

Abschlussbericht zum Vorhaben
**„MEMBRANE: Middle Meningeal Artery
Embolization Minimizes Burdensome
Recurrence Rates After
Newly Diagnosed Chronic Subdural
Hematoma Evacuation“ (FR 341)**

Laufzeit
01.01.2022 – 31.03.2026

Bericht vom 26.06.2026

AutorInnen
Alexander Hönning
Leonie Gölz
Johannes Lemcke

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis

Kurzfassung deutsch

Kurzfassung englisch

1. Problemstellung
2. Forschungszweck/-ziel
3. Methodik
4. Ergebnisse des Gesamtvorhabens
5. Auflistung der für das Vorhaben relevanten Veröffentlichungen, Schutzrechtsanmeldungen und erteilten Schutzrechte von nicht am Vorhaben beteiligten Forschungsstellen
6. Bewertung der Ergebnisse hinsichtlich des Forschungszwecks/-ziels, Schlussfolgerungen
7. Aktueller Umsetzungs- und Verwertungsplan
8. Anhang/Anhänge

Kurzfassung deutsch

Ziele:

Primäres Ziel des Vorhabens war es, die Rate behandlungspflichtiger Rezidive operativ therapierter chronischer Subduralhämatome (cSDH) durch eine zusätzliche endovaskuläre Embolisation der frontalen sowie parietalen Äste der Arteria meningea media (MMA) zu senken. Als primärer Endpunkt wurde das Auftreten eines Rezidivs des cSDH nach operativer Therapie untersucht. Zur Überprüfung des primären Endpunkts wurde als primäre Hypothese propagiert, dass eine zusätzliche Embolisation der MMA innerhalb eines Beobachtungszeitraums von 3 Monaten zu einer Senkung der Rezidivrate operativ therapierter cSDH führt. Der Eintritt des prognostizierten Therapieerfolgs einer Reduzierung des Rezidivrisikos ginge einerseits mit der Vermeidung Rezidiv-assoziiierter Komplikationen wie neurologischen Ausfällen, eines komatösen Zustands oder Todes des/der Patienten/in einher. Andererseits könnten so Nachfolgeoperationen zur Entlastung der cSDH vermieden werden, die mit erhöhter Morbidität und Mortalität assoziiert sind. Die genesenen PatientInnen im erwerbsfähigen Alter könnten somit rascher an ihren Arbeitsplatz zurückkehren und mit höherer Wahrscheinlichkeit ohne Erwerbsfähigkeitsminderung wieder in ihren Beruf einsteigen

Aktivitäten/Methoden:

Anhand einer randomisiert-kontrollierten Studie wurden die PatientInnen zufällig entweder der Kontrollgruppe oder der Interventionsgruppe zugeteilt. Während die PatientInnen im Kontrollarm nach dem aktuell etablierten Behandlungsstandard therapiert wurden, erhielten die PatientInnen in der Interventionsgruppe eine zusätzliche Embolisation der MMA mittels digitaler Subtraktionsangiographie. An der Studie teilnahmeberechtigt waren alle volljährigen PatientInnen, die mittels einer oder mehrerer Bohrlochtrepanationen an der Erstmanifestation eines cSDH am ukb operiert wurden. Basierend auf publizierten Daten wurde eine Differenz der Rezidivrate von 20 % zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe innerhalb von 3 Monaten angenommen. Bei einer Power von 80 % und einem Signifikanzniveau von 5 % ergab sich eine Stichprobengröße von 138 auswertbaren PatientInnen (69 pro Gruppe), um eine statistisch signifikante Differenz nachweisen zu können. Nach Erreichen der Hälfte der Zielstichprobe wurde eine a priori geplante Interimsanalyse nach O'Brien-Fleming durchgeführt. Bei einer signifikanten Überlegenheit der experimentellen Therapie oder einem deutlich geringeren Effekt als erwartet sollte die Studie vorzeitig beendet werden.

Ergebnisse:

Von den 93 randomisierten Patientinnen und Patienten konnten im Rahmen der Interimsanalyse 64 für die Auswertung des primären Endpunkts berücksichtigt werden. Das mittlere Alter betrug $74,6 \pm 13,3$ Jahre; 66,7 % der Teilnehmenden waren männlich. In der Interventionsgruppe entwickelten 5 von 26 PatientInnen (19,2 %) ein Rezidiv eines chronischen Subduralhämatoms (cSDH), verglichen mit 9 von 38 (23,7 %) in der Kontrollgruppe ($p = 0,672$). Revisionsoperationen waren in der Interventionsgruppe nicht erforderlich, während sie in der Kontrollgruppe bei 4 PatientInnen (10,5 %) durchgeführt wurden ($p = 0,140$). Unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der MMAE traten nicht auf. Die geringe Risikodifferenz zwischen den Studiengruppen zum Zeitpunkt der Interimsanalyse führte zum vorzeitigen Studienabbruch. Unter Berücksichtigung der Limitationen und internationaler Studiendaten liefert die MEMBRANE Studie Hinweise auf die Sicherheit der MMAE und deren potenziellen Nutzen zur Rezidivprävention des cSDH im klinischen Alltag. Infolgedessen wurde im klinischen Routinebetrieb die regelhafte Evaluation der Indikation zur zusätzlichen MMAE implementiert. Insbesondere bei Versicherten mit gerinnungsaktiv therapierten Vorerkrankungen ist eine Steigerung der Behandlungssicherheit durch die MMAE absehbar.

Kurzfassung englisch

Objectives:

Primary aim of this project was to reduce the rate of treatment-requiring recurrences of surgically treated chronic subdural hematomas (cSDH) by additional endovascular embolization of the frontal and parietal branches of the middle meningeal artery (MMA). The primary endpoint was the occurrence of cSDH recurrence following surgical treatment. The primary hypothesis stated that adjunctive MMA embolization would reduce the recurrence rate of surgically treated cSDH within a 3-month follow-up period. A reduction in recurrence risk was expected to prevent recurrence-associated complications such as neurological deficits, coma, or death. Furthermore, avoiding repeat surgeries for cSDH evacuation could reduce morbidity and mortality. Patients of working age might therefore return to work earlier and with a lower risk of long-term disability.

Activities/Methods:

In this randomized controlled trial, patients were randomly assigned to either the control or intervention group. While patients in the control arm received standard treatment, those in the intervention arm additionally underwent MMA embolization using digital subtraction angiography. Eligible participants were adult patients undergoing burr-hole surgery for first-time cSDH at ukb. Based on published data, a 20% difference in recurrence rates between groups within 3 months was assumed. With 80% power and a significance level of 5%, a sample size of 138 evaluable patients (69 per group) was calculated. After recruitment of half the target sample, a prespecified interim analysis according to the O'Brien-Fleming approach was performed. The study was to be terminated early in case of either significant superiority of the intervention or a substantially smaller treatment effect than expected.

Results:

Of the 93 randomized patients, 64 were available for analysis of the primary endpoint at interim analysis. Mean age was 74.6 ± 13.3 years, and 66.7% of patients were male. In the intervention group, 5 of 26 patients (19.2%) developed recurrent cSDH compared with 9 of 38 patients (23.7%) in the control group ($p = 0.672$). No revision surgeries were required in the intervention group, whereas four patients (10.5%) in the control group underwent reoperation ($p = 0.140$). No adverse events related to MMA embolization occurred. The small risk difference observed between study groups at interim analysis led to premature termination of the trial. Despite its limitations, the MEMBRANE study provides preliminary evidence regarding the safety of MMA embolization and its potential role in preventing cSDH recurrence in routine clinical practice. Thus, we implemented regular evaluation of the indication for additional MMAE in routine clinical practice. For patients with pre-existing conditions treated with anticoagulants, an increase in treatment safety through MMAE is foreseeable.

1. Problemstellung

Ein cSDH ist eine bereits verflüssigte Blutansammlung im Subduralraum zwischen Dura mater (harter Hirnhaut) und Arachnoidea (weiche Hirnhaut) und tritt zumeist als mittelfristige Komplikation mehrere Wochen nach Bagatell- bzw. leichtem Schädel-Hirn-Trauma auf. Die Inzidenz ist stark abhängig von der betrachteten Population und wird mit 1.72 bis 20.6 pro 100.000 Einwohner im Jahr angegeben. Jüngere Untersuchungen zeigen eine deutliche Zunahme der Auftritts- und Entdeckungshäufigkeit, was auf einen flächendeckenderen Einsatz bildgebender Diagnoseverfahren, den demographischen Wandel mit einem höheren Anteil älterer Bevölkerung und die frequentere Administration von gerinnungsaktiven Medikamenten zurückgeführt wird. Das cSDH ist die häufigste traumatische intrakranielle Blutung der westlichen Welt und tritt bei Männern etwa doppelt so häufig auf wie bei Frauen.

