

Persönliche PDF-Datei für

Mit den besten Grüßen vom Georg Thieme Verlag

www.thieme.de

Nur für den persönlichen Gebrauch bestimmt.
Keine kommerzielle Nutzung, keine Einstellung
in Repositorien.

Verlag und Copyright:
© 2014 by
Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
ISSN

Nachdruck nur
mit Genehmigung
des Verlags

 **Thieme**

Interventionelle Therapie von symptomatischen intrakraniellen Gefäßstenosen – Pro

Interventional Therapy of Symptomatic Intracranial Stenoses – Pro

Pro



Prof. Dr. med.
Jens Fiehler

Grundsätzliche Überlegungen

In der SAMMPRIS-Studie zeigte sich eine deutlich höhere Komplikationsrate im Behandlungsarm „intrakranielles Stenting“ in Kombination mit „aggressivem medikamentösem Management“ gegenüber dem „aggressiven medikamentösen Management“ allein (14,7 vs. 5,8% Schlaganfall oder Tod nach 30 Tagen; $p=0,002$) [1]. Auch nach einem Jahr war der endovaskuläre Behandlungsarm noch signifikant unterlegen (20 vs. 12,2%; $p=0,009$). Es handelt sich hier um eine Studie zur Sekundärprophylaxe beim Schlaganfall. Weniger als 50% der Patienten wurden für mehr als ein Jahr nachbeobachtet, sodass hier zunächst eine erhebliche Unsicherheit in Bezug auf die langfristigen Therapieeffekte bestand. In der gerade veröffentlichten finalen Analyse (mediane Beobachtungszeit 32,4 Monate) wurden im endovaskulären Behandlungsarm nach wie vor mehr Endpunktereignisse beobachtet als im medikamentösen Arm (14,9 vs. 23,2%; $p=0,0252$) [2]. Es ist wenig verwunderlich, dass die Komplikationsrate im interventionellen Arm höher liegt als im medikamentösen Arm. Dennoch könnte dieses klare Ergebnis das Ende für das Verfahren „Stenting intrakranieller Stenosen“ darstellen, wenn nicht erhebliche Zweifel an der externen Validität der Studienergebnisse, d.h. der Anwendbarkeit in unserer täglichen Praxis bestünden. Diese möchte ich im Folgenden gern skizzieren.

SAMMPRIS im Vergleich zu Daten in der Literatur

Die in SAMMPRIS beobachteten Ereignisraten für Schlaganfall und Tod unterscheiden sich erheblich von den aus der Litera-

