

# Endovaskuläre Therapie des ischämischen Hirnschlags

**Mehrere kürzlich publizierte, prospektive, randomisierte Studien haben die Überlegenheit der mechanischen Thrombektomie mit Stent-Retrievern in Kombination mit intravenöser Thrombolyse gegenüber der alleinigen intravenösen Thrombolyse beim akuten ischämischen Hirnschlag auf dem Boden eines proximalen Hirngefäßverschlusses bewiesen. Der folgende Artikel gibt eine Übersicht über die Entwicklung der endovaskulären Hirnschlagbehandlung mit Fokus auf die kürzlich erschienenen bahnbrechenden Studien.**



Pasquale Mordasini



Jan Gralla

von Pasquale Mordasini und Jan Gralla

## Einführung

Der akute ischämische Hirnschlag ist eine der häufigsten Ursachen für Tod oder Behinderung in den westlichen Industrieländern mit zukünftig auch weiter zunehmender Prävalenz aufgrund der demografischen Entwicklung. Die wichtigsten behandlungsassoziierten und damit beeinflussbaren Faktoren für ein gutes klinisches Outcome in der Akutphase des ischämischen Hirnschlags sind die Wiedereröffnung des verschlossenen Hirngefäßes zur Wiederherstellung der zerebralen Blutzirkulation (Rekanalisation und Reperfusion), die Zeitdauer zwischen Symptombeginn und erfolgreicher Rekanalisation (Rekanalisationszeit) und das Auftreten behandlungsassoziiierter Komplikationen wie symptomatische intrazerebrale Blutungen. Der erfolgreichen Rekanalisation kommt hierbei die grösste prognostische Bedeutung zu. Patienten mit erfolgreicher Wiedereröffnung des betroffenen Hirngefäßes haben eine 4,4-fach höhere Chance auf eine Erholung ohne schwerwiegende neurologische Behinderung, verglichen mit Patienten mit persistierendem Gefäßverschluss (1).

## Endovaskuläre Behandlungsmethoden

Die intravenöse Thrombolyse mit rekombinantem Tissue Plasminogen Activator (iv rtPA) galt bisher als Standardtherapie des ischämischen Hirnschlags im Zeitfenster bis 4½ Stunden nach Symptombeginn (2, 3). Die intravenöse Thrombolyse zeigt jedoch eine deutlich verminderte Wirksamkeit bei grossen Thromben, wie sie bei Verschlüssen der proximalen hirnversorgenden Gefässe wie der A. carotis interna oder Hauptstammverschlüssen der A. cerebri media vorkommen. Aufgrund des engen therapeutischen Zeitfensters und möglicher Kontraindikationen ist zudem nur einer Minderheit der

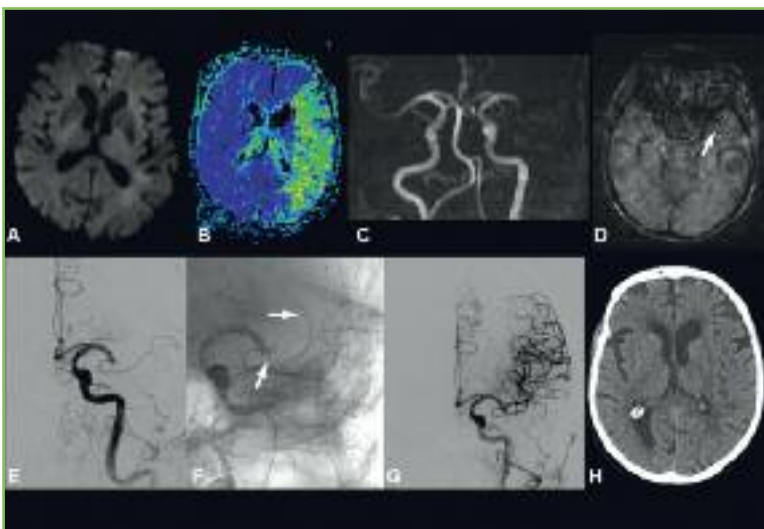
Hirnschlagpatienten diese Therapie überhaupt zugänglich. Zusätzlich nimmt die Wirksamkeit der Therapie mit fortschreitendem Zeitfenster deutlich ab, und es besteht ein behandlungsassoziiertes Risiko einer symptomatischen intrazerebralen Blutung von 5 bis 10 Prozent. Mit der Einführung der katheterbasierten intraarteriellen Thrombolyse bei proximalen Hirngefäßverschlüssen mit Applikation von Urokinase oder rtPA direkt am Verschlussort Mitte der Neunzigerjahre konnten in randomisierten Studien deutlich höhere Rekanalisationsraten und ein besseres klinisches Outcome erreicht werden als im Vergleich zur alleinigen Therapie mit Heparin in einem therapeutischen Zeitfenster von bis zu 6 Stunden nach Symptombeginn (4). Eine randomisierte Studie zum direkten Vergleich des Behandlungseffekts der intravenösen gegenüber der intraarteriellen Thrombolyse bei proximalen Hirngefäßverschlüssen ist jedoch nicht zustande gekommen, sodass sich eine systematische Durchführung der intraarteriellen Thrombolyse nicht durchsetzen konnte und auf einzelne Zentren weltweit beschränkt blieb. Im Verlauf wurden verschiedene endovaskuläre Techniken zur mechanischen Thrombusentfernung, der sogenannten mechanischen Thrombektomie, entwickelt. Der Vorteil der rein mechanischen Thrombektomie liegt in den potenziell schnelleren und höheren Rekanalisationsraten bei proximalen Gefäßverschlüssen mit grosser Thrombuslast, verglichen zur intravenösen oder intraarteriellen Thrombolyse, in dem möglichen vollständigen Verzicht auf Thrombolytika und damit einhergehend in einer niedrigeren Komplikationsrate an symptomatischen intrazerebralen Blutungen, in einer Erweiterung des therapeutischen Zeitfensters und damit der Möglichkeit, mehr Patienten einer Behandlung zu führen zu können.

