Journal für
Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Therapie rupturierter zerebraler Aneurysmen: Behandlungsoptionen und derzeitige Studienlage // Ruptured Intracranial Aneurysms: Treatment Options and Data from Recent Trials

Gruber A, Knosp E

Journal für Neurologie Neurochirurgie und Psychiatrie

2016; 17 (3), 90-100

Homepage:

www.kup.at/ JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21 Preis: EUR 10,–

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

e-Abo kostenlos

Das e-Journal **Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie**

- ✔ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✔ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✔ ist jederzeit abrufbar
- ✔ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✔ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✔ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✔ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

www.kup.at/JNeurolNeurochirPsychiatr

Therapie rupturierter zerebraler Aneurysmen: Behandlungsoptionen und derzeitige Studienlage

A. Gruber, E. Knosp

Kurzfassung: Zur Behandlung rupturierter zerebraler Aneurysmen stehen mehrere therapeutische Optionen zur Verfügung, wobei schematisch zwischen rekonstruktiven Eingriffen (unter Erhalt des aneurysmatragenden Gefäßes) und dekonstruktiven Eingriffen (unter Verschluss des aneurysmatragenden Gefäßes) unterschieden werden kann. Wegen der erhöhten Gefahr ischämischer Komplikationen wird in der Akutphase nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung den rekonstruktiven Behandlungstechniken der Vorzug gegeben, dekonstruktive Techniken finden nur in Sonderfällen und zumeist unter Bypassschutz Anwendung.

Eine Bewertung der beiden wesentlichen rekonstruktiven Behandlungsformen rupturierter Aneurysmen (mikrochirurgische Clippung und endovaskukäre Coil-Embolisation) ist anhand der rezenten wissenschaftlichen Fachliteratur möglich. Aus dem publizierten Langzeit-Follow-up des „International Subarachnoid Aneurysm Trial" (ISAT) ergibt sich, dass der anfänglich hochsignifikante klinische Vorteil der endovaskulären Therapie über die Zeit gesehen abnimmt, nach *Post-hoc*-Elimination der tödlichen Nachblutungen vor Behandlungsbeginn seine Signifikanz verliert, tendenziell jedoch erhalten bleibt. Aus den Ergebnissen des „Barrow Ruptured Aneurysm Trial" (BRAT) ergibt sich, dass in der Gruppe rupturierter Aneurysmen der hinteren Zirkulation die chirurgische Behandlungsmorbidität 5× höher liegt als bei der endovaskulären Therapie, während in der Gruppe rupturierter Aneurysmen der vorderen Zirkulation kein signifikanter Unterschied besteht. Die Nachblutungsraten sind bei beiden Behandlungsformen gering, nach endovaskulärer Therapie jedoch erwartungsgemäß signifikant höher. Die Morbidität der chirurgischen und endovaskulären Nachbehandlung insuffizient embolisierter Aneurysmen ist gering.

Aus der derzeitigen Studienlage ergibt sich eine klare Empfehlung zur endovaskulären Therapie rupturierter Aneurysmen der hinteren Zirkulation, während die Behandlungsentscheidung bei rupturierten Aneurysmen der vorderen Zirkulation einzelfallabhängig anhand verschiedener, in diesem Manuskript dargestellter Kriterien erfolgen kann.

Schlüsselwörter: Mikrochirurgische Clippung, endovaskuläre Coil-Embolisation, therapeutischer Gefäßverschluss, International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT), Barrow Ruptured Aneurysm Trial (BRAT)

Abstract: Ruptured Intracranial Aneurysms: Treatment Options and Data from Recent Trials. Several therapeutic options are available for the treatment of ruptured intracranial aneurysms. Generally speaking, these procedures can be reconstructive (ie, selective aneurysm occlusion) or deconstructive (ie, parent artery occlusion in conjunction with aneurysm occlusion) in nature. In view of the higher ischemic complication rate of deconstructive methods reconstructive procedures are the preferred techniques in the acute phase after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. The role of the preferred reconstructive techniques for the management of ruptured intracranial aneurysms (ie, microsurgical clipping and endovascular coiling) is in the process of being defined.

Recent publications of the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) and the Barrow Ruptured Aneurysm Trial (BRAT) allow for a more precise discussion of the role of these treatment options. The ISAT long-term follow-up indicates a declining but still measurable advantage of endovascular over surgical treatment in a selected group of aneurysm patients. If preoperative fatal aneurysm re-ruptures in ISAT, however, were excluded from analysis, the difference between embolization and surgery with respect to management morbidity and mortality lost its statistical significance. The BRAT results demonstrate a 5-fold increase in treatment morbidity for surgical vs endovascular management of ruptured posterior circulation aneurysms, whereas no such differences were encountered in ruptured anterior circulation aneurysms. Although aneurysm re-ruptures were infrequent with both treatment forms, patients receiving endovascular therapy suffered re-ruptures more frequently. The morbidity of both surgical and endovascular treatment of aneurysms recurring after initial endovascular treatment is low.

In view of these findings, endovascular treatment is recommended for all ruptured posterior-circulation aneurysms feasible for coil embolization, whereas management of ruptured anterior circulation aneurysms can be individualised using both endovascular and microsurgical treatment options. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2016; 17 (3): 90–100.**

Key words: microsurgical clipping, endovascular treatment, parent artery occlusion, International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT), Barrow Ruptured Aneurysm Trial (BRAT)

Einleitung

Die Notwendigkeit zur Behandlung rupturierter zerebraler Aneurysmen ergibt sich aus der hohen Nachblutungsrate und der hohen Mortalität solcher Nachblutungen. In der ersten Publikation des „International Subarachnoid Aneurysm Trial" (ISAT) [1] wird die Mortalität früher Aneurysmanachblutungen mit 41–68 % angegeben. Die in der Literatur häufig zitierte Nachblutungsrate von 19 % in den ersten 14 Tagen stellt einen auf den Daten der zweiten „Cooperative Aneurysm Study" [2–4] beruhenden kumulativen Wert dar. In diese Studie wurden Patienten sowohl mit als auch ohne antifibrinolytische Therapie eingeschlossen. Diese Therapie wurde in den 1980er-Jahren eingesetzt, um durch pharmakologische Verzögerung der Lyse der subarachnoidalen Blutkoagel die Nachblutungsrate zu reduzieren und so das Intervall zwischen aneurysmatischer Subarachnoidalblutung (aSAB) und der chirurgischen Therapie – einigermaßen sicher und ohne die Gefahr einer Nachblutung aus dem rupturierten Aneurysma – verlängern zu können und so für die Aneurysmachirurgie günstigere Voraussetzungen zu schaffen.

Da diese Behandlung zu einer signifikanten Erhöhung der spasmusassoziierten Infarktraten führte, wird gegenwärtig anstelle der antifibrinolytischen Therapie die Strategie einer frühen – innerhalb der ersten 3 Tage nach aSAB – Aneurysmachirurgie verfolgt. Die zitierte Nachblutungsrate von 19 % innerhalb der ersten 14 Tage nach aSAB stellt einen Durchschnittswert aus der bei 14,1 % liegenden Nachblutungsrate unter antifibrinolytischer Therapie und der bei 26,5 % liegenden Nachblutungsrate ohne antifibrinolytische Therapie dar. Die Nachblutungsraten der gegenwärtig behandelten Aneurysmapatienten dürften demnach deutlich über den zitierten 19 % liegen.

Therapieoptionen

Für die Behandlung zerebraler Aneurysmen, welche in einem permanenten vollständigen Verschluss des Aneurysmas zur

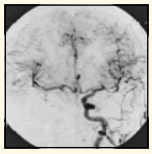
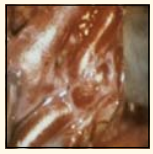
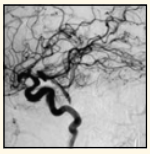
Eingelangt am 17. Februar 2014; angenommen am 12. März 2014; Pre-Publishing Online am 14. Mai 2014

Aus der Universitätsklinik für Neurochirurgie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Andreas Gruber, Universitätsklinik für Neurochirurgie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: andreas.gruber@meduniwien.ac.at

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

Tabelle 1: Schematische Darstellung der rekonstruktiven und dekonstruktiven Behandlungsoptionen für zerebrale Aneurysmen [5] unter besonderer Berücksichtigung der BRAT-Studienergebnisse für rupturierte Aneurysmen der hinteren Zirkulation [7, 8]. Mod. nach [5].

	Rekonstruktive Techniken			Dekonstruktive Techniken		
						
	Clip	**Coil***	**Stent#**	**PAO**	**PAO + BP**	**Modifikation**
Aneurysma schmalbasig						
Aneurysma breitbasig						
SAB						
Aneurysma – vordere Zirkulation unrupturiert						
Aneurysma – hintere Zirkulation unrupturiert						
Aneurysma – vordere Zirkulation rupturiert						
Aneurysma – hintere Zirkulation rupturiert						
Raumfordernde ICB						
Katheterzugang leicht						
Katheterzugang schwierig						
Internistisches OP-Risiko hoch						
Internistisches OP-Risiko gering						
HH 4–5 (*„poor grade"*)						
HH 1–3 (*„good grade"*)						
Angiographischer VSP						
Kein angiographischer VSP						

Grüne Felder stellen technisch und klinisch erfolgversprechende Behandlungsszenarien dar, gelbe Felder symbolisieren eine für die jeweilige Situation suboptimale Behandlungsform, rot unterlegte Felder weisen auf Behandlungsszenarien mit – in Einzelfällen und nach eingehender Risikoabwägung – akzeptablen, erfahrungsgemäß jedoch erhöhten Behandlungsmorbiditäten hin. Diese Form der Darstellung soll – weg von der vereinfachenden *„Clip-versus-Coil"*-Diskussion – zu einer vertiefenden Auseinandersetzung mit den verfügbaren Behandlungsformen beitragen.
PAO: *parent artery occlusion*; PAO + BP: *parent artery occlusion* mit Bypassschutz; SAB: Subarachnoidalblutung; ICB: intrazerebrale Blutung; HH: Hunt-Hess-Skala; VSP: Vasospasmus
* Target® Detachable Coils – 360 Shape. Image courtesy of Stryker Neurovascular, copyright © 2014 Stryker, 90687294.AC
# Neuroform EZ® Stent System. Image courtesy of Stryker Neurovascular, copyright © 2011 Stryker, 90545669.AB. The Neuroform® Microdelivery Stent System is approved under a Humanitarian Device Exemption (HDE).

Verhinderung potenziell tödlicher Nachblutungen besteht, stehen mehrere Methoden zur Verfügung. Prinzipiell kann zwischen Techniken, welche zum Verschluss des Aneurysmas unter Erhalt des aneurysmatragenden Gefäßes führen, und Techniken, welche im Zuge des Aneurysmaverschlusses auch das aneurysmatragende Gefäß verschließen, unterschieden werden. Diese Unterscheidung zwischen so genannten „rekonstruktiven" und „dekonstruktiven" Techniken geht auf Berenstein zurück, welcher in den 1990er-Jahren eine schematische Darstellung der endovaskulären Behandlungsmöglichkeiten zerebraler Aneurysmen geben wollte. Dieses Schema ist auf alle Behandlungsmethoden zerebraler Aneurysmen, d. h. chirurgische und endovaskuläre Techniken, anwendbar, eine in diesem Sinne erweiterte Klassifikation wurde von unserer Klinik etabliert [5] und von anderen Arbeitsgruppen übernommen [6]. In Tabelle 1 ist die in diesem Zusammenhang publizierte tabellarische Darstellung [5] erneut wiedergegeben und um die im „Barrow Ruptured Aneurysm Trial" (BRAT) [7, 8] dokumentierte, signifikant höhere chirurgische Behandlungsmorbidität rupturierter Aneurysmen der hinteren Zirkulation erweitert.

Für die Behandlung rupturierter Aneurysmen haben sich dekonstruktive Techniken deshalb als nachteilig erwiesen, weil durch den therapeutischen Gefäßverschluss die ohnehin schon reduzierte Durchblutung des Gefäßterritoriums distal des Aneurysmas in der anschließenden Vasospasmusphase in unvorhersehbarer Weise noch weiter beeinträchtigt werden kann.