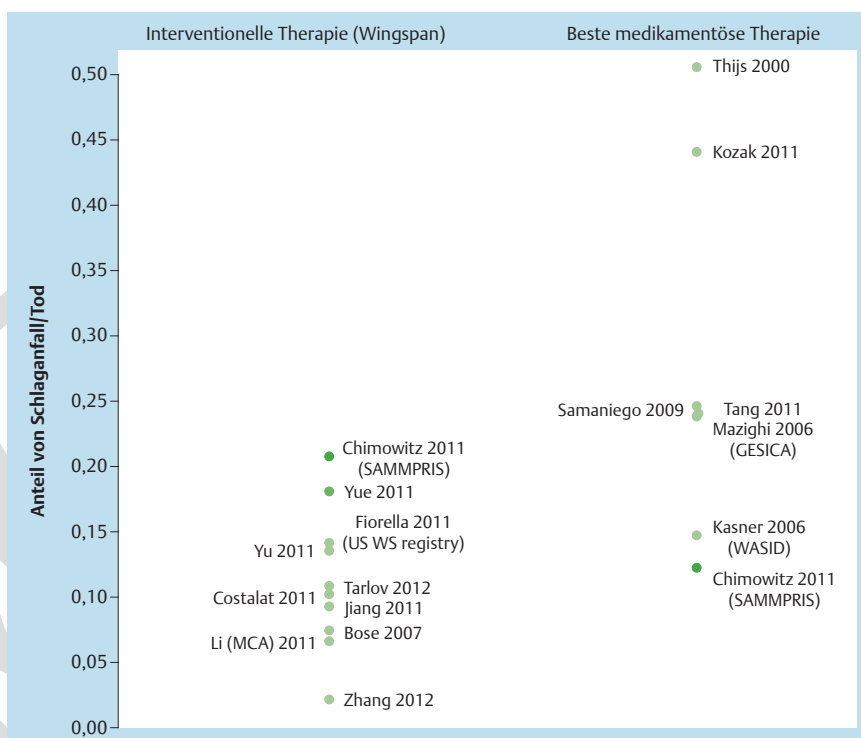


Abb. 1 Referenzen zur Häufigkeit von Schlaganfall und Tod in Publikationen bis zur Veröffentlichung von SAMMPRIS.

tur bekannten Zahlen. So liegen die bis zur Publikation von SAMMPRIS bekannten Ereignisraten für Schlaganfall, TIA und vaskulären Tod bei medikamentös behandelten Patienten mit intrakraniellen Stenosen zwischen 12,3 und 52,2% in einer Nachbeobachtungszeit von 12–42 Monaten (Abb. 1). Andererseits wurden bislang mit dem Wingspan-Stent Komplikationsraten zwischen 1,9 und 20,5% innerhalb einer Nachbeobachtungszeit von 6 und 24 Monaten berichtet. Hieraus ergibt sich, dass die Ereignisraten der SAMMPRIS-Studie am unteren Bereich des bislang Berichteten für eine medikamentöse Therapie und am oberen Bereich für eine endovaskuläre Behandlung mit einem Stent liegen. Wie ist dieses zu erklären? Ein erstes Argument könnte die hohe Monitoringqualität innerhalb von SAMMPRIS gegenüber weniger kontrollierten Falle-

rien sein [3]. Dies erklärt jedoch nicht den Unterschied zu den WASID-Daten (Abb. 1). Eine sich über die Jahre entwickelnde deutliche Verbesserung der Wirksamkeit der medikamentösen Therapie ist aus vorliegenden Daten ebenfalls nicht abzuleiten, da sich ein entsprechender Trend über die Publikationszeitpunkte nicht findet (Abb. 1), zudem ist es nicht plausibel, dass die Stenting-Ergebnisse über die Jahre schlechter geworden sein sollten.

Ein- und Ausschlusskriterien

Das eingeschlossene Patientenkollektiv musste für ein „aggressives medizinisches Management“ geeignet sein, d.h. neben intensiver medikamentöser Behandlung und laborchemischer Überwachung auch in der Lage, einem „lifestyle modification program“ zu folgen, das in regelmäßigen

Telefonanrufen durch „Case Manager“ überwacht wurde. Ich bezweifle, dass dies mit der Mehrzahl der von uns an intrakraniellen Stenosen behandelten Patienten gelänge. Geht man von den Anforderungen der konditionalen Zulassung des Wingspan-Stents in den USA aus (HDE, humanitarian device exemption) [4], dann erfüllten nur 8,2% der Patienten in SAMMPRIS die entsprechenden Zulassungskriterien. Diese bestanden in einem Abstand von mindestens 7 Tagen zwischen dem letzten Ereignis und der interventionellen Behandlung, einem Stenosegrad von >50% (statt >70% wie in SAMMPRIS) und der Notwendigkeit eines „Versagens“ der medikamentösen Therapie. Es wurde also einerseits eine Ausweitung der Indikation für das intrakranielle Stenting vorgenommen, d.h. in SAMMPRIS wurden zu >90% Patienten behandelt, die nach Zulassungskriterien nicht behandelt werden sollten (zu früh nach dem Ereignis) und andererseits nur die höhergradigen, wohl risikoreicher zu behandelnden Stenosen eingeschlossen. Ich nehme an, dass diese Rekrutierungsstrategie mit einer optimistischen, falsch niedrigen Einschätzung des Eingriffsrisikos zu erklären ist gepaart mit dem verständlichen aber gefährlichen Wunsch, hohe Einschlussraten in die Studie zu erzielen.