Begünstigende Faktoren für die Entstehung und Unterhaltung von cSDH sind u.a. Koagulopathien (=Störung der Blutgerinnung), eine therapeutische Antikoagulation (=Gabe von gerinnungshemmenden Medikamenten), Störfaktoren der Blutgerinnung sowie als zusätzlich gefäßschädigende Erkrankungen ein bestehender Diabetes mellitus oder ein arterieller Hypertonus (=Bluthochdruck). Das cSDH tritt gehäuft im höheren Lebensalter auf, was zum einen auf eine bereits fortgeschrittene Hirnatrophie, zum anderen auf eine vermehrte antikoagulative Behandlung in dieser Population zurückgeführt wird. Aufgrund der geringen Inzidenz von cSDH bei jüngeren PatientInnen und der abweichenden Symptomatik wird ein cSDH in diesem Kollektiv teilweise erst verzögert oder fehldiagnostiziert, weshalb auch in dieser Altersgruppe nach leichtem Schädel-Hirn-Trauma ein cSDH in Erwägung gezogen und anhand bildgebender Verfahren frühzeitig abgeklärt werden sollte.

Die Therapie der ersten Wahl zur Entlastung raumfordernder cSDH stellt eine Bohrlochtrepanation dar, bei welcher die Schädeldecke operativ geöffnet und das Hämatom über das entstehende Bohrloch mittels Spülung oder Drainage entlastet wird. In bis zu einem Drittel der Fälle kommt es jedoch nach erfolgter Behandlung eines cSDH zu einer erneuten klinisch-symptomatischen raumfordernden Blutung, einem sogenannten Rezidivhämatom. Aus diesem Grund ist eine engmaschige postoperative Nachsorge anhand von kranialen Computertomographien, insbesondere bei PatientInnen, welche zeitnah postoperativ oral antikoaguliert werden müssen, unerlässlich.

Auch wenn diverse alternative Ansätze verfolgt wurden, das Risiko für ein Wiederauftreten des Hämatoms (=Rezidivrisiko) zu senken, konnte sich keines der neuartigen Verfahren als Alternative zur Routinebehandlung etablieren. Weder die Implantation von Ommaya-Reservoirs in den Subduralraum noch endoskopisch assistierte Operationen noch medikamentöse Therapien mit Carbazochrom oder Steroiden führte zu einer wesentlichen Verringerung des Rezidivrisikos. So stellt auch bei der Behandlung von Rezidiven die erneute Bohrlochtrepanation und ggfs. die Erweiterung auf eine Kraniotomie bisher die Therapie der ersten Wahl zur Behandlung von cSDH dar, was im Vergleich zum Ersteingriff mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einhergeht.

Ein vielsprechender therapeutischer Ansatz zur Rezidivprophylaxe bei cSDH ist die Embolisation (=der endovaskuläre Verschluss) der frontalen sowie parietalen Äste der Arteria meningea media (MMA). Bislang publizierte retrospektive Daten suggerieren, dass ein postoperativer Verschluss der MMA Äste die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Rezidiven verringert bei niedrigem Komplikationsrisiko. Die zum Zeitpunkt der Studienplanung vorliegenden Beobachtungsstudien und Fallberichte besaßen jedoch nur eine eingeschränkte Aussagekraft, da keine randomisierte Zuteilung der Probanden zu Standardtherapie und experimenteller Therapie stattfand.

2. Forschungszweck/-ziel

Primäres Ziel des geplanten Vorhabens war es, die Rate behandlungspflichtiger Rezidive operativ therapierter cSDH durch eine zusätzliche endovaskuläre Embolisation der MMA zu senken. Eine Senkung des Rezidivrisikos hätte einerseits zur Folge, dass den PatientInnen Nachfolgeoperationen zur Entlastung der cSDH erspart blieben, die mit nicht unerheblichen Komplikationsrisiken verbunden sind. Andererseits könnten so Rezidiv-assoziierte Komplikationen wie neurologische Ausfälle oder bei schwererem Verlauf ein komatöser Zustand oder Tod der PatientInnen verhindert werden. Die genesenen PatientInnen im erwerbsfähigen Alter könnten somit rascher an ihren Arbeitsplatz zurückkehren und mit höherer Wahrscheinlichkeit ohne Erwerbsfähigkeitsminderung wieder in ihren Beruf einsteigen. Ältere PatientInnen im Zuständigkeitsbereich der GUV würden mit geringerer Wahrscheinlichkeit unter dauerhaften Einschränkungen leiden und müssten seltener stationär zur Rezidivtherapie wiederaufgenommen werden.

Die Erkenntnisse der geplanten Studie sollten in einer internationalen wissenschaftlichen Fachzeitschrift mit Peer-Review publiziert und auf wissenschaftlichen Fachkongressen präsentiert werden. Beim sogenannten Peer-Review werden die Ergebnisse vor der Veröffentlichung durch unabhängige Gutachter aus dem gleichen Fachgebiet überprüft, um eine hohe Qualität der Publikation sicherzustellen. Nach Studienende soll ein Wissenstransfer der Erkenntnisse des geplanten Vorhabens innerhalb der BG Kliniken mit Neuroradiologie stattfinden. Mittelfristig ist bei einem positiven Studienergebnis eine Etablierung der Embolisation als Therapie zur Rezidivprophylaxe in weiteren BG Kliniken wünschenswert, um einen möglichst großen PatientInnenkreis von der Therapie profitieren zu lassen. Zudem könnten die Erkenntnisse der Studie eine Leitlinienänderung erwirken und somit einen positiven Einfluss auf das Auftreten von Rezidiven aller gesetzlich Versicherten mit cSDH nehmen.

Perspektivisch ergäbe sich bei ausreichend starker Evidenz sogar die Möglichkeit, Arbeitnehmer nach mittelschwerem Schädel-Hirn-Trauma nicht nur bezüglich der Ausbildung eines chronischen Subduralhämatoms zu überwachen, sondern dessen Entstehung mittels Embolisation von vorn herein zu verhindern.

3. Methodik

Studiendesign

Anhand einer monozentrischen teilverblindeten Untersucher-initiierten randomisiert-kontrollierten Studie sollte im Parallelgruppendesign untersucht werden, ob eine zusätzliche endovaskuläre Embolisation der MMA innerhalb eines Beobachtungszeitraums von drei Monaten zu einer Senkung der Rezidivrate operativ behandelter cSDH führt. In der Kontrollgruppe fand eine Behandlung nach klinischer Routine im Rahmen der Good Clinical Practice (GCP) statt. In der Interventionsgruppe wurde abweichend von der Routine eine zusätzliche Embolisation der Äste der MMA während einer digitalen Subtraktionsangiographie durchgeführt.

Aufklärung

PatientInnen, bei denen die operative Entlastung eines cSDH durchgeführt wurde und die den Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen, wurden über die Möglichkeit der Teilnahme an der Studie mündlich durch Studienarzt/Studienärztin und schriftlich per PatientInneninformation aufgeklärt. Zur Teilnahme an der Studie war neben der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung die Unterzeichnung einer Datenschutzerklärung erforderlich.

Abweichung vom geplanten Vorgehen:

Nach dem Einschluss von 31 PatientInnen wurde das Studienkollektiv auf nicht einwilligungsfähige PatientInnen erweitert, um die Rekrutierungsleistung zu steigern und den durch das cSDH schwer betroffenen PatientInnen den Zugang zur Studie zu ermöglichen. Hierzu wurde das Einschlusskriterium „Ausreichende Compliance und Einwilligungsfähigkeit, Einverständniserklärung zur Operation und Studienteilnahme durch den Patienten“ sowie das Ausschlusskriterium „Betreuungsverhältnis, keine Einverständniserklärung und mangelnde Compliance“ gestrichen. Ein diesbezüglicher Änderungsantrag wurde durch die Ethikkommission der Charité am 18.10.2023 positiv beschieden. Im Betreuungsfall wurde die Einwilligung des gesetzlichen Vertreters bzw. Bevollmächtigten eingeholt. War kein gesetzlicher Vertreter/Bevollmächtigter vorhanden und konnte eine Bestellung der Betreuung aus Zeitgründen aus medizinischer Indikation nicht abgewartet werden, wurde den Grundsätzen des mutmaßlichen Willens entsprechend der Studieneinschluss ermöglicht. Aufklärung über und Einwilligung in die Studie wurden nach Besserung des Zustands der PatientInnen nachträglich eingeholt.

Randomisierung

Die Zuweisung der PatientInnen zur Interventionsgruppe oder Kontrollgruppe erfolgte browserbasiert durch das einschließende Studienpersonal anhand eines Extended stratified block Algorithmus. Dieser Algorithmus gewährleistete eine Gleichverteilung der Randomisierungsgruppen, indem bei jeder Zuweisung von PatientInnen zu den Randomisierungsgruppen alle bisher randomisierten PatientInnen berücksichtigt wurden.

Verblindung

Eine Verblindung der operativ und interventionell tätigen Prüfarzte/Prüfärztinnen ließ sich praktisch nicht durchführen und hätte potentiell gefährliche Informationslücken in der PatientInnenbehandlung nach sich gezogen. Eine Verblindung der radiologischen Befunderinnen der computertomografischen Nachuntersuchung war dagegen möglich und wurde gewährleistet. Damit erfolgte die Erhebung der diagnostischen Grundlage des primären Endpunktes in verblindeter Weise.

