je bio asimptomatski. Osam od tih bolesnika imalo je <50% i 1 pacijent 50-75%. U 6 bolesnika intimalna hiperplazija se povukla ili poboljšala, a u 2 bolesnika ostala je stabilna (<50%). Broj vazospazma također je široko raspoređen. U literaturi se uspostavljeni raspon kreće između 4,5% [35] i 46,7%[36]. Daljnja vrlo česta komplikacija je stenoza u stentu (ISS). Međutim, to uključuje i simptomatski i asimptomatski ISS bilo kojeg stupnja bez klasifikacije težine ISS-a što objašnjava visok broj.

Stopa smrtnosti između 0,4% - 1,9% pronađena je u literaturi o proizvodima p64, p48 MW (HPC) i p64 MW (HPC) (vidi Tablica 3).

Kritička procjena predviđenih koristi liječenja tim proizvodima u usporedbi s rizicima opisanim u poglavlju 4, dovodi do zaključka da koristi očito nadmašuju utvrđene rizike. Na temelju ove procjene koristi i rizika, vlastito kliničko iskustvo opisano u poglavlju 5 i ekvivalentnosti s vlastitim proizvodima, može se zaključiti da su neurovaskularni preusmjerivači protoka sigurni i učinkoviti.

5.5 Tekuće ili planirano posttržišno kliničko praćenje (PMCF)

U sklopu posttržišnog kliničkog praćenja (PMCF), klinički podaci se proaktivno i sustavno prikupljaju i analiziraju na temelju indikacija, kontraindikacija i namjene proizvoda. To uključuje npr. povratne informacije s tržišta (npr. pritužbe kupaca), analizu literature o vlastitim proizvodima tvrtke phenox te analizu literature i kliničkih podataka o sličnim proizvodima i analizu saveznih sigurnosnih baza podataka (npr. BfArM, FDA).

Uz gore navedene metode i postupke, provodi se nekoliko kliničkih studija koje je pokrenuo phenox. Studija COATING (NCT04870047) je prospektivno, multicentrično randomizirano kontrolirano ispitivanje s ciljem procjene sigurnosti i učinkovitosti proizvoda p64 MW HPC s premazom pod SAPT-om i p64 MW bez premaza pod DAPT-om. Studija je uspostavljena u skladu s najnovijom revizijom norme ISO 14155 i s člankom §74 Uredbe o medicinskim proizvodima (MDR).

Osim toga, u Brazilu se provodi prospektivna, jednocentrična randomizirana studija DART koja je pokrenula ispitivanje (IIT) kako bi se procijenila sigurnost i učinkovitost proizvoda p48 MW HPC pod SAPT-om i DAPT-om. Prve rezultate objavili su de Castro-Afonso *et al.* 2021 [30] [37] godine. Objavljeni su i dvogodišnji podaci o praćenju [26].

6 Moguće dijagnostičke ili terapijske alternative

Krajnji cilj liječenja intrakranijalnih aneurizmi je potpuna i trajna okluzija vrećice aneurizme kako bi se u potpunosti izbrisao rizik od rupture. Puknuća cerebralne aneurizme najčešći je uzrok subarahnoidalnog krvarenja (SAH) koje može dovesti do hemoragijskog moždanog udara, pa čak i do smrti.

Mogućnosti liječenja nepuknutih intrakranijalnih aneurizmi uključuju preventivni popravak u obliku kirurških (postavljanje klipse) i endovaskularnih (namotavanje i stentiranje) metoda. Međutim, većina aneurizmi ostaje stabilna i korist od liječenja intrakranijalnih aneurizmi mora se pažljivo odvagati u odnosu na mogući rizik liječenja [38]. Za liječenje puknutih aneurizmi mora se uzeti u obzir nekoliko čimbenika, a to su kliničko stanje

osobe, karakteristike aneurizme te količina i mjesto subarahnoidne krvi [39]. Nacionalni institut za izvrsnost zdravlja i njege (NICE) preporučuje endovaskularno namotavanje ili kirurško postavljanje klipse kada je intervencijsko liječenje opcija, ili bez intervencijskog postupka u kombinaciji s praćenjem kako bi se provjerilo kliničko poboljšanje i potencijalno ponovno procijenile mogućnosti liječenja.

Medikamentno liječenje moguće je samo za nepuknute aneurizme niskog rizika i uključuje kontrolu krvnog tlaka, štoviše, preporučuje se prestanak pušenja. Preporučuje se redovito praćenje neliječenih aneurizmi periodičnim angiografskim snimanjem.

Kirurško liječenje aneurizmi sastoji se od izlaganja lezije kraniotomijom i naknadnog postavljanja klipse u abnormalnu vaskularnu stijenku kako bi se zaustavio dotok krvi u aneurizmu [40]. Neke bi aneurizme same po sebi bile prikladne za postavljanje klipse, ali kliničke okolnosti kao što su poodmakla dob ili ovisnost o kontinuiranoj antikoagulaciji ili antiagregaciji povećavaju kirurške rizike. Za takve pacijente hemodinamsko liječenje aneurizme može biti održiva opcija [41] [42].

Liječenje aneurizme može se obaviti i premosnicom izvođenjem ekscizija lezije i rekanalizacijom dovodnih i odvodnih arterija, sa ili bez presađivanja [40]. Ova se tehnika ne preporučuje uvijek zbog neusklađenosti promjera arterija.

Endovaskularno namotavanje održiva je opcija liječenja intrakranijalnih aneurizmi, iako se ponovno liječenje aneurizmi zbog zbijanja zavojnice ili recidiva aneurizme događa u do 12% bolesnika [43]. Rizik od neophodnosti ponovnog liječenja povećava se s nepovoljnom anatomijom aneurizme, posebno veličinom širine vrata. Aneurizme širokog vrata povećavaju rizik od neurološkog deficita tijekom liječenja, a posebno ih je teško liječiti endovaskularnim namotavanjem zbog povećanog rizika od proturizije zavojnice u matičnu arteriju.

Ako je namotavanje potpomognuto balonom, balon se koristi za stvaranje privremene potpore za zavojnicu. Namotavanje potpomognuto balonom smatra se sigurnom alternativnom metodom liječenja jednostavnom namotavanju aneurizmi s velikim vratom [43].

Neurovaskularni stentovi koriste se kao pomoćni alati u namotavanju potpomognutom stentom (SAC) intrakranijalnih aneurizmi. Kod namotavanja potpomognutog stentom postavlja se stent koji pokriva vrat aneurizme kako bi se osigurala potporna struktura za zaštitu matične krvne žile i kako bi se omogućilo namotavanje složenih aneurizmi, kao što su aneurizme širokog vrata i fuziformne aneurizme [43]. SAC se smatra sigurnom alternativnom metodom liječenja kirurškog postavljanja klipsi za nepuknute aneurizme [44]. Jednostavno namotavanje i namotavanje potpomognuto stentom imaju slične ishode i stope komplikacija. Rizik od recidiva aneurizme manji je nakon namotavanja potpomognutog stentom, ali postoji povećan rizik od tromboze povezan s postavljanjem stenta [45].

Disekcije se mogu liječiti različitim pristupima, ovisno o težini i mjestu disekcije. Mogućnosti liječenja uključuju liječenje medikamentima, kiruršku terapiju koja uključuje kiruršku premosnicu i postavljanje klipse, kao i endovaskularnu terapiju korištenjem minimalno invazivnih tehnika kao što su namotavanje (potpomognuto stentom) ili postavljanje stenta i stentovi za preusmjerenje protoka [46].

U slučaju ponavljajućih disekcija unatoč liječenju, endovaskularno liječenje smatra se održivim dodatnim liječenjem uz antikoagulantne lijekove. Smjernice za sekundarnu prevenciju moždanog udara preporučuju endovaskularno liječenje u slučajevima s definitivnim ponavljajućim cerebralnim ishemijskim događajima [47]. Postoje primjeri uspješne rekonstrukcije disekcije karotida stentom s prihvatljivim trenutnim i dugoročnim ishodima, ali potrebna je daljnja procjena [48].

Tretman perforacija uključuje izravno brtvljenje mjesta perforacije zavojnicama, tekućim ljepilima, kombinacijom oba ili napuhavanjem balona. U potonjem se balon privremeno stavlja preko mjesta perforacije na nekoliko minuta, zatim se ispuhuje i uklanja kada se ne primijeti daljnja ekstrasvazacija. [49]

Smjernice AWMF-a [50] preporučuju različite metode liječenja AVM-a, uključujući neurointervencijsku, neurokiruršku i radioterapijsku terapiju. Može se razlikovati profilaktička terapija za uklanjanje opasne fistule i (palijativna) terapija koja kontrolira simptome. Mogućnosti endovaskularnog liječenja uključuju transarterijsku embolizaciju sredstvom Onyx® i transvensku embolizaciju pomoću zavojnica, koje su već dokazane i imaju niske stope komplikacija. Adhezivna embolizacija čestica ili tkiva može se manje kontrolirati i rijetko dovodi do trajnog zatvaranja fistule, pa je ne treba rutinski koristiti. Zavojnice se obično koriste za transvenoznu embolizaciju, a u nekim slučajevima tekućina za embolizaciju može se uvesti venskim sondiranjem fistule, moguće u kombinaciji s tretmanom zavojnicom. Neurokirurško liječenje uključuje identificiranje točne lokacije točke fistule i njezino uklanjanje koagulacijom, transsekcijom ili postavljanjem klipse. Stereotaktička radioterapija je još jedna opcija, iako se rijetko koristi i prikladna je za specifične slučajeve s ograničenim fistulama ili visokorizičnim pacijentima.

7 Predloženi profil i obuka za korisnike

S implantatom smiju raditi samo specijalizirani, odgovarajuće obučeni liječnici, iskusni u uporabi proizvoda za modulaciju protoka u (neuro)radiološkoj klinici. Za uporabu proizvoda preporučuje se sudjelovanje na obuci za rad s proizvodima tvrtke phenox GmbH.

8 Upućivanje na sve usklađene norme i zajedničke specifikacije koje se primjenjuju

Najvažnije primjenjive norme su:

- EN ISO 14630 *Neaktivni kirurški implantati - Opći zahtjevi* (Status: 2009./2012.)
- EN ISO 25539-2 *Kardiovaskularni implantati - Endovaskularna sredstva - 2. dio* (Status: 2020.)
- ISO 17327-1 *Neaktivni kirurški implantati - Premaz implantata - 1. dio* (Status: 2018.)

Svaka pojedinačna točka zahtjeva odgovarajuće norme ocjenjuje se u tehničkoj dokumentaciji. Primjenjive točke usvojene su kao zahtjevi u tehničkoj dokumentaciji. Ako točka nije primjenjiva, to je opravdano.