## Erste endovaskuläre Techniken

Die ersten endovaskulären Techniken zur mechanischen Rekanalisation beinhalten das Vorbringen eines



**Abbildung 1: Mechanische Thrombektomiesysteme**  
**A: Aspirationskatheter zur proximalen Thrombektomie**  
**B: Korkenzieherähnliche Instrumente zur distalen Thrombektomie**  
**C: Wiederentfernbarere, Stent-ähnliche Instrumente, sogenannte Stent-Retriever**



**Abbildung 2: Fallbeispiel**  
**88-jährige Patientin mit brachio-fazial betontem Hemisyndrom rechts und motorischer Aphasie (NIHSS 15) 2 Stunden nach Symptombeginn. A: Diffusionsgewichtete MR-Untersuchung (DWI) mit Zeichen eines frühen Infarktes im posterioren Mediastromgebiet links. B: Perfusionsverzögerung (MTT) im gesamten Mediastromgebiet links. C: Intrakranielle Gefäßdarstellung (TOF) mit Abbruch des Fluss-signalis im Hauptstamm der A. cerebri media links (M1). D: Suszeptibilitäts-gewichtete MR-Sequenz (SWI) mit Darstellung eines kurzen Thrombus an korrelierender Stelle. E: Digitale Subtraktionsangiografie (DSA) mit Darstellung des M1-Verschlusses. F: Absetzen eines Stent-Retriever-Systems über dem Verschluss (Pfeile: proximale und distale Marker). G: Vollständige Rekanalisation nach einmaligem Rückzugsmanöver. H: Postinterventionelle Kontroll-CT-Untersuchung nach 24 Stunden mit Demarkation eines kleinen Infarktareals bei klinischer Erholung der Patientin auf einen NIHSS 2.**

dedizierten Aspirationskathetern vor den Verschluss und die anschließende Thrombusaspiration (sogenannte proximale Thrombektomie), das Passieren des Verschlussortes und das Absetzen von korkenzieher- oder bürstenähnlichen Instrumenten hinter dem Thrombus, mit welchen der Thrombus unter Rückzug des Instruments gefangen und entfernt wird (sogenannte distale Thrombektomie), sowie die Applikation von permanent implantierten intrakraniellen Stents (Abbildungen 1A und B). Diese sogenannten mechani-

schen Rekanalisierungstechniken der ersten Generation wurden in randomisierten Studien mit der Standardtherapie der intravenösen Thrombolyse verglichen, wobei sich jedoch keine Überlegenheit der mechanischen Thrombektomie bezüglich klinischem Outcome zeigte (5–7). Diese Studien wurden jedoch aufgrund methodologischer Mängel stark kritisiert und angezweifelt. Insbesondere das Fehlen einer suffizienten zerebralen Bildgebung inklusive dedizierter Gefäßdarstellung zum sicheren Nachweis eines proximalen Hirngefäßverschlusses bei einem Grossteil der eingeschlossenen Patienten; die geringe Patienteneinschlussrate verschiedener Zentren über einen mehrjährigen Studienzeitraum und der verhältnismässig grosse Zeitverlust zwischen Symptombeginn bis zum Beginn der Intervention wurden beanstandet. Der Hauptkritikpunkt an diesen Studien richtete sich jedoch an die fast ausschliessliche Verwendung mechanischer Rekanalisierungstechniken der ersten Generation.