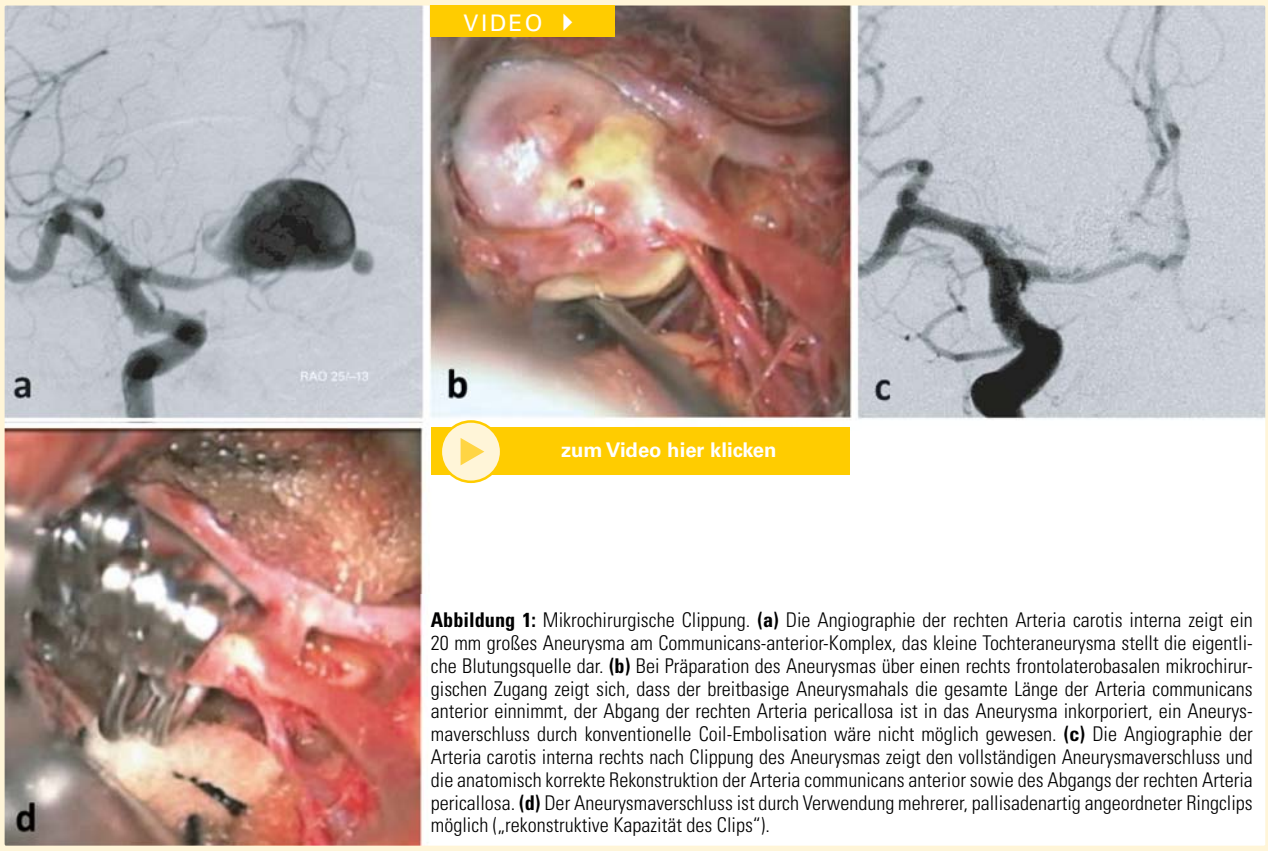


Abbildung 1: Mikrochirurgische Clippung. **(a)** Die Angiographie der rechten Arteria carotis interna zeigt ein 20 mm großes Aneurysma am Communicans-anterior-Komplex, das kleine Tochteraneurysma stellt die eigentliche Blutungsquelle dar. **(b)** Bei Präparation des Aneurysmas über einen rechts frontolaterobasalen mikrochirurgischen Zugang zeigt sich, dass der breitbasige Aneurysmahals die gesamte Länge der Arteria communicans anterior einnimmt, der Abgang der rechten Arteria pericallosa ist in das Aneurysma inkorporiert, ein Aneurysmaverschluss durch konventionelle Coil-Embolisation wäre nicht möglich gewesen. **(c)** Die Angiographie der Arteria carotis interna rechts nach Clippung des Aneurysmas zeigt den vollständigen Aneurysmaverschluss und die anatomisch korrekte Rekonstruktion der Arteria communicans anterior sowie des Abgangs der rechten Arteria pericallosa. **(d)** Der Aneurysmaverschluss ist durch Verwendung mehrerer, pallisadenartig angeordneter Ringclips möglich („rekonstruktive Kapazität des Clips").

Bereits in der ersten „Cooperative Study" in den 1960er-Jahren [9] wurde auf die unverhältnismäßig hohe Infarktrate (> 30 %) nach dekonstruktiver Behandlung rupturierter Aneurysmen hingewiesen.

In den Abbildungen 1–5 sind die in Tabelle 1 schematisch dargestellten Behandlungsoptionen exemplarisch wiedergegeben. Unter den rekonstruktiven Behandlungstechniken finden sich sowohl die mikrochirurgische Clippung (Abb. 1) [3, 4] als auch die endosakkuläre Coil-Embolisation [10–13], d. h. die einander häufig oberflächlich in *„Clip-versus-Coil"*-Diskussionen gegenübergestellten Methoden der Aneurysmatherapie sind einander – aus physiologischer Sicht in Hinblick auf die Versorgung des Gefäßterritoriums distal des Aneurysmas – ähnlich. Die Anwendung stentgestützter rekonstruktiver Techniken [14, 15] ist in der Akutphase nach aSAB problematisch, da durch die Notwendigkeit zur doppelten thrombozytenaggregationshemmenden Therapie zahlreiche, im Rahmen der intensivmedizinischen Behandlung erforderliche Maßnahmen erschwert oder völlig unmöglich werden (Hirnpunktionen für die Drainage von posthämorrhagischem Hydrozephalus oder Implantation von Hirndrucksonden). Wie in Abbildung 2 dargestellt, kann in seltenen Fällen auf diese Behandlungsform zurückgegriffen werden. Selbst die Implantation von vergleichsweise noch thrombogeneren Flowdivertern (Pipeline u. ä.) [16] und die Stentimplantation ohne begleitende Antikoagulation [17] sind beschrieben. Eine Alternative zur Behandlung chirurgisch schwieriger, breitbasiger, rupturierter Aneurysmen können die Techniken der „palliativen" Embolisation des Aneurysmafundus – mit späterer stentgestützter Embolisation des Halsbereiches – und die Technik der Ballonunterstützung [18, 19] bieten, bei der anstelle eines permanenten Implantates im Sinne eines Stents lediglich ein Ballonkatheter für die kurze Zeit der Embolisation intermittierend vor dem Aneurysmahals inflatiert wird und so die Coils am Prolabieren in das aneurysmatragende Gefäß gehindert werden. Wenn in seltenen Fällen dekonstruktive Techniken des therapeutischen – chirurgischen oder endovaskulären – proximalen Gefäßverschlusses [20–29] eingesetzt werden müssen, ist dies nur in bestimmten anatomischen Lokalisationen (Abb. 3), nach vorheriger Revaskularisationsoperation („therapeutischer Gefäßverschluss unter Bypassschutz", Abb. 4, 5), oder bei ausreichend guten – vorab angiographisch eingehend untersuchten – *„Cross-flow"*-Verhältnissen („Flow-Modifikationstechniken") ohne relevant erhöhtes Infarktrisiko möglich.

„Clip vs. Coil"

Obwohl in Tabelle 1 ein breites Spektrum an Therapiemöglichkeiten dargestellt ist, ist in der Behandlung rupturierter Aneurysmen die am häufigsten gestellte Frage jene nach den verfügbaren „Clip-oder-Coil"-Optionen. Wesentliche Informationen zur derzeitigen Studienlage und zum Stellenwert dieser beiden rekonstruktiven Therapieformen finden sich in den Publikationen der ISAT- [1, 30, 31] und BRAT- [7, 8] Studien.

Die Kernaussage der 2002 in The Lancet publizierten ISAT-Studie [1] ist, dass 1 Jahr nach aSAB und akuter Aneurysmatherapie 30,6 % (243/793) der operierten, jedoch nur 23,7 % (190/801) der embolisierten Patienten ein schlechtes neurologisches Outcome im Sinne von modifizierter Rankin Scale

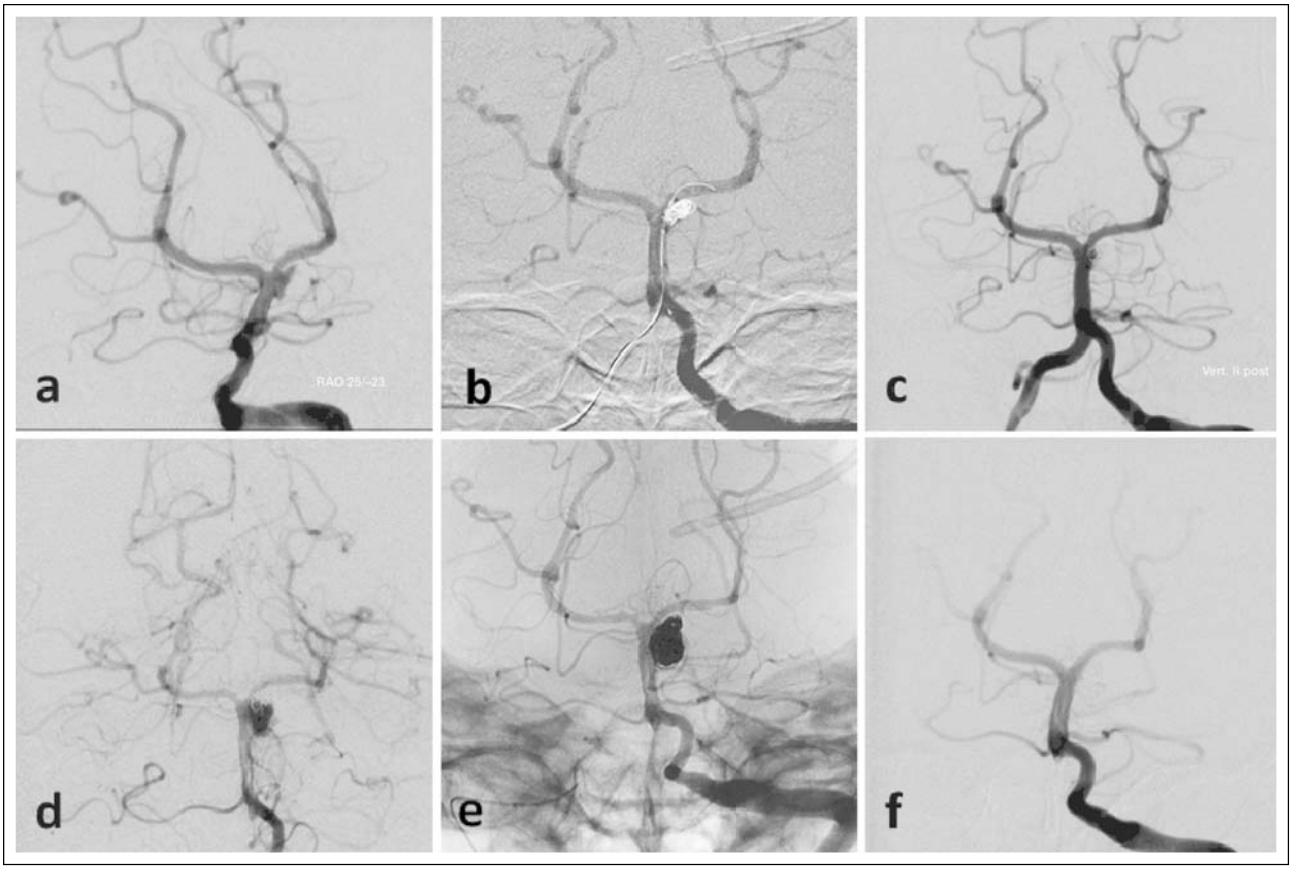


Abbildung 2: Stentgestützte Coil-Embolisation. **(a)** Angiogramme der Vertebralarterien zeigen ein atypisches rupturiertes Aneurysma des distalen Basilarisstammdrittels. **(b, c)** In einem ersten Behandlungsversuch wird eine ballongestützte Coil-Embolisation vorgenommen, um den sakkulären Teil des Aneurysmas in der Akutphase nach aSAB verschließen zu können. Die konventionellen Behandlungsoptionen der Mikrochirurgie bzw. der Coil-Embolisation erscheinen im konkreten Fall nicht möglich. **(d)** In einer Kontrollangiographie eine Woche nach Erstbehandlung zeigt sich ein deutliches Aneurysmarezidiv, was die Vermutung einer Basilarisdissektion nahelegt. **(e)** In einem Zweiteingriff wird ein Stent vom dissezierten Basilarisstamm in das P1-Segment der linken Arteria cerebri posterior gelegt und das Rezidivaneurysma durch stentgestützte Coil-Embolisation behandelt. **(f)** Im 3-Jahres-Follow-up zeigt sich das behandelte Aneurysma stabil verschlossen. Konventionelle Stents alleine tragen nicht zum Aneurysmaverschluss bei, sie werden von den Herstellern selbst als non-occlusive devices bezeichnet, d. h. sie dienen nur zur Abstützung der anschließend eingebrachten Coils. Im konkreten Fall wurde 1 Woche nach aSAB die zur intrakraniellen Stentimplantation erforderliche, doppelte thrombozytenaggregationshemmende Medikation modifiziert (Aspirin und – aufgrund seiner Antagonisierbarkeit im Blutungsfall – Heparin, Verzicht auf Clopidogrel in der Akutphase), was das Risiko von In-stent-Thrombosen und ischämischen Komplikationen bei solchen Eingriffen weiter erhöht. Solange weder Heparin-coated- noch Drug-eluting Stents für die intrakranielle Anwendung – ohne die Notwendigkeit zur begleitenden Antikoagulation in der Akutphase nach aSAB – verfügbar sind, muss die Stentimplantation zur Behandlung rupturierter Aneurysmen Sonderfällen wie dem dargestellten vorbehalten bleiben. Möglicherweise werden in Zukunft Flowdiverter in dieser Indikation zum Einsatz kommen.