9 Povijest revizije

Tablica 5: Povijest revizije

Broj revizije SSCP-a	Datum izdavanja	Opis promjene	Revizija koju je potvrdilo prijavljeno tijelo
Rev. A	n/p, SSCP je ažuriran prije potvrđivanja	Početna postavka dokumenta	☐ Da Jezik potvrđivanja: Engleski ☒ Ne

Broj revizije SSCP-a	Datum izdavanja	Opis promjene	Revizija koju je potvrdilo prijavljeno tijelo
Rev. B	Datum izdavanja od strane prijavljenog tijela: 25.11.2023.	Ispravak naslova dokumenta na prvoj stranici i u podnožju (velika slova) i ispravak zahtjeva za pohranu proizvoda u poglavlju 4.2	☒ Da Jezik potvrđivanja: Engleski ☐ Ne
Rev. C	n/p, SSCP je ažuriran prije potvrđivanja	Ažuriranje sadržaja, u skladu s godišnje ažuriranim CER-om i PSUR-om (razdoblje prikupljanja podataka za PSUR: 31.12.2023).	☐ Da Jezik potvrđivanja: Engleski ☒ Ne
Rev. D	Datum potvrđivanja od strane prijavljenog tijela: 06.05.2025	Ažuriranje zbog proširenja skupine medicinskih proizvoda Neurovaskularni preusmjerivač protoka s proizvodima p48 LITE (HPC) i p48 MW (HPC) i p64 MW (HPC) s usklađenim sustavom za uvođenje. Ažuriranje nalazima ažurirane kliničke procjene.	☒ Da Jezik potvrđivanja: Engleski ☐ Ne



Sažetak o sigurnosnoj i kliničkoj učinkovitosti (SSCP)

za skupinu medicinskih proizvoda klase III

Neurovaskularni preusmjerivač protoka

koji se sastoji od

proizvoda za modulaciju protoka p64,

p48 MW (HPC), p64 MW (HPC)

i p48 LITE (HPC)

Pacijenti i laici

Sažetak o sigurnosnoj i kliničkoj učinkovitosti za pacijente i laike

U ovom dijelu dan je sažetak o sigurnosnoj i kliničkoj učinkovitosti skupine medicinskih proizvoda Neurovaskularni preusmjerivač protoka koja se sastoji od proizvoda p64, p48/p64 MW (HPC) i p48 LITE (HPC) namijenjenih pacijentima i laicima.

Broj dokumenta: SSCP-FLOW DIVERTER

Revizija dokumenta: Rev. D

Datum izdavanja: Datum objave prema prijavljenom tijelu 06.05.2025

Ovaj Sažetak o sigurnosnoj i kliničkoj učinkovitosti (SSCP) namijenjen je pružanju javnog pristupa ažuriranom sažetku glavnih aspekata sigurnosti i kliničke učinkovitosti skupine medicinskih proizvoda Neurovaskularni preusmjerivač protoka. Informacije prikazane u nastavku namijenjene su pacijentima ili laicima. Opširniji sažetak o njegovoj sigurnosnoj i kliničkoj učinkovitosti pripremljen za zdravstvene radnike nalazi se u prvom dijelu ovog dokumenta.

SSCP nije namijenjen davanju općih savjeta o liječenju zdravstvenog stanja. Obratite se svom zdravstvenom radniku u slučaju da imate pitanja o svom zdravstvenom stanju ili o uporabi proizvoda u vašoj situaciji. Ovaj SSCP nije namijenjen zamjeni kartice za implantat ili Uputa za uporabu (IFU) za pružanje informacija o sigurnoj uporabi proizvoda.

Pojmovi, kratice i definicije

Termin	Definicija
(Mikro) žica vodilica	(Mikro) žice vodilice su tanke fleksibilne žice koje se koriste za navigaciju mikrokatereta (= tanke fleksibilne cijevi), a time i odgovarajućeg proizvoda do ciljane lezije.
Aдекватna okluzija	Potpuno isključenje ili gotovo potpuno isključenje aneurizme iz cirkulacije krvi.
Aneurizma	Proširenje ili slabljenje u stijenci krvne žile.
Angiografske tehnike	Snimanje, radiološki postupak u kojem se žile pune kontrastnim sredstvom i čine vidljivima uz pomoć rendgenskih zraka, magnetske rezonancije ili računalne tomografije.
Antikoagulacija	Medicinski tretman koji se koristi za sprječavanje stvaranja krvnih ugrušaka ili za razbijanje postojećih krvnih ugrušaka u tijelu uz pomoć lijekova za razrjeđivanje krvi.
Arterija	Krvna žila koja odvodi krv iz srca u druge dijelove tijela.
Balonska angioplastika	Medicinski postupak koji se koristi za liječenje krvnih žila koje su uske ili začepjene. Tijekom postupka, balon se privremeno napuhuje u ciljnoj krvnoj žili kako bi se ona proširila i poboljšao protok krvi.
Cervikalno	Pojam cervikalno odnosi se na područje tijela povezano s vratom.
DAPT	<i>Dvostruka antitrombotična terapija</i> Korištenje dva inhibitora funkcije trombocita, a to su lijekovi koji smanjuju sposobnost trombocita, vrste krvnih stanica uključenih u zgrušavanje koje se lijepe i stvaraju krvne ugruške.
Disekcija	Rascjep ili ruptura u arterijskoj stijenci koji dovode do odvajanja slojeva arterijske stijenke; i akutna i već poznata (kronična).
Endovaskularno	Unutar krvnih žila
Femoralna arterija	Velika arterija smještena u predjelu bedara. To je jedna od glavnih arterija koja opskrbljuje krvlju donje ekstremitete.

Termin	Definicija
FSCA	Sigurnosne korektivne radnje
FSN	Sigurnosne obavijesti
Hemoragija	Krvarenje
Hemoragijski moždani udar	Vrsta moždanog udara koji se javlja kada postoji krvarenje u mozgu. Obično je uzrokovan rupturom ili curenjem krvne žile u mozgu.
HPC	<i>Hidrofilni polimerni premaz</i> Premaz koji oponaša prirodni unutarnji sloj stijenke krvne žile kako bi se trombociti spriječili da prepoznaju implantat kao strano tijelo i time u početku smanji rizik od stvaranja tromba (=krvnog ugruška).
IFU	<i>Upute za uporabu</i> Informacije koje je proizvođač dao za informiranje o namjeni, ispravnoj uporabi i svim mjerama opreza.
Indikacije	Razlog liječenja
Infarkt	Stanje u kojem područje tkiva ili organa prolazi kroz staničnu smrt zbog nedostatka opskrbe krvlju.
Inhibitor funkcije trombocita	Lijekovi koji smanjuju sposobnost trombocita, vrste krvnih stanica uključenih u zgrušavanje koje se lijepe i stvaraju krvne ugruške.
Intervencijska neuroradiologija	Medicinska subspecijalnost koja koristi minimalno invazivne tehnike za dijagnosticiranje i liječenje bolesti mozga, kralježnice i središnjeg živčanog sustava.
Intrakranijalno	Unutar lubanje
Ishemijski moždani udar	Vrsta moždanog udara koja se javlja kada krvna žila koja opskrbljuje mozak kisikom i hranjivim tvarima postane blokirana ili sužena, što dovodi do smanjenog protoka krvi u određenu regiju mozga.
Ishemijsko	Neadekvatna opskrba krvlju određenog organa ili tkiva.
Klinički morbiditet	Stanje patnje od bolesti ili zdravstvenog stanja.
Kontraindikacije	Razlog protiv liječenja.
Kraniotomija	Kirurška operacija u kojoj se koštani režanj privremeno uklanja iz lubanje kako bi se pristupilo mozgu.
Krvna pločica	Male, bezbojne krvne stanice, poznate i kao trombociti, koje su neophodne za zgrušavanje krvi.
Mikrokater	Tanka fleksibilna cijev koja se koristi u medicinskim postupcima za isporuku lijekova, kontrastnih sredstava ili drugih tekućina i medicinskih proizvoda, kao što su neurovaskularni stentovi na određena mjesta u tijelu.
Moždani udar	Zdravstveno stanje koje nastaje kada se prekine ili smanji opskrba krvlju dijela mozga, lišavajući moždano tkivo kisika i hranjivih sastojaka. To može uzrokovati smrt moždanih stanica u roku od nekoliko minuta.
MR	<i>Magnetna rezonanca</i> Neinvazivni medicinski slikovni test koji daje detaljne slike gotovo svake unutarnje strukture u ljudskom tijelu, uključujući krvne žile.
MRA	<i>Sporazumi o uzajamnom priznavanju</i> Sporazumi o uzajamnom priznavanju trgovinski su sporazumi čiji je cilj olakšati pristup tržištu i potaknuti veću međunarodnu usklađenost normi usklađenosti uz istodobnu zaštitu sigurnosti potrošača.
mRS rezultat	<i>modificirana Rankinova ljestvica</i> Rezultat koji se koristi za procjenu vašeg/pacijentovog stanja i označava stupanj funkcionalne neovisnosti.
Namjenska uporaba	Uporaba za koju je proizvod namijenjen.
Neurološki deficiti	Abnormalnosti ili oštećenja u strukturi ili funkciji živčanog sustava, koji uključuje mozak, leđnu moždinu i živce.
NIHSS	<i>Ljestvica moždanog udara Nacionalnog instituta za zdravlje</i> Ljestvica koja procjenjuje neurološke deficite povezane s moždanim udarom
Osnovni UDI-DI	<i>Osnovna jedinstvena identifikacija proizvoda - identifikator proizvoda</i>

Termin	Definicija
	Koristi se za identifikaciju i registraciju medicinskih proizvoda na tržištu Europske unije.
PMCF	<i>Posttržišno kliničko praćenje</i> Proizvođač prikuplja i ocjenjuje kliničke podatke o korištenju odobrenog proizvoda.
Potpuna okluzija aneurizme	Potpuno isključenje aneurizme iz protoka krvi.
Pseudoaneurizma	„Lažna“ aneurizma koja uključuje širenje arterijske stijenke uslijed oštećenja. Pseudoaneurizme nastaju zbog traume, poput punkcije ili rupture arterije tijekom medicinskog zahvata ili ozljede.
Ruptura	Iznenadno lomljenje ili pucanje
SAH	<i>Subarahnoidno krvarenje</i> Krvarenje u prostoru koji okružuje mozak.
SAPT	<i>Jednostruka antitrombocitna terapija</i> Korištenje jednog inhibitora funkcije trombocita, lijeka koji smanjuje sposobnost trombocita, vrste krvnih stanica uključenih u zgrušavanje koje se lijepe i stvaraju krvne ugruške.
SSCP	<i>Sažetak o sigurnosnoj i kliničkoj učinkovitosti</i> Omogućuje javni pristup ažuriranom sažetku glavnih aspekata sigurnosne i kliničke učinkovitosti skupine medicinskih proizvoda.
Stenoza	Sužavanje arterije / krvne žile
Tehnika snimanja	Tehnika koja se koristi za jasnu vizualizaciju krvnih žila, npr. digitalna subtrakcijska angiografija – DSA.
Tromb	Krvni ugrušak
Trombocit	Male, bezbojne krvne stanice, poznate i kao krvne pločice koje su neophodne za zgrušavanje krvi.
Trombogenost	Sposobnost tvari ili materijala da pospješuje stvaranje krvnih ugrušaka.
Tromboza	Stvaranje krvnog ugruška (tromba) unutar krvne žile, koji ometa protok krvi kroz tu žilu.
Vazospazam	Naglo suženje- obično- arterijske krvne žile.
Zavojnica	Tanke žice uglavnom izrađene od platine koje su dizajnirane da se čvrsto upakiraju u aneurizmu, potiču zgrušavanje krvi i sprječavaju rupturu aneurizme.

1 Identifikacija proizvoda i opće informacije

Trgovački naziv proizvoda

Skupina medicinskih proizvoda Neurovaskularni preusmjerivač protoka sastoji se od proizvoda p64, p48/p64 MW (HPC) i p48 LITE (HPC) (Tablica 6). Obitelj proizvoda p48 MW (HPC) sastoji se od proizvoda p48 MW i p48 MW HPC. Verzije proizvoda sa sufiksom HPC imaju hidrofilni polimerni premaz koji je objašnjen u poglavlju 3.