**Stent-Retriever als neue Thrombektomiesysteme**

Zwischenzeitlich wurden neue Thrombektomiesysteme, sogenannte Stent-Retriever, entwickelt (Abbildung 1C). Bei diesen Systemen handelt es sich um selbst expandierbare, wiederentfernbarere, Stent-artige Instrumente, welche über dem Thrombus abgesetzt werden, wobei sich der Thrombus in den Stentmaschen verfängt und so bei Rückzug des wiederentfernbareren Stentsystems thrombektomiert werden kann. Die Stent-Retriever-Technologie verbindet die Vorteile eines klassischen Stents mit sofortiger Wiederherstellung des Flusses durch Thrombuskompression – die durch die Radialkraft des Stents ausgeübt wird – mit den Vorteilen eines Thrombektomiesystems mit schliesslich definitiver Thrombusextraktion und Rekanalisation, ohne dass das System vor Ort implantiert zurückgelassen werden muss (Abbildung 2). Erste nicht randomisierte Studien zeigten vielversprechende hohe Rekanalisationsraten von proximalen Hirngefäßverschlüssen von bis zu 90 Prozent, kurze Interventionszeiten und geringe Komplikationsraten, welche zu einem guten Outcome bei bis zu 58 Prozent der Patienten führten (8). Zudem zeigten prospektive, randomisierte Studien die Überlegenheit der Stent-Retriever-Technologie gegenüber der mechanischen Thrombektomie der ersten Generation (9). Die unklare Studienlage führte zur Durchführung mehrerer prospektiver, randomisierter Studien, die eine intravenöse Thrombolyse als Standardtherapie und eine intravenöse Thrombolyse mit zusätzlicher mechanischer Thrombektomie unter mehrheitlicher Verwendung von Stent-Retrievern bei Hirnschlagpatienten mit bildgebend nachgewiesenem Verschluss eines proximalen Hirngefäßes verglichen.

**Level-1-Evidenz zur Überlegenheit der endovaskulären Therapie**

Fünf Studien sind mittlerweile publiziert worden und liefern Level-1-Evidenz zur Überlegenheit der endovaskulären Therapie gegenüber alleiniger intravenöser Thrombolyse bei proximalen Hirngefäßverschlüssen (10–14). Alle fünf Studien verlangten den bildgebenden Nachweis eines proximalen Hirngefäßverschlusses der distalen A. carotis interna oder des Mediahauptstammes mittels CT- oder MR-Angiografie. Zudem wurden

Tabella: Übersicht über die randomisierten Studien zur mechanischen Thrombektomie

Studie	N (EVT/IVT)	NIHSS (EVT/IVT)	Bildgebung bei Präsentation	Erfolgreiche Rakanalisation (TICI 2b-3) (%)	sICB (%) (EVT/IVT)	Gutes klinisches Outcome (mRS 0-2) (%) (EVT/IVT)	Mortalität (%) (EVT/IVT)
MR CLEAN (10)	500 (233/267)	17/18	CT, CTA	59%	7,7/6,4	33/19	21/22
EXTEND IA (11)	70 (35/35)	17/13	CT, CTA, CTP	86%	0/6	71/40	9/20
ESCAPE (12)	315 (165/150)	16/17	CT, CTA, mCTA für Kollateralenbestimmung, ± CTP	72%	3,6/2,7	53/29	10/19
SWIFT PRIME (13)	196 (98/98)	17/17	CT, CTA, ± CTP oder MRI	88%	0/3	60/36	9/12
REVASCAT (14)	206 (103/103)	17/17	CT, CTA, ± CTP	66%	1,9/1,9	44/28	18/16

N = Total Anzahl Patienten eingeschlossen; EVT = Studiengruppe mit endovaskulärer Therapie; IVT = Studiengruppe alleinige intravenöse Therapie; NIHSS = National Institute of Health Stroke Scale bei klinischer Präsentation; CT = native CT; CTA = CT-Angiografie; CTP = CT-Perfusion; mCTA = Multiphasen-CTA; TICI = Thrombolysis in cerebral infarction (Thrombolyse bei zerebralem Infarkt); sICB = symptomatische intrazerebrale Blutung; mRS = modifizierte Ranking Scale nach 90 Tagen

in den meisten Studien aufgrund bildgebender Kriterien Patienten mit bereits fortgeschrittenen grösseren Hirninfarkten oder schlechter leptomeningealer Kollateralisierung ausgeschlossen.