(mRS) 3–6 („dependency or death“) haben, was einer statistisch signifikanten (p = 0,0019) relativen (22,6 %) und absoluten (6,9 %) Risikoreduktion zugunsten der endovaskulären Therapieform entspricht.

In einer weiteren Publikation in *The Lancet* 2005 wird das 1-Jahres-Follow-up der ISAT-Population detailliert veröffentlicht [30], wobei nur geringe Veränderungen gegenüber der Erstpublikation [1] vorgenommen werden: 30,9 % (326/1055) der operierten und 23,5 % (250/1063) der embolisierten Patienten sind in mRS 3–6, was einer statistisch hochsignifikanten Risikoreduktion (p = 0,001) zugunsten der endovaskulären Therapieform entspricht.

In der dritten Publikation der ISAT-Resultate in *The Lancet* 2009 [31] zeigt sich beim 5-Jahres-Follow-up eine signifikant erhöhte Mortalität in der operierten Gruppe (14 % [144/1041] Operation vs. 11 % [112/1046] Embolisation), jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied mehr im neurologischen Outcome der Überlebenden (mRS 0–2, „independent survival“; Operation 82 % [584/713] vs. Embolisation 83 % [626/755]).

Bereits im Jahr 2000 wurde von Koivisto und Hernisniemi in Stroke [32] eine vergleichsweise kleine Studienpopulation beschrieben, in welcher „good neurologic outcome“ in 76,9 % (40/52) der embolisierten und 66,7 % (38/57) der operierten Patienten nach aSAB berichtet wird, was einer absoluten Differenz von 10,2 % zugunsten der endovaskulären Therapieform entspricht.

Die Kernaussage der 2012 im *Journal of Neurosurgery* publizierten BRAT-Studie [7] ist, dass 1 Jahr nach aSAB und akuter Aneurysmatherapie 33,7 % (69/205) der operierten, jedoch nur 23,2 % (46/198) der embolisierten Patienten in mRS 3–6 („poor outcome“) sind, was einer statistisch signifikanten (p = 0,02) absoluten Risikoreduktion von 10,5 % zugunsten der endovaskulären Therapieform entspricht.

Im 2013 im *Journal of Neurosurgery* publizierten 3-Jahres-Follow-up der BRAT-Studienpopulation [8] findet sich weiter eine – statistisch nun nicht mehr signifikante (p = 0,25) – absolute Risikoreduktion von 5,8 % in Hinblick auf das neurologische Outcome zugunsten der endovaskulären Therapieform. Während Patienten mit rupturierten Aneurysmen der vorderen

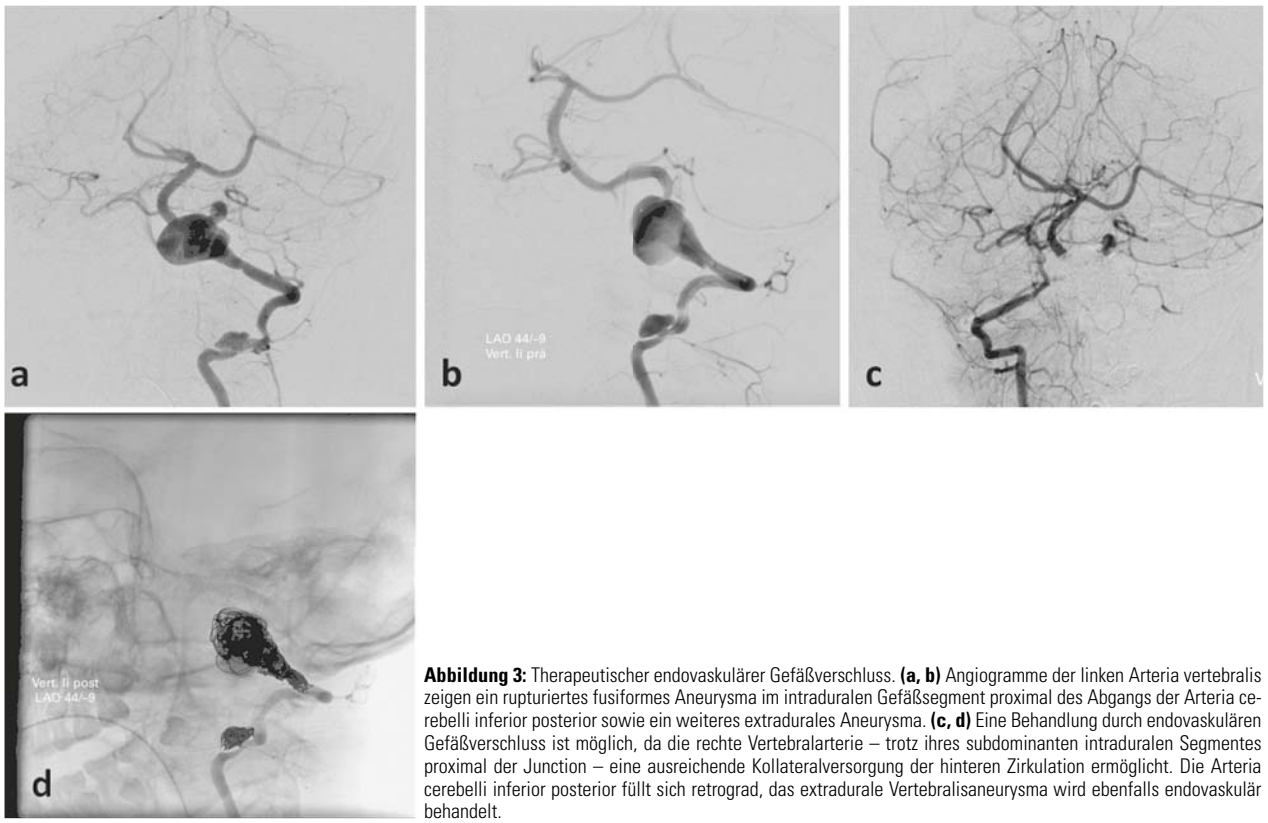


Abbildung 3: Therapeutischer endovaskulärer Gefäßverschluss. **(a, b)** Angiogramme der linken Arteria vertebralis zeigen ein rupturiertes fusiformes Aneurysma im intraduralen Gefäßsegment proximal des Abgangs der Arteria cerebelli inferior posterior sowie ein weiteres extradurales Aneurysma. **(c, d)** Eine Behandlung durch endovaskulären Gefäßverschluss ist möglich, da die rechte Vertebralarterie – trotz ihres subdominanten intraduralen Segmentes proximal der Junction – eine ausreichende Kollateralversorgung der hinteren Zirkulation ermöglicht. Die Arteria cerebelli inferior posterior füllt sich retrograd, das extradurale Vertebralisaneurysma wird ebenfalls endovaskulär behandelt.

Zirkulation 3 Jahre nach Operation bzw. Embolisation vergleichbare neurologische Outcomes haben, erreichen Patienten mit rupturierten Aneurysmen der hinteren Zirkulation den primären Studienendpunkt (mRS 3–6) nach Operation 5× häufiger als nach Embolisation, d. h. relevante neurologische Behinderungen sind nach Operation von Aneurysmen der hinteren Zirkulation 5× wahrscheinlicher als nach Embolisation.

Obwohl in diesen Studien die endovaskuläre Therapie rupturierter Aneurysmen der Operation überlegen scheint, ist eine genauere Betrachtung der Ergebnisse erforderlich, da die Autoren manche, für eine ausgewogene Diskussion erforderliche Informationen durch missverständliche Darstellungen und Formulierungen nur implizit verfügbar gemacht haben.

Im Studienprotokoll der ISAT-Studie wird als „primary objective“ angegeben: *„[T]o determine whether a policy of endovascular treatment compared with a policy of neurosurgical treatment reduced the proportion of patients dependent or dead, as defined by modified Rankin Scale (mRS) 3–6, at one year by 25 %“*. Um eine prospektiv randomisierte multizentrische Studie durchführen zu können, durften nur jene Patienten inkludiert werden, deren rupturiertes Aneurysma sowohl chirurgisch als auch endovaskulär mit vergleichbar guter Wahrscheinlichkeit behandelbar war („clinical equipoise“). Diese Entscheidung wurde von Neurochirurgen und Neuroradiologen gemeinsam getroffen, wodurch z. B. verhindert werden konnte, dass Patienten mit endovaskulär unbehandelbaren Aneurysmen in die Studie eingeschlossen und randomisiert wurden. Durch dieses Ausschlusskriterium kam es dazu, dass nur 22 % (2143/9559) der gescreenten Patienten in die ISAT-Studie eingeschlossen werden konnten. Aus den in ISAT publizierten Daten kann geschlossen werden, dass (1) bei etwa 20 % der Aneurysmapatienten tatsächlich „clinical equipoise“ bestehen dürfte, d. h. dass etwa 20 % der rupturierten Aneurysmen – aus rein technischer Sicht – chirurgisch und endovaskulär gleich gut behandelbar sind, (2) die ISAT-Studienergebnisse für diese kleine Subpopulation, nicht jedoch für die restlichen knapp 80 % der rupturierten Aneurysmen – für welche anhand morphologischer und klinischer Kriterien klare Indikationen für die chirurgische oder endovaskuläre Therapie bestehen – anwendbar sind und (3) die ISAT-Studienergebnisse nicht auf die Gruppe der unrupturierten Aneurysmen übertragen werden dürfen. Der Umstand, dass die ISAT-Studienergebnisse nicht auf eine „Non-ISAT“-Population übertragen werden dürfen, ist auch den Studienautoren bewusst. In einem Editorial [33] zur ersten ISAT-Publikation in *The Lancet* 2002 [1] wird darauf hingewiesen: *„[I]t is difficult to generalize the results of this study to the entire population of patients with aneurysmal SAH, and application to practice must be limited to those whose characteristics match those randomized in ISAT.“*

Die geringe Einschlussrate (22 %) in die ISAT-Studie schränkt die Gültigkeit der Ergebnisse innerhalb der Studienpopulation, in welcher statistisch signifikante Resultate erzielt werden konnten, nicht ein. Die hohe Zahl der außerhalb von ISAT operierten Patienten stellt für die Studie methodisch kein Problem dar – dieser Aspekt wurde bereits anhand der ersten EC/IC-Bypassstudie diskutiert [34, 35], wo häufig die „Coronary Artery Surgery Study“ (CASS) [36] als Beispiel zitiert wurde. In diese Studie wurden von den 400.000 Patienten, welche sich in den USA zwischen 1975 und 1979 einer aortokoronaren Bypassoperation unterzogen hatten, nur 4 % eingeschlossen und letztlich sogar nur 0,2 % der Patienten randomi-

