

Studiendesign

In die Studie wurden Patienten mit akutem ischämischen Insult eingeschlossen, bei denen der Symptombeginn weniger als 48 Stunden zurücklag. Die Patienten erhielten entweder Nadroparin 3 800 I. E. 2-mal am Tag s. c. (Fraxiparin®) oder 160 mg Acetylsalicylsäure einmal täglich. Die Behandlungen erstreckten sich über zehn Tage. Anschließend erhielten alle Patienten über sechs Monate Acetylsalicylsäure.

Ein weiteres Einschlusskriterium war der Nachweis hämodynamisch relevanter Stenosen (>50%) oder Verschlüsse mit Doppler-/Duplexsonographie oder MR-Angiographie. Der primäre Endpunkt war Überleben mit einem Barthel-Index von mindestens 85 nach sechs Monaten. Der Barthel-Index misst die Funktionsfähigkeit von Patienten im Alltag auf einer Skala von 0 bis 100 (0 = Tod, 100 = normale Funktion).

Ergebnis

603 Patienten wurden rekrutiert, von denen etwa die Hälfte extrakranielle Gefäßveränderungen und die andere Hälfte intrakranielle Gefäßveränderungen hatten. Der Anteil der Patienten, der den primären Endpunkt nach sechs Monaten erreichte, betrug 73% mit nie-

dermolekularem Heparin und 69% mit Acetylsalicylsäure. Dies entspricht einer absoluten Risikoreduktion von 4%, die statistisch nicht signifikant war (95%-Konfidenzintervall 5–13).

In den sekundären Auswertungen ergab sich lediglich für die modifizierte Rankin-Skala (=Beurteilung der Behinderung), geteilt bei 0 bis 1 (0=keine Symptome; 1=ohne signifikante Behinderung), eine signifikante Überlegenheit des niedermolekularen Heparins gegenüber Acetylsalicylsäure.

Für alle anderen sekundären Endpunkte ergaben sich keine Unterschiede. Dies betrifft auch die Häufigkeit eines Progressive Stroke (d. h. eines frühen Hirninfarkts, der sich innerhalb der ersten 72 Stunden verschlechtert), erneuter ischämischer Insulte und der Sterblichkeit. Insgesamt kam es nur zu zwei symptomatischen zerebralen Blutungen in der Acetylsalicylsäure-Gruppe und einer in der Gruppe mit Nadroparin.

Kommentar

Mit dieser großen Studie, die mit chinesischen Patienten durchgeführt wurde, wird nun wohl letztendlich der Beweis geführt, dass die gerinnungshemmende Wirkung von niedermolekularem Heparin nicht

besser ist als die bei Gabe von Acetylsalicylsäure. Dies gilt, wie hier belegt, auch für Patienten mit intra- und extrakraniellen Stenosen der hirnversorgenden Arterien. Wie in einer chinesischen Population zu erwarten, hat diese Patientengruppe einen höheren Anteil an intrakraniellen Stenosen als Europäer oder Amerikaner. Die Studie war zu klein, um signifikante Unterschiede bei tiefen Beinvenenthrombosen oder zerebralen Blutungskomplikationen aufzuzeigen. Für die klinische Praxis bedeutet dies aber, dass nach wie vor niedermolekulare Heparine nur in Dosierungen gegeben werden, in denen sie tiefe Beinvenenthrombosen verhindern. Ansonsten bleibt die Standardtherapie nach ischämischen Insult die Gabe von Acetylsalicylsäure.

Quelle

Wong KS, et al. for the FISS-tris study Investigators. Low-molecular-weight heparin compared with aspirin for the treatment of acute ischaemic stroke in Asian patients with large artery occlusive disease: a randomised study. *Lancet Neurol* 2007;6:407–13.