Ablauf der Studie

Die PatientInnen durchliefen insgesamt 5 Dokumentationszeitpunkte (Visite V1 - V5) für die Interventionsgruppe und nur 4 Dokumentationszeitpunkte für die Kontrollgruppe vor, da hier keine Embolisation stattfand (s. Tabelle 1).

Tabelle 1 Erhebungsblöcke und deren Zuordnung zu den Visiten

Erhebung	V1	V2	V3	V4	V5
Screening	x				
Randomisierung	x				
Demographie		x			

Anamnese		x			
Neurologische Untersuchungen		x		x	x
Labor		x			
Computertomographie		x	x	x*	x*
Embolisation/DSA			x		
Komplikationen			x	x	x

*Die Beurteilung erfolgte verblindet

Die beiden computertomographischen Nachuntersuchungen zur Identifizierung eines Rezidivs einen bzw. drei Monate nach Baseline (V4 und V5) wurden durch in die bisherige Behandlung der PatientInnen nicht involvierte RadiologInnen verblindet durchgeführt.

Biostatistik

Fallzahlplanung

Die Fallzahlkalkulation sollte eine ausreichend große Studienpopulation gewährleisten, um tatsächlich existierende Unterschiede zwischen Kontrollgruppe und experimenteller Gruppe in der Rezidivhäufigkeit der cSDH als statistisch signifikant nachweisen zu können. In Anbetracht der Ergebnisse publizierter Studien (insbesondere Ban et al. 2018) erwarteten wir während des 3-monatigen Beobachtungszeitraums im Kontrollarm eine Rezidivrate von etwa 30% und im experimentellen Arm eine Rezidivrate von etwa 10%. Bei einer Power von 80 % und einem Signifikanzniveau α von 5 % wurden insgesamt 138 auswertbare Studienteilnehmende (d. h. 69 pro Behandlungsarm) benötigt, um die angenommene Risikodifferenz von 20 % nachzuweisen. Unter Berücksichtigung einer geschätzten Drop-out-Rate von 10 % sollten daher insgesamt 154 Personen in die Studie eingeschlossen werden.

Nach der Rekrutierung der Hälfte der geplanten Stichprobe war eine a priori geplante Interimsanalyse nach O'Brien-Fleming vorgesehen. Die Studie sollte vorzeitig beendet werden, wenn die Interimsanalyse einen statistisch signifikanten Vorteil der Rezidivrate in der experimentellen Gruppe zeigte oder wenn sich der beobachtete Behandlungseffekt als deutlich geringer als erwartet erwies. Darüber hinaus sollte die Studie ebenfalls vorzeitig beendet werden, falls neue wissenschaftliche Erkenntnisse eindeutig auf einen wesentlichen Vorteil eines der beiden Behandlungsansätze hinweisen würden.

Analyse des primären Endpunkts

Die Primärhypothese, d.h. die Senkung der Rezidivrate durch die experimentelle Therapie, sollte anhand eines Chi-Quadrat-Vierfeldertests bei unabhängigen Stichproben überprüft werden. Das Signifikanzniveau α wurde auf 5% festgesetzt und die Power sollte 80 % betragen. Unterschritt der resultierende p-Wert das nominelle Signifikanzniveau von 0.00031 zum Zeitpunkt der Interimsanalyse bzw. das nominelle Signifikanzniveau von 0.0469 zum Zeitpunkt der finalen Analyse, wurde - eine niedrigere Rezidivrate der experimentellen Therapie vorausgesetzt - die Überlegenheit der experimentellen Therapie angenommen.

Abweichung vom geplanten Vorgehen:

Die geringe Risikodifferenz zwischen den Studiengruppen zum Zeitpunkt der Interimsanalyse führte zum vorzeitigen Studienabbruch. Eine finale Analyse fand somit nicht statt.

Analyse der sekundären Endpunkte

Das Auftreten neurologischer Ausfälle innerhalb von 3 Monaten nach Behandlung, operationalisiert über die Sekundärhypothese 1, sollte mittels eines Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Tests untersucht werden. Die kategorialen mRS Scores beider Behandlungsgruppen sollten zum Zeitpunkt nach 3 Monaten verglichen werden. Die Sekundärhypothese 2 sollte anhand eines Chi-Quadrat-Vierfeldertests bei unabhängigen Stichproben bzw. alternativ mit einem exakten Test nach Fisher (falls eine der Zellohäufigkeiten < 5) analysiert werden. Trat im Beobachtungszeitraum von 3 Monaten mindestens eine Rezidiv assoziierte Komplikation auf, galt das Komplikationskriterium unabhängig von der Anzahl der individuellen Komplikationen als erfüllt. Bei beiden Analysen indizierte ein p-Wert < 0.05 einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Analyse der tertiären Endpunkte

Die Analysen der genetischen Faktoren waren zur Generierung spezifischerer Hypothesen angedacht. eines exakten Tests nach Fisher sollten die Unterschiede bzgl. eines Rezidivrisikos zwischen PatientInnen mit Faktor XIII Mangel (<70%) und ohne Faktor XIII Mangel (≥70%) untersucht werden. Hierzu wurde die Faktor XIII Konzentration zu Baseline gemessen, nach Kryokonservierung die Faktor XIII-Aktivität bestimmt, bei Vorliegen von <70% Konzentration und/oder Aktivität ein Faktor XIII Mangel angenommen und das Auftreten (mindestens) eines Rezidivs innerhalb des 3-monatigen Beobachtungszeitraums zwischen den beiden Gruppen verglichen.

Die Beurteilung von Assoziationen zwischen dem Vorhandensein der genetischen Varianten F13A1 rs2815822/F13B rs12134960 und Faktor XIII Mangel sollte anhand des Phi-Koeffizienten nach Pearson beurteilt werden.

Abweichung vom geplanten Vorgehen:

Die Analyse zur Assoziation zwischen dem Vorhandensein der genetischen Varianten F13A1 rs2815822/ F13B rs12134960 und dem Auftreten von Faktor XIII Mangel (tertiärer Endpunkt - Analyse 2) ließ sich nicht durchführen, da nur 4 PatientInnen einen Faktor XIII Mangel aufwiesen und auf Grundlage dieser geringen Fallzahl eine Berechnung von Assoziationen nicht sinnvoll ist.

Stratifizierte Analyse nach Altersgruppen

Der primäre Endpunkt sowie beide sekundäre Endpunkte sollten zusätzlich für die beiden Altersgruppen <67 und ≥67 Jahre getrennt dargestellt werden. Ein Alter von 67 Jahren entspricht dem zukünftigen Renteneintrittsalter und unterteilt die Kohorte somit in potenziell erwerbsfähige sowie nicht-erwerbsfähige PatientInnen.

Abweichung vom geplanten Vorgehen:

Die angedachte stratifizierte Analyse nach Altersgruppen war nicht umsetzbar, da nur ein Viertel des Gesamtkollektivs jünger als 67 Jahre alt war und in der Interventionsgruppe lediglich 3 PatientInnen in die jüngere Altersgruppe fielen.

Geplante und tatsächliche Aktivitäten im zeitlichen Verlauf

Tabelle 2 Geplanter zeitlicher Ablauf des Vorhabens (rot eingefärbt Abweichungen vom geplanten Ablauf)

Zeitlicher Ablauf	Jahr 1				Jahr 2				Jahr 3				Jahr 4				Jahr 5	
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2
Vorbereitung der Studie																		
Erstellung Dateneingabemaske secuTrial																		
Stat. Planung																		
Erstellung Studienprotokoll																		
Durchführung der Studie																		
First Patient In																		
Probandenrekrutierung																		
Datenbankpflege u. Teilnehmerverwaltung																		
Interimsanalyse																		
Last Patient Out																		
Nach Beendigung der Studie																		
Datenexport und -aufbereitung																		
Stat. Analyse und stat. Bericht																		
Verfassen der Publikationen																		

Abweichung vom geplanten zeitlichen Ablauf:

Durch den Umbau der Angiografieanlage zwischen April und Juni 2023 konnten während eines Zeitraums von drei Monaten keine PatientInnen in die Studie eingeschlossen werden. Zur Steigerung der Rekrutierungsleistung wurde das einzuschließende Patientenkollektiv auf nicht-einwilligungsfähige PatientInnen erweitert. Dennoch musste die Laufzeit um insgesamt 15 Monate kostenneutral verlängert werden, um die für die Interimsanalyse notwendige Fallzahl zu erreichen.

4. Ergebnisse des Gesamtvorhabens

Veröffentlichungen

Veröffentlichung des Studienprotokolls in *BMC Trials*:

Hoenning A, Lemcke J, Rot S, Stengel D, Hoppe B, Zappel K, Schuss P, Mutze S, Goelz L. Middle Meningeal Artery Embolization Minimizes Burdensome Recurrence Rates After Newly Diagnosed Chronic Subdural Hematoma Evacuation (MEMBRANE): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2022 Aug 22;23(1):703. doi: 10.1186/s13063-022-06506-3. PMID: 35996195; PMCID: PMC9396835

Veröffentlichung der Ergebnisse der Interimsanalyse in *Scientific Reports*:

Goelz L, Singheiser S, Hoenning A, Mutze S, Stengel D, Sitz M, Schuss P, Lemcke J. Initial data from the prospectively randomized G-MEMBRANE trial and systematic review on the embolization of the middle meningeal artery in the treatment of chronic subdural hematomas. *Sci Rep*. 2026 Jun 13;16(1):18350. doi: 10.1038/s41598-026-57303-w. PMID: 42288611; PMCID: PMC13264607.