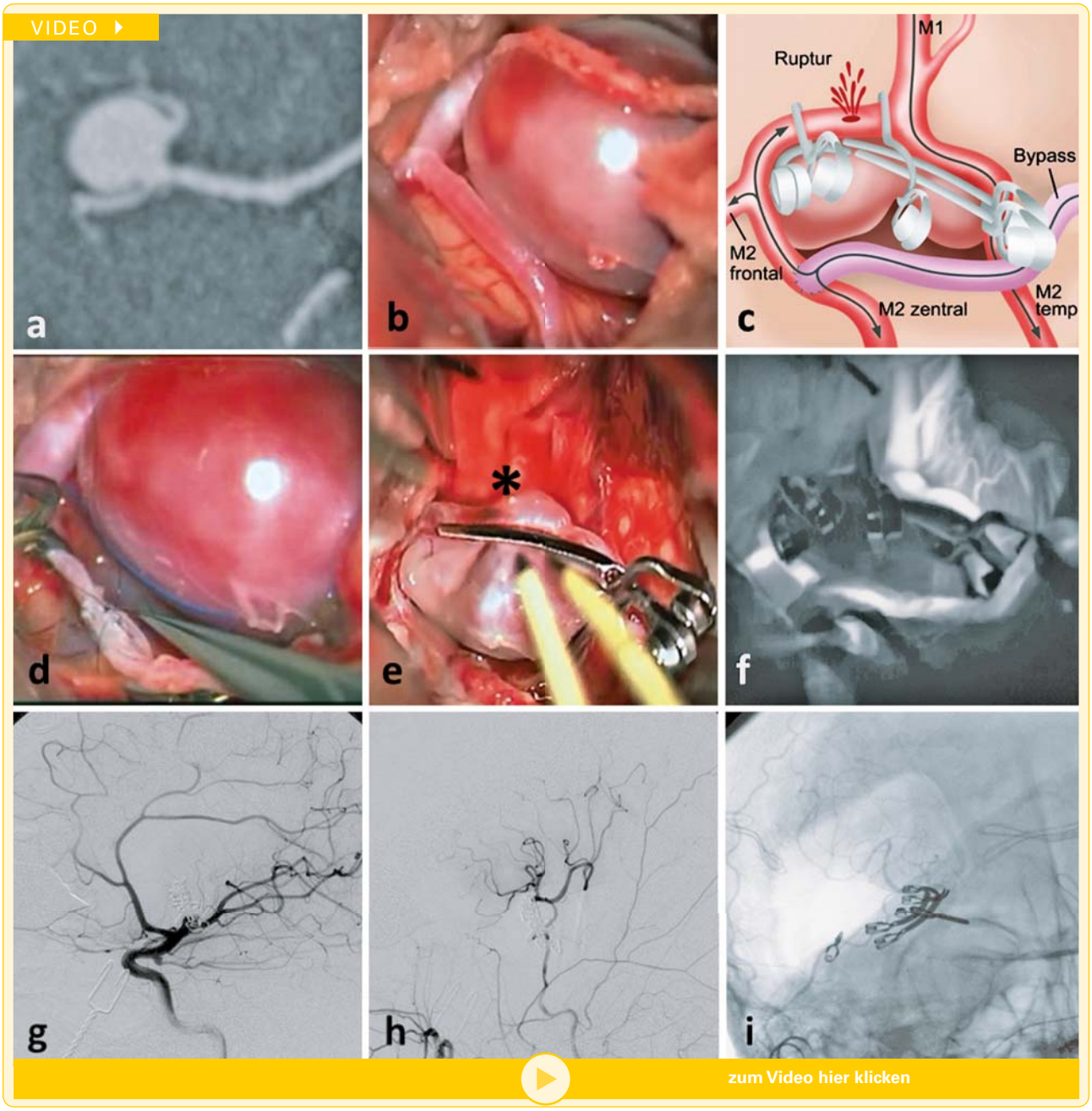


Abbildung 4: Therapeutischer chirurgischer Gefäßverschluss unter selektiver Revaskularisation. **(a)** CT-Angiographie und **(b)** intraoperative Exploration zeigen ein breitbasiges, rupturiertes, rechtsseitiges Mediabifurkationsaneurysma. Das Aneurysma wurde an einer auswärtigen Klinik exploriert und als Blutungsquelle nicht das Aneurysma selbst, sondern eine Dissektion des proximalen frontozentralen M2-Segmentes identifiziert **(c, e)**. Nach Anlage eines arteriellen Low-flow-Bypasses am frontozentralen M2-Ast in der sylvischen Furche **(c, d)** wird das Aneurysma geclippt, **(e)** die Rupturstelle am M2-Ast ist als bräunliche Verfärbung (*) zu erkennen. Das rupturierte Segment wird durch einen proximalen und distalen Clipverschluss („trapping") verschlossen, die resultierende Perfusion des Mediastromgebietes kann intraoperativ **(f)** durch Fluoreszinangiographie und **(g–i)** angiographisch kontrolliert werden und ist in **(c)** graphisch dargestellt. Die Füllung der temporalen M2-Gruppe erfolgt orthograd über den Mediahauptstamm, die frontozentrale M2-Gruppe wird über den Bypass versorgt **(h)**.

siert, ohne dass die Studienergebnisse oder die Effektivität der koronaren Bypasschirurgie deswegen angezweifelt worden wären. Wie o. a. ist jedoch eine Verallgemeinerung der ISAT-Ergebnisse auf „Non-ISAT"-Populationen („unruptured", „no clinical equipoise") unzulässig.

Im Gegensatz zur multizentrischen, prospektiv randomisierten ISAT-Studie verwendet die BRAT-Studie [7, 8] eine Methode der „Prärandomisierung", ähnlich einem von Zelen beschriebenen und von Raymond in diesem Zusammenhang zitierten Studiendesign [37]. In der BRAT-Studie wurde eine gleichmäßige Verteilung der eingeschlossenen rupturierten Aneurysmen zwischen chirurgischer und endovaskulärer Therapieform dadurch sichergestellt, dass Patienten abwechselnd im Verhältnis 1:1 zwischen den neurochirurgischen (Spetzler RF, Zabramski JM) und endovaskulären (McDougall CG, Albuquerque FC) Behandlern aufgeteilt wurden, wodurch eine im Vergleich zu ISAT deutlich höhere Einschlussrate von 65 % (471/725) erreicht werden konnte. Die Behandler in BRAT hatten ein so genanntes „right of first refusal", d. h. wenn endovaskulär unbehandelbare Aneurysmen den endovaskulären Behandlern zugeordnet wurden, konnten diese

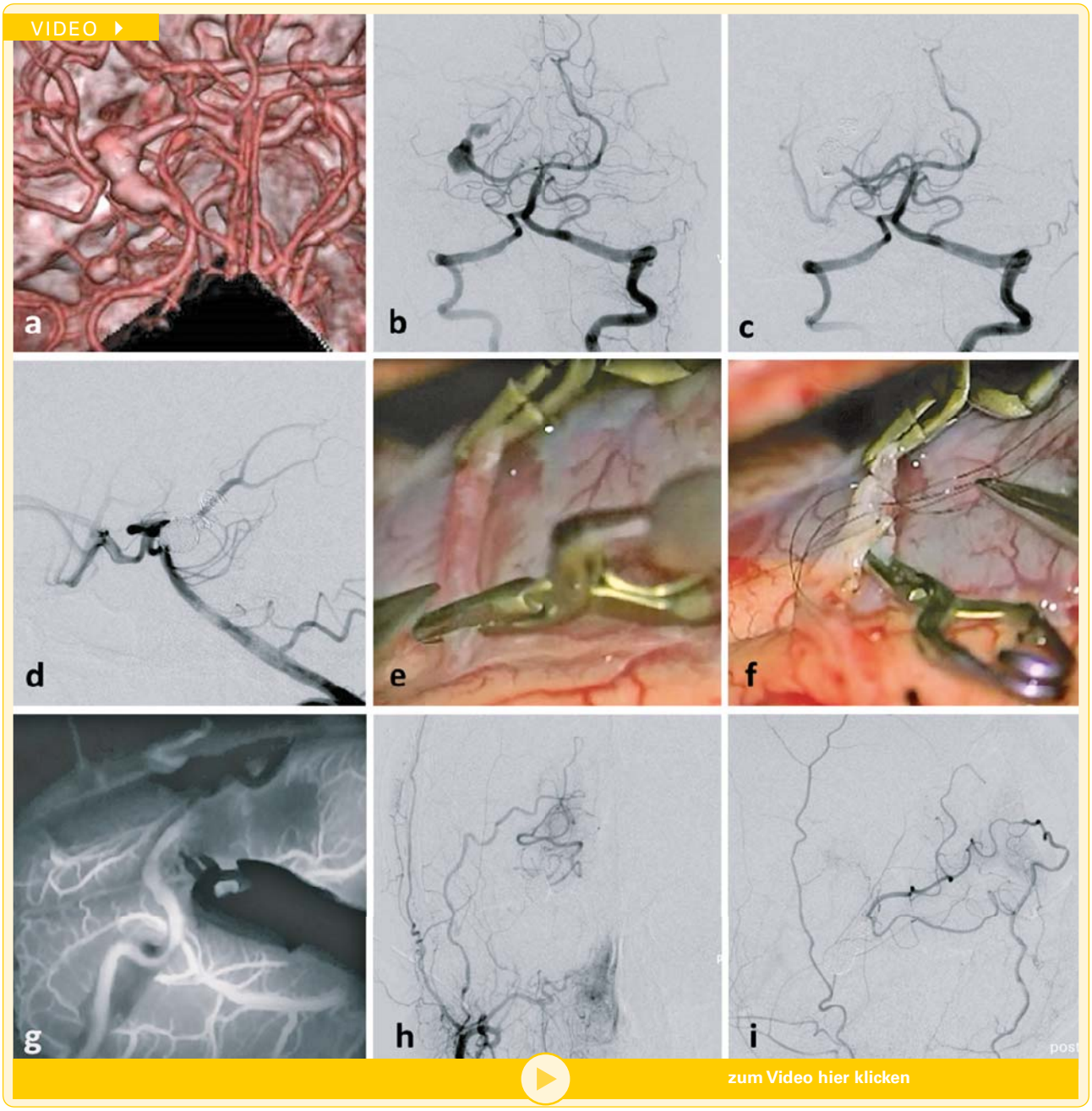


Abbildung 5: Therapeutischer endovaskulärer Gefäßverschluss unter Bypassschutz. **(a)** CT-Angiogramm und **(b)** Angiographie des Vertebralisstromgebietes zeigen ein rupturiertes, fusiformes peripheres Aneurysma der Arteria cerebri posterior rechts. Das Aneurysma ist mehrbäuchig, wahrscheinlich dissezierend und für die stentgestützte Coil-Embolisation schlecht geeignet. Eine mögliche Lösung stellt ein endovaskulärer therapeutischer Verschluss des dissezierten Gefäßsegmentes unter Bypassschutz dar. Nach Anlage eines interhemisphärischen arteriellen Low-flow-Bypasses an die distale rechte Arteria cerebri posterior **(e–g)** werden das Aneurysma und das aneurysmatragende Gefäß in selber Narkose durch konventionelle Coil-Embolisation verschlossen **(c, d). (h, i)** Angiogramme der rechten Arteria carotis externa zeigen die Versorgung des peripheren Posteriorstromgebietes distal des Aneurysmas über den Bypass.

die Behandlung ablehnen und der Patient gelangte in den chirurgischen Behandlungsarm. Dieses Studiendesign erklärt die bemerkenswert hohe „Cross-over"-Rate in BRAT (75 Patienten von Coil zu Clip [38 %], 4 Patienten von Clip zu Coil) und wurde wiederholt kritisiert. In einem Kommentar zur ersten BRAT-Publikation in 2012 [37] wird von der Gruppe in Montreal festgehalten: *„The BRAT was not, in fact, a randomized trial, but a registry of patients treated in 1 of 2 ways: Group A is made up of patients who happended to arrive on surgical days. They are told that surgery provides the best outcome for their particular case. Group B is made up of patients who happened to arrive on endovascular days, further selected to the best cases for coil embolisation."* In einem Kommentar [38] zur BRAT-Follow-up-Publikation in 2013 [8] wird auf das Problem der „cross-overs" in chirurgischen Studien eingegangen und geschlossen: *„The best way to achieve this, with pre-randomization or with conventional trials, remains to be seen. In surgical cultures that are typically resistant to conventional trials, the BRAT design may well be the best way."*

Im Gegensatz zu ISAT handelt es sich bei BRAT um ein Single-center-Register, allerdings in einem Zentrum mit welt-

weit herausragender Expertise auf dem Gebiet der Aneurysmachirurgie. Das BRAT-Studiendesign stellt – implizit – darauf ab, dass hier herkömmliche Embolisationstechniken mit der weltweit bestmöglichen Aneurysmachirurgie verglichen werden sollen. Sollte selbst unter diesen Umständen die Embolisation der Chirurgie überlegen sein, so wäre das ein gewichtiges Argument für die endovaskuläre Therapie rupturierter zerebraler Aneurysmen. Dieser Aspekt ist wesentlich, da die neurochirurgischen Ergebnisse in ISAT heftig kritisiert und als unterdurchschnittlich bezeichnet wurden. Solomon führte in einem Kommentar dazu aus: *„[I]f these results were the outcomes of one of my junior faculty members, I would no longer allow him to perform aneurysm surgery"* [39]. Wiederholt wurde geäußert, dass die endovaskulären Ergebnisse lieber mit den Ergebnissen der weltweit führenden aneurysmachirurgischen Zentren hätten verglichen werden sollen. In BRAT findet sich dieser Ansatz nicht nur wieder, sondern er stellt die eigentliche Motivation zur Durchführung dieser Studie dar.

Allerdings ist auch ISAT nicht notwendigerweise eine „internationale" multizentrische Studie. Aus dem 2009 publizierten ISAT-5-Jahres-Follow-up [31] ergibt sich, dass > 96 % (778/813) der embolisierten und > 82 % (635/769) der operierten Patienten aus britischen Zentren stammen, d. h. lediglich 169 der 1582 nachuntersuchten Patienten wurden nicht in Großbritannien behandelt. Dieser Aspekt ist insbesondere bei der Analyse der Nachblutungen in ISAT von Bedeutung.