In drei Studien wurde die Verwendung eines Stent-Retrievers vorgeschrieben, in den restlichen wurde der

Entscheid, welches Thrombektomiesystem verwendet werden soll, dem Interventionalisten überlassen, wobei auch hier in 80 Prozent der Fälle ein Stent-Retriever benutzt wurde. In drei Studien musste der Beginn der Intervention innerhalb von 6 Stunden nach Symptombeginn stattfinden, in einer innerhalb von 8 Stunden und in einer innerhalb von 12 Stunden, wobei in diesen Studien der Interventionsbeginn bei über 80 Prozent der Patienten ebenfalls innerhalb von 6 Stunden nach Symptombeginn liegt.

Alle Studien zeigten konsistent eine klare Überlegenheit der mechanischen Thrombektomie gegenüber der alleinigen intravenösen Thrombolyse mit hohen Rekanalisationsraten (59–88%), signifikant höhere Raten an neurologisch gutem Outcome ohne schwerwiegende neurologische Behinderung (33–71% vs. 19–40%) sowie in einzelnen Studien ebenfalls signifikant tiefere Mortalitätsraten (9–21% vs. 12–22%). Die Anzahl Patienten, die behandelt werden muss, um eine signifikante neurologische Behinderung oder Tod zu vermeiden (Number Needed to Treat, NNT) liegt bei 3 bis 7 im endovaskulären Arm. Zudem zeigten sich keine erhöhten Komplikationsraten und kein Unterschied im Auftreten von symptomatischen intrazerebralen Blutungen (0–7%) (Tabelle).

Aufgrund dieser Datenlage sollten Hirn Schlagpatienten mit nachgewiesenen proximalen Hirngefässverschlüssen, wenn möglich, innerhalb von 6 Stunden nach Symptombeginn endovaskulär mittels mechanischer Thrombektomie behandelt werden.

**Korrespondenzadresse:**

PD Dr. med. Pasquale Mordasini, MSc

Universitätsinstitut für Diagnostische und Interventionelle

Neuroradiologie

Inselspital Bern

Freiburgstrasse 10

3010 Bern

E-Mail: pasquale.mordasini@insel.ch

Bildmaterial einer endovaskulären Thrombolyse finden Sie unter:

<https://www.dropbox.com/s/2k3oaqrm7lmuaek/Alles%20A.mov?dl=0>

**Merkmale:**

- Mehrere kürzlich publizierte, randomisierte Studien haben die Wirksamkeit der mechanischen Thrombektomie mit Stent-Retrievern zur Behandlung des ischämischen Hirnschlags bewiesen. Insbesondere profitieren Patienten mit nachgewiesenem Verschluss eines proximalen Hirngefässes (distale A. carotis interna, Hauptstamm der A. cerebri media), mit klinisch schwerer neurologischer Symptomatik, kleinem Infarkt volumen und erfolgreicher Rekanalisation innerhalb der ersten 6 Stunden nach Symptombeginn.
- Selektierte Patienten mit proximalem Hirngefässverschluss mit grösseren Infarkt volumina und in einem späteren Zeitfenster nach 6 Stunden nach Symptombeginn scheinen ebenfalls von der endovaskulären Rekanalisation zu profitieren, jedoch in geringerem Ausmass.
- Aktuell liegen noch keine Daten vor, die die Überlegenheit der endovaskulären Thrombektomie ohne gleichzeitige intravenöse Thrombolyse zeigen. Daher sollten Patienten, welche für eine intravenöse Thrombolyse qualifizieren, auch bei proximalen Hirngefässverschlüssen und geplanter mechanischer Thrombektomie diese erhalten.
- Der grösste Behandlungseffekt wird in einem Hirn Schlagnetzwerk mit einem dedizierten endovaskulären Hirn Schlagzentrum mit klaren Zuweisungspfaden und einem erfahrenen multidisziplinären Hirn Schlagteam erreicht.

## Referenzen

1. Rha JH, Saver JL: The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke* 2007; 38(3): 967–73.
2. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333(24): 1581–7.
3. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, et al.: Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359(13): 1317–29.
4. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, et al.: Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *JAMA* 1999; 282(21): 2003–11.
5. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, et al.: Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* 2013; 368(10): 893–903.
6. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, et al.: Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013; 368(10): 904–13.
7. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, et al.: A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013; 368(10): 914–23.
8. Pereira VM, Gralla J, Davalos A, et al.: Prospective, multicenter, single-arm study of mechanical thrombectomy using Solitaire Flow Restoration in acute ischemic stroke. *Stroke* 2013; 44: 2802–7.
9. Saver JL, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, Nogueira RG, et al.: Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 380(9849): 1241–9.
10. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al.: for the MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 11–20.
11. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al.: for the EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015; 372: 1009–18.
12. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al.: for the ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 1019–30.
13. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al.: for the SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 2285–95.
14. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al.: for the REVASCAT Trial Investigators. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 2296–306.