In beiden Publikationen kommt die Förderung durch die DGUV mehrfach zum Ausdruck.

Einreichung eines Vortrags bei der *neuroRAD 2026* (Rückmeldung zu Annahme noch ausstehend):

Embolisation der A. meningea media in der Therapie chronischer Subduralhämatome: Interimsanalyse der prospektiv-randomisierten MEMBRANE-Studie im Kontext mit internationalen Studienergebnissen

Ergebnisse

Von 93 zwischen 05/2022 und 02/2025 eingeschlossenen PatientInnen schieden 29 aus der Analysepopulation aus, entsprechend einer Drop-Out Rate von 31.2%. Hauptgründe für Drop-Outs in der Interventionsgruppe waren die Nicht-Durchführung der MMAE (n=9) sowie das Fehlen eines Follow-Up CTs in der Kontrollgruppe (n=7) (s. Abbildung 1). Ein wesentlicher Faktor der recht hohen Drop-out Rate war, dass insbesondere bei älteren StudienteilnehmerInnen oft keine Bereitschaft vorhanden war, zusätzlich zum operativen Eingriff eine MMAE durchführen zu lassen.

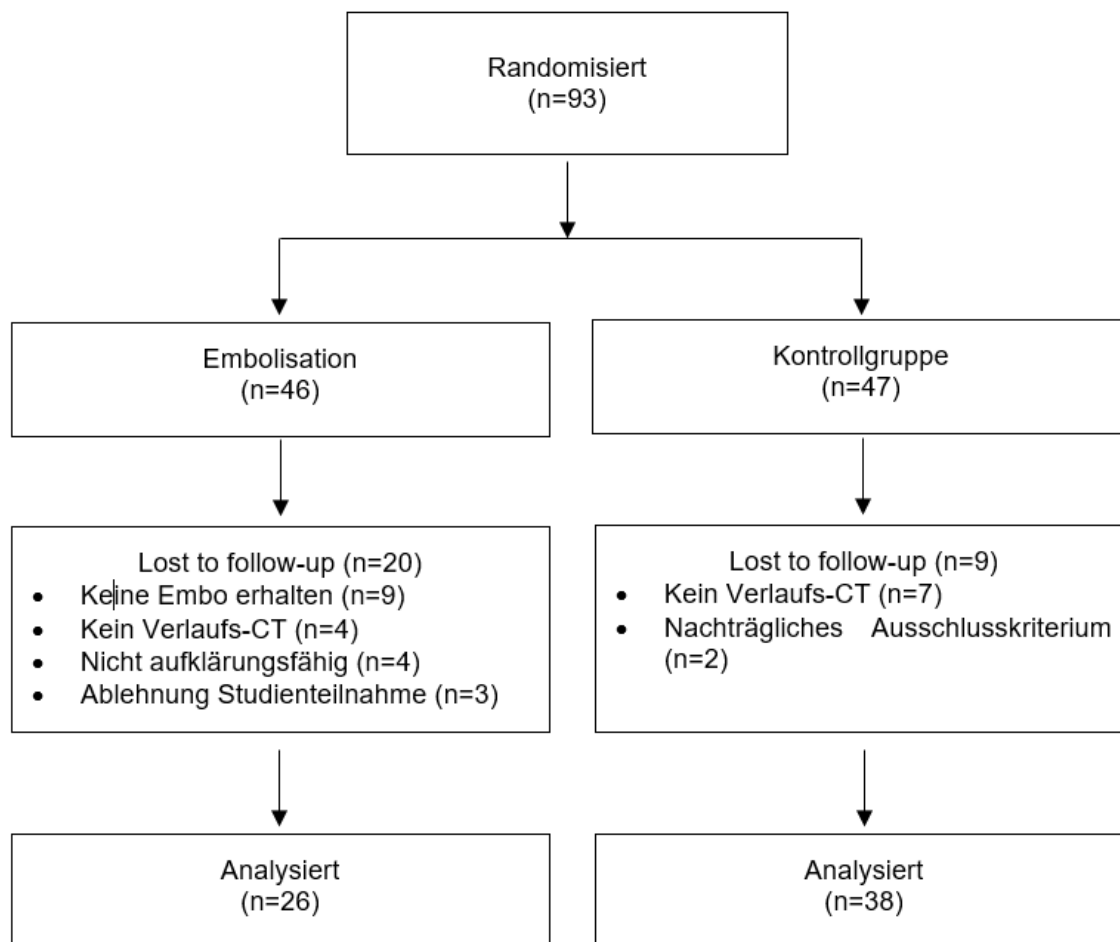


Abbildung 1. Study Flow Chart

Studienpopulation

Das Auswertekollektiv (N=64) bestand zu zwei Dritteln aus Männern bei einem Durchschnittsalter von 75 Jahren. Hinsichtlich Altersverteilung, Nebenerkrankungen und BMI zeigten sich keine relevanten Unterschiede in den beiden Gruppen, der Anteil an Frauen hingegen war in der Kontrollgruppe größer als in der Interventionsgruppe. Der Abstand zwischen initialer Untersuchung und Nachuntersuchung betrug in der Interventionsgruppe durchschnittlich 252 ± 257 Tage im Vergleich zu 196 ± 190 Tagen in der Kontrollgruppe. Sämtliche Embolisationen fanden in Vollnarkose statt, dabei wurde in 16 Fällen (62%) Flüssigembolisat verwendet und in 10 Fällen (38%) PVA-Teilchen. In 21 von 26 (81%) MMAEs wurden zwei Äste embolisiert, bei den restlichen 5 (19%) MMAEs wurde nur ein Ast verschlossen. Eine Embolisation des Hauptstamms wurde in drei Fällen (12%) durchgeführt s. Tabelle A1 im Anhang).

Analyse des primären Endpunkts

Innerhalb des Beobachtungszeitraums traten in der Interventionsgruppe bei 5 von 26 PatientInnen (19.2%; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 9% - 38%) definitionsgemäße Rezidive auf, in der Kontrollgruppe lag die Rezidivrate bei 9 von 38 (23.7%; 95 %-KI: 13% - 39%). Das Rezidivrisiko unterschied sich damit nicht signifikant zwischen den Untersuchungsgruppen gemäß Pearson Chi-Quadrat-Test, $\chi^2(1, N=64)$ ($p=0.672$). Das Risiko eines operationspflichtigen Rezidivs war in der Interventionsgruppe nicht signifikant reduziert (0/26, 0% vs. 4/38, 10,5%; $p= 0.14$). Das relative Risiko für das Auftreten eines Rezidivs gemäß Volumenmessung betrug in der Interventionsgruppe 0.81 (95% KI: 0.31 bis 2.15) im Vergleich zur Kontrollgruppe, für das Auftreten eines operationspflichtigen Rezidivs lag es bei 0.10 (95% KI: 0.01 bis 1.76) (s. Abbildung 2).

