

Thrombektomie bei akutem Schlaganfall: Stellungnahme der DSG zu DISTAL, ESCAPE-MeVO und DISCOUNT

im Auftrag des Vorstandes der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft (DSG)

verfasst von

Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Liebig (München) und

Univ.-Prof. Dr. med. Martin Köhrmann (Essen)

Die großen randomisierten Studien zum Nutzen der Thrombektomie bei akutem Schlaganfall hatten sich im Wesentlichen auf Patienten mit sehr proximalen Gefäßverschlüssen, meist Mediahauptstammverschlüsse und Carotis-T-Verschlüsse, fokussiert. Patienten mit distaleren Verschlüssen waren in den Einzelstudien entweder ausgeschlossen, oder nur dann zugelassen, wenn z.B. sämtliche M2-Äste betroffen waren. So machen (dominante) M2-Verschlüsse im HERMES-Datensatz nur einen geringen Anteil der Gesamtkohorte aus. In der Subgruppen-Analyse von HERMES zeigte sich zudem ein deutlich geringerer (nicht-signifikanter) Therapie-Effekt bei diesen distaleren Verschlüssen. Im Folgenden legten eine zunehmende Anzahl nicht-randomisierter Beobachtungsstudien einen Nutzen auch für diese Patienten nahe und so wurde in der klinischen Praxis zuletzt die Indikation bei mittleren und distalen Gefäßverschlüssen deutlich erweitert. Gestützt wurde dies durch die günstigen Ergebnisse zahlreicher, allerdings nicht randomisierter Single-Arm Studien mit dedizierten Stentretreiver und Absaugkatheter mit kleinerem Durchmesser zum gezielten Einsatz in den distalen Gefäßen, die bereits seit 2016 publiziert wurden. Trotz fehlender harter Evidenz machten In der klinischen Routine solche Patienten einen steigenden Anteil der Thrombektomien aus – in größeren Zentren bis ca. 40 Prozent.

Nun wurden Anfang Februar auf der ISC 2025 in Los Angeles die Ergebnisse von drei großen Studien zum Thema vorgestellt. Zwei davon, DISTAL und ESCAPE-MeVO, wurden zeitgleich publiziert, die Ergebnisse der vorzeitig abgebrochenen französischen DISCOUNT-Studie sind nur als Präsentation und basierend auf vorläufigen Daten verfügbar.

Die **DISTAL-Studie** randomisierte in neun überwiegend europäischen Ländern insgesamt 553 Patienten 1:1 zu Standardtherapie mit oder ohne Thrombektomie. Dabei wurden Patienten mit Verschlüssen der MCA distal des Hauptstamms (nicht dominantes M2-, M3-, M4-Segment), der ACA und der PCA eingeschlossen. Patienten konnten entweder basierend auf einem nativ-CT mit CT-Angiographie im 6h Zeitfenster oder im bis zu 24h Zeitfenster bei Darstellung von rettbarem Gewebe in der erweiterten Bildgebung eingeschlossen werden. Der mediane NIHSS-Score bei Einschluss war 6, eine systemische Thrombolyse erhielten insgesamt 65 Prozent der Patienten. Im primären Endpunkt, dem Vergleich des funktionellen

Outcomes über die gesamte mRS-Breite ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (cOR 0.9; 95% KI 0.67-1.22; $p=0.5$). Auch die Sicherheitsendpunkte Mortalität (15.5% vs. 14%) und symptomatische intrakranielle Blutung (5.9% vs. 2.6%) unterschieden sich nicht signifikant.

In den explorativen Subgruppen-Analyse ergibt sich ein Anhalt dafür, dass schwerer betroffene Patienten (NIHSS >9) evtl. eher von einer Thrombektomie profitieren könnten (OR 1.64 KI 0.83-3.23), allerdings waren in dieser Gruppe nur etwa je 60 Patienten eingeschlossen worden.