Ein wesentlicher Kritikpunkt an ISAT ist nämlich die Methode, mit welcher Nachblutungen aus dem rupturierten Aneurysma – nach Randomisierung, aber noch vor der eigentlichen Behandlung – analysiert werden. Im Gegensatz zu BRAT, wo Intent-to-treat-, As-treated- und Cross-over-Resultate gesondert berichtet werden, sind in ISAT zumeist nur Intent-to-treat-Resultate verfügbar. Das bedeutet im konkreten Fall, dass auch Nachblutungen aus dem rupturierten Aneurysma – nach Randomisierung, aber noch vor der eigentlichen Behandlung – als Morbidität bzw. Mortalität der jeweiligen Behandlungsform gerechnet werden. Im Fall von ISAT bedeutet das, dass noch vor Behandlungsbeginn 17 von 1073 embolisierten und 28 von 1070 operierten Patienten eine Nachblutung aus dem rupturierten Aneurysma erlitten haben. Obwohl merklich mehr Patienten im chirurgischen (n = 28) als im endovasklulären Arm (n = 17) der Studie eine Nachblutung erlitten, ist diese Differenz statistisch nicht signifikant; es wäre inkorrekt zu argumentieren, dass das schlechtere neurologische Outcome [1, 30] und die höhere Mortalität [1, 30, 31] in der chirurgischen Gruppe alleine auf eine höhere präoperative Nachblutungsrate zurückzuführen sind. Dieser Aspekt wurde auch deshalb lange diskutiert, weil im chirurgischen Arm der ISAT-Studie merklich mehr Zeit (1,7 Tage) zwischen aSAB, Randomisierung und Therapie vergangen war als im endovaskulären Arm der Studie (1,1 Tage). Vor diesem Hintergrund ist die o. a. Bemerkung, dass lediglich 169 von 1582 Patienten beim ISAT-5-Jahres-Follow-up [31] außerhalb Großbritanniens behandelt wurden, von Bedeutung, da solche und andere Probleme lokaler Organisationsstrukturen (z. B. Consultant-System, Wartezeiten auf die Behandlung) als confounders weder im Studienprotokoll noch in der Auswertung erwähnt werden. Wichtiger als der Umstand, dass in ISAT operierte Patienten später als embolisierte Patienten behandelt wurden – und so statistisch insignifikant häufiger präoperative Nachblutungen erlitten –, ist der Umstand, dass die Mortalität der Nachblutungen im chirurgischen Arm der ISAT-Studie signifikant höher war. Wie in den ISAT-Publikationen 2002 und 2005 [1, 30] dargestellt, liegt die Mortalität der präoperativen Aneurysmanachblutungen in der endovaskulären Gruppe bei 41 % (7/17), in der chirurgischen Gruppe jedoch bei fast 68 %; d. h. das relative Risiko, eine tödliche Aneurysmanachblutung noch vor Behandlungsbeginn zu erleiden, ist im chirurgischen Arm der ISAT-Studie um 36 % höher. Die präoperativ tödlich nachgebluteten Aneurysmen, welche also nie operiert worden sind, werden nach dem ISAT-Intent-to-treat-Algorithmus als Mortalität der chirurgischen Therapieform zugeschrieben.

In rezenten Publikationen [40, 41] werden deshalb – nachträglich und damit zumindest formell methodisch inkorrekt – die Fälle tödlicher Aneurysmanachblutungen nach Randomisierung, aber noch vor Behandlung aus der ISAT-Studienpopulation ausgeschlossen und die klinischen Ergebnisse neu berechnet. Ohne Ausschluss der randomisierten, wegen tödlicher Nachblutungen aber nicht behandelten Patienten ergibt sich eine 5-Jahres-Mortalität von 13,8 % (144/1041) für die operierten und 10,7 % (112/1046) für die embolisierten Patienten (p = 0,03). Nach Ausschluss dieser o. a. Patientengruppe besteht zwischen der chirurgischen (12,2 % [125/1022]) und der endovaskulären (10,1 % [105/1039]) Behandlungsform hinsichtlich der Mortalität nach 5 Jahren keine statistisch signifikante Differenz mehr (p = 0,1).

Diese Überlegungen sind wesentlich für eine realistische Einschätzung der publizierten ISAT-5-Jahres-Follow-up-Ergebnisse [31], welche für Verwunderung sorgten, weil sich als letzter verbliebener, statistisch signifikanter Vorteil der endovaskulären Therapieform gegenüber der Aneurysmachirurgie eine niedrigere 5-Jahres-Mortalität fand – ein Umstand, der mit dem natürlichen Verlauf der Erkrankung und den für beide Behandlungformen beschriebenen Morbiditäten nicht gut erklärbar war. Es ist bemerkenswert, dass ein so wesentlicher „confounder" wie die signifikant höhere Mortalität der präoperativen Aneurysmanachblutung in beiden Behandlungsarmen der Studie, welche von den ISAT-Studienautoren in 3 *Lancet*-Publikationen [1, 30, 31] unkommentiert als behandlungsassoziierte Mortalität der Aneurysmachirurgie ausgewiesen wurde, so lange nicht aufgegriffen wurde. Eine solche tendenziöse Darstellung der Studiendaten wäre nicht notwendig gewesen, da sich auch nach Ausschluss der tödlichen präoperativen Aneurysmanachblutungen in allen ISAT-Publikationen tendenzielle, statistisch jedoch nicht mehr signifikante Vorteile für die endovaskuläre Therapieform gezeigt haben, insbesondere eine geringere Mortalität (10,1 % endovaskulär vs. 12,2 % chirurgisch) und ein tendenziell besseres neurologisches Outcome (independent survival: 83 % endovaskulär vs. 82 % chirurgisch) [1, 30, 31, 42, 43].

Auch in der BRAT-Studie, in welcher die Ergebnisse als intent to treat, as treated und cross-over berichtet werden, finden sich in bestimmten Subpopulationen Vorteile für die endovaskuläre Therapieform. In der ursprünglichen Publikation aus 2012 [7] findet sich nach dem Intent-to-treat-Ansatz ein „poor outcome" (mRS 3–6) bei 33,7 % (69/205) der operierten und 23,2 % (46/198) der embolisierten Patienten, was

einer absoluten Risikoreduktion von 10,5 % zugunsten der endovaskulären Therapieform entspricht. Der As-treated-Analyse folgend – welche die 75 „cross-overs" vom endovaskulären in den chirurgischen Arm der Studie sowie die 4 „cross-overs" vom chirurgischen in den endovaskulären Studienarm berücksichtigt – findet sich ein „poor outcome" bei 33,9 % (83/245) der operierten und 20,4 % (23/113) der embolisierten Patienten, was einer im Vergleich zum Intent-to-treat-Ansatz noch höheren absoluten Risikoreduktion zugunsten der endovaskulären Therapieform von 15,5 % entspricht. Werden alle „cross-overs" (n = 79) von der Analyse ausgeschlossen – verbleiben also nur „ideale" chirurgische und „ideale" endovaskuläre Aneurysmen –, so findet sich ein „poor outcome" ebenfalls signifikant (p = 0,005) häufiger in der chirurgischen (33,9 % [61/180]) als in der endovaskulären (18,4 % [20/109]) Behandlungsgruppe.

Im 3-Jahres-Follow-up von BRAT in 2013 [8] tritt der in der ursprünglichen Publikation klare klinische Vorteil der endovaskulären Therapieform weniger deutlich zu Tage: Dem Intent-to-treat-Ansatz folgend findet sich ein „poor outcome" bei 35,8 % der operierten und 30 % der embolisierten Patienten (p = 0,25). Werden rupturierte Aneurysmen der vorderen Zirkulation gesondert analysiert, so findet sich kein Unterschied im neurologischen 3-Jahres-Outcome zwischen der chirurgischen und der endovaskulären Therapieform. In der Diskussion argumentiert Spetzler: *„[P]atients with anterior circulation aneurysms in BRAT demonstrated similar outcomes whether assigned to clipping or coiling […] based on the BRAT results, a strong case can be made that there is equipoise in treatment-related morbidity and mortality rates for anterior circulation aneurysms"* [8].

Das kumulativ bessere neurologische Outcome der endovaskulären Therapiegruppe im BRAT-3-Jahres-Follow-up ist auf das 5× schlechtere Outcome der operierten Aneurysmen der hinteren Zirkulation zurückzuführen: *„[P]atients with a posterior circulation aneurysm who were assigned to clipping were 5 times as likely to experience a poor neurologic outcome as patients with a posterior circulation aneurysm who were assigned to coil embolisation (p = 0.005)"* [8]. Diese Aussage ist mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die meisten neurochirurgischen Zentren weltweit übertragbar; man kann davon ausgehen, dass nur wenige Zentren ernsthaft argumentieren werden, die in BRAT dokumentierten BNI-Ergebnisse in der Aneurysmachirurgie der hinteren Zirkulation in der Akutphase nach aSAB in statistisch signifikantem Ausmaß übertreffen zu können.

Neben den in ISAT [1, 30, 31] und BRAT [7, 8] publizierten klinischen Ergebnissen der beiden Therapieformen ist die Langzeitstabilität des Aneurysmaverschlusses das zweite wesentliche Qualitätskriterium der Behandlung. Im Falle der endovaskulären Therapie rupturierter zerebraler Aneurysmen wird der Vorteil einer minimalinvasiven Aneurysmatherapie (mit signifikant besseren neurologischen Ergebnissen in bestimmten Subgruppen [1, 7, 8, 30, 31]) um den Preis eines mechanisch schwächeren Aneurysmaverschlusses (mit signifikant höheren Rezidivraten in bestimmten Subgruppen [44–47]) erkauft.

In der ursprünglichen ISAT-Publikation aus dem Jahre 2002 [1] finden sich innerhalb der ersten 30 Tage nach Behandlung 20 Nachblutungen in der endovaskulären und 8 Nachblutungen in der chirurgischen Gruppe sowie weitere 15 Nachblutungen in der endovaskulären und 5 Nachblutungen in der chirurgischen Gruppe > 30 Tage nach Behandlung. Die Mortalität dieser Nachblutungen liegt bei 48,5 % (17/35) in der endovaskulären und 53,8 % (7/13) in der chirurgischen Behandlungsgruppe. Die im ISAT-1-Jahres-Follow-up in 2005 [30] dargestellte Tabelle, welche eine nur insignifikant erhöhte Nachblutungsrate nach Embolisation (relative Risiko-Ratio 1:1,15) ausweist, ist irreführend, weil sie neuerlich jene 45 Patienten (endovaskulär 17, chirurgisch 28) einschließt, welche nach tödlichen Aneurysmanachblutungen nie behandelt worden sind.

Im ISAT-5-Jahres-Follow-up wird auf dieses Problem eingegangen und eingeräumt, dass nach dem As-treated-Ansatz das Nachblutungsrisiko nach endovaskulärer Therapie signifikant höher (p = 0,02) gewesen ist [31]. Die Nachblutungsraten > 1 Jahr nach Therapie sind jedoch in beiden Behandlungsgruppen sehr gering. In der endovaskulären Gruppe finden sich 10 Nachblutungen in 8447 Patientenjahren, in der chirurgischen Gruppe 3 Nachblutungen in 8177 Patientenjahren [31]. Dennoch wurde die Frage aufgeworfen, ob nicht jüngere Patienten nach aSAB – vor dem Hintergrund ihrer höheren Lebenserwartung und der höheren Nachblutungsraten nach Embolisation – präferenziell chirurgisch behandelt werden sollten [48, 49]. Der in einer Publikation arithmetisch ermittelte Cutoff von 40 Jahren ist ein theoretisches Konstrukt und durch klinische Daten bisher nicht belegt. Die Autoren führen dazu aus: *„[W]hen treating ruptured cerebral aneurysms, the advantage of coil embolisation over clip ligation cannot be assumed for patients < 40 years old. In this age range the difference in the safety of the 2 procedures is small, and the better long term protection from SAH afforded by clip placement may give this treatment an advantage in the life expectancy for patients."*

In der ursprünglichen BRAT-Publikation von 2012 [7] werden 2 Nachblutungen berichtet. Bemerkenswerterweise betreffen beide Nachblutungen chirurgisch behandelte Patienten, während in der endovaskulären Gruppe keine Blutungsrezidive auftraten. Einschränkend muss darauf hingewiesen werden, dass die nachgebluteten Patienten an dissezierenden Aneurysmen operiert und der Versuch einer gefäßerhaltenden chirurgischen Rekonstruktion unternommen wurde.

Die Zahl der Aneurysmarezidive nach Operation und Embolisation ist in beiden BRAT-Publikationen exakt dargestellt [7, 8]. In der endovaskulären Gruppe liegt die Rate der Komplettverschlüsse der behandelten Aneurysmen bei 58 % unmittelbar nach dem Eingriff und bei 52 % nach 3 Jahren. In der chirurgischen Gruppe liegt die Rate der Komplettverschlüsse bei 85 % unmittelbar nach der Operation und bei 87 % nach 3 Jahren (p < 0,0001). Dem As-treated-Ansatz folgend beträgt die Nachbehandlungsrate (1) in der chirurgischen Behandlungsgruppe 3,67 % (9/245) bei Entlassung aus dem Krankenhaus, 4,49 % (11/245) nach einem Jahr und 4,49 % (11/245) nach 3 Jahren, sowie (2) in der endovaskulären Behandlungsgruppe 2,66 % (3/113) bei Entlassung aus dem Krankenhaus, 10,62 % (12/113) nach einem Jahr und 13 % (14/113) nach 3 Jahren. Keiner der chirurgisch behandelten Patienten benötigte > 1

Jahr nach Therapie eine weitere Nachbehandlung. Kein endovaskulär behandelter Patient erlitt während des Nachuntersuchungszeitraumes eine Rezidivblutung. Die Nachbehandlungsrate ist in der endovaskulären Behandlungsgruppe statistisch signifikant höher (p = 0,03).

Interessanterweise ist davon auszugehen, dass bei Verwendung moderner Coils Aneurysmarezidive vergleichsweise seltener auftreten werden. Diese Annahme beruht auf der Analyse der in ISAT [1, 30, 31] und BRAT [7, 8] verwendeten Embolisationsmaterialien. Die in ISAT von 1994–2002 verwendeten Coils sind mit den heutigen Materialien nicht vergleichbar. Moderne Coils zeichnen sich durch 3-dimensionale Geometrie, eine Vielzahl unterschiedlicher Größen, Längen und Härten sowie unterschiedliche Beschichtungen aus, wodurch merklich bessere Langzeitstabilitäten zu erwarten sind. Auch die endovaskulären Behandler in der BRAT-Studie räumen ein, dass zum Studienzeitpunkt aus heutiger Sicht suboptimales Embolisationsmaterial verwendet worden ist [8].