In SAMMPRIS wurden Patienten mit progressiven neurologischen Symptomen oder tPA-Therapie in den letzten 24 Stunden ausgeschlossen. Es wurden also Patienten mit ohnehin besserer Prognose (nicht mehr akute aktive, wieder stabilisierte Plaques) eingeschlossen, andererseits aber keine sicher stabilisierte Plaque gefordert (>7 Tage Symptomfreiheit). Diese Selektion dürfte ebenfalls die Prognose für „aggressives medikamentöses Management“ verbessert haben.

Medikation

Patienten mit und Patienten ohne Medikation während des Erstereignisses unterscheiden sich nicht in der Wahrscheinlichkeit eines weiteren Infarktes unter medikamentöser Therapie [5, 6]. Daraus folgt, dass das vielfach geforderte „Rezidiv unter medikamentöser Behandlung“ kein gutes Selektionskriterium für das intrakranielle Stenting darstellt. Diese eher kontraintuitive Beobachtung aus der WASID-Studie ist somit durch SAMMPRIS unabhängig bestätigt [5, 6]. In den SAMMPRIS-Patienten, deren qualifizierendes Ereignis primär unter medikamentöser Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern

auftrat, lag die 30-Tages-Rate der Schlaganfälle nach Stenting mit 15,9% sogar wesentlich höher als die nach „aggressivem medikamentösem Management“ 4,3% ($p=0,0009$) [6]. Eine Erklärung könnte darin bestehen, dass initial floride Läsionen lediglich innerhalb einer bestimmten Phase gefährlich (emboligen) sind und anschließend wieder zur Ruhe kommen. Dies kann mit der Beschaffenheit des Atheroms oder aber mit dem Abdauen eines Thrombus zusammenhängen.

Kollateralen

Ein Ansprechen auf medikamentöse Therapie ist in der Subgruppe der atheromatösen hämodynamisch wirksamen Stenosen nicht zu erwarten, zumindest nicht über wenige Wochen, in denen das Rezidivrisiko am höchsten ist. Die separate Bewertung der Medikamentenwirksamkeit bei embolischen und hämodynamischen Infarktmustern ist aus statistischen Gründen in den o.g. Untersuchungen zu den „Medikamentenversagern“ unterblieben. Ein sinnvollerer Kriterium für die Vorhersage eines erneuten Schlaganfalls ist die Beurteilung der Kollateralen. In einer Analyse der WASID-Daten zeigte sich ein erheblicher Unterschied in der Rezidivrate bei Patienten mit schlechten vs. Patienten mit guten Kollateralen: das Risiko war 4-mal so hoch [7]. Auch zeigte sich, dass das Vorhandensein eines hämodynamischen Infarktmusters im MRT ein aussagekräftiger Prädiktor für rezidivierende Infarkte ist [8]. Die besten Entscheidungskriterien bestehen darin, Patienten mit hochgradigen Stenosen interventionell zu behandeln, die einen beeinträchtigten Kollateralfluss haben, was man bei einer fehlenden A. communicans anterior oder posterior in Kombination mit einem hämodynamischen Infarktmuster annehmen kann.

Prozedurale Besonderheiten und Erfahrung

Insgesamt ist zu sagen, dass das intrakranielle Stenting zu den anspruchsvollsten neuroradiologischen Interventionen gehört.

Das in SAMMPRIS verwendete Wingspan-Stent-System beinhaltet die Notwendigkeit eines sogenannten Wechselmanövers, bei dem ein Angioplastiekatheter gegen einen Stentträger ausgetauscht wird. Hierbei muss die Spitze des Mikrodrahts in den peripheren Arterien in konstanter Position gehalten werden. Andernfalls droht die Perforation mit nachfolgender subarachnoidaler Blutung. Diese kann