Imajte na umu da se u daljnjem tekstu pojam p48 MW (HPC) odnosi na obje verzije proizvoda, p48 MW (bez premaza) i p48 MW HPC (s premazom). Isto vrijedi i za proizvode p64 MW (HPC) i p48 LITE (HPC).

Tablica 6: Proizvodi iz skupine medicinskih proizvoda Neurovaskularni preusmjerivač protoka

Skupina medicinskih proizvoda	Neurovaskularni preusmjerivač protoka										
Osnovni UDI-DI	426012378FlowDiverterSV										
ID potvrde CE (datum certifikacije)	170781226 (21.12.2023.)					1000236360 (28.08.2025.)					
Obitelj proizvoda	Proizvod za modulaciju protoka PAX										
Varijanta dizajna	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*
REF broj: XX(X) – Veličina modela	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

*usklađeni sustav za uvođenje

Proizvođač; naziv i adresa

phenox GmbH
Lise-Meitner-Allee 31
44801 Bochum
Njemačka
Tel.: +49 (0) 234 36 919-0
Faks: +49 (0) 234 36 919-19
E-pošta: info@wallabyphenox.com
Web mjesto: www.phenox.net

Osnovni UDI-DI (identifikacijski broj proizvoda)

Identifikacijski broj proizvoda, poznat i kao *Osnovni UDI-DI* (Jedinstvena identifikacija proizvoda - identifikator proizvoda), koristi se za identifikaciju i registraciju medicinskih proizvoda na tržištu Europske unije. *Osnovni UDI-DI* za skupinu medicinskih proizvoda Neurovaskularni preusmjerivač protoka je 426012378FlowDiverterSV.

Godina kada je proizvod prvi put dobio oznaku CE

- p64 je prvi put certificiran 15.10.2012. prema Direktivi o medicinskim proizvodima (MDD) (broj potvrde: 506681 MRA).
- p48 MW (HPC) prvi je put certificiran 30.05.2018. prema Direktivi o medicinskim proizvodima (MDD) (broj potvrde: 539671 MRA).
- p64 MW (HPC) prvi put certificiran 22.12.2018. prema Direktivi o medicinskim proizvodima (MDD) (Broj potvrde: 547128 MRA).
- Grupa medicinskih proizvoda Neurovaskularni preusmjerivač protoka dobila je oznaku CE prema Uredbi o medicinskim proizvodima (MDR) 21.12.2023. (ID potvrde: 170781226).
- p48 LITE (HPC), p48 MW (HPC) i p64 MW (HPC) s harmoniziranim sustavom za uvođenje dobili su CE certifikat prema MDR-u 28.08.2025. (ID potvrde: 1000236360).

2 Namjena proizvoda

Namjenska uporaba

Neurovaskularni preusmjerivači protoka su samoproširivi, cjevasti vaskularni implantati koji omogućuju kontroliranu i selektivnu modulaciju protoka krvi u ekstrakranijalnim i intrakranijalnim (= *izvan i unutar mozga*) arterijama (= *krvnim žilama koje odvođe krv iz srca u druge dijelove tijela*). Fizička svojstva neurovaskularnog preusmjerivača protoka također rezultiraju blagim ispravljanjem i ojačavanjem ciljne krvne žile. Ta svojstva pomažu endovaskularnoj rekonstrukciji oboljelih arterija duž njihovog cervikalnog (= *područje tijela povezano s vratom*) i intrakranijalnog dijela.

Indikacije i predviđena skupina pacijenata

Neurovaskularni preusmjerivači protoka koriste se u endovaskularnom liječenju vaskularnih bolesti:

- sakularne i fuziformne aneurizme i pseudoaneurizme,
- vaskularnih disekcija u akutnim i kroničnim fazama te
- vaskularne perforacije i arteriovenske fistule.

Daljnje informacije o tim vaskularnim bolestima možete pronaći u Tablica 7.

Tablica 7: Vrste bolesti liječenih neurovaskularnim preusmjerivačima protoka.

Vrsta bolesti	Objašnjenje
Sakularne (ili bobičaste) aneurizme	Proširenje u obliku balona u arteriji uzrokovano slabošću stijenke krvne žile. Aneurizma je dilatacija ili proširenje u krvnoj žili koje je uzrokovano slabošću stijenke te žile. Najčešće mjesto za njihovu pojavu su arterije, krvne žile koje prenose krv iz srca u ostatak tijela. U takvim arterijama krvni tlak može uzrokovati da se mala područja ispupče prema van poput balona. Ta proširenja nose rizik od rupture što dovodi do krvarenja u prostor između mozga i tkiva koje prekriva mozak. Ovo stanje poznato je kao „subarahnoidno krvarenje“ (SAH) i uzrokuje otprilike 5% svih moždanih udara u svijetu [51, 52].

Vrsta bolesti	Objašnjenje
Fusiformne aneurizme (ili u obliku vretena)	Nepravilno proširena arterija.
Pseudoaneurizma	„Lažna“ aneurizma koja uključuje širenje arterijske stijenke uslijed oštećenja. Pseudoaneurizme nastaju zbog traume, poput punkcije ili rupture arterije tijekom medicinskog zahvata ili ozljede.
Disekcije	Rascjep ili ruptura u arterijskoj stijenci koji dovode do odvajanja slojeva arterijske stijenke; i akutna i već poznata (kronična).
Perforacija krvne žile	Ozljeda krvne žile / rupe u krvnoj žili ili arteriji.
Arteriovenske fistule	Abnormalna veza između krvne žile bogate kisikom (arterijske) i siromašne kisikom (venske).

Kontraindikacije i ograničenja

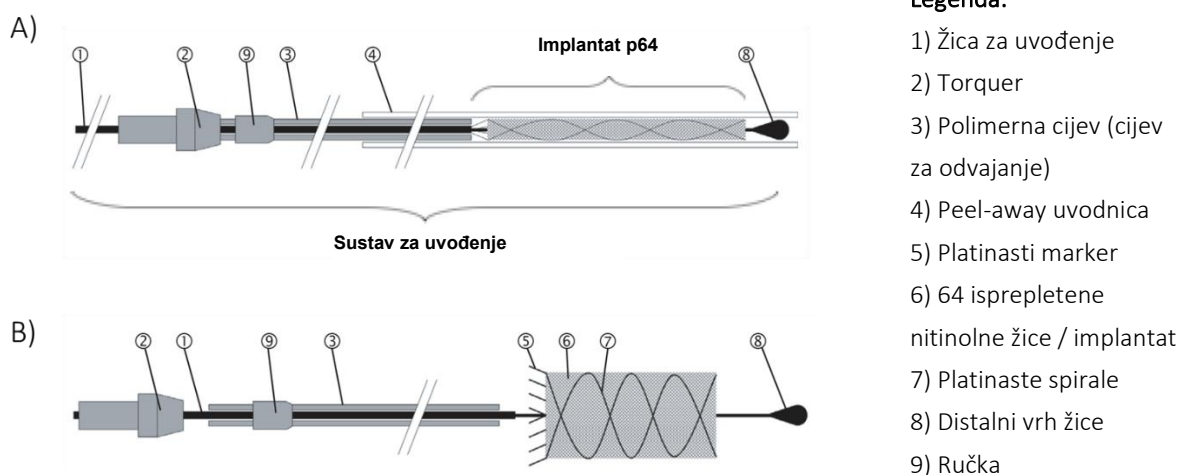
- Bolesnici s neadekvatnom antitrombotičnom terapijom ili nedovoljnim antikoagulantnim liječenjem prema standardnoj medicinskoj praksi prije, tijekom i nakon liječenja.
- Angiografija pokazuje da anatomske uvjete nisu prikladni za endovaskularno liječenje.

3 Opis proizvoda

Opis proizvoda i materijal/tvari u dodiru s tkivima pacijenta

U nastavku je dan kratak sažetak dizajna za svaki proizvod.

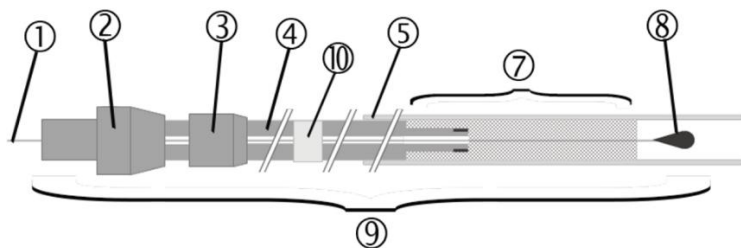
Proizvod za modulaciju protoka p64 je vaskularni implantat u obliku cjevčice koji se sastoji od 64 isprepletene nitinol žice®. Budući da nitinol nije dovoljno radionepropusan (= *ne dopušta prolazak rendgenskih zraka ili drugog zračenja*), 2 žice pletenice ⑦, koje su u suprotnim položajima, omotane su platinastim spiralama kako bi se osigurala vidljivost pod rendgenskom fluoroskopijom. Osim toga, platinasti marker nalazi se na svakom od osam krajeva ⑤ na proksimalnom kraju implantata.



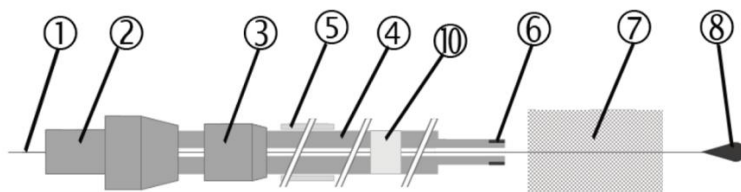
Slika 5: A) Proizvod za modulaciju protoka p64 i sustav za uvođenje, **B)** odvojeni sustav za uvođenje i otpušteni implantat p64.

Proizvodi za modulaciju protoka p48 MW (HPC) / p64 MW (HPC) su cjevasti vaskularni implantati koji se sastoje od 48 i 64 isprepletene nitinolne žice, ⑦ koje su ispunjene platinastom jezgrom kako bi se osigurala vidljivost pod rendgenskom fluoroskopijom.

A)



B)



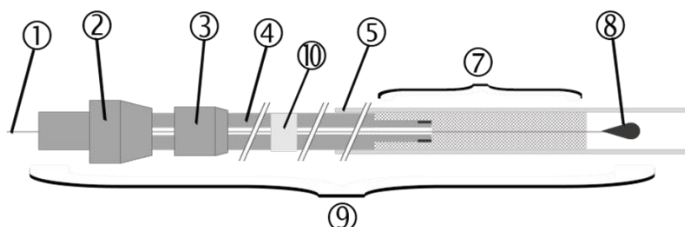
Legenda:

- 1) Žica za uvođenje
- 2) Torquer
- 3) Ručka
- 4) Transportna cijev
- 5) Uvodnica
- 6) Platinasti marker
- 7) Implantat
- 8) Distalni vrh žice
- 9) Sustav za uvođenje
- 10) Fluorosafe marker

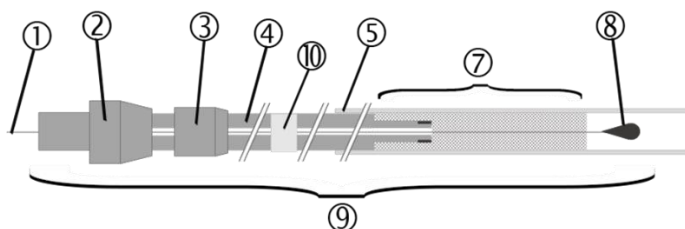
Slika 6: A) Proizvodi za modulaciju protoka p48 MW (HPC)/p64 MW (HPC) i sustav za uvođenje u uvednici, **B)** Sustav za uvođenje i odvojeni implantat p48 MW (HPC)/p64 MW (HPC).