Die Morbidität der Nachbehandlung endovaskulärer Aneurysmarezidive wird in der neurochirurgischen und neuroradiologischen Literatur kontroversiell diskutiert. Die meisten Studien, darunter ISAT [1, 30, 31], CARAT [50, 51] und andere [52–56], gehen davon aus, dass die Reembolisation endovaskulärer Aneurysmarezidive mit geringem Risiko möglich ist und die kumulative Behandlungsmorbidität nicht wesentlich erhöht. Die publizierten Ergebnisse unserer Serie [52] sowie jene anderer Autoren [57–60] zeigen, dass auch die chirurgische Clippung endovaskulärer Aneurysmarezidive zumeist ohne nennenswerte Schwierigkeiten möglich ist, sofern chirurgisch-technische Grundsätze – ausreichende Länge und kleiner Öffnungswinkel des repermeierten Aneurysmahalses, keine Versuche der Coil-Extraktion, gegebenenfalls Bypasslösungen – ausreichend berücksichtigt werden.

Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor verneint einen Interessenkonflikt.

Literatur:

1. Molyneux AJ, Kerr R, Stratton I, et al.; International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomized trial. Lancet 2002; 360: 1267–74.
2. Kassell NF, Torner JC. Aneurysmal rebleeding: a preliminary report from the cooperative aneurysm study. Neurosurgery 1983; 5: 479–81.
3. Kassell NF, Torner JC, Haley EC, et al. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1: Overall management results. J Neurosurg 1990; 73: 18–36.
4. Kassell NF, Torner JC, Haley EC, et al. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 2: Surgical results. J Neurosurg 1990; 73: 37–47.
5. Gruber A, Bavinzski G, Standhardt H, et al. Multimodale Therapie zerebraler Aneurysmen. Klinische, technische und angiographische Kriterien der Entscheidungsfindung. J Neurol Neurochir Psychiatr 2007; 8: 16–26.
6. Sherif C, Kleinpeter G. Modernes Management intrakranieller Aneurysmen. Chirurgie 4/2013; 10–1.
7. McDougall CG, Spetzler RF, Zabramski JM, et al. The Barrow Ruptured Aneurysm Trial. J Neurosurg 2012; 116: 135–44.
8. Spetzler RF, McDougall CG, Albuquerque FC, et al. The Barrow Ruptured Aneurysm Trial: 3-year results. J Neurosurg 2013; 119: 146–57.
9. Locksley HB. Report on the Co-operative Study of Intracranial Aneurysms and Subarachnoid Haemorrhage. Section V, Part 1: Natural history of subarachnoid haemorrhage, intracranial aneurysms and arteriovenous malformations based on 6368 cases in the Co-operative Study. J Neurosurg 1966; 28: 219–39.
10. Guglielmi G, Vinuela F, Sepetka I, et al. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 1: Electrochemical basis, technique, and experimental results. J Neurosurg 1991; 75: 1–7.
11. Guglielmi G, Vinuela F, Dion J, et al. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. J Neurosurg 1991; 75: 8–14.
12. Vinuela F, Duckwiler G, Mawad M. Guglielmi detachable coil embolization of acute intracranial aneurysm: perioperative anatomical and clinical outcome in 403 patients. J Neurosurg 1997; 86: 475–82.
13. Holmin S, Krings T, Ozanne A, et al. Intradural saccular aneurysms treated by Guglielmi detachable bare coils at a single institution between 1993 and 2005: clinical long-term follow-up for a total of 1810 patient-years in relation to morphological treatment results. Stroke 2008; 39: 2288–97.
14. Szikora I, Guterman LR, Wells KM, et al. Combined use of stents and coils to treat experimental wide-necked carotid aneurysms: preliminary results. AJNR Am J Neuroradiol 1994; 15: 1091–102.
15. Szikora I, Berentei Z, Kulcsar Z, et al. Treatment of intracranial aneurysms by functional reconstruction of the parent artery: The Budapest experience with the pipeline embolization device. AJNR Am J Neuroradiol 2010; 31: 1139–47.
16. Kulcar Z, Wetzel SG, Augsburger L, et al. Effect of flow diversion treatment on very small ruptured aneurysms. Neurosurgery 2010; 67: 789–93.

Ausblick und Relevanz für die Praxis

Obwohl an neurochirurgischen Zentren mit zerebrovaskulärer Expertise zahlreiche rekonstruktive und dekonstruktive Techniken zur Therapie zerebraler Aneurysmen zur Verfügung stehen (Tab. 1), finden in der Behandlung rupturierter Aneurysmen fast ausschließlich rekonstruktive Verfahren, d. h. Clippung und Coil-Embolisation, Verwendung. Die Ergebnisse von ISAT und BRAT sowie deren publizierte 3- und 5-Jahres-Follow-up-Studien bilden die derzeitige Studienlage ab.

Den BRAT-3-Jahres-Follow-up-Ergebnissen zufolge trägt die mikrochirurgische Clippung rupturierter Aneurysmen der hinteren Zirkulation eine 5-fach höhere Morbidität als die endovaskuläre Behandlung solcher Aneurysmen [8].

Für rupturierte Aneurysmen der vorderen Zirkulation findet sich im BRAT-3-Jahres-Follow-up nach mikrochirurgischer Clippung im Vergleich zur endovaskulären Therapie eine statistisch insignifikant erhöhte Morbidität, sodass in diesen Fällen die Therapieentscheidungen einzelfallabhängig erfolgen können [8].

In ISAT und BRAT finden sich im 1-Jahres-Follow-up statistisch signifikante neurologische Vorteile für die endovaskuläre vs. mikrochirurgische Behandlung rupturierter Aneurysmen [1, 30]. Werden die in ISAT randomisierten, durch tödliche präoperative/präinterventionelle Nachblutungen jedoch unbehandelten Patienten von der Langzeitanalyse ausgeschlossen (As-treated-Ansatz), so finden sich im 5-Jahres-Follow-up der ISAT keine statistisch signifikanten Differenzen in Hinblick auf Mortalität und Morbidität der beiden Behandlungsformen mehr [40, 41]. Trotz solcher – methodisch problematischer, dem Grunde nach aber berechtigter – Post-hoc-Analysen bleibt ein tendenzieller, statistisch insignifikanter Outcome-Vorteil der endovaskulären Therapie erhalten. Im Umkehrschluss: Es lässt sich keine Studie zitieren, in welcher das neurologische Outcome der endovaskulären Therapie rupturierter Aneurysmen jenem der Mikrochirurgie unterlegen gewesen wäre.

Diesem tendenziellen klinischen Vorteil stehen ein instabilerer Aneurysmaverschluss und eine höhere Nachbehandlungsrate nach endovaskulärer Therapie gegenüber [1, 7, 8, 30, 31].

17. Katsaridis V, Papagiannaki C, Violaris C. Embolization of acutely ruptured and unruptured wide necked cerebral aneurysms using the neuroform 2 stent without pretreatment with antiplatelets: a single center experience. AJNR Am J Neuroradiol 2006; 27: 1123–8.

18. Moret J, Pierot L, Castaings L. "Remodelling" of the arterial wall of the parent vessel in the endovascular treatment of intracranial aneurysms. Neuroradiology 1994; 36: S83.

19. Malek AM, Halbach VV, Phatouros CC, et al. Balloon-assist technique for endovascular coil embolization of geometrically difficult intracranial aneurysms. Neurosurgery 2000; 46: 1397–406.

20. Gelber B, Sundt TM. Treatment of intracavernous and giant carotid aneurysms by combined internal carotid ligation and extra-to intracranial bypass. J Neurosurg 1980; 52: 1–10.

21. Hopkins LN, Grand W. Extracranial-intracranial arterial bypass in the treatment of aneurysms of the carotid and middle cerebral arteries. Neurosurgery 1979; 5: 21–30.

22. Lawton MT, Hamilton MG, Morcos JJ, et al. Revascularization and aneurysm surgery: current techniques, indications, and outcome. Neurosurgery 1996; 38: 83–94.

23. Spetzler RF, Schuster H, Roski RA. Elective extracranial-intracranial arterial bypass in the treatment of inoperable giant aneurysms of the internal carotid artery. J Neurosurg 1980; 53: 22–7.

24. Hacein-Bey L, Connolly ES Jr, Mayer SA, et al. Complex intracranial aneurysms: combined operative and endovascular approaches. Neurosurgery 1998; 43: 1304–12.

25. Martin NA, Kureshi I, Coitero D. Bypass techniques for the treatment of intracranial aneurysms. Oper Tech Neurosurg 2000; 3: 255–70.

26. Lawton MT, Quinones-Hinojosa A, Sanai N, et al. Combined microsurgical and endovascular management of complex intracranial aneurysms. Neurosurgery 2003; 52: 263–74.

27. Hoh BL, Putman CM, Budzik RF, et al. Combined surgical and endovascular techniques of flow alteration to treat fusiform and complex wide-necked intracranial aneurysms that are unsuitable for clipping or coil embolization. J Neurosurg 2001; 95: 24–35.

28. Drake CG, Peerless SJ, Ferguson GG. Hunterian proximal arterial occlusion for giant aneurysms of the carotid circulation. J Neurosurg 1994; 81: 656–65.

29. Selverstone B, White JC. A method for gradual occlusion of the internal carotid artery in the treatment of aneurysms. Proceedings of the New England Cardiovascular Society 1952; 9: 24.

30. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, et al.; International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: A randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. Lancet 2005; 366: 783–5.

31. Molyneux AJ, Kerr RS, Birks J, et al.; for the ISAT collaborators. Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long term follow-up. Lancet Neurol 2009; 8: 427–33.

32. Koivisto T, Vanninen R, Hurskainen H, et al. Outcomes of early endovascular versus surgical treatment of ruptured cerebral aneurysms. A prospective randomized study. Stroke 2000; 31: 2369–77.

33. Nichols DA, Brown RD Jr, Meyer FB. Coils or clips in subarachnoid haemorrhage? Lancet 2002; 360: 1262–3.

34. EC/IC Bypass Study Group. Failure of extracranial intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized tiral. New Engl J Med 1985; 313: 1191–200.

35. Barnett HJM, Sackett D, Taylor DW, et al. Are the results of the extracranial-intracranial bypass trial generalizable? N Engl J Med 1987; 316: 820–4.

36. Coronary artery surgery study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival data. Circulation 1983; 68: 939–50.

37. Darsaut TE, Raymond J. Barrow Ruptured Aneurysm Trial. Letter to the editor. J Neurosurg 2012; 117: 378–9.

38. Darsaut TE, Raymond J. Barrow Ruptured Aneurysm Trial: 3-year results. Letter to the editor. J Neurosurg 2013; 119: 1642–4.

39. Solomon RA. ISAT Study: Is coiling better than clipping? Commentary. Surg Neurol 2003; 59: 173.

40. Bakker NA, Metzemaekers JDM, Groen RJM, et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial 2009: endovascular coiling of ruptured intracranial aneurysms has no significant advantage over neurosurgical clipping. Neurosurgery 2010; 66: 961–2.

41. Raper DMS, Allan R. International Subarachnoid Trial in the long run: critical evaluation of the long term follow up data from the ISAT trial of clipping vs. coiling for ruptured intracranial aneurysms. Neurosurgery 2010; 66: 1166–9.

42. Dorhout SM, Kerr RS, Rinkel GJE, et al. Occurrence and impact of delayed cerebral ischemia after coiling and after clipping in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). J Neurol 2012; 259: 679–83.

43. Scott RB, Eccles F, Molyneux AJ, et al. Improved cognitive outcomes with endovascular coiling of ruptured intracranial aneurysms. Neuropsychological outcomes from the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). Stroke 2010; 41: 1743–7.

44. Zubillaga AF, Guglielmi G, Vinuela F, et al. Endovascular occlusion of intracranial aneurysms with electrically detachable coils: correlation of aneurysm neck size and treatment results. AJNR Am J Neuroradiol 1994; 15: 815–20.

45. Kwan ESK, Heilman CB, Shucart WA, et al. Enlargement of basilar artery aneurysms following balloon occlusion – "water hammer effect". Report of two cases. J Neurosurg 1991; 75: 963–8.

46. Raymond J, Guilbert F, Weill A, et al. Long term angiographic recurrences after selective endovascular treatment of aneurysms with detachable coils. Stroke 2003; 34: 1398–403.

47. Byrne JV. The aneurysm "clip or coil" debate. Acta Neurochir (Wien) 2006; 148: 115–20.

48. Mitchell P, Kerr R, Mendelow D, et al. Could late rebleeding overturn the superiority of cranial aneurysm coil embolization over clip ligation seen in the International Subarachnoid Aneurysm Trial? J Neurosurg 2008; 108: 437–42.

49. Ausman JI. The International Subarachnoid Aneurysm Trial II: comparison of clipping vs. coiling: key questions. Are the results of the study generalizable? Should clipping be done for patients less than 40 years of age? Editorial. Surg Neurol 2008; 70: 104–7.

50. CARAT Investigators. Rates of delayed rebleeding from intracranial aneurysms are low after surgical and endovascular treatment. Stroke 2006; 37: 1437–42.

