

Interpretation der Studienergebnisse von DAWN und DEFUSE 3

Thrombektomie im Zeitfenster nach 6 Stunden

„Schlaganfall: Zeitfenster größer als angenommen“ titelte *Der Standard* online am 1. Februar 2018, nachdem zuvor auf der International Stroke Conference in Los Angeles die Ergebnisse der randomisierten DEFUSE-3-Studie veröffentlicht wurden. In DEFUSE 3 zeigte sich ein deutlich besseres funktionelles Ergebnis für interventionell behandelte PatientInnen mit ischämischem Schlaganfall (durch Verschluss der proximalen A. cerebri media oder der distalen A. carotis interna) in einem Zeitfenster von 6 bis 16 Stunden, nachdem sie zuletzt symptomfrei gesehen wurden (**Tab. 1**).¹

Vorteil der Thrombektomie belegt

DEFUSE 3 wurde im Juli 2017 nach einer Zwischenanalyse der bis zu diesem Zeitpunkt eingeschlossenen 182 PatientInnen aufgrund der besseren klinischen Ergebnisse in der Thrombektomie-Gruppe abgebrochen. Die Zwischenanalyse war erforderlich,

nachdem die Ergebnisse der randomisierten DAWN-Studie bekannt wurden. PatientInnen in der DAWN-Studie, die innerhalb von 6 bis 24 Stunden, nachdem sie zuletzt symptomfrei gesehen wurden, eine Thrombektomie erhielten, zeigten ein besseres funktionelles Ergebnis im Vergleich zur Kontrollgruppe (**Tab. 1**).² Auch die DAWN-Studie wurde nach 206 eingeschlossenen PatientInnen aufgrund des Vorteils der Thrombektomie vorzeitig abgebrochen. Im Jahr 2015 publizierte randomisierte Studien (MR CLEAN, ESCAPE, SWIFT PRIME, EXTEND-IA, REVASCAT)³ erwiesen den klinischen Nutzen der mechanischen Thrombektomie im Vergleich zur i. v. Lyse-Therapie früh nach ischämischem Schlaganfall, so dass die Thrombektomie im Zeitfenster bis zu 6 Stunden Eingang in die Therapieleitlinien fand.⁴ Post-hoc-Analysen dieser Studien konnten dabei den Nutzen der Thrombektomie bis 7,3 Stunden nach Symptombeginn dokumentieren.⁵ DAWN und DEFUSE 3 zeigten nun den klinischen Nut-

zen der mechanischen Thrombektomie in späteren Zeitfenstern. In beiden Studien wurden Kriterien eines Missverhältnisses zwischen minderdurchblutetem und irreversibel geschädigtem Hirngewebe (Mismatch) für alle PatientInnen angewendet. Für DEFUSE 3 war ein auf Bildgebung basierendes Mismatch ein notwendiges Einschlusskriterium (**Tab. 2**). Für DAWN verwendeten die Autoren ein anderes Konzept: Das Volumen irreversibel geschädigten Hirngewebes wurde durch Bildgebung bestimmt, während der klinische Schweregrad des Schlaganfalls nach der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) als Surrogat für das Ausmaß des minderdurchbluteten Hirngewebes diente (**Tab. 2**).

CT-basierter Mismatch

Ein bedeutsamer Aspekt in diesen beiden wie auch vorangegangenen randomisierten und nicht randomisierten Studien ist die Möglichkeit, nicht nur in der MRT, sondern auch in

Tab. 1: PatientInnen-Charakteristika und klinische Ergebnisse von DAWN, DEFUSE 3 und HERMES³#