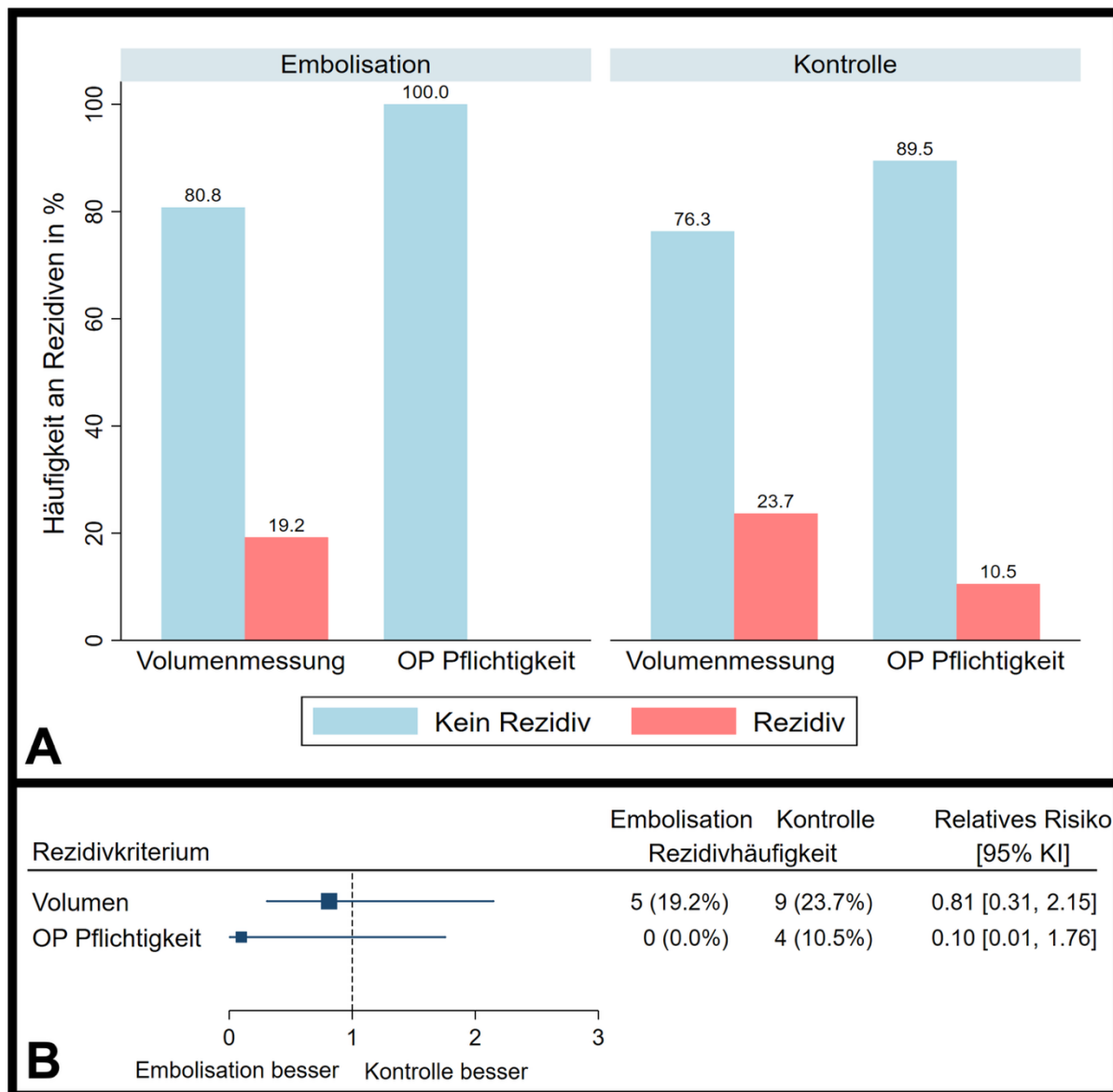


Abbildung 2. MEMBRANE Primäranalyse. A - Das Auftreten CT-morphologischer und OP-pflichtiger Rezidive war nicht signifikant geringer in der Embolisationsgruppe. B - Relative Risikoreduktion für das Auftreten eines Rezidivs gemäß Volumenmessung und OP-Pflichtigkeit.

Analyse der sekundären Endpunkte

Die mittels mRS erhobenen neurologischen Beeinträchtigungen waren in den Gruppen zu Baseline ähnlich verteilt. Zum Nachbeobachtungszeitpunkt war der Anteil der PatientInnen ohne neurologische Symptomatik in der Interventionsgruppe jedoch größer im Vergleich zur Kontrollgruppe (75% vs. 50%) und der Anteil an PatientInnen mit neurologischer Beeinträchtigung entsprechend niedriger ($z=-1.70$, $p=0.089$) (s. Abbildung 3).

Komplikationen, die mit Rezidiven oder der Intervention in Verbindung gebracht werden konnten, wurden im Verlauf der Studie nicht beobachtet. Ein epileptischer Anfall, der sechs Wochen nach MMAE in der Interventionsgruppe auftrat, konnte weder durch bildgebende Verfahren noch durch neurophysiologische Testung einem Rezidiv oder der Therapie zugeordnet werden.

Verlauf der neurologischen Symptomatik (mrs)

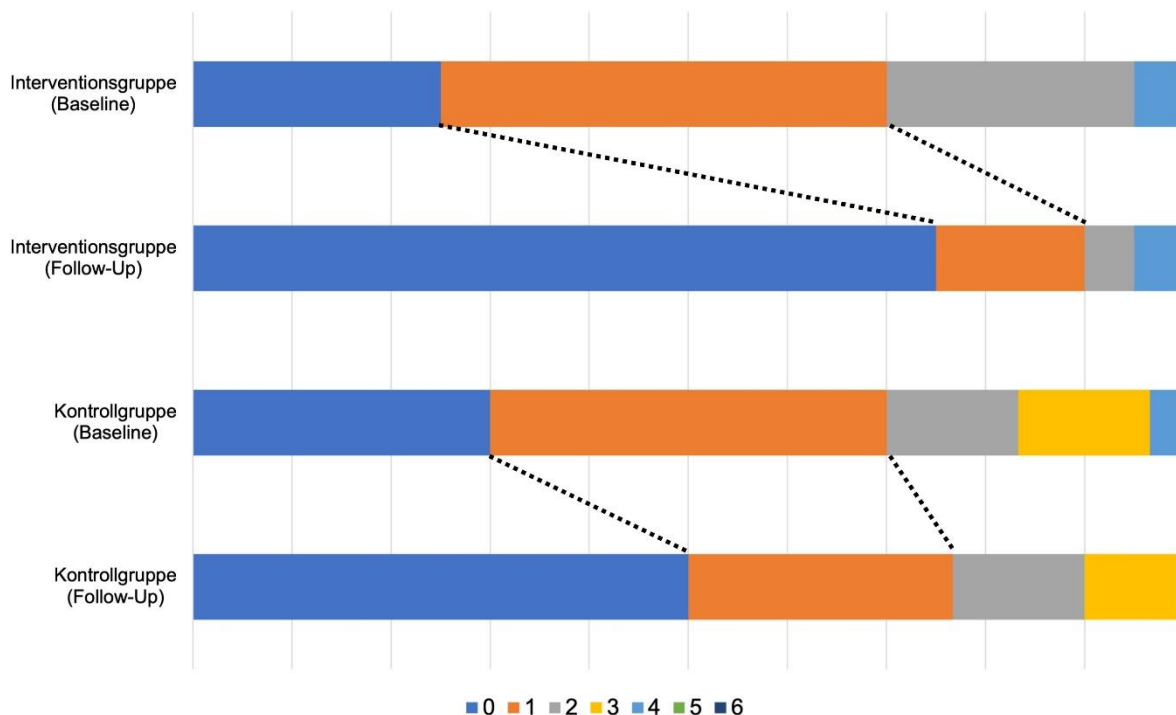


Abbildung 3. Neurologische Symptomatik gemäß modified Rankin Scale

Analyse der tertiären Endpunkte

Lag ein Faktor XIII Mangel, definiert als <70% Faktor XIII Konzentration und/oder <70% Faktor XIII Aktivität, entwickelte sich bei 2 der 4 PatientInnen ein Rezidiv. War kein Faktor XIII Mangel nachweisbar, war dies nur in 12 von 51 PatientInnen der Fall (s. Tabelle 1).

Tabelle 1. Zusammenhang Faktor XIII Mangel und Rezidivrisiko

	Rezidiv	Kein Rezidiv
Faktor XIII Mangel (N=4)	2 (50.0%)	2 (50.0%)
Kein Faktor XIII Mangel (N=51)	12 (23.5%)	39 (76.5%)

N – Stichprobengröße, *Definition Faktor XIII Mangel: <70% Faktor XIII Konzentration und/oder <70% Faktor XIII Aktivität

Der Fisher's exact Test resultiert in einem zweiseitigen p-Wert von 0.266, weshalb keine statistisch signifikante Assoziation zwischen Faktor XIII Mangel und dem Auftreten von Rezidiven angenommen werden kann.

Vorzeitige Beendigung der Studie

Die geringe Risikodifferenz zwischen den beiden Untersuchungsgruppen zum Zeitpunkt der Interimsanalyse führte zu einer vorzeitigen Beendigung der Studie, da die für die finale Fallzahl rekalkulierte erforderliche Probandenzahl von etwa 2800 in einem vertretbaren Zeitrahmen nicht zu erreichen ist.

5. Auflistung der für das Vorhaben relevanten Veröffentlichungen, Schutzrechtsanmeldungen und erteilten Schutzrechte von nicht am Vorhaben beteiligten Forschungsstellen

Im Rahmen der Veröffentlichung der Interimsergebnisse führten wir im Januar 2026 eine systematische Literaturrecherche durch, bei der alle zwischen 2015 und 2025 publizierten, randomisiert-kontrollierten Studien (RCTs) zum Thema MMAE bei cSDH berücksichtigt wurden. Von 204 in EMBASE, Web of Science sowie Pubmed/Medline gefundenen Artikeln verblieben nach Entfernung von Duplikaten (n=81) und laufenden Studien (n=12) 111 Publikationen. Nach Titel- und Abstract-Screening wurden elf Volltexte extrahiert, von denen schließlich 8 RCTs in die systematische Literaturanalyse einbezogen wurden (s. Tabelle A2 und Abbildung A1 im Anhang).

Zwischen 2018 und 2025 wurden insgesamt 1.961 Personen in fünf multizentrischen sowie drei monozentrischen Studien aus 119 Zentren eingeschlossen. Sämtliche Studien wurden zwischen 2020 und 2025 veröffentlicht, zwei Artikel enthielten Daten einer Interimsanalyse, eine weitere Daten einer Pilotstudie. Drei Studien waren industriefinanziert.