51. Johnston SC, Dowd CF, Higashida RT, et al.; CARAT Investigators. Predictors of rehemorrhage after treatment of ruptured intracranial aneurysms: the Cerebral Aneurysm Rerupture After Treatment (CARAT) study. Stroke 2008; 39: 120–5.

52. Dorfer C, Gruber A, Standhardt H, et al. Management of residual and recurrent aneurysms after initial endovascular treatment. Neurosurgery 2012; 70: 537–53.

53. Campi A, Ramzi N, Molyneux AJ, et al. Retreatment of ruptured cerebral aneurysms in patients randomized by coiling or clipping in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). Stroke 2007; 38: 1538–44.

54. Renowden SA, Koumellis P, Benes V, et al. Retreatment of previously embolized cerebral aneurysms: the risk of further coil embolization does not negate the advantage of the initial embolization. AJNR Am J Neuroradiol 2008; 29: 1401–4.

55. Ringer AJ, Lanzino G, Veznedaroglu E, et al. Does angiographic surveillance pose a risk in the management of coiled intracranial aneurysms? A multicenter study of 2243 patients. Neurosurgery 2008; 63: 845–9.

56. Ringer AJ, Rodriguez-Mercado R, Veznedaroglu E, et al. Defining the risk of retreatment for aneurysm recurrence or residual after initial treatment by endovascular coiling: a multicenter study. Neurosurgery 2009; 65: 311–5.

57. Rosenwasser RH. Comment to: Lejeune JP, Thines L, Taschner C, Bourgeois P, Henon H, Leclerc X. Neurosurgical treatment for aneurysm remnants or recurrences after coil occlusion. Neurosurgery 2008; 63: 684–91.

58. Solomon RA. Comment to: Veznedaroglu E, Benitez RP, Rosenwasser RH. Surgically treated aneurysms previously coiled: lessons learned. Neurosurgery 2004; 54: 300–5.

59. Veznedaroglu E, Benitez RP, Rosenwasser RH. Surgically treated aneurysms previously coiled: lessons learned. Neurosurgery 2004; 54: 300–5.

60. Waldron JS, Halbach VV, Lawton MT. Microsurgical management of incompletely coiled and recurrent aneurysms: trends, techniques, and observations on coil extrusion. Neurosurgery 2009; 64 (Suppl 2): 301–15.

Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Andreas Gruber

Geboren 1968. Medizinstudium in Wien, Ausbildung zum Facharzt für Neurochirurgie. Ausbildung in endovaskulärer Neurochirurgie und neurochirurgischer Intensivmedizin. Notarzt. 2001 Venia docendi, 2002 A.o. Universitätsprofessor.

Schwerpunkte der klinischen und wissenschaftlichen Tätigkeit in den Bereichen vaskuläre und endovaskuläre Neurochirurgie sowie neurochirurgische Intensivmedizin.

Die entsprechenden Filme finden Sie unter www.kup.at/A12191
oder mittels Eingabe von A12191 in ein Suchfeld auf www.kup.at
(Zum Abspielen der Filme ist die Installation des Adobe Flash Players erforderlich)

Appendix: Therapie rupturierter zerebraler Aneurysmen – weitere Abbildungen

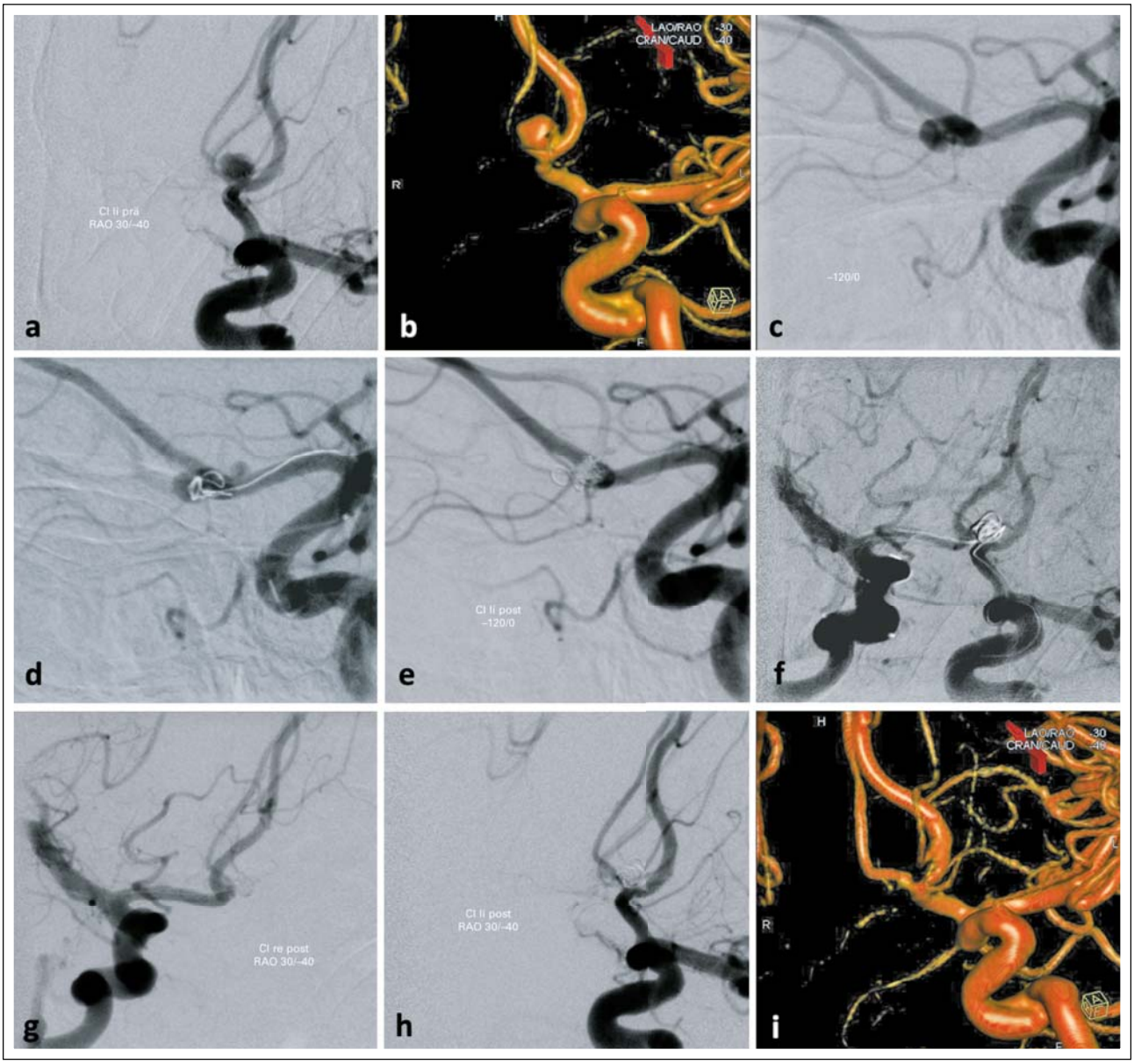


Abbildung 6: Coil-Embolisation. **(a–c)** Karotisangiographien in „Arbeitsprojektion" sowie 3D-Rekonstruktionen zeigen ein über beide A1-Segmente versorgtes breitbasiges Aneurysma der Arteria communicans anterior. Die Aneurysmageometrie ist für die endovaskuläre Therapie problematisch, Alter und klinischer Zustand des Patienten lassen eine Operation jedoch nicht zu. Bei der Embolisation findet sich keine „Arbeitsprojektion", in welcher beide A1/A2-Winkel und damit beide Pericallosaabgänge gleichzeitig dargestellt werden können (vgl. Abb. 1). Über einen bifemoralen Zugang werden 2 Mikrokatheter über beide A1 gleichzeitig in das Aneurysma navigiert und 2 verschiedene „Arbeitsprojektionen" für den rechten und linken A1/A2-Winkel definiert, sodass das Aneurysma simultan von links **(d–e)** und rechts **(f)** unter ständigem Wechsel der „Arbeitsprojektion" embolisiert werden kann **(g–i)**. Die gekreuzte Lage der Mikrokatheter **(f)** und das simultane Einbringen der Coils von beiden Seiten sorgen für die nötige Stabilisierung des Coil-Paketes während und nach dem Eingriff. Der Fall illustriert, dass durch vergleichbare Eingriffe viele Aneurysmen von ungünstiger Morphologie in begründeten Ausnahmefällen embolisierbar sein können; dass die meisten Aneurysmen letztlich irgendwie embolisierbar wären, bedeutet jedoch nicht, dass sie so kurz- und langfristig endovaskulär auch tatsächlich besser versorgt wären.

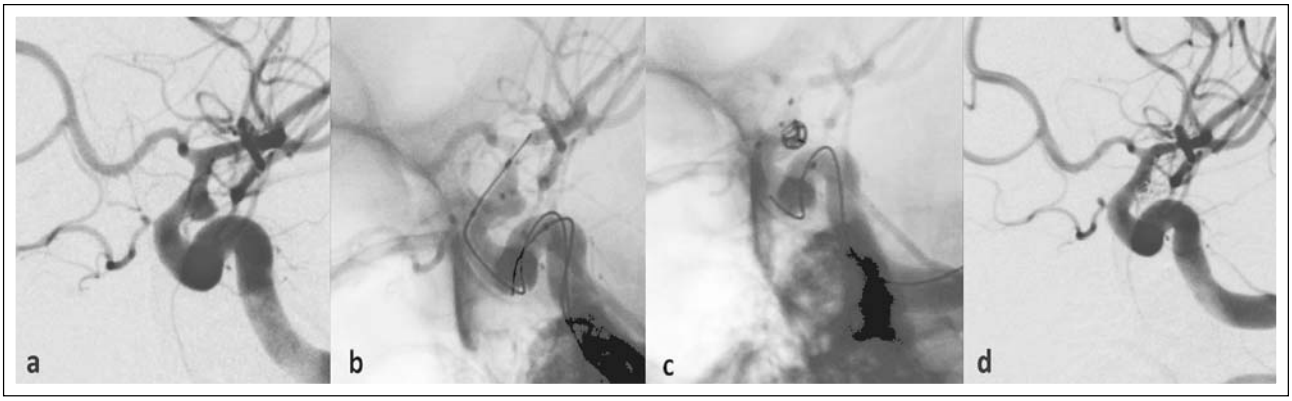


Abbildung 7: Ballongestützte Coil-Embolisation. **(a)** Angiographien der Arteria carotis interna im seitlichen Strahlengang zeigen ein breitbasiges Aneurysma der Karotishinterwand unmittelbar distal des Duradurchtritts. Das Aneurysma ist für eine konventionelle Coil-Embolisation zu breitbasig, die stentgestützte Coil-Embolisation ist in der Akutphase nach aSAB problematisch. Eine Alternative zur mikrochirurgischen Clippung – mit Clinoidresektion und proximaler Gefäßkontrolle durch Karotisfreilegung am Hals bzw. Ballonprotektion – besteht in der ballongestützten Coil-Embolisation. **(b)** Dabei werden 2 Mikrokathetersysteme gleichzeitig in das aneurysmatragende Gefäß hochgeführt, ein Mikrokatheter wird im Aneurysma, ein Ballonkatheter vor dem breiten Aneurysmahals im Gefäß positioniert. Durch intermittierendes Befüllen des Ballons während des Absetzens der Coils kann das Prolabieren der Coils in das Gefäß verhindert **(c)** und das Aneurysma korrekt verschlossen werden **(d)**. Die Coils werden während des Einbringens in das Aneurysma durch den Widerstand des Ballons so verformt, dass sie auch nach dessen Entleerung nicht in das aneurysmatragende Gefäß zurückweichen können. Solche Ballonkatheter werden auch als „temporäre *neck-bridging devices"* (im Gegensatz zu Stents und Flowdivertern, den so genannten „permanenten *neck-bridging devices"*) bezeichnet. Diese Methode erreicht bei großen breitbasigen Aneurysmen ihre Grenzen: Einerseits wird die Gesamtdauer der intermittierenden Ballonfüllung in der Akutphase nach aSAB zu lange (vgl. mit temporärer Clippung bei der Aneurysmachirurgie), andererseits ist die Langzeitstabilität des intra-aneurysmalen Coil-Paketes bei großen breitbasigen Aneurysmen suboptimal.