Proizvodi za modulaciju protoka p48 MW (HPC) / p64 MW (HPC) s harmoniziranim sustavom za uvođenje su cjevasti vaskularni implantati koji se sastoje od 48/64 isprepletenih nitinolnih žica koje su ispunjene platinastom jezgrom kako bi se osigurala vidljivost pod rendgenskom fluoroskopijom i imaju usklađen sustav za uvođenje.

A)



B)



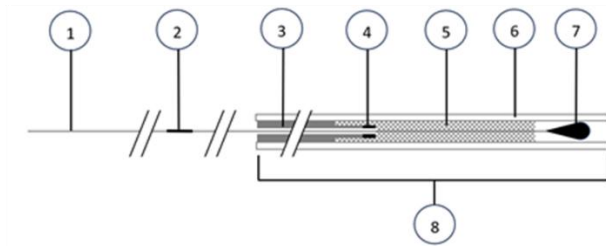
Legenda:

- 1) Žica s jezgrom
- 2) Torquer
- 3) Ručka
- 4) Transportna cijev
- 5) Uvodnica
- 6) Platinasti marker
- 7) Implantat
- 8) Žica za uvođenje
- 9) Sustav za uvođenje
- 10) Fluorosafe marker

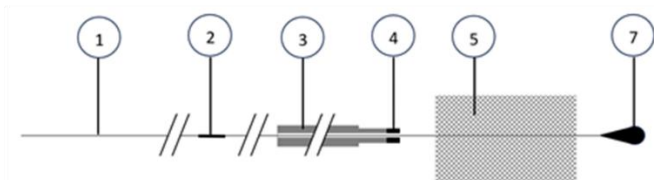
Slika 7: A) Implantati p48 MW (HPC)/p64 MW (HPC) (usklađeni sustav za uvođenje) u uvednici dodani u sustav za uvođenje, **B)** Sustav za uvođenje, uvučena uvednica i odvojeni implantat p48 MW (HPC) / p64 MW (HPC).

Proizvod za modulaciju protoka p48 LITE (HPC) je vaskularni implantat u obliku cjevčice koji se sastoji od 48 isprepletene nitinolne žice, svaka ispunjena platinastom jezgrom za vidljivost pod rendgenskom fluoroskopijom. Pojmom p48 LITE (HPC) označavaju se obje verzije proizvoda, p48 LITE (bez premaza) i p48 LITE HPC (s premazom).

A)



B)



Legenda:

- 1) Žica za uvođenje
- 2) Fluorosafe marker
- 3) Transportna cijev
- 4) Platinasti marker
- 5) 48 isprepletenih nitinolnih žica/implantata
- 6) Uvodnica
- 7) Distalni vrh žice
- 8) Sustav za uvođenje

Slika 8: A) Proizvod za modulaciju protoka p48 LITE (HPC) i sustav za uvođenje u uvodnici, **B)** Sustav za isporuku i odvojeni implantat p48 LITE (HPC).

U slučaju dodatnih pitanja u vezi s proizvodima, obratite se svom liječniku.

Implantati su u dugotrajnom kontaktu s pacijentom, dok sustav za uvođenje ima samo kratkotrajni kontakt. Svi materijali koji dolaze u dodir s pacijentom navedeni su u Tablica 8. Do danas, phenox nije zaprimio nikakva izvješća o preosjetljivosti na bilo koji od materijala navedenih u Tablica 8.

Tablica 8: Materijali koji dolaze u kontakt s pacijentom.

Varijanta proizvoda	Implantat (dugotrajni kontakt)	Sustav za uvođenje (kratkotrajni kontakt)
p64	Nitinol, legura platine i iridija	Nitinol, nehrđajući čelik, legura platine i iridija, poliimid, politetrafluoroetilen (PTFE), etil cijanoakrilat
p48 MW (HPC)	Nitinol, platina Ako je primjenjivo: HPC (hidrofilni polimerni premaz) → Polisaharidi	Nitinol, poliuretan, poliimid, legura platine i iridija, politetrafluoroetilen (PTFE), etil cijanoakrilat, termoplastični poliuretan
p64 MW (HPC)		
p48 LITE (HPC)		Nitinol, legura platine i iridija, legura kobalta i kroma, poliuretan, poliimid, etil cijanoakrilat
Harmonizirani sustav p48 MW (HPC)		Nitinol, poliuretan, poliimid, legura platine i iridija, politetrafluoroetilen (PTFE), etil cijanoakrilat, bijela boja Tampapur TPU 970 White
Harmonizirani sustav p64 MW (HPC)		

Informacije o lijekovitim tvarima u proizvodu

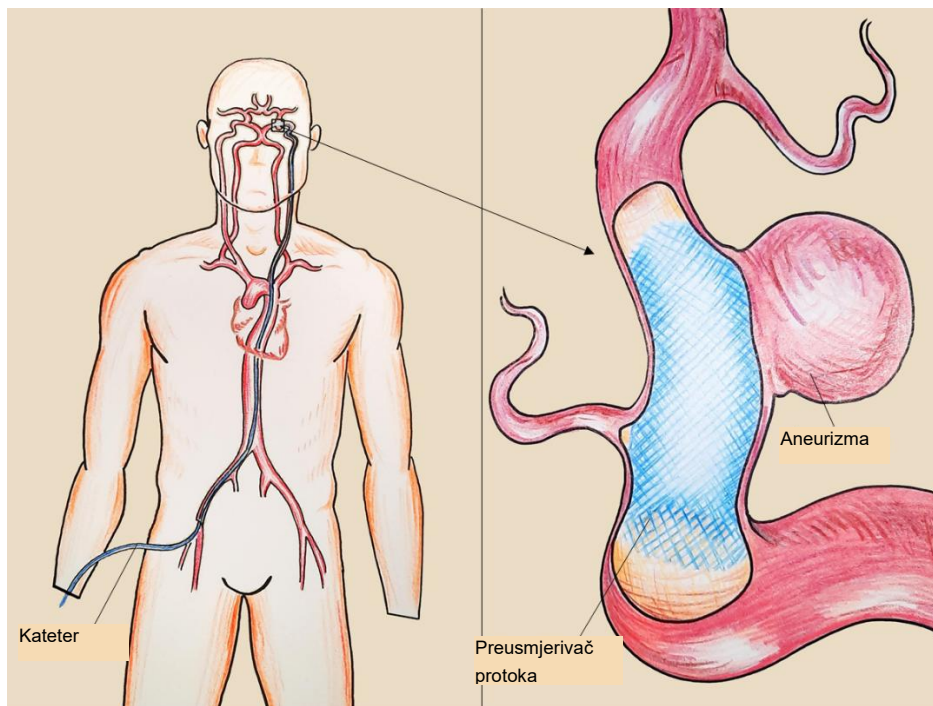
Neurovaskularni preusmjerivači protoka ne sadrže nikakve lijekovite tvari.

Opis načina na koji proizvod postiže predviđeni način djelovanja

Neurovaskularni preusmjerivači protoka imaju vrlo gustu mrežicu i koriste se za liječenje npr. aneurizmi. Njihov primarni cilj je rekonstruirati bolesni vaskularni segment u kojem se nalazi lezija. Fizička svojstva

neurovaskularnog preusmjerivača protoka također rezultiraju blagim ispravljanjem i ojačavanjem ciljne krvne žile. Ova svojstva pomažu u rekonstrukciji oboljelih arterija.

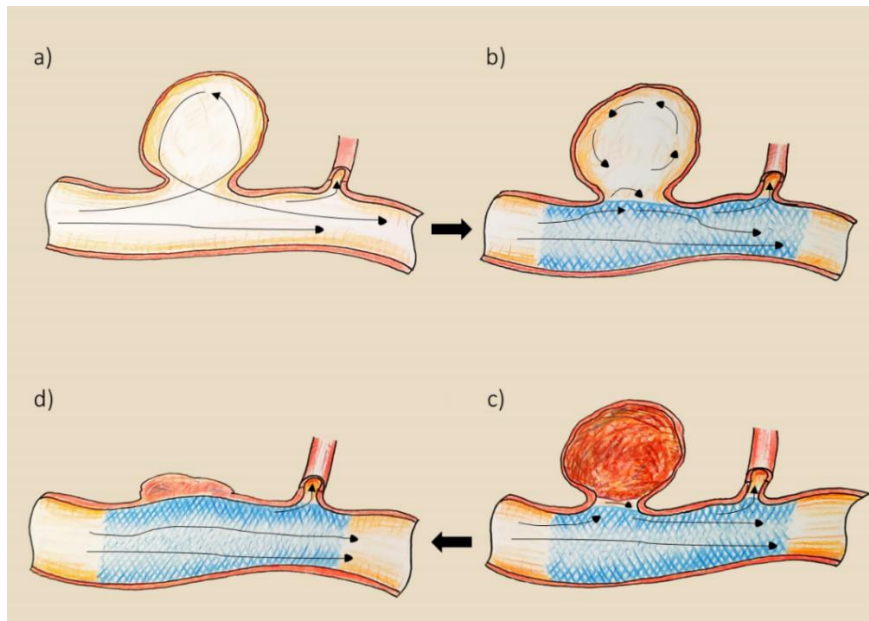
Tijekom postupka koristi se odgovarajući mikrokater (= *tanka fleksibilna cijev*) za isporuku preusmjerivača protoka na ciljni položaj. Mikrokater se ubacuje u femoralnu arteriju (= *velika arterija smještena u predjelu bedara*). To je jedna od glavnih arterija koja opskrbljuje krvlju donje ekstremitete; vidi Slika 9) i napreduje do mjesta aneurizme mozga. Kada je u položaju, preusmjerivač protoka može se otpustiti i odvojiti.



Slika 9: Put mikrokatera u aneurizmu kroz desnu femoralnu arteriju. Crtež Marka Hoberta (phenox) koji su inspirirali Brisman *et al.* (2006.)[53].

Utjecaj preusmjeravanja protoka na aneurizmu može se podijeliti u tri faze kao što je prikazano u Slika 10: hemodinamska (b), stvaranje tromba (c) i endotelijalizacija (d).

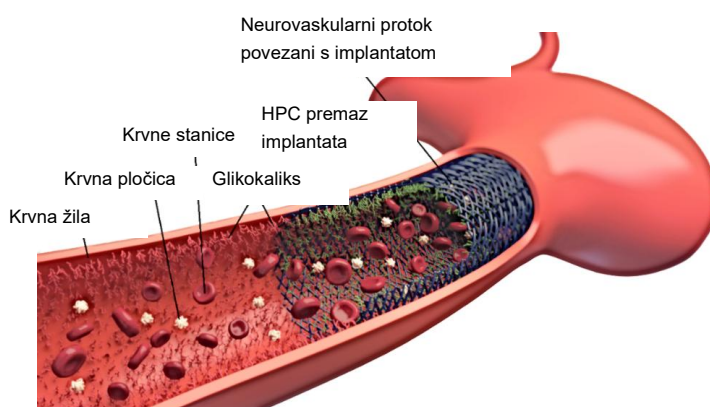
Preusmjerivači protoka postavljaju se unutar opskrbe arterije (= *matične arterije*) u kojoj se nalazi aneurizma. Oni tvore fizičku barijeru na sučelju između aneurizme i opskrbe krvne žile. Postavljanje ove mrežaste strukture dovodi do smanjenja protoka krvi u aneurizmu čime se smanjuje aktivnost protoka krvi unutar aneurizme i izaziva zastoj u aneurizmu u prvoj fazi. U drugoj fazi krv u aneurizmu počinje stvarati tromb koji može potrajati i do nekoliko dana ili tjedana. Preusmjerivači protoka služe kao potporna struktura u posljednjoj fazi za razvoj tkiva preko vrata aneurizme. Na ovom mjestu struktura s finom mrežicom popločana je novim slojem stijenke arterije. Trombozirana aneurizma se zatim reapsorbira tjelesnim mehanizmom zacjeljivanja rana. Krajnji rezultat toga je preoblikovana krvna žila vraćena u svoje normalno fiziološko stanje.