sehr gering ausgeprägt sein und unbemerkt ablaufen, jedoch auch erhebliche Ausmaße annehmen. Um dieses zu vermeiden, ist ein besonders erfahrenes interventionelles Team erforderlich, das „vierhändig“ nicht überall vorgehalten werden kann. Die Qualifikation der behandelnden Ärzte und der behandelnden Zentren wurde zwar überwacht, dürfte aber nicht den höchsten Standards entsprechen haben. In den detaillierten Analysen zum Zusammenhang zwischen Erfahrung und Komplikationsrate innerhalb von SAMMPRIS ist ein solcher nicht signifikant nachweisbar [9]; allerdings war die Studie weder darauf ausgelegt einen solchen zu beweisen noch sicher ausschließen zu können. Beim sorgfältigen Lesen der entsprechenden Arbeit ergeben sich jedoch deutliche Hinweise auf einen solchen Zusammenhang. So zeigt die außergewöhnlich hohe Rate intrakranieller Blutungen mit 4,5% ein Niveau, das in neurovaskulären Zentren nicht zu erwarten ist. Dies wird zusätzlich dadurch unterstrichen, dass in Zentren in denen weniger als 12 Patienten eingeschlossen wurden, in 9,8% der Fälle Blutungen auftraten (8/102), bei Zentren mit 12 oder mehr Patienten jedoch nur in 2,7% (3/111, $p=0,043$).

Um an der Studie als Operateur teilnehmen zu können, wurde lediglich die Erfahrung von 3 vorherigen Prozeduren mit dem Wingspan-System gefordert. Die als Substitut gestattete Erfahrung in der Stentplatzierung während der Aneurysmabehandlung ist nicht hinreichend, weil der Umgang mit Stenosen wesentlich höhere Anforderungen stellt und auch die technische Vergleichbarkeit der Systeme begrenzt ist.

Es gibt grundsätzlich durchaus andere Systeme: die sogenannten Ballon-expandierbaren Stents. Bei diesen wird durch die Inflation des Angioplastieballons auch gleich der darauf montierte Stent abgesetzt. Dieses Vorgehen wird als Standard bei Koronarangioplastien eingesetzt. Dieses erfordert nur einen Operateur, da die Stentträger anders konstruiert sind, sodass der Mikrodraht seitlich in den Katheter eingeführt wird („Monorail-System“).

Wie wir entscheiden

Zunächst wird zur grundsätzlichen Indikationsstellung das natürliche Risiko eines erneuten Schlaganfalls basierend auf Stenosegrad und Kollateralisation abgeschätzt, insbesondere unter Berücksichtigung der MR-Bildgebung (hämodynamisches Infarktmuster, Beschaffenheit

Tab. 1 Kriterien für die interventionelle Behandlung intrakranieller Stenosen im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf.

natürlicher Verlauf	Behandlungsrisiko
>70% Stenose? hämodynamisches Infarktmuster? beeinträchtigter Kollateralfloss?	Komplikationsrate (eigene Daten) Stenose – Lokalisation – Morphologie – Länge innovative Devices

des Circ. Willisii). Anschließend wird das Behandlungsrisiko individuell abgeschätzt (► **Tab. 1**). Ganz im Vordergrund steht dabei die eigene Komplikationsrate, die im eigenen Patientengut durch unabhängige Beobachter (Neurologen!) ermittelt wurde. Die Beschaffenheit und Lokalisation der Stenose ist für die individuelle Abschätzung des Eingriffsrisikos ebenfalls bedeutsam. Man geht davon aus, dass atherosklerotisches Plaquematerial während der Angioplastie in die Ostien von in der Nähe der Stenose entspringenden Perforatoren hineingequetscht werden kann („Schneepflug-Effekt“). Dieser Umstand ist z. B. bei der A. basilaris eher zu erwarten als bei Stenosen des Karotis-Siphons, was in SAMMPRIS zu erheblichen Unterschieden in der Komplikationsrate führt (20,8 vs. 7,5%) [10]. Solche prozedural auftretenden Perforatorenfarkte können weder durch Geschick noch durch Erfahrung, wohl aber durch besonders strenge Indikationsstellung bei diesen Lokalisationen vermieden werden. Anzumerken ist noch, dass bei einem geringeren Durchmesser des behandelten Gefäßes eine Blutungskomplikation signifikant wahrscheinlicher ist [10], sodass eher proximale Stenosen behandelt werden sollten.