Die aus Kanada initiierte **ESCAPE-MeVO Studie** wurde an 58 erfahrenen Thrombektomie-Zentren aus fünf Ländern (Kanada, USA, Deutschland, UK, Ungarn) durchgeführt. In die Studie wurden 530 Patienten mit Verschlüssen im M2- oder M3-Segment der MCA, im A2- oder A3-Segment der ACA und im P2- oder P3-Segment der PCA wiederum zu Standardtherapie mit bzw. ohne Thrombektomie randomisiert. Patienten mussten im 12h Zeitfenster behandelt werden und behindernde Schlaganfallsymptome mit einem NIHSS von mindestens 3 aufweisen. Zum Einschluss in die Studie genügte ein nativ-CT mit Nachweis des Verschlusses in der CT-Angiographie. Patienten mit einem klar demarkierten Infarkt im betroffenen Hirnareal, einem fehlenden Perfusions-Mismatch bei darüber hinaus durchgeführter CT-Perfusion oder einer das gesamte Area umfassenden DWI-Läsion im MRT wurde von der Studie ausgeschlossen. Der mediane NIHSS-Score bei Einschluss war 7-8, das mediane Zeitfenster betrug ca. 4.5h und ca. 60% der Patienten erhielten eine systemische Thrombolyse. Primärer Endpunkt war ein mRS 0-1 nach 90 Tagen. Diesen erreichten 41.6% im Interventions-Arm und 43.1% im konservativen Arm (aRR 0.95; 95% KI 0.79-1.15; $p=0.61$). Auch alle sekundären Effektivitäts-Endpunkte zeigten keinen Vorteil der Thrombektomie ggü. dem Kontrollarm. Dagegen war die Mortalität im EVT-Arm signifikant erhöht (13.3% vs. 8.4%; aHR 1.82; 95% KI 1.06-3.12). Auch allg. Komplikationen und intrakranielle Blutungskomplikationen, speziell SABs traten nach Intervention häufiger auf.

In den Subgruppen-Analysen ergaben sich keine Hinweise auf Populationen mit abweichenden Therapie-Effekten – entgegen den allgemeinen Erwartungen betraf dies auch proximale M2-Verschlüsse.

Wie bereits oben erwähnt wurde die französische **DISCOUNT-Studie** nach Ergebnissen einer Interim-analyse frühzeitig beendet, die vorläufigen Ergebnisse auf der ISC zwar präsentiert, bisher aber noch nicht final aufgearbeitet und publiziert. Daher sind die nun aufgeführten Fakten als vorläufig zu betrachten und mit Vorsicht zu interpretieren. Es waren zunächst 488 Patienten geplant, der Abbruch erfolgte nach Einschluss von 163 Patienten. Das untersuchte Kollektiv bestand aus distalen M2-Verschlüssen (oberhalb der Inselregion), M3-Verschlüssen, sowie PCA- und ACA-Verschlüsse jeglicher Segmente. Patienten mit einem Zeitfenster <8h wurden basierend auf einer Basisbildung eingeschlossen, bei erweitertem Zeitfenster

<24h durch noch keine Hyperintensität in der FLAIR-MRT zu erkennen sein. Patienten mussten einen NIHSS von mind. 5 oder eine schwere Aphasie aufweisen (Median 8). Eine systemische Thrombolyse erhielten insgesamt 71% der Patienten. Den primären Endpunkt mRS 0-2 erreichten 59/77 Patienten (77%) im Kontroll-Arm und 45/75 Patienten (60%) im Interventions-Arm.

Damit ergibt sich eine signifikante Überlegenheit des Kontroll-Arms. Auch die Komplikationen inkl. der symptomatischen ICBs waren im Kontroll-Arm seltener (6% vs. 12%) , die Mortalität mit 7% vs. 3% jedoch nicht-Signifikant geringer im EVT-Arm.