Slika 10: Pojednostavljeni dijagram mehanizma preusmjeravanja protoka: **a)** protok krvi u neliječenoj aneurizmi, **b)** smanjen protok krvi ugradnjom preusmjerivača protoka, **c)** stvaranje ugrušaka unutar aneurizme i zaustavljanje protoka krvi u aneurizmu mozga, **d)** rast tkiva preko preusmjerivača protoka i resorpcija aneurizme. Crtež Marka Hoberta (phenox GmbH) koji je inspirirao Dholakia *et al.* (2017.) [54].

U slučaju disekcije, preusmjerivač protoka postavlja se u zahvaćenu arteriju kako bi se zapečatio rascjep i krv preusmjerila dalje od disekcije i tako pospješilo zacjeljivanje. Kada dođe do perforacije, preusmjerivač protoka može se upotrijebiti za preusmjeravanje protoka krvi dalje od mjesta perforacije, omogućujući zacjeljivanje krvne žile i sprječavajući daljnje komplikacije poput krvarenja. Preusmjerivač protoka djeluje kao potporna struktura, podupirući oštećenu krvnu žilu i potičući stvaranje novog tkiva za brtvljenje perforacije. Tijekom liječenja arteriovenske fistule, preusmjerivač protoka se proširuje kako bi pokrio abnormalnu vezu. To pomaže smanjiti protok krvi kroz fistulu.

HPC premaz (hidrofilni polimerni premaz) za p48 MW HPC, p64 MW HPC i p48 LITE (HPC) pokriva cijele implantate. U Slika 11, prikazan je mehanizam HPC premaza. HPC smanjuje početno prijanjanje trombocita i time smanjuje rizik od zgrušavanja krvi. To je dokazano u *in vitro* studijama [1-4] i *in vivo* studiji [27].



Slika 11: Princip rada HPC-a (hidrofilnog polimernog premaza)

Opis pribora

Grupa medicinskih proizvoda Neurovaskularni preusmjerivač protoka nema pribora.

Proizvodi su kompatibilni s opremom koja se obično koristi u intervencijskoj neuroradiologiji (= *medicinska subspecijalnost koja koristi minimalno invazivne tehnike za dijagnosticiranje i liječenje bolesti mozga, kralježnice i središnjeg živčanog sustava*). To uključuje pomagala za minimalno invazivnu implantaciju ovog proizvoda, kao što su mikrokateri.

Svaki pacijent koji se liječi proizvodom iz skupine medicinskih proizvoda Neurovaskularni preusmjerivač protoka isporučuje se s karticom za implantat. Ona je priložena u kutiji s proizvodom i treba je ispuniti vaš/nadležni liječnik i predati vama/pacijentu nakon tretmana. **Vi/pacijent će(te) biti upućeni da nosi(te) ovu karticu za implantat sa sobom.** Kartica sadrži QR kod koji se može skenirati, identifikacijske podatke pacijenta, kao i izravnu domenu web-mjesta koje sadrži relevantne informacije za pacijenta. Osim imena i prezimena pacijenta, kartica za implantat sadrži sve važne podatke o samom implantatu, proizvođaču proizvoda, kao i datum ugradnje implantata te o nadležnoj medicinskoj ustanovi i zdravstvenom radniku.

4 Rizici i upozorenja

Obratite se svom zdravstvenom radniku ako smatrate da imate nuspojave povezane s neurovaskularnim preusmjerivačima protoka ili ako ste zabrinuti zbog rizika. Ovaj dokument nije namijenjen zamjeni konzultacija sa zdravstvenim radnikom ako je potrebno.

Kako se potencijalni rizici kontroliraju ili se njima upravlja

U ovom dijelu opisano je kako će se smanjiti rizici te su opisane moguće mogućnosti liječenja.

Prije ugradnje preusmjerivača protoka, liječnik mora odabrati ispravnu veličinu tog proizvoda. Također, odabrani preusmjerivač protoka mora se provjeriti na oštećenja prije uporabe. Općenito, implantati se ne smiju koristiti ako su deformirani ili oštećeni, jer se u suprotnom ne može očekivati njihova ispravna funkcija.

Neurovaskularni preusmjerivači protoka u kontaktu su s krvlju, otopinom natrijevog klorida, rendgenskim kontrastnim sredstvima, stranim proizvodima / materijalima (npr. zavojnice = *tanke niti uglavnom izrađene od platine*), sredstvima za razrjeđivanje krvi. Nijedan od neurovaskularnih preusmjerivača protoka ne sadrži sastojke koji se, ako se koriste zasebno, mogu smatrati medicinskim tvarima.

Ugradnja preusmjerivača protoka općenito zahtijeva primjenu dva inhibitora funkcije trombocita (= *lijekova koji sprječavaju zgrušavanje krvi*). Obično se u odgovarajućim dozama daju dva inhibitora funkcije trombocita („dvostruka antitrombocitna terapija“ = DAPT). Ako je to potrebno, u opravdanim iznimnim slučajevima smanjena trombogenost može dopustiti implantaciju uz primjenu jednog antitrombocitnog lijeka. To je pokazano u nekoliko publikacija [7, 19, 25, 26, 30, 31]. **Ako imate bilo kakvih pitanja u vezi s lijekovima, obratite se svom liječniku.** Učinkovitost danog lijeka treba provjeriti odgovarajućim testom (npr. Multiplate ili VerifyNow). Ugradnja proizvoda skupine medicinskih proizvoda Neurovaskularni preusmjerivač protoka u bolesnika bez učinkovite inhibicije funkcije trombocita može dovesti do ozbiljnih komplikacija. **Obratite se svom liječniku ako imate pitanja u vezi s ovom temom.**

Moždani udar (= *prekid opskrbe mozga krvlju*) može se pojaviti kao posljedica ugradnje preusmjerivača protoka. Postoje dvije vrste moždanog udara, ishemijski (= *stvaranje ugrušaka*) moždani udar i hemoragijski (= *krvarenje*) moždani udar. Ishemijski moždani udar uzrokovan je naglim smanjenjem protoka krvi u mozgu, poznatim kao ishemija (= *cerebralna ishemija*), što rezultira neodgovarajućom opskrbom kisikom i glukozom.

Smanjeni protok krvi obično je uzrokovan sužavanjem (= *stenozom*) ili okluzijom (= *trombozom*) arterija koje opskrbljuju mozak. Ishemija može biti reverzibilna ili dovesti do odumiranja živaca i drugih moždanih stanica. Odluka liječnika je kako postupiti i ona ovisi o različitim čimbenicima, npr. stanju pacijenta. Obratite se svom liječniku ako imate pitanja u vezi s ovom temom.

Neke od važnih komplikacija koje se mogu pojaviti tijekom ili nakon liječenja objašnjene su u sljedećem odjeljku.

Moždani udar (= *zdravstveno stanje koje se javlja kada se prekine ili smanji opskrba krvlju dijela mozga, lišavajući moždano tkivo kisika i hranjivih tvari*) može se pojaviti kao posljedica ugradnje preusmjerivača protoka. Postoje dvije vrste moždanog udara, ishemijski moždani udar i hemoragijski moždani udar. Ishemijski moždani udar uzrokovan je naglim smanjenjem protoka krvi u mozgu, poznatim kao ishemija što rezultira neodgovarajućom opskrbom kisikom i glukozom. Smanjeni protok krvi obično je uzrokovan stenozom (= *suženjem*) ili trombozom (= *stvaranjem krvnog ugruška unutar krvne žile*) arterija koje opskrbljuju mozak. Hemoragijski moždani udar je komplikacija koje se obično ljudi najviše plaše. U tom slučaju dolazi do intracerebralnog krvarenja (= *krvarenja u moždano tkivo*) ili subarahnoidalnog krvarenja (= *krvarenja između unutarnjeg i srednjeg sloja mozga*), npr. zbog rupture krvne žile (= *naglog pucanja ili cijepanja*) ili ozljede krvne žile. Takva krvarenja mogu dovesti do takozvanog vazospazma (= *naglog suženja - obično - arterijske krvne žile*). Kao rezultat smanjenja protoka krvi u mozgu zbog naglog suženja, moždano tkivo ne prima dovoljno kisika i može izumrijeti, kao u slučaju ishemijskog moždanog udara. Ako dođe do vazospazma, može se liječiti lijekovima koji potiču širenje žile, balonskom angioplastikom (= *širenje zahvaćene arterije privremenim napuhavanjem balona*) s ciljem proširenja krvne žile ili kombinacijom ovih tehnika. Odluka liječnika je kako postupiti i ovisi o različitim čimbenicima, npr. stanju vas/pacijenta. **Obratite se svom liječniku ako imate pitanja u vezi s ovom temom.**

Takozvana „lažna aneurizma“ ili „pseudoaneurizma“ može se pojaviti nakon disekcije (= *cijepanje slojeva stijenke arterije*) ili ozljede krvne žile. Pseudoaneurizme se obično javljaju kada dođe do ozljede stijenke krvne žile tako da krv curi kroz njezinu unutarnju stijenku, ali je vanjska stijenka zadržava. Pseudoaneurizme se mogu liječiti preusmjerivačima protoka.

Nakon ugradnje preusmjerivača protoka, može se dogoditi da bočni ogranci ili susjedne krvne žile budu prekriveni preusmjerivačem protoka. U tom slučaju liječnik odlučuje kako postupiti i ovisi o različitim čimbenicima, npr. o zdravstvenom stanju vas/pacijenta. Na primjer, preusmjerivač protoka može se promijeniti za drugu veličinu.

Imajte na umu da ćete nakon ugradnje preusmjerivača protoka vi/pacijent imati kontrolne posjete. Tijekom tih posjeta, liječnik će provjeriti vaše zdravstveno stanje i kontrolirati položaj preusmjerivača protoka i status aneurizme pomoću slikovnih tehnika (= *tehnika koja se koristi za jasnu vizualizaciju krvnih žila, npr. digitalna subtrakcijska angiografija – DSA*). U nekim slučajevima, aneurizma se mora ponovno liječiti, na primjer zbog ponovnog rasta. U tom slučaju liječnik odlučuje kako postupiti. Na primjer, može se ugraditi još jedan preusmjerivač protoka. **Obratite se svom liječniku ako imate pitanja u vezi s ovom temom.**

Preostali rizici i neželjeni učinci

Sljedeći klinički pojmovi koriste se u Tablica 9.

- **(Zračna) embolija** = začepljenje krvne žile zrakom, stranim ili tjelesnim tvarima koje su ušle u krvotok.
- **Disekcija** = rascjep ili ruptura u unutarnjem sloju stijenke arterije, što dovodi do odvajanja slojeva arterijske stijenke.