	DAWN ²		DEFUSE 3 ¹		HERMES ³ #	
	interventionell	konservativ	interventionell	konservativ	interventionell	konservativ
PatientInnenzahl	107	99	92	90	634	653
Männer : Frauen (%)	39 : 61	52 : 48	50 : 50	49 : 51	52 : 48	54 : 46
Alter (Jahre)	69,4*	70,7*	70**	71**	68**	68**
NIHSS**	16	16	17	17	17	17
„Last known well“***	12 h 12 min	13 h 18 min	10 h 53 min	10 h 44 min	3 h 16 min	3 h 16 min
i. v. Lyse-Therapie	5 %	13 %	11 %	9 %	83 %	87 %
Symptomat. ICH	6 %	3 %	7 %	4 %	4 %	4 %
Mortalität nach 90 d	19 %	18 %	14 %	26 %	15 %	19 %
mRS 0–2 nach 90 d	49 %	13 %	45 %	17 %	46 %	27 %
	absolute Differenz 36% A-posteriori-Wahrscheinlichkeit für Überlegenheit > 0,999		absolute Differenz 28 % Odds Ratio 2,67 (95%-KI: 1,60–4,48); p < 0,001		absolute Differenz 19 % Odds Ratio 2,35 (95%-KI: 1,85–2,98); p < 0,0001	

gepoolte Metaanalyse der Studien zur frühen Thrombektomie MR CLEAN, ESCAPE, SWIFT PRIME, EXTEND-IA, REVASCAT
* Mittelwert; ** Median



Zusammengestellt für den Beirat „Schlaganfall“:
Priv.-Doz. Dr. Thomas Seifert-Held, MBA
 Klinische Abteilung für allgemeine Neurologie, Medizinische Universität Graz

Tab. 2: Mismatch-Kriterien in DAWN und DEFUSE 3

	DAWN ²			DEFUSE 3 ¹
„Ischemic core“*	< 21 ml	< 31 ml	31–50 ml	< 70 ml
Alter (Jahre)	≥ 80	< 80	< 80	–
NIHSS	≥ 10	≥ 10	≥ 20	–
„Reversible ischemia“ (Penumbra)**	–	–	–	≥ 15 ml
Ratio Penumbra: ischemic core	–	–	–	≥ 1,8

* ADC < 600 x 10⁻⁶ mm²/s in der diffusionsgewichteten MRT⁶ oder regionaler zerebraler Blutfluss (CBF) < 30 % in der CT⁷

** Kontrastmittelverzögerung (T_{max}) > 6 s in der MRT oder CT^{6,7}

der CT ein Mismatch in der Bildgebung bzw. ein Mismatch zwischen Bildgebung und klinischem Schweregrad zu ermitteln.^{6,7} Dabei kennzeichnet in der CT eine Reduktion des regionalen zerebralen Blutflusses (cerebral blood flow, CBF) auf unter 30 % irreversibel geschädigtes Hirngewebe, den „ischemic core“.⁷ Die Verwendung eines CT-basierten Mismatches kann die Abläufe in der Notaufnahme beschleunigen, da eine CT-Untersuchung weniger zeitaufwendig ist als eine MRT. Weiters können auch PatientInnen mit Kontraindikationen für die MRT in der CT untersucht werden. Für Spitäler ohne 24h-Verfügbarkeit der MRT kann in der CT die Frage nach Mismatch als Voraussetzung für eine Triage zur Thrombektomie beantwortet werden.

Zeitfenster tatsächlich größer als angenommen?

Zurück zum eingangs genannten Titel in der Laienpresse: Ist das Zeitfenster bei einem Schlaganfall nun tatsächlich größer als angenommen? Für die Durchführung einer MRT- oder CT-Bildgebung mit der Frage nach Mismatch und nachfolgend sinnvoll durchführbarer Thrombektomie kommen auch PatientInnen in Frage, die vor deutlich mehr als 6 Stunden zuletzt symptomfrei gesehen wurden. Ob jedoch tatsächlich bis zu 24 Stunden nach intrakraniellen Gefäßver-

schluss neurologische Funktionen wiederhergestellt werden können, wird mit diesen beiden Studien nicht klar beantwortet.

In DAWN wurden nur 11 PatientInnen (10 %) zur Thrombektomie eingeschlossen, für die der Symptombeginn bekannt war (14 PatientInnen in der Kontrollgruppe; 14 %). Für alle übrigen PatientInnen kam es während des Schlafes oder zu einem nicht erhebaren Zeitpunkt innerhalb von 6 bis 24 Stunden zum intrakraniellen Gefäßverschluss.