Kommentar:

Gerade bei den beiden bereits publizierten Studien handelt es sich um große, methodisch gute und an sehr erfahrenen Studien- und Thrombektomie-Zentren durchgeführte Studien. Die Ergebnisse sind durchaus vergleichbar mit allenfalls neutralen Effektivitäts-Endpunkten und tendenziell oder sogar signifikant höheren Komplikations- und Mortalitäts-Raten im Interventions-Arm. Dennoch sollten die Studien derzeit nicht dazu führen, dass Patienten gerade mit mittleren (i.e. eher proximalen M2-) Verschlüssen gar nicht mehr einer Thrombektomie zugeführt werden. Zum einen ist nicht auszuschließen, dass schwerer betroffene Patienten in den Zentren außerhalb der Studien interventionell behandelt wurden (der eher niedrige mediane NIHSS aller Studien legt dies nahe), zum andere wurden dominante bzw. proximale M2-Verschlüsse in die **DISTAL-** und **DISCOUNT-**Studie gar nicht erst mit einbezogen. Der Wirksamkeitsnachweis für schwerer betroffene Patienten mit einem NIHSS von 9 und darüber ist aufgrund des relativ geringeren Anteils dieser Patienten in **DISTAL** verfehlt worden. Die mittlere OR von 1.64 legt jedoch zumindest nahe, dass diese Patienten von einer Thrombektomie profitieren. Dennoch scheint eine engere Indikationsstellung gerade bei distaleren (dist. M2, M3, ACA, PCA) Verschlüssen derzeit geboten. Auch sollten Patienten mit hohem Risiko für peri-interventionelle Komplikationen wie vorbestehende pulmonale Erkrankungen eher zurückhaltend behandelt werden. Ein besonderes Augenmerk ist in Zukunft auch auf den allg. Behandlungsprozess zu legen. Patienten sollten unbedingt trotz EVT einer Stroke Unit Behandlung zugeführt werden.

Bezüglich der Interventionstechnik ist hinzuzufügen, dass in den Studien die Auswahl des Instruments und des Verfahrens dem durchführenden Arzt überlassen war. Die Studien wurden durchgeführt, während die Community der Neurointerventionalisten noch mit der Findung der idealen Anwendung von einer Vielzahl unterschiedlicher Medizinprodukte bzw. einer Kombination davon befasst ist. Insbesondere die Mechanismen, die zu einer sICH durch Abriss von Seitenästen der behandelten Gefäße führen werden erst seit kurzem besser verstanden und z.B. durch präferentielle Verwendung von Aspirationssystemen adressiert. Eine Metanalyse zur Thrombektomie in distalen Gefäßen an über 2422 Patienten (JNIS 2023) hatte gezeigt, dass die Verwendung von Stentretreivern oder einer Kombination aus Stent und Aspiration deutlich häufiger zu einer sICH führt (9.3% bzw. 11.9%) als die alleinige Aspiration (1.8%). Mit zunehmender Komplexität der Behandlung kommt es in steigendem Maß auch auf

Material, Technik und „Geschick“ des Durchführenden an. Die Veröffentlichung von IMS-III und anderen negativen Studien im Jahr 2013, in denen aus heutiger Sicht ungeeignete Behandlungsverfahren zu Anwendung kamen, hätte bei unkritischer Betrachtung zum Ende der endovaskulären Schlaganfallbehandlung führen können. Wenig später haben überragenden Ergebnisse der Stentretreiver-Studien das Gegenteil nachgewiesen. Aktuelle Fallserien und Single-Arm Studien ein vielversprechendes Sicherheitsprofil von z.B. dedizierten Aspirationsystemen mit ggü. Stentretreivern geringeren Raten intrakranieller Blutungen. Diese legen zumindest nahe, dass wir ohne Anpassung der Behandlungstechnik nicht unbedingt die Ergebnisse und das Sicherheitsprofil der mechanischen (Stentretreiver-) Thrombektomie bei Hauptstammverschlüssen auf die Verschlüsse kleinerer und stärker gewundener Gefäße übertragen können.

Zuletzt gibt das in Anbetracht des Eingangs-NIHSS insgesamt doch recht schlechte funktionelle Outcome in beiden Behandlungsarmen der Studie Ansporn dazu, die Behandlung dieser Patientengruppe weiter zu untersuchen und zu optimieren. Die Thrombektomie kann dabei sicher in optimierter Weise in noch zu definierenden Untergruppen eine wichtige Rolle einnehmen.

Berlin, den 18.03.2025