- **Embolija / tromboembolija** = začepljenje unutar krvne žile izazvano krvnim ugruškom.
- **Encefalopatija** = skupina stanja koja uzrokuju disfunkciju mozga.
- **Ekstravazacija** = istjecanje tekućine iz zatvorenog prostora u okolno područje, npr. kontrastnog sredstva.
- **Hematom** = lokalizirano nakupljanje krvi izvan krvnih žila, obično zbog njihove ruptуре ili ozljede.
- **Krvarenje** = krvarenje, obično se javlja iz oštećenih krvnih žila.
- **Hidrocefalus** = stanje u kojem dolazi do nakupljanja moždane tekućine (= cerebrospinalne tekućine) u mozgu.
- **Infarkt** = odnosi se na proces odumiranja tkiva (nekroze) zbog nedostatka opskrbe krvlju, obično uzrokovanog opstrukcijom protoka krvi. Ova opstrukcija može biti posljedica različitih čimbenika, uključujući trombozu, emboliju ili vazospazam.
- **Ishemija** = neadekvatna opskrba krvlju određenog organa ili tkiva, što rezultira smanjenjem opskrbe kisikom i hranjivim tvarima. Obično je uzrokovana začepljenjem ili sužavanjem krvnih žila koje opskrbljuju zahvaćeno područje.
- **Intimalna hiperplazija** = je zadebljanje najdubljeg sloja krvne žile kao komplikacija postupka rekonstrukcije.
- **Mass effect** = Mass effect je fenomen u kojem žarišna lezija ili kontuzija uzrokuje kompresiju i ozljedu okolnih područja moždanog tkiva ili moždanih struktura zbog stupnja prostora koji curenje krvi, cerebrospinalne tekućine ili edema zauzima unutar ograničenog prostora lubanje.
- **Perforacija** = ozljeda krvne žile / rupa u krvnoj žili ili arteriji.
- **Pseudoaneurizma** = „lažna“ aneurizma koja može biti posljedica ozljede stijenke krvne žile. Pseudoaneurizme se obično javljaju zbog traume, kao što je punkcija ili ruptura arterije tijekom medicinskog zahvata ili ozljede.
- **Ruptura** = cijepanje ili pucanje krvne žile ili aneurizme.
- **Infarkt koji zauzima prostor** = vrsta moždanog udara koja razvija opsežno i akutno oticanje mozga. To dovodi do stiskanja susjednih i drugih vitalnih područja mozga do njegovog učinka zauzimanja prostora.
- **Stenoza/ stenoza u stentu** = sužavanje arterije, obično zbog nakupljanja plaka ili stvaranja ožiljnog tkiva. Stenoza u stentu je stanje u kojem se prethodno postavljeni stent unutar krvne žile sužava ili blokira.
- **Tromboza/ tromboza u stentu** = potpuna ili djelomična okluzija krvne žile krvnim ugruškom. Tromboza unutar stenta naziva se tromboza u stentu.
- **Vazospazam** = naglo suženje krvnih žila

Neželjeni učinci i preostali rizici navedeni u Tablica 9 identificirani su u literaturi o preusmjerivačima protoka općenito te su dobro poznati i adekvatno obrađeni u upravljanju rizicima. U ovoj se tablici razmatraju rizici povezani s postupkom i proizvodom. Postoci pojave neželjenog učinka određeni su na temelju objavljenih podataka u literaturi o neurovaskularnim preusmjerivačima protoka (vidi Tablica 9 i stranicu 51). Razmatrane su samo publikacije u kojima je razmatrano liječenje odgovarajućeg broja pacijenata kako bi se izbjeglo da postotci budu pristrani zbog premale populacije pacijenata. U ovom je slučaju broj postavljen na 50 pacijenata. U nekim slučajevima nije bilo moguće dosegnuti ovu brojku jer su bili dostupni samo članci s manjim brojem populacije pacijenata. Te su brojke navedene *kurzivom*. Ukupno su uključene 34 publikacije u kojima su korišteni samo p64, p48 MW (HPC) i p64 MW (HPC). Izvješća o slučajevima su isključena.

Tablica 9: Preostali rizici i neželjeni učinci neurovaskularnih preusmjerivača protoka, postoci pojave i njihova referenca u literaturi.

Neželjeni učinci/preostali rizik	Min. – maks. prijavljeni broj [Referenca]
Zračna embolija	nije prijavljeno
Embolija u distalnim žilama	1/121 (0,8%) [5] - nije prijavljeno
Tromboza	4/617 (0,6%) [6] - 2/121 (1,7%) [5]
Tromboza u stentu	4/1781 (0,2%) [7] - 2/79 (2,5%) [8]
Tromboembolija	2/1781 (0,1%) [7] - 3/74 (4,1%) [9]
(Prolazna) stenoza ciljne žile	nije prijavljeno
Stenoza u stentu (ISS)	1/1781 (0,06%) [7] - 16/84 (19%) [10]
Intimalna hiperplazija	5/22 (22,7%) [11] - 29/108 (26,9%) [12]
Vazospazam	3/48 (6,3%) [13] - 9/84 (10,7%) [14]
Okluzija žile	1/530 (0,2%) [6] - 1/121 (0,8%) [5]
Okluzija bočnog ogranka/perforatora	2/420 (0,5%) [15] - 4/54 (7,4%) [16]
Cerebralna ishemija	1/1781 (0,06%) [7] - 4/54 (7,4%) [16]
Prolazni ishemijski napadaj (kr. engl. TIA)	2/121 (1,7%) [5] - 3/100 (3%) [10]
Perforacija	4/1781 (0,2%) [7] - 1/54 (1,9%) [16]
Ruptura	1/1781 (0,05%) [7] - 1/100 (1%) [10]
Disekcija	1/420 (0,2%) [15] - 1/54 (1,9%) [16]
Odgođena ruptura aneurizme	1/617 (0,2%) [6] - 1/72 (1,4%) [17]
Formiranje pseudoaneurizme	nije prijavljeno
Ostale arterijske lezije	nije prijavljeno
Hemoragija	1/420 (0,2%) [15] - 2/54 (3,7%) [16]
Krvarenje	1/22 (4,5%) [11] - nije prijavljeno
Hematom	1/530 (0,2%) [6] - 1/72 (1,4%) [17]
Hidrocefalus	nije prijavljeno
Moždani udar (ishemijski i hemoragijski)	1,1% [18] - 24/372 (6,4%) [15]
Infarkt	1/530 (0,2%) [6] - 7/100 (7%) [10]
Neurološki deficiti	6/617 (0,3%) [6] - 11/79 (13,9%) [8]
Nuspojave vezane za antitrombotične/antikoagulacijske lijekove, anesteziju, izloženost zračenju	3/617 (0,5%) [6] - nije prijavljeno
Komplikacije na mjestu pristupa, npr. hematom prepona	6/617 (1%) [6] - nije prijavljeno
Alergijske reakcije, infekcija	2/617 (0,3%) [6] - nije prijavljeno
Reakcija na strano tijelo	1/102 (1%) [19] - nije prijavljeno
Upala	1/79 (1,3%) [8] - 1/48 (2,1%) [13]
Bol	nije prijavljeno
Edem	1/102 (1%) [19] - nije prijavljeno
Encefalopatija	nije prijavljeno
Ekstravazacija	nije prijavljeno
Efekt mase	2/617 (0,3%) [6] - nije prijavljeno
Perzistentno vegetativno stanje	nije prijavljeno
Smrt	2/530 (0,4%) [6] - 1/54 (1,9%) [16]
Drugo	nije prijavljeno
Trenje	nije prijavljeno
Neadekvatno prijanjanje	1/32 (3,1%) [20] - nije prijavljeno
Nehotično otpuštanje pri neplaniranoj lokalizaciji	1/25 (4%) [21] - nije prijavljeno
Problemi s odvajanjem ili otpuštanjem	3/617 (0,5%) [6] - 10/132 (7,6%) [19]
Nepotpuno otvaranje	3/617 (0,5%) [6] - 4/108 (3,7%) [12]
Kolaps	1/79 (1,3%) [8] - 1/29 (3,5%) [22]
Prijelom implantata i/ili sustava za uvođenje prije ili tijekom intervencije [§]	nije prijavljeno
Neuspjeh odvajanja [§]	nije prijavljeno

Neželjeni učinci/preostali rizik	Min. – maks. prijavljeni broj [Referenca]
Migracija	1/100 (1%) [10] - 1/54 (1,9%) [16]
Problemi s kombinacijom implantata i zavojnice [§]	nije prijavljeno
Problemi s kombinacijom implantata [§]	nije prijavljeno
Problemi s kombinacijom implantata i mikrokatereta [§]	nije prijavljeno
Deformacija	1/48 (2,1%) [13] - 3/100 (3%) [10]
Problemi s ponovnim uvlačenjem u uvodnicu	1/7 (14,3%) [23] - nije prijavljeno
(Preveliko) skraćivanje	2/89 (2,2%) [14] - 8/100 (8%) [10]

Upozorenja i mjere opreza

Istodobna primjena više lijekova

Antitrombocitni lijekovi poznati su i kao „razrjeđivači krvi“ u svakodnevnom jeziku. Nepoštivanje terapije antitrombocitnim lijekovima može dovesti do začepljenja arterija nakon čega slijedi moždani udar. Liječenje proizvodima p64, p48 MW (HPC) i p64 MW (HPC) uvijek je popraćeno antitrombocitnim lijekovima jer sprječavaju stvaranje krvnih ugrušaka trombocita u arterijama. Krvni ugrušci mogu blokirati arterije i utjecati na opskrbu krvlju što dovodi do oštećenja tkiva koje opskrbljuje ta arterija. **Ako imate bilo kakvih pitanja u vezi s lijekovima, obratite se svom liječniku.**

Mjere opreza

Prema uputama za uporabu (IFU), neurovaskularni preusmjerivači protoka samo su uvjetno kompatibilni sa snimanjem magnetskom rezonancijom (= MR; *neinvazivni medicinski slikovni test koji daje detaljne slike gotovo svake unutarnje strukture u ljudskom tijelu, uključujući krvne žile*). Neklinička ispitivanja pokazala su da je proizvod za modulaciju protoka prikladan za MR pri gustoći magnetskog toka od 3 T. U kliničkim uvjetima, 1,5 T se pokazalo neproblematičnim za implantat. **U slučaju da imate pitanja u vezi s ovom temom, obratite se nadležnom liječniku.**

Kontrolni posjeti (= prateći posjeti)

Kako bi se osiguralo vaše zdravstveno stanje i dokazala sigurnost i učinkovitost neurovaskularnih preusmjerivača protoka, nakon tretmana obavljaju se kontrolni posjeti sa snimanjima. Kroz te kontrolne posjete mogu se otkriti i liječiti mogući neželjeni učinci. Nadalje, može se utvrditi napredak i uspjeh liječenja. Kontrolne posjete svaka bolnica zakazuje pojedinačno. Posjet može, na primjer, uključivati procjenu vašeg živčanog sustava (= *neurološkog*) putem sljedećih ljestvica ocjenjivanja:

- **mRS rezultat** (modificirana Rankinova ljestvica):
mRS (raspon ljestvice od 0 do 6) koristi se za procjenu vašeg stanja / stanja pacijenta. mRS označava stupanj funkcionalne neovisnosti. Ako se mRS procjenjuje prije i nakon liječenja, može se utvrditi je li liječenje poboljšalo ili pogoršalo zdravstveno stanje ili je ono nepromijenjeno.
- **NIHSS rezultat** (ljestvica moždanog udara Nacionalnog instituta za zdravlje):
NIHSS rezultat je alat za sustavnu procjenu neuroloških deficita povezanih s moždanim udarom (= *abnormalnosti ili oštećenja u strukturi ili funkciji živčanog sustava, koji uključuje mozak, leđnu moždinu i živce*). Maksimalni mogući rezultat je 42 (tj. smrt), a minimalni rezultat je 0 (nema simptoma moždanog udara).