Die Gültigkeit der Ergebnisse von SAMMPRIS auf das intrakranielle Stenting im Allgemeinen wurde wohl auch von der amerikanischen Arzneimittelbehörde (FDA) bezweifelt. Das Wingspan-System wurde dort nach der Publikation ausführlich diskutiert und ist nun in den USA für Patienten zwischen 22 und 80 Jahren zu-

gelassen, die mindestens 2 Schlaganfälle trotz aggressivem medikamentösen Managements erlitten haben, und eine >70% ige intrakranielle atherosklerotisch bedingte Stenose aufweisen.

Zusammenfassung

Die SAMMPRIS-Daten betreffen eine spezielle Patientenpopulation, die nicht den üblicherweise in Deutschland endovaskulär behandelten Patienten mit intrakraniellen Stenosen entspricht. Die technisch anspruchsvolle Behandlung intrakranieller Stenosen ist bei strenger Indikationsstellung nach wie vor sinnvoll. Zur Zielpopulation gehören insbesondere Patienten mit hochgradigen, hämodynamisch wirksamen Stenosen und unzureichender Kollateralisierung. Das Versagen medikamentöser Therapie ist für die Indikationsstellung nachrangig. Die Behandlung sollte in neurovaskulären Zentren mit einschlägiger Erfahrung erfolgen, da nur hier die spezifische Beschaffenheit der Stenose und das damit verknüpfte Behandlungsrisiko angemessen bewertet werden können und nur hier die prozedurale Kompetenz vorliegt. Um dieses Vorgehen mittelfristig zu validieren, ist eine Studie notwendig, bei der die Ein- und Ausschlusskriterien in einer der klinischen Praxis entsprechenden Weise angepasst werden.

Literatur

- 1 Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP et al. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 993–1003
- 2 Derdeyn CP, Chimowitz MI, Lynn MJ et al. Aggressive medical treatment with or without

stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): the final results of a randomised trial. *Lancet* 2013; (epub ahead of print)

- 3 Rothwell P, Warlow C. Is self-audit reliable? *Lancet* 1995; 346: 1623
- 4 Bose A, Hartmann M, Henkes H et al. A novel, self-expanding, nitinol stent in medically refractory intracranial atherosclerotic stenoses: the Wingspan study. *Stroke* 2007; 38: 1531–1537
- 5 Turan TN, Maidan L, Cotsonis G et al. Failure of antithrombotic therapy and risk of stroke in patients with symptomatic intracranial stenosis. *Stroke* 2009; 40: 505–509
- 6 Lutsep HL, Barnwell SL, Larsen DT et al. Outcome of Patients in the SAMMPRIS Trial Who Had Failed Antithrombotic Therapy at Study Enrollment. *International Stroke Conference*; 2012: LB5
- 7 Liebeskind DS, Cotsonis GA, Saver JL et al. Collaterals dramatically alter stroke risk in intracranial atherosclerosis. *Ann Neurol* 2011; 69: 963–974
- 8 Kim JT, Kim HJ, Yoo SH et al. MRI findings may predict early neurologic deterioration in acute minor stroke or transient ischemic attack due to intracranial atherosclerosis. *Eur Neurol* 2010; 64: 95–100
- 9 Derdeyn CP, Fiorella D, Lynn MJ et al. Impact of operator and site experience on outcomes after angioplasty and stenting in the SAMMPRIS trial. *J Neurointerv Surg* 2013; 6: 528–533
- 10 Fiorella D, Derdeyn CP, Lynn MJ et al. Detailed analysis of periprocedural strokes in patients undergoing intracranial stenting in Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis (SAMMPRIS). *Stroke* 2012; 43: 2682–2688

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Jens Fiehler

Direktor der Klinik für Neuroradiologische Diagnostik und Intervention, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Martinistr. 52 20246 Hamburg fiehler@uke.uni-hamburg.de

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1359972>
Akt Neuro 2014; 41: 40–42
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 0302-4350