In DEFUSE 3 wurden 31 PatientInnen (34 %) zur Thrombektomie eingeschlossen, für die der Symptombeginn im Zeitfenster von 6 bis 16 Stunden exakt bekannt war (35 PatientInnen in der Kontrollgruppe; 39 %). In beiden Studien war also nur für 42 der 199 PatientInnen (21 %), die eine Thrombektomie erhielten, der Zeitpunkt des Gefäßverschlusses bekannt. Der tatsächliche Zeitpunkt des intrakraniellen Gefäßverschlusses bleibt so für 157 der 199 (79 %) in beiden Studien interventionell behandelten PatientInnen unbekannt. Die Autoren verwenden in den Studienpublikationen die Formulierungen „last been known to be well...“ und „... hours after stroke onset“ synonym und austauschbar, was nicht korrekt ist, da völlig verschiedene Dinge beschrieben werden und beide Zeitpunkte beim gleichen Patienten/bei der gleichen Patientin deutlich voneinander abweichen können.

Der Vergleich verschiedener Schlaganfall-

Therapiestudien erfolgt meist durch Betrachtung des Anteils der PatientInnen mit gutem funktionellem Ergebnis (modified Rankin Scale 0–2, mRS) nach 90 Tagen. Dies war in beiden Studien, DAWN und DEFUSE 3, jeweils ein sekundärer Outcome-Parameter. Primärer Outcome-Parameter in DEFUSE 3, wie auch in anderen Studien, war die Verteilung der Scores der mRS-Skala nach 90 Tagen. In DAWN wurde als primärer Outcome-Parameter eine „utility-weighted“-mRS nach 90 Tagen verwendet. Hier werden die bekannten mRS-Scores von 0 bis 6 gewichtet mit 10,0 für mRS 0; 9,1 für mRS 1; 7,6 für mRS 2; 6,5 für mRS 3; 3,3 für mRS 4 und 0 sowohl für mRS 5 als auch mRS 6.² In DAWN wurde auch eine uns kaum vertraute statistische Methode nach Bayes angewendet, welche zusammen mit den komplexen Mismatch-Kriterien (**Tab. 2**) die Beurteilung und Interpretation der DAWN-Studie in Bezug auf ihre Anwendbarkeit in der klinischen Routine erschwert.

In beiden Studien, DAWN und DEFUSE 3, ist die absolute Differenz des Anteils der PatientInnen mit gutem klinischem Ergebnis (mRS 0–2) nach 90 Tagen zwischen interventioneller und konservativer Therapie deutlich höher (36 % und 28 %; **Tab. 1**) als in Studien zur frühen Thrombektomie (19 % in der gepoolten Metaanalyse³; **Tab. 1**), was auch als „late window paradox“ bezeichnet wird.⁸ Dies ist hauptsächlich bedingt durch die besseren klinischen Ergebnisse der PatientInnen in den Kontrollgruppen der Studien zur frühen Thrombektomie (**Tab. 1**). In diesen Studien wurde in der Mehrzahl der PatientInnen auch eine i. v. Lyse-Therapie durchgeführt, sowohl in den interventionell behandelten Gruppen als auch in den Kontrollgruppen. In DAWN und DEFUSE 3 erhielten jedoch aufgrund des späteren Zeitfensters weniger als 10 % aller PatientInnen eine i. v. Lyse-Therapie (**Tab. 1**). ▶