Sažetak svih sigurnosnih korektivnih radnji (FSCA, uključujući FSN)

Do sada nisu bile potrebne sigurnosne radnje za proizvode p64, p48 MW (HPC) ili p64 MW (HPC). Ni za jedan od proizvoda nisu provođene takozvane „sigurnosne korektivne radnje“, uključujući „sigurnosne obavijesti“ (kratica: FSCA i FSN). Liječnici još uvijek koriste sve te proizvode i nijedan od proizvoda nije povučen s tržišta zbog nedostatne sigurnosti. Nije zabilježen nijedan ozbiljan štetan događaj.

5 Sažetak kliničke procjene i posttržišnog kliničkog praćenja

U sljedećim dijelovima objašnjeno je kako se prati i određuje klinička sigurnost i učinkovitost neurovaskularnih preusmjerivača protoka. Nadalje, opisana je osnova na kojoj se utvrđuje klinička sigurnost i učinkovitost tih proizvoda.

Klinička pozadina proizvoda

Preusmjerivači protoka nisu fundamentalno nova tehnologija na tržištu. Godine 2004. pojam „preusmjerivač protoka“ u leksikon je uveo autor Lieber *et al.* [56, 57] Godine 2007. nova generacija endovaskularnih proizvoda uvedena je u područje neurointervencije pod nazivom „flow-disrupting“ [58]. A 2008. godine ova se tehnologija nazivala „preusmjerivačima protoka“ (kratica: FD) zbog različitih provedenih studija, npr. studije „Pipeline for Uncoilable or Failed Aneurysms“ (PUF) [59]. Primarna endovaskularna rekonstrukcija preusmjerivačima protoka postala je glavni pomak u tehnici liječenja endovaskularne aneurizme.

Proizvod za modulaciju protoka p64 prvi je put dobio oznaku CE (*Conformité Européenne* – europska sukladnost) 15.10.2012. (vidi poglavlje 1). Brojne objavljene serije slučajeva i studija „Diversion-p64“ [24] pokazuju njegovu sigurnost i učinkovitost u stvarnoj praksi.

Proizvod za modulaciju protoka p48 MW (HPC) i proizvod za modulaciju protoka p64 MW (HPC) daljnji su razvoj proizvoda p64. Proizvod za modulaciju protoka p48 MW (HPC) prvi je put dobio oznaku CE (*Conformité Européenne* – European conformity) 30.05.2018. (vidi poglavlje 1), a p64 MW (HPC) prvi je put certificiran 22.12.2019. (vidi poglavlje 1).

Klinički dokazi za oznaku CE

Varijante proizvoda p64, p48 MW (HPC) i p64 MW (HPC) imaju oznaku CE prema „Direktivi o medicinskim proizvodima“ (MDD) i prema „Uredbi o medicinskim proizvodima“ (MDR).

Nije provedena klinička studija za MDR-certifikaciju proizvoda p48/p64 MW (HPC) s harmoniziranim sustavom za uvođenje i p48 LITE (HPC), jer je dobiveno dovoljno kliničkih podataka s ekvivalentnim proizvodima. Dokazana je ekvivalencija s obzirom na tehničke, biološke i kliničke karakteristike. p48 LITE (HPC) smatra se jednakovrijednim postojećem proizvodu p48 MW (HPC). Varijante proizvoda s novim usklađenim sustavom za uvođenje smatraju se jednakovrijednima postojećim varijantama p48 MW (HPC) odnosno p64 MW (HPC).

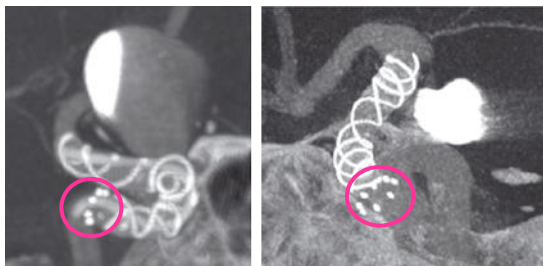
Prikupljeni podaci pokazuju da su neurovaskularni preusmjerivači protoka sigurni i učinkoviti za liječenje npr. aneurizmi.

Sigurnost

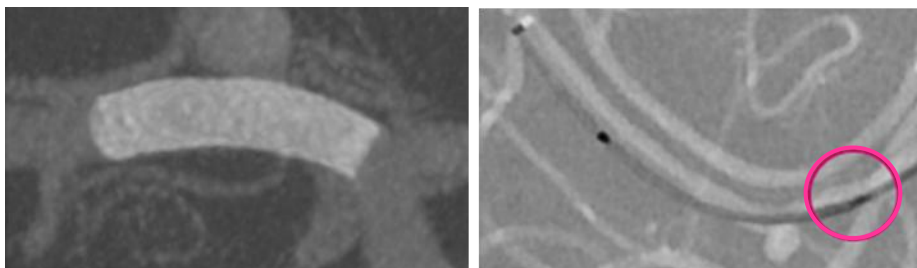
Stope kliničkog morbiditeta (= *stanja bolesti ili zdravstvenog stanja*) i mortaliteta (= *broja smrtnih slučajeva*) su unutar prihvatljivih granica za sve bolesnike liječene bilo kojim od neurovaskularnih preusmjerivača

protoka. Vlastiti klinički podaci pokazali su stope moždanog udara između 0% - 3,3%, a stopa smrtnosti varirala je između 0% - 1,5%. Rezultati studije Diversion-p64, koje su objavili Bonafé *et al.* [24], izvješćuje o niskom trajnom morbiditetu i mortalitetu od 2,4%. Yarahmadi *et al.* [29] proveli su metaanalizu sa sličnim preusmjerivačima protoka i prijavili trajni morbiditet u 3,3% i mortalitet u 1,7% bolesnika.

Kako bi se omogućilo sigurno rukovanje neurovaskularnim preusmjerivačima protoka tijekom tretmana, proizvodi pružaju dobru vidljivost tijekom tretmana pod rendgenskim zrakama (vidi Slika 12 i Slika 13).



Slika 12: Vidljivost preusmjerivača protoka p64 zbog spiralnih niti i osam markera (krug u ružičastoj boji). (Slike preuzete iz službeno dostupne brošure tvrtke phenox: https://phenox.net/international/uploads/KIF/p64_KIF-0008G_LR.pdf).



Slika 13: Optimalna apozicija stijenke krvne žile može se lakše procijeniti pomoću potpuno vidljivih proizvoda p64 MW (HPC) i p48 MW (HPC), što rezultira preciznijim pozicioniranjem. Radiopropusni marker označava „točku bez povratka“ do koje se proizvodi p64 MW (HPC) i p48 MW (HPC) mogu gurnuti u mikrokater (krug u ružičastoj boji). (Slike preuzete iz službeno dostupne brošure tvrtke phenox: https://phenox.net/international/uploads/KIF/pFMD-KIF-0057C_v2.pdf).

Rendgenska vidljivost pomaže izbjeći situaciju da se proizvodi ugrađuju u pogrešan položaj.

Rizici povezani s implantacijom neurovaskularnog preusmjerivača protoka navedeni su u poglavlju 4 i dokumentirani u uputama za uporabu (IFU) odgovarajućeg proizvoda. Komplikacije koje su pronađene u literaturi o proizvodima p64, p48 MW (HPC) i p64 MW (HPC) sažete su u Tablica 9. U literaturi nisu pronađeni novi rizici osim onih koji su već spomenuti u Tablica 9.

Nadalje, u okviru takozvanoga posttržišnog kliničkog praćenja (= *PMCF*; *promatranje tržišta certificiranog proizvoda*), klinički podaci proaktivno se i sustavno prikupljaju i analiziraju na temelju indikacija, kontraindikacija i namjene neurovaskularnog preusmjerivača protoka (vidi poglavlje 2) kako bi se omogućilo sigurno rukovanje tim proizvodima. To uključuje npr. povratne informacije s tržišta (npr. u slučaju da liječnici imaju tvrdnje u vezi s rukovanjem proizvodom), analizu literature o vlastitim proizvodima tvrtke phenox, kao i analizu literature i kliničkih podataka o ekvivalentnim ili sličnim proizvodima te analizu saveznih sigurnosnih baza podataka (npr. iz Njemačke: BfArM ili SAD: FDA-MAUDE). Uz navedene metode i postupke, tvrtka phenox sama je pokrenula klinička ispitivanja. Cilj studije COATING (<https://clinicaltrials.gov> Identifikacijski broj: NCT04870047) namijenjen je usporedbi sigurnosti i učinkovitosti proizvoda s premazom p64 MW HPC pod SAPT-om i proizvoda bez premaza p64 MW pod DAPT-om.

Studija DART je randomizirana kontrolirana studija s ciljem procjene učinkovitosti i sigurnosti proizvoda s premazom p48 MW HPC pod DAPT-om i SAPT-om.

Nadalje, phenox je proveo studiju „Diversion-p64“ (<https://clinicaltrials.gov> Identifikacijski broj: NCT02600364) s proizvodom za modulaciju protoka p64. Dokazana je sigurnost i djelotvornost proizvoda p64.

Kritička procjena predviđenih koristi liječenja tim proizvodima u usporedbi s rizicima opisanima u poglavlju 4, dovodi do zaključka da koristi očito nadmašuju utvrđene rizike. Na temelju ove procjene koristi i rizika i vlastitog kliničkog iskustva, može se zaključiti da su proizvodi za modulaciju protoka p64, p48 MW (HPC) i p64 MW (HPC) sigurni i učinkoviti.

6 Moguće dijagnostičke ili terapijske alternative

Kada razmišljate o alternativnim tretmanima, preporučuje se da se obratite svom zdravstvenom radniku koji može uzeti u obzir vašu individualnu situaciju.

Opći opis terapijskih alternativa

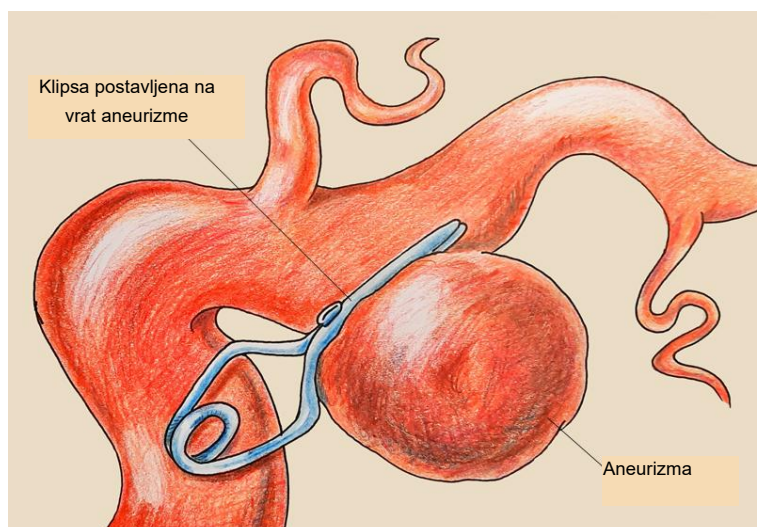
Nekoliko čimbenika mora se uzeti u obzir kako bi se identificirala najbolja metoda liječenja, uključujući lokaciju aneurizme, veličinu, oblik, dob pacijenta i povijest bolesti. Za liječenje aneurizmi trenutno su dostupne sljedeće alternativne metode liječenja:

Promatranje:

Promatranje se sastoji od rutinskog periodičnog kontrolnog snimanja i posjeta liječniku kako bi se sagledao status vaše/pacijentove aneurizme.