Bezogen auf dem Endpunkt „Rezidiv/Rezidiv-Operation“ wurden statistisch signifikant bessere Ergebnisse zu Gunsten der Interventionsgruppe in zwei großen multizentrischen Studien mit Flüssigembolisaten und in zwei kleinen monozentrischen Studien mit Flüssigembolisat und Teilchenembolisation beschrieben. Im Gegensatz dazu konnte die Wirksamkeit der MMAE in vier weiteren mono- und multizentrischen Studien nicht bestätigt werden. Ein signifikant besseres Therapieergebnis in Bezug auf mRS-Werte, Hämatomresolution, das Auftreten schwerer Komplikationen, Krankenhausverweildauer und Menge der notwendigen Bildgebung legt allerdings nahe, dass die Effekte der MMAE über einfache Messwerte wie das Hämatomvolumen hinausgehen und daher Studienansätze mit klinischen Langzeitverläufen Vorteile der MMAE besser beschreiben könnten.

6. Bewertung der Ergebnisse hinsichtlich des Forschungszwecks/-ziels, Schlussfolgerungen

Anhand eines wissenschaftsinitiierten RCTs sollte geprüft werden, ob die Rate behandlungspflichtiger Rezidive operativ therapierter cSDH durch eine zusätzliche endovaskuläre Embolisation der MMA signifikant gesenkt werden kann. Auch wenn der Anteil an Rezidivoperationen (0% vs. 10.5%) sowie an Personen ohne neurologische Symptome (75% vs. 50%) auf einen Vorteil der MMAE hindeuteten, musste die Studie nach der geplanten Interimsanalyse beendet, da aufgrund der rekalkulierten Fallzahl innerhalb eines angemessenen Zeitraums kein signifikanter Unterschied in den beobachteten Rezidivraten (19.2% vs. 23.7%) zu erwarten war. Eine Ursache könnte in den sehr hohen drop-out- und lost-to-follow-up-Raten von 19.1% in der Kontrollgruppe und insbesondere 43.5% in der Interventionsgruppe liegen. Zur Minimierung der drop-out-Rate erscheint für zukünftige Forschungsvorhaben die Durchführung der MMAE präoperativ wie in drei der in der Literaturrecherche inkludierten multizentrischen Studien erfolgsversprechend.

Die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche lassen die Schlussfolgerung zu, dass die MMAE zukünftig eine große Rolle in der Therapie des cSDH spielen und fortan als Therapieoption einen festen Platz in der Behandlung

vieler Betroffener einnehmen wird. Trotz vieler Gemeinsamkeiten der analysierten RCTs reicht die Datenlage derzeit allerdings nicht aus, um genau zu definieren, welche Personengruppe am meisten von der MMAE profitieren wird und im Rahmen der Standardtherapie eine Empfehlung zur MMAE erhalten sollte. Zu diesem Schluss kommen auch aktuelle Metaanalysen, die die MMAE als eine sichere und effektive Methode beschreiben, aber auch zu weiterer Forschung aufrufen, da derzeit die Daten zu funktionellen Ergebnissen, Langzeitverläufen und Auswirkungen auf Lebensqualität und Mortalität generell sowie in Subgruppen nicht ausreichen. In besonderem Maße trifft dies auf Frauen mit cSDH und junge Personen zu, da ihr Anteil innerhalb der publizierten RCTs aufgrund der natürlichen Verteilung in der Bevölkerung besonders niedrig war.

Für zukünftige Erhebungen in Bezug auf therapeutische Effekte in Subpopulationen legen insbesondere die Studienergebnisse von Fiorella et al. und Liu et al. (s. Tabelle A2 im Anhang) nahe, dass ein größerer Effekt bei Personen mit cSDH ohne zwingende Operationsindikation zu erwarten ist. Die strengen Regularien in Deutschland in Bezug auf ethische Grundsätze und die Anwendung ionisierender Strahlung zum Zweck der medizinischen Forschung hatten die Möglichkeit des Einschlusses von Personen mit cSDH unter konservativer Therapie in eine MMAE-Studie bisher unwahrscheinlich gemacht.

Zusammenfassend liefert MEMBRANE unter Berücksichtigung der o.g. Limitationen und vor dem Hintergrund internationaler Studienergebnisse erste Informationen zur Rezidivprophylaxe des cSDH durch die MMAE für den deutschen Versorgungsalltag und bietet damit jetzt und in Zukunft die Möglichkeit für externe Validierung.

7. Aktueller Umsetzungs- und Verwertungsplan

Die Ergebnisse der Untersuchung wurden plangemäß hochrangig wissenschaftlich publiziert (Goelz L, Singheiser S, Hoenning A, Mutze S, Stengel D, Sitz M, Schuss P, Lemcke J. Initial data from the prospectively randomized G-MEMBRANE trial and systematic review on the embolization of the middle meningeal artery in the treatment of chronic subdural hematomas. Sci Rep. 2026 Jun 13;16(1):18350. doi: 10.1038/s41598-026-57303-w. PMID: 42288611; PMCID: PMC13264607.) (Impact Factor 4.9)

Basierend auf dem Nachweis der sicheren Durchführbarkeit unter den alltagspraktischen Bedingungen eines BG-Klinikums und dem zwischenzeitlich durch die internationalen Studienergebnisse gestützten Nachweis der Effektivität des Verfahrens, erfolgt die schrittweise Implementierung der MMA-Embolisation in den Behandlungsabläufen der Studienklinik. Die nächsten Schritte bestehen in der Ausarbeitung einer hausinternen SOP zur Indikationssteuerung des Behandlungsverfahrens.

Die Studie wurde während der Rekrutierungsphase bereits in der AG Neurotrauma vorgestellt. Die Präsentation der Studienergebnisse in der AG Neurotrauma ist geplant. Perspektivisch soll eine standortübergreifende SOP erstellt werden, die als Richtlinie für die Behandlung Versicherter mit chronischem Subduralhämatom im Geltungsbereich der gesetzlichen Unfallversicherung dienen kann.

8. Anhang/Anhänge

Tabelle A1. Baselinecharakteristika			
Variable	Interventionsgruppe (N=26)	Kontrollgruppe (N=38)	Gesamt (N=64)
Geschlecht, n (%)	n=24	n=36	n=60
Weiblich	5 (20.8)	15 (41.7)	20 (33.3)
Männlich	19 (79.2)	21 (58.3)	40 (66.7)
<i>Alter, MW $\pm$ SD [Spannbreite]</i>	73.7 $\pm$ 12.6 [43-89]	75.3 $\pm$ 13.9 [30-94]	74.6 $\pm$ 13.3 [30-94]
Symptome bei Aufnahme	n=20	n=30	n=50
Wortfindungsstörungen	5 (25.0)	8 (26.7)	13 (26.0)
Parese (Grade nach Janda)			
Keine erkennbare Muskelkontraktion (0)	0	1 (3.3)	1 (2.0)
Erkennbare Reaktion, nicht ausreichend für Bewegung (1)	0	0	0
Bewegung in vollem Umfang, keine Arbeit gegen die Schwerkraft (2)	0	1 (3.3)	1 (2.0)
Bewegung in vollem Umfang gegen Schwerkraft, ohne Widerstand (3)	1 (5.0)	4 (13.3)	5 (10.0)
Bewegung in vollem Umfang gegen leichten/mittelgroßen Widerstand (4)	9 (45.0)	13 (43.3)	22 (44.0)
Bewegung in vollem Umfang gegen starken äußeren Widerstand (5)	10 (50.0)	11 (36.7)	21 (42.0)
Wachheit	20 (100)	30 (100)	50 (100)
Anisokorie	0	2 (6.7)	2 (4.0)
Modified Ranking Scale			
0	5 (25.0)	9 (30.0)	14 (28.0)
1	9 (45.0)	12 (40.0)	21 (42.0)
2	5 (25.0)	4 (13.3)	9 (18.0)
3	0	4 (13.3)	4 (8.0)

4	1 (5.0)	1 (3.4)	2 (4.0)
5	0	0	0
6	0	0	0
BMI, n (%)	n=6	n=11	n=17
Untergewicht (<18,5)	0	0	0
Normalgewicht (18.5-24.9)	2 (33.3)	4 (36.4)	6 (35.3)
Präadipositas (25-29.9)	2 (33.3)	3 (27.3)	5 (29.4)
Adipositas (≥30)	2 (33.3)	4 (36.4)	6 (35.3)
Art der Vorerkrankung, n (%)	n=25	n=37	n=62
Alkoholismus	1 (4)	0	1 (2)
Arterieller Hypertonus	17 (68)	26 (70)	43 (69)
Autoimmunerkrankung	0	2 (5)	2 (3)
Diabetes mellitus	10 (40)	9 (24)	19 (31)
Koagulopathie	0	0	0
Lebererkrankung	1 (4)	0	1 (2)
Nierenerkrankung	5 (20)	2 (5)	7 (11)
Tumorerkrankung	0	1 (3)	1 (2)
Einnahme Antikoagulantien/ Thrombozytenfunktionshemmern, n (%)	n=26	n=38	n=64
Ja	10 (38.5)	16 (42.1)	26 (40.6)
ASS (100 mg)	6 (23.1)	9 (23.7)	15 (23.4)
Xarelto (20 mg)	0	1 (2.6)	1 (1.6)
Xarelto (15 mg)	0	1 (2.6)	1 (1.6)
Eliquis (10 mg)	1 (3.8)	1 (2.6)	2 (3.1)
Eliquis (5 mg)	1 (3.8)	1 (2.6)	2 (3.1)
Heparin (40 mg)	1 (3.8)	1 (2.6)	2 (3.1)
Lixiana (600 mg)	1 (3.0)	0	1 (1.6)
Marcumar	0	2 (5.3)	1 (1.6)