NEUROLOGIE AKTUELL

Schlaganfall

Resümee

Zusammen sind DAWN und DEFUSE 3 ein weiterer Meilenstein in der Schlaganfall-Therapie nach der ersten positiven Studie zur i. v. Lyse-Therapie 1995 und den randomisierten Studien zur frühen Thrombektomie im Jahr 2015. Das Konzept des Mismatches als Grundlage für die Triage der PatientInnen zur interventionellen Therapie hat sich auch im späten Zeitfenster als nutzbringend erwiesen. Bereits in zwei der Studien zur frühen Thrombektomie, in denen Mismatch-Kriterien angewendet wurden (SWIFT PRIME, EXTEND-IA), zeigte sich ein besseres klinisches Ergebnis im Vergleich zu den Studien, in denen keine Mismatch-Kriterien verwendet wurden.⁸ Für DAWN und DEFUSE 3 bestehen jedoch deutliche Unterschiede in den Mismatch-Kriterien. Die Kriterien in DEFUSE 3

erscheinen weniger komplex und sind weiter gefasst. Etwa 40 % der PatientInnen in DEFUSE 3 erfüllen nicht die Mismatch-Kriterien für DAWN.¹ Ob auch PatientInnen mit größeren Volumina des „ischemic core“, des irreversibel geschädigten Hirngewebes (**Tab. 2**), bei Nachweis eines Mismatches von einer Thrombektomie profitieren können, wird Gegenstand künftiger Untersuchungen sein. Ob für die Bildgebung das in diesen beiden und anderen randomisierten und nicht randomisierten Studien verwendete spezifische Software-Produkt (RAPID, Fa. iSchemaView, Menlo Park, CA, USA) erforderlich ist, bleibt eine offene Frage.

Die Notwendigkeit, den Zeitraum vom Auffinden der PatientInnen mit akuter neurologischer Symptomatik über die Rettungskette und die Abläufe in der Notaufnahme bis hin zur Therapieeinleitung so kurz wie möglich

zu halten, bleibt unverändert. Die nun vorliegenden Daten aus DAWN und DEFUSE 3 für PatientInnen im Zeitfenster bis zu 16 bzw. 24 Stunden „last known well“ sind eine bedeutsame Erweiterung unseres Handlungsspielraumes in der Schlaganfalltherapie und haben bereits Eingang in die Leitlinien der American Heart Association und American Stroke Association gefunden.⁹ In früheren nichtrandomisierten Studien zeigte sich im Zeitfenster bis zu 12 Stunden für zumindest zwei Drittel der eingeschlossenen PatientInnen ein Mismatch nach den in DEFUSE 3 verwendeten Kriterien.^{6, 7} Die Autoren der DAWN-Studie gehen nach einer Post-hoc-Analyse davon aus, daß 9 % aller PatientInnen im Zeitfenster von 6 bis 24 Stunden die Kriterien zur Durchführung einer Thrombektomie entsprechend beider Studien, DAWN und DEFUSE 3, erfüllen.¹⁰ ■

1 Albers GW, Marks MP, Kemp S et al., Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med* 2018; 378(8):708–718
2 Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC et al., Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med* 2018; 378(1):11–21
3 Goyal M, Menon BK, van Zwam WH et al., Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 2016; 387(10029):1723–31
4 Österreichische Schlaganfall-Gesellschaft, Positionspapier-Update 2017. *Neurologisch* 2017;

Supplementum 3:1–12
5 Saver JL, Goyal M, van der Lugt A et al., Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Metaanalysis. *JAMA* 2016; 316(12):1279–88
6 Lansberg MG, Straka M, Kemp S et al., MRI profile and response to endovascular reperfusion after stroke (DEFUSE 2): a prospective cohort study. *Lancet Neurol* 2012; 11(10):860–7
7 Lansberg MG, Christensen S, Kemp S et al., Computed tomographic perfusion to Predict Response to Recanalization in ischemic stroke. *Ann Neurol* 2017; 81(6):849–856

8 Albers GW, Late Window Paradox. *Stroke* 2018; 49(3):768–771
9 Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T et al., 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018; 49(3):e46–e110
10 Jadhav AP, Desai SM, Kenmuir CL et al., Eligibility for Endovascular Trial Enrollment in the 6- to 24-Hour Time Window: Analysis of a Single Comprehensive Stroke Center. *Stroke* 2018; 49(4):1015–1017