(Mikro) kirurško postavljanje klipse:

Postavljanje klipse u aneurizmu zahtijeva izvođenje takozvane „kraniotomije“ (= kirurška operacija u kojoj se koštani režanj privremeno uklanja iz lubanje kako bi se pristupilo mozgu). Mala MR (= magnetska rezonanca; medicinska tehnika snimanja koja se koristi za izradu detaljnih anatomske slike) kompatibilna s metalnom kopčom nalik klipsi postavlja se preko vrata aneurizme kao što je prikazano u Slika 14 da bi se zatvorio vrat i time spriječio ulazak krvi u aneurizmu.



Slika 14: Nanošenje klipse na vrat aneurizme. Crtež Marka Hoberta (phenox) koji su inspirirali Brisman *et al.* (2006.)[53].

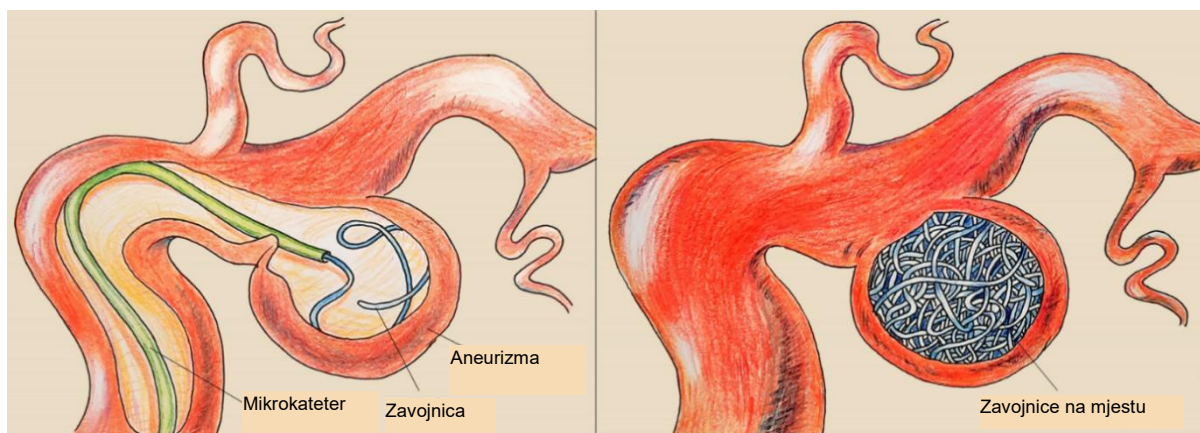
Operacija premosnice:

Liječenje aneurizme može se obaviti i premosnicom, izvođenjem ekscizija lezije i rekanalizacijom dovodnih i odvodnih arterija, s ili bez presađivanja.

Namotavanje:

Endovaskularno (= *unutar krvne žile*) liječenje aneurizmi odvojjivim zavojnicama koristi se od ranih 1990-ih. Zavojnice su odvojive platinaste žice, koje se postavljaju u aneurizmu kako bi se pospješilo zgrušavanje krvi i zatvorila aneurizma. Stoga se primjenom angiografskih (= snimanje, radiološki postupak u kojem se žile pune kontrastnim sredstvom i čine vidljivima uz pomoć rendgenskih<tgNonBreakingHyphen/>zraka, magnetske rezonantne tomografije ili računalne tomografije) tehnika u aneurizmu uvodi tanka fleksibilna cijev (= mikrokater) (vidi Slika 15). Nakon što kateter dođe do aneurizme, umeće se zavojnica koja ispunjava aneurizmatiku vrećicu kao što je prikazano u Slika 15. Zavojnica je trajno ostavljena na mjestu.

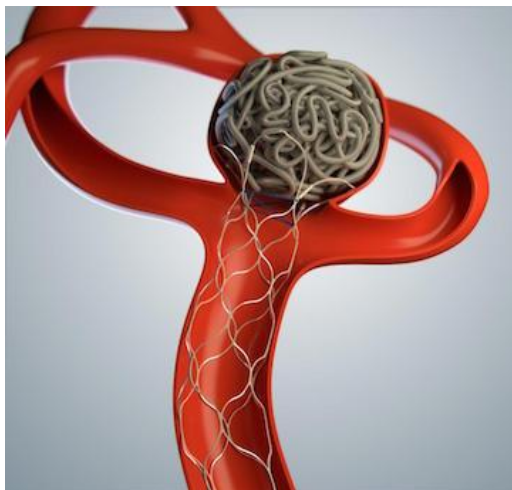
U složenim oblicima aneurizme koriste se dodatni proizvodi, poput balona i stentova, kako bi se spriječio prolaps zavojnice u krvnu žilu. Namotavanje potpomognuto balonom uključuje postavljanje uklonjivog balona pored aneurizme, čime se sprječava prolaps zavojnice u opskrbnu krvnu žilu. S druge strane, namotavanjem potpomognutim stentom, stent se trajno postavlja u žilu pored aneurizme pružajući potpornu strukturu za razvoj tkiva koje pokriva vrat aneurizme.



Slika 15: Postupak namotavanja u liječenju aneurizmatičkih malformacija. Crtež Marka Hoberta (phenox) koji su inspirirali Brisman *et al.* (2006.)[53].

Implantat za bifurkacijsku aneurizmu pCONUS (phenox GmbH):

Proizvodi iz obitelji proizvoda pCONUS (na primjer vidi pCONUS 1 u Slika 16) upotrebljavaju se za liječenje bifurkacijskih aneurizmi (= *područje na kojem se krvna žila dijeli na dva ogrnaka*) u kombinaciji sa zavojnicama (= *tankim nitima uglavnom izrađenim od platine*).



Slika 16: Shematski prikaz implantata pCONUS 1 (phenox GmbH)

Disekcije se mogu liječiti različitim pristupima, ovisno o težini i mjestu disekcije. Mogućnosti liječenja uključuju liječenje medikamentima, kiruršku terapiju koja uključuje kiruršku premosnicu i postavljanje klipse, kao i endovaskularnu terapiju korištenjem minimalno invazivnih tehnika kao što su namotavanje (potpomognuto stentom) ili postavljanje stenta i stentovi za preusmjerenje protoka [46].

U slučaju ponavljajućih disekcija unatoč liječenju, endovaskularno liječenje smatra se održivim dodatnim liječenjem uz antikoagulantne lijekove. Smjernice za sekundarnu prevenciju moždanog udara preporučuju endovaskularno liječenje u slučajevima s definitivnim ponavljajućim cerebralnim ishemijskim događajima [47]. Postoje primjeri uspješne rekonstrukcije disekcije karotida stentom s prihvatljivim trenutnim i dugoročnim ishodima, ali potrebna je daljnja procjena [48].

Tretman perforacija uključuje izravno brtvljenje mjesta perforacije zavojnicama, tekućim ljepljivim, kombinacijom oba ili napuhavanjem balona. U potonjem se balon privremeno stavlja preko mjesta perforacije na nekoliko minuta, zatim se ispuhuje i uklanja ako se ne primijeti daljnja ekstrasvazacija [49].

Smjernica [50] preporučuje različite metode liječenja arteriovenskih malformacija (AVM), uključujući neurointervencijsku, neurokiruršku i radioterapijsku terapiju. Mogućnosti endovaskularnog liječenja uključuju ubrizgavanje posebnih materijala, poput ljepljivih ili sitnih čestica, ili zavojnica u krvne žile koje hrane AVM. To uključuje transarterijsku (= *odnosi se na medicinski postupak ili proizvod koji se izvodi ili ubacuje kroz arteriju*) embolizaciju sredstvom Onyx® (= *tekućim neljepljivim viskoznim embolijskim sredstvom*) i transvenoznu (= *odnosi se na medicinski postupak ili proizvod koji se izvodi ili ubacuje kroz venu*) embolizaciju pomoću zavojnica, koje su dokazani proizvodi s niskim stopama komplikacija. Međutim, adhezivna embolizacija česticama ili ljepljivom je manje kontrolirana i rijetko dovodi do trajnog zatvaranja fistule, pa se ne smije rutinski koristiti. Zavojnice se obično koriste za transvenoznu embolizaciju, a u nekim slučajevima tekućina za embolizaciju može se uvesti venskim sondiranjem fistule, moguće u kombinaciji s tretmanom zavojnicom. Neurokirurško liječenje uključuje identificiranje točne lokacije točke fistule i njezino uklanjanje koagulacijom, transsekcijom ili postavljanjem klipse. cStereotaktička radioterapija (= *specijalizirani oblik terapije zračenjem koji ima za cilj oštetiti i na kraju zatvoriti abnormalne krvne žile, smanjujući rizik od krvarenja ili drugih komplikacija povezanih s AVM-om*) je još jedna opcija, iako se rijetko koristi i pogodna je za specifične slučajeve s ograničenim fistulama ili visokorizične pacijente.

U nekim slučajevima može se kombinovati više načina liječenja.

Obratite se svom liječniku ako imate pitanja u vezi s alternativnim mogućnostima liječenja.

7 Predložena obuka za korisnike

S implantatom smiju raditi samo specijalizirani, odgovarajuće obučeni liječnici, iskusni u uporabi proizvoda za modulaciju protoka u (neuro)radiološkoj klinici. Za uporabu proizvoda preporučuje se sudjelovanje na obuci za rad s proizvodima tvrtke phenox GmbH.

Publikacije

Publikacije o proizvodima p64, p48 MW (HPC) and p64 MW (HPC)

Sve poznate publikacije o proizvodima p64, p48 MW (HPC) i p64 MW (HPC) navedene su u nastavku.

Tablica 10: Poznate publikacije o proizvodu za modulaciju protoka p64

Citat - p64 publikacije - status rujan 2024.
Publikacije samo o proizvodu 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. Publikacije o proizvodu p64 i drugim phenox preusmjerivačima protoka 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. Publikacija o proizvodu p64 i sličnim preusmjerivačima protoka 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.

Citat - p64 publikacije - status rujan 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.

Tablica 11: Poznate publikacije o proizvodu za modulaciju protoka p48 MW (HPC)

Citat - p48 MW (HPC) publikacije - status rujan 2024.

Publikacije samo o proizvodu 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.

Publikacije o proizvodu p48 MW i drugim phenox preusmjerivačima protoka

- 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.

Citat - p48 MW (HPC) publikacije - status rujan 2024.

Publikacije o proizvodu p48 MW i sličnim preusmjerivačima protoka

- 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.

Publikacije samo o proizvodu 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.

Publikacije o proizvodu p48 MW HPC i drugim phenox preusmjerivačima protoka

- 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.

Publikacije o proizvodu p48 MW HPC i sličnim preusmjerivačima protoka

- 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.

Citat - p48 MW (HPC) publikacije - status rujan 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.
- 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.

Tablica 12: Poznate publikacije o proizvodu za modulaciju protoka p64 MW (HPC)

Citat- p64 MW (HPC) publikacije - status rujan 2024.

Publikacije samo o proizvodu 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.

Publikacije o proizvodu p64 MW HPC i drugim phenox preusmjerivačima protoka

- 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.
- Khanafar, 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.

Publikacije o proizvodu p64 MW HPC i sličnim preusmjerivačima protoka

- 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.

Citat- p64 MW (HPC) publikacije - status rujan 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.

Bibliografija

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.