Genese des cSDH, n (%)	n=25	n=37	n=62
Akutes SDH in der Vorgeschichte	1 (4)	5 (14)	6 (14)
Kein akutes SDH in der Vorgeschichte	15 (60)	23 (62)	38 (59)
Unklar	9 (36)	9 (24)	18 (17)
Durchführung der Embolisation	n=26		
Vollnarkose, n (%)	26 (100)		
Anzahl der embolisierten Äste, n (%)			
Ein Ast	5 (19.2)		
Zwei Äste	21 (81)		
Hauptstamm embolisiert, n (%)	3 (11.5)		
Embolisationsmaterial, n (%)			
PVA Teilchen	10 (38.5)		
Flüssigembolisat	16 (61.5)		
Orbitale Kollaterale	7 (26.9)		
Sonstige „gefährliche“ Kollaterale	1 (3.8)		

Tabelle A2. Eingeschlossene RCTs der systematischen Literaturrecherche											
Studie	Zeitraum	Land	Probanden- zahl IG/KG	Ein-/Ausschluss - Kriterien	Kontroll- gruppe(n)	MMAE Zeitpunkt	MMAE-Technik	Endpunkte	Ergebnisse	Sponsor	
Ng et al. 2020	04/2018- 10/2018	Frankreich Mono- zentrisch	Initial 21/25	<u>Einschluss:</u> > 18J, OP- pflichtiges cSDH	OP (Bohrloch / Kraniotomie)	Additiv im gleichen Aufenthalt	PVA 150-250 µm (ggf. Coils)	1.cSDH-Resorption innerhalb 90d im CT	Geringeres cSDH-Volumen in der IG (Mittelwertdifferenz 17.5mL, 95% CI 3.87 - 31.16, p=0.015)	keine Fördermittel deklariert	
			Final 19/22	<u>Ausschluss:</u> vorherige cSDH- OP, cSDH-Breite < 10mm oder >50% akut-Komponente, zugrundeliegende Pathologie, < 6 Mo Lebenserwartung				100% in Sedierung	2. Rezidiv (persist. cSDH mit bleibenden oder neuen Symptomen)		Je ein Rezidiv in beiden Gruppen
			Medianes Alter 77 bzw. 75J, 56% ♂	n=1 technisch nicht erfolgreich aufgrund gewundener Gefäße				3. Sicherheit	n=1 Todesfall in der KG durch Pneumonie, keine MMAE- assoziierten Komplikationen		
Davies et al. 2024 – „EMBOLISE“	12/2020- 08/2023	USA Multi- zentrisch in 39 Zentren	Initial 197/203	<u>Einschluss:</u> 18-90J, OP- pflichtiges	OP (Bohrloch / Kraniotomie)	Additiv prä- OP (58%) oder post- OP (42%) binnen 48h nach Randomisier- ung	Open-label Onyx® 79% in Vollnarkose 93.9% technisch erfolgreich n=10 Abbrüche bei Anastomosen n=1 Coiling n=53 (13.2%) lost to follow-up n=1 lehnte MMAE ab	1. Rezidiv oder Progress mit OP-Indikation binnen 90d	Weniger Rezidiv-OPs in der IG n = 8 (4.1%) in IG n = 23 (11.3%) in KG (relatives Risiko 0.36; 95% CI 0.11-0.80, p=0.008 ; NNT 14)	Industriell (Medtronic)	
			Final 167/180	subakutes/ chronisches SDH				2. Verschlechterung mRS binnen 90d	11,9 % neurologische Verschlechterung in der IG, 9.8% in der KG		
			Medianes Alter 73 bzw. 71J 73% ♂	<u>Ausschluss:</u> Lebenserwartung <1J, mRS ≥ 4 vor cSDH, Markwalder Grading Scale ≥ 3				3. Mortalität binnen 90d	n=10 (5.1%) in der IG n=6 (3.0%) in der KG		
			4. SAE binnen 180d	n=4 (2.0%) in der IG nach 30d (n=2 Stroke bei MMAE)							
			5. Rehospitalisation, Veränderung Hämatom- volumen und -breite, Mittellinienverlagerung	ähnlich in beiden Gruppen							
Fiorella et al. 2025 - STEM	11/2020- 05/2023	USA, Frankreich, Schweden Multi- zentrisch in 32 Zentren	Initial 149/161	<u>Einschluss:</u> symptomatisches cSDH >10 mm Breite	OP (Bohrloch/ Portevakuati- on) n=189 oder	Additiv prä- OP oder additiv zur Konservativ- Therapie binnen 24h nach Randomisier- ung	Open-label Squid® 100% in Vollnarkose	1.Rezidiv oder Restbefund >10mm nach 180d; Re-OP oder Rescue-OP innerhalb 180d; behindernder Schlaganfall/Myokardinfar	Weniger primäre Endpunkte in der IG n=19 (16%) in IG, n=47 (36%) in KG (OR 0.36; 95% CI 0.20 to 0.66; p=0.001)	Industriell (BALT)	
			Final 120/129	<u>Ausschluss:</u> mRS >1 vor cSDH, Kraniotomie							
			Medianes Alter 73J								

			70% ♂		Konservativ- Therapie n=121		99% technisch erfolgreich n=1 keine Embolisation durch anatomische Ursache n=1 partielle Embolisation plus Coiling	kt/Tod durch neurologische Ursachen innerhalb 180d	Insb. in der konservativ therapierten Subgruppe Benefit der additiven MMAE (19% in der IG und 56% in der KG) Häufigstes Primärevent Rezidiv- /Rescue-OP, n = 51 (20%)	
								2. einschränkender Schlaganfall oder Tod innerhalb von 30d	Kein Unterschied n=4 (3%) in der IG n=5 (3%) in der KG	
								3. mRS nach 180d	Kein signifikanter Unterschied	
								4. AE/SAE durch MMAE	Keine	
Debs et al. 2024	03/2019- 11/2022	USA Mono- zentrisch	Initial 19/19 Final 17/18 Medianes Alter 66 bzw. 71J 66% ♂	<u>Einschluss:</u> 18-90J, OP-pflichtiges cSDH, mRS < 5 <u>Ausschluss:</u> mRS >4, Kreatinin >1.8, Gerinnungsstörun g, Koagulopathie, Schwangerschaft	OP (Bohrloch oder Mini- Kraniotomie)	Additiv binnen 72h post-OP	Onyx® 100% in Vollnarkose	1. neurologisches Outcome 4-6 Wochen nach Entlassung (oder früher bei Verschlechterung)	Kein Unterschied bei Entlassung, aber bei follow-up Verschlechterung in der KG (33 vs 71%, RR 0.44, p = 0.03 , NNT 2.6).	keine Fördermittel deklariert
								2. medizinische Ressourcennutzung bis zur vollständigen Resolution des cSDH	Mehr Rezidiv-OPs in der KG n=1 (6%) in IG n=7 (39%) in KG (p=0.02, NNT 3) Längerer Krankenhausaufenthalt in der KG (p=0.02) Mehr Bildgebung in der KG (p=0.01) Schnellere Resolution in der IG (ø 39d in der IG bzw 205d in der KG, p=0.02)	

Liu et al. 2024 – „MAGIC-MT“	03/2021-05/2023	China Multi-zentrisch in 31 Zentren	Initial 360/362 Final 346/345 Medianes Alter 69J, 82.5% ♂	<u>Einschluss:</u> > 18J, symptomatisches nicht akutes SDH mit raumforderndem Effekt, mRS < 3 <u>Ausschluss:</u> Kraniotomie, bilaterales SDH mit unklarer Symptomätiologie, Lebenserwartung <1J, mRS > 2 vor Symptombeginn, SDH-Rezidiv	OP (Bohrloch) in 78% oder Konservativ-Therapie in 22%	Additiv prä-OP oder additiv zur Konservativ-Therapie	Open-label Onyx® Lokalanästhesie oder Vollnarkose In 99.6% prä-OP	1.Symptomatisches SDH-Rezidiv (Breite > 10mm) bzw. Progress (Zunahme >3mm ab Baseline/ post-OP) oder Re-OP innerhalb von 90d	Weniger primäre Endpunkte in der IG n=24 (6.7%) in der IG n=36 (9.9%) in der KG (-3.3%; 95% confidence interval, -7.4-0.8%; p= 0.10) Insb. in der konservativ therapierten Subgruppe Benefit der additiven MMAE	partiell industriell (Covidien/ Medtronic)
								2. Spätes Rezidiv nach 1J, erfolgreiche MMAE in DSA, Veränderung Hämatomdicke oder -volumen nach 90d, Veränderung Mittellinie nach 90d, Veränderung mRS zwischen 90d und 1J, Lebensqualität nach 90d und 1J, Krankenhausverweildauer, Re-Hospitalisierungen, Krankenhauskosten, Todesfälle in 1J	Kein Unterschied zwischen den Gruppen	
								3. SAE innerhalb 90d und 1J, Interventionsassoziierte Komplikationen innerhalb 30d	SAE seltener in der IG als in der KG (6.7% vs. 11.6%) Mortalität niedriger in der IG (0.6% vs. 2.2%) Interventionsassoziierte Komplikationen: n=1 Fazialisparese und n=2 KM-Allergie	