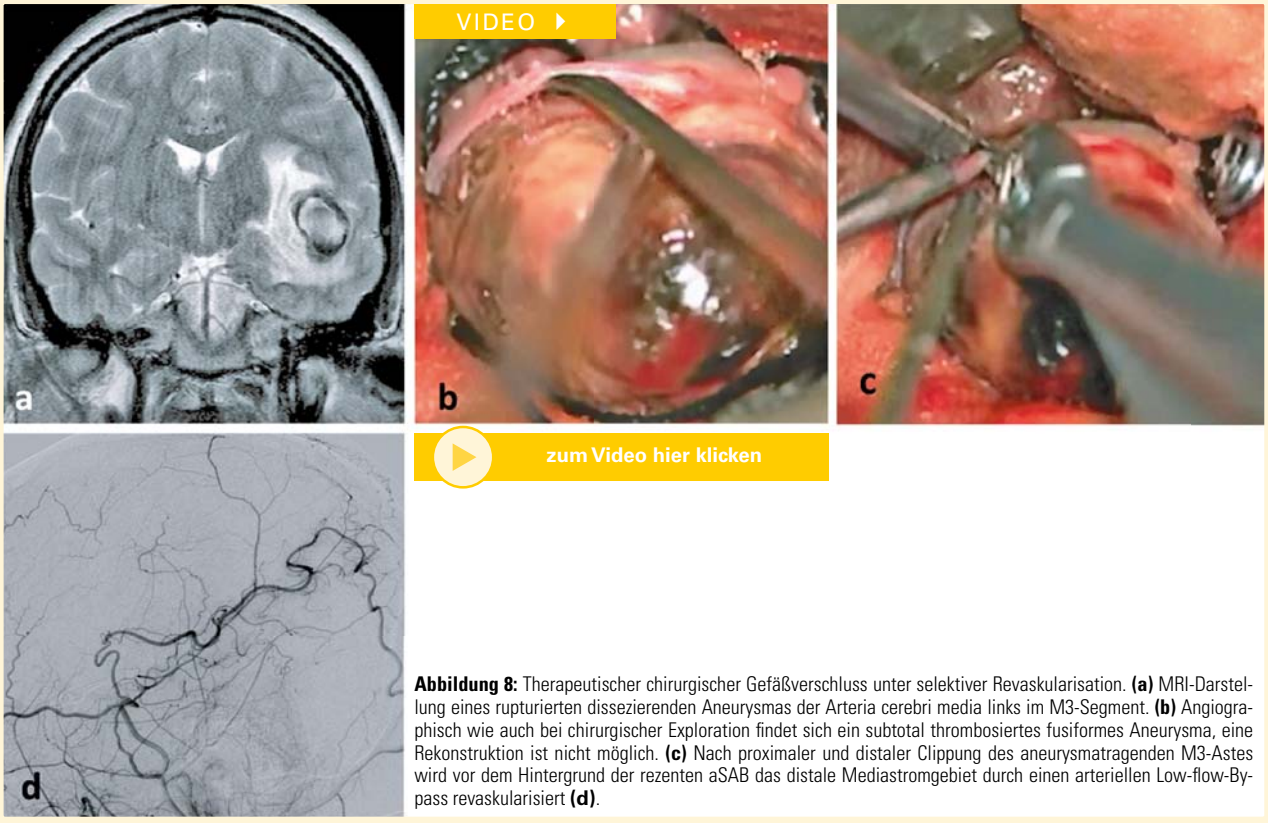


Abbildung 8: Therapeutischer chirurgischer Gefäßverschluss unter selektiver Revaskularisation. **(a)** MRI-Darstellung eines rupturierten dissezierenden Aneurysmas der Arteria cerebri media links im M3-Segment. **(b)** Angiographisch wie auch bei chirurgischer Exploration findet sich ein subtotal thrombosiertes fusiformes Aneurysma, eine Rekonstruktion ist nicht möglich. **(c)** Nach proximaler und distaler Clippung des aneurysmatragenden M3-Astes wird vor dem Hintergrund der rezenten aSAB das distale Mediastromgebiet durch einen arteriellen Low-flow-Bypass revaskularisiert **(d)**.

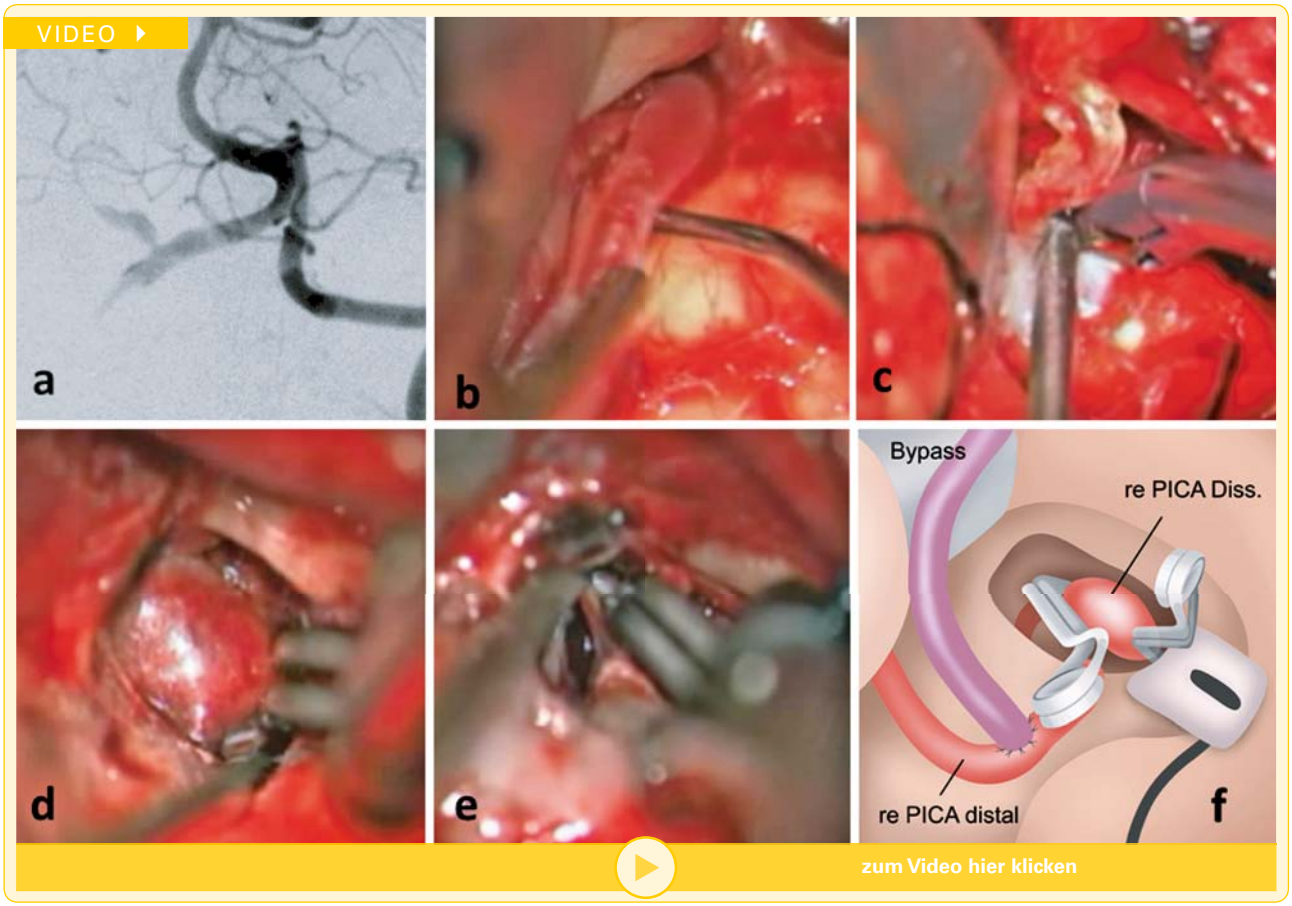


Abbildung 9: Therapeutischer chirurgischer Gefäßverschluss unter Bypassschutz. **(a)** Angiogramme der rechten Arteria vertebralis zeigen eine akut geblutete proximale Dissektion der rechten Arteria cerebelli inferior posterior. Eine Behandlung durch proximalen endovaskulären Gefäßverschluss ohne Bypassschutz – unter Inkaufnahme einer Kleinhirnischämie – wird an manchen Zentren als akzeptable Lösung bewertet, ist vor dem Hintergrund der Entwicklung einer infratentoriellen Raumforderung in der Akutphase nach aSAB aber sehr problematisch. Die Stentung dissezierender Aneurysmen wird zumeist kritisch bewertet, nach aSAB stellt sie keine Behandlungsalternative dar. Eine mögliche Lösung besteht in einem – chirurgischen oder endovaskulären – therapeutischen Gefäßverschluss unter Bypassschutz, wobei im konkreten Fall nach Anlage des Bypasses an der rechten PICA-Schlinge **(b, c)** das dissezierte Gefäßsegment sofort durch **(d)** proximale und **(e)** distale Clipsetzung verschlossen wurde. Die resultierende Versorgungssituation im Stromgebiet der rechten Arteria cerebelli inferior posterior ist in **(f)** graphisch dargestellt.

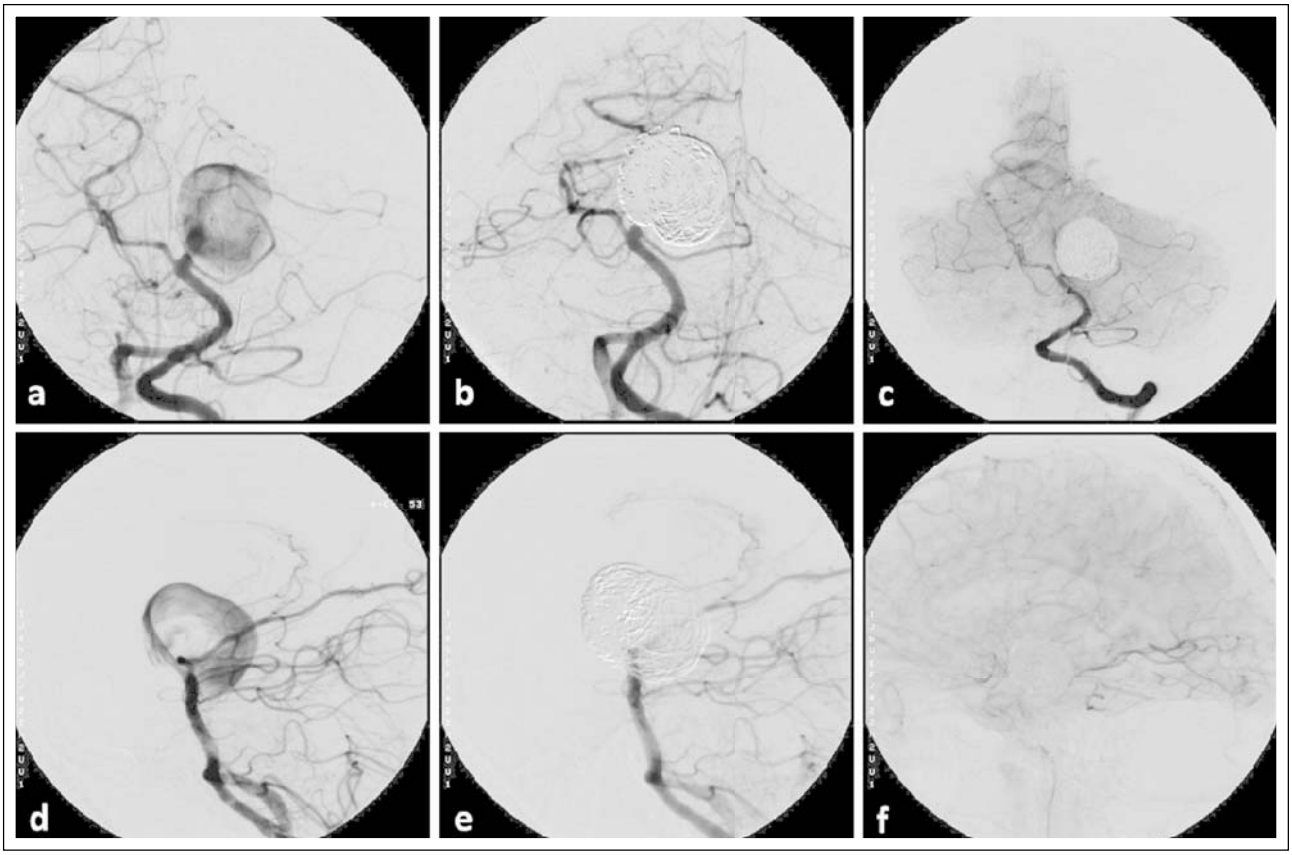


Abbildung 10: Flow-Modifikationstechniken. Vertebralisangiogramme in **(a)** a.p. und **(d)** seitlichem Strahlengang zeigen ein größeres rupturiertes Aneurysma der linken Arteria cerebri posterior am Übergang vom P1- zum P2-Segment. **(b, e)** Nach Ballontestokklusion und angiographischer Evaluation der Kollateralkreislaufsituation werden das Aneurysma und das aneurysmatragende Gefäß durch konventionelle Coil-Embolisation verschlossen. **(c, f)** Die Versorgung des peripheren linken Posteriorstromgebietes erfolgt über leptomeningeale Anastomosen zwischen dem Media- und Posteriorstromgebiet, die linke Arteria cerebri posterior wird retrograd bis zum Aneurysma perfundiert *(„flow reversal")*. Die Gefahr ischämischer Komplikationen nach aSAB ist bei Anwendung dekonstruktiver Techniken im Allgemeinen und bei Flow-Modifikationstechniken im Speziellen erhöht, weshalb diese Therapieform keinen Routineeingriff darstellt, sondern in seltenen ausgesuchten Fällen als Behandlungsalternative zu erwägen ist.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere

zeitschriftenübergreifende Datenbank

☑ **Bilddatenbank** ☑ **Artikeldatenbank** ☑ **Fallberichte**

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☑ **Bestellung e-Journal-Abo**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum **Disclaimers & Copyright** **Datenschutzerklärung**