Lam et al. 2023	04/2021-09/2022	Australien Multi-zentrisch in 2 Zentren	Initial 17/19 Final 16/16 Medianes Alter 64 bzw. 72J, 75% ♂ in IG, 58% ♂ in KG	<u>Einschluss:</u> > 18J, OP-pflichtiges cSDH > 10mm Breite <u>Ausschluss:</u> zugrundeliegende Ursache (Malformation, Zyste)	OP (Bohrloch/ Kraniotomie)	Additiv post-OP im gleichen Aufenthalt	Qnyx-18 @, Squid-12 @, Phil 25% @, NBCA mit 25% Lipiodol 100% in Vollnarkose	1.OP-pflichtiges Rezidiv (persistierend oder neues cSDH mit bleibenden oder neuen Symptomen)	Kein Rezidiv in der IG bei n=3 (15.8%) Rezidiven in der KG (p=0.234)	Nicht industriell (Life Health Care Group)
								2.Residuelle Hämatombreite nach 6 Wochen oder 3 Mo	Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen	
								3. mRS nach 6 Wochen oder 3 Mo	Signifikant niedriger mRS (0-1) nach 3 Mo in der IG (100% vs. 53%, p=0.018).	
								4. AE/SAE	Keine MMAE-assoziierten Komplikationen	
Shotar et al. 2025 – „EMPROTECT“	07/2021-03/2023	Frankreich Multi-zentrisch in 12 Zentren	Initial 171/171 Final 162/157 Medianes Alter 77J 80% ♂	<u>Einschluss:</u> > 18J mit cSDH-Rezidiv oder hohem Rezidiv-Risiko <u>Ausschluss:</u> mRS>4 vor cSDH, Lebenserwartung < 6 Mo, Nierenversagen, Schwangerschaft, KM-Allergie	OP (Bohrloch)	Additiv post-OP binnen 7d	Embosphere-TAGM 300-500µm n=13 keine Embolisation bei Anastomosen n=4 frustrane Katheterisierung bei schwerem Zugang n=2 keine Embolisation bei schwerer Atheromatose n=5 lehnte MMAE ab	1.cSDH-Rezidiv nach 6 Mo (>10mm Breite, >5mm Mittellinien-verlagerung oder Symptome, Re-OP, Re-Hospitalisierung)	Weniger cSDH-Rezidive in IG n=24 (14.8%) in der IG n=33 (21%) in der KG (OR 0.64, 95% CI 0.36-1.14, p=0.13)	keine Fördermittel deklariert
								2. Rezidiv-OP-Rate nach 6 Mo, mRS≥4 nach 1 und 6 Mo, Mortalität nach 1 und 6 Mo	Weniger Rezidiv-OPs in der IG n=7 (4.3%) in der IG n=13 (8.3%) in der KG (p=0.14) Keine signifikanten Unterschiede in mRS oder Mortalität	
								3. AE/SAE durch MMAE	n=1 (0.6%) MCA-Verschluss während MMAE n=2 (1.2%) transiente Hemiparese bzw. Aphasie n=1 (0.6%) Kopfschmerzen	

Manzato et al. 2025	08/2021-08/2024	Brasilien Mono-zentrisch	Initial 33/43 Final 27/38 Medianes Alter 73 bzw. 74J 84% ♂ in IG 75% ♂ in KG	<u>Einschluss:</u> >18J, OP-pflichtiges cSDH, <u>Ausschluss:</u> akutes SDH (>50% frische Anteile), vorherige Intervention wegen cSDH, zugrundeliegende Erkrankung	OP (Bohrloch)	Additiv post-OP binnen 7d	NBCA mit 14% Lipiodol 100% Vollnarkose n=1 technisch nicht möglich	1.Rezidivrate innerhalb 90d (Zunahme cSDH mit Symptomen und OP-Pflichtigkeit)	Weniger Rezidive in der IG n=1 (4.2%) in der IG n=4 (12.5%) in der KG (p=0.379)	keine Fördermittel deklariert
								2. 90d Mortalität	Niedrigere Mortalität in der IG n=2 (6.1%) in der IG n=5 (11.6%) in der KG (p=0.434)	
								3. AE/SAE, Hospitalisationsdauer	Häufigere Komplikationen während Hospitalisation in KG (p=0.060). n=1 SAE durch MMAE (Pseudoaneurysma der AFC) Ähnliche Hospitalisationsdauer in der IG und KG.	

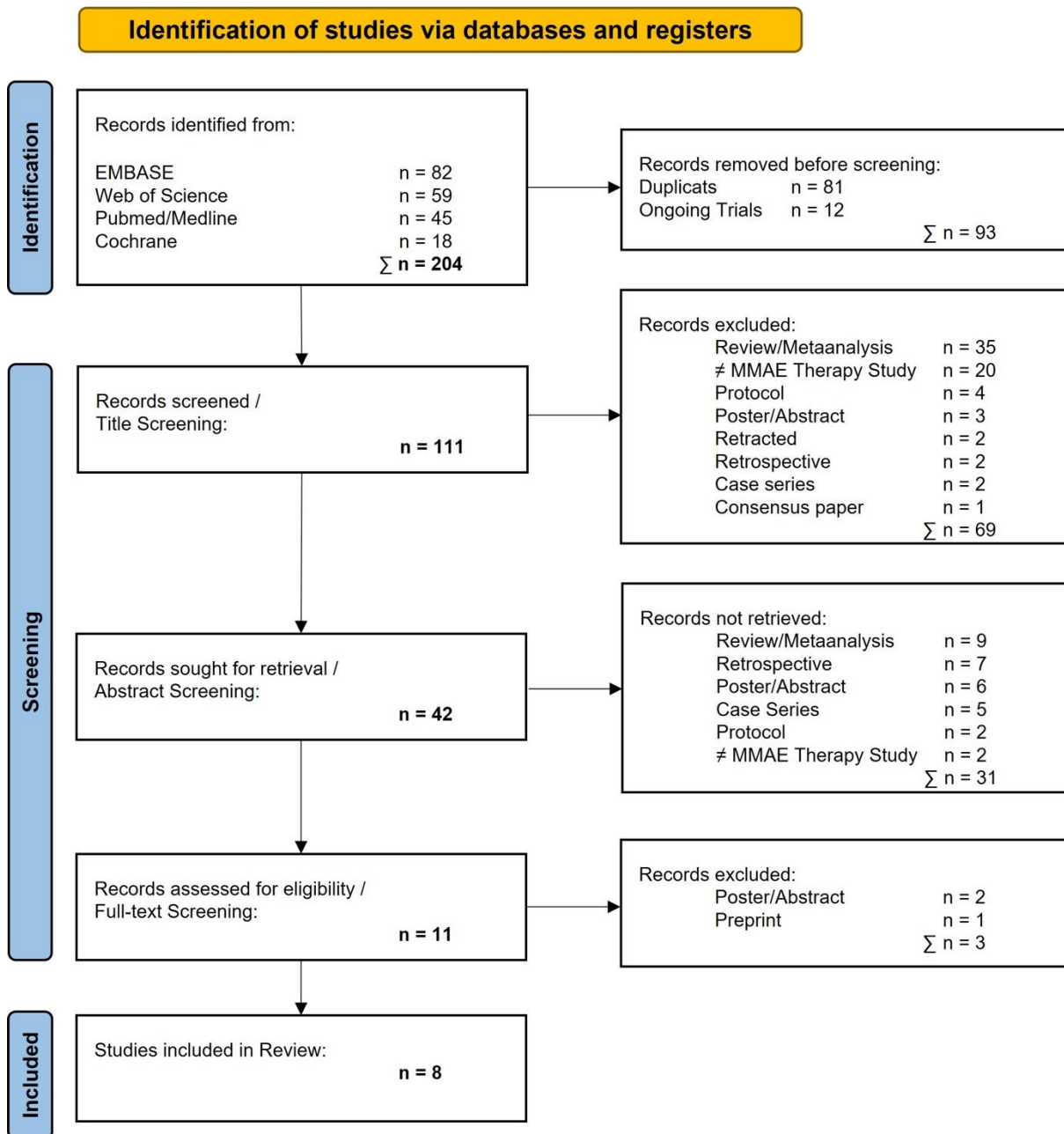


Abbildung A1. PRISMA Flow Chart 2020 adaptiert aus Page et al., 2021.