Prof. Dr. Hans Christoph Diener,
Essen

Schlaganfall**„Neuroprotektivum“ NXY-059 in der Klinik ohne Erfolg**

Das Antioxidans NXY-059 hatte in präklinischen Versuchen viel versprechende zerebroprotektive Wirkungen gezeigt und schien einer ersten klinischen Studie zufolge das Potenzial zu haben, die Folgen eines Schlaganfalls zu lindern. In einer größeren Folgestudie zeigte NXY-059 nun keinerlei Wirkung auf den Behinderungsgrad oder den neurologischen Status nach einem Schlaganfall.

Für die Akuttherapie nach einem Schlaganfall steht die Fibrinolyse mit Alteplase (Actilyse®) zur Verfügung, die allerdings innerhalb von 3 Stunden nach dem Ereignis eingeleitet werden muss, um eine Wirkung auf die Infarktgröße und die neurologischen und funktionellen Folgen des Schlaganfalls zu ermöglichen. Nach wie vor wird nach Wirkstoffen

gesucht, die über andere Angriffspunkte die Schädigung des Hirngewebes infolge der Perfusionsstörung verhindern oder verringern können.

Ein Ergebnis der präklinischen Forschung war der Radikalfänger NXY-059 (Cerovive), der in Tiermodellen zur fokalen zerebralen Ischämie die funktionelle Erholung verbesserte und

die Größe des Hirninfarkts verringerte. NXY-059 wurde in der Folge in einem klinischen Studienprogramm mit dem Akronym SAINT (Stroke – acute ischemic NXY treatment) untersucht.

In der SAINT-I-Studie, einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie mit 1 722 Patienten, verringerte die Behandlung mit NXY-059, beginnend innerhalb von 6 Stunden nach einem akuten ischämischen Schlaganfall, signifikant ($p=0,038$) den nach 90 Tagen ermittelten *Behinderungsgrad* gemäß modifizierter Rankin-Skala (s. Psychopharmakotherapie 2006;13:261–2). Der zweite wichtige Endpunkt, die *Besserung des neurologischen Status* gemäß National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), wurde allerdings durch das Verum nicht beeinflusst.

Als Konsequenz aus den Ergebnissen der SAINT-I-Studie wurde die Patientenzahl in der bereits laufenden SAINT-II-Studie von zunächst geplanten 1 700 auf 3 200 erhöht. Letztlich wurden 3 306 Patienten aufgenommen, in die Wirksamkeitsanalyse gingen die Daten von 3 195 Patienten ein. Auch in dieser Studie erhielten die Patienten innerhalb von 6 Stunden nach einem Schlaganfall NXY-059 (n=1 588) oder Placebo (n=1 607) als 72-stündige Infusion.

Primärer Endpunkt war wiederum der Behinderungsgrad nach 90 Tagen, gemessen mit der modifizierten Rankin-Skala. Es zeigten sich keinerlei Unterschiede in der Verteilung der Scores

Tab. 1. Ergebnisse gemäß modifizierter Rankin-Skala nach 90 Tagen (Anteil Patienten [%]) [Shuaib et al.]

Score	NXY-059	Placebo
0	9,8	10,3
1	17,6	18,4
2	14,0	14,7
3	14,7	15,0
4	17,8	17,4
5 oder Tod	26,1	24,2

zwischen Placebo- und Verum-Gruppe (Tab. 1). Auch bei den sekundären Parametern NIHSS-Score (neurologisches Defizit) und Barthel-Index (Alltagsaktivitäten) war kein Behandlungseffekt er-

kennbar. Das Ergebnis war unabhängig davon, ob die Patienten auch mit Alteplase behandelt wurden (etwa 44 % in jeder Gruppe), außerdem unabhängig vom Behandlungsbeginn mit NXY-059 (\leq /> 4 h nach dem Ereignis) und vom initialen Schweregrad (NIHSS-Score 6–9 bis \geq 20). Nebenwirkungen waren, außer Hyperkaliämie (12,1 vs. 9,2 %), mit Verum und Placebo gleich häufig. **Fazit:** NXY-059 ist bei Schlaganfallpatienten zwar sicher, aber unwirksam.

Quelle

Shuaib A, et al., for the SAINT II Trial Investigators. NXY-059 for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2007;357:562–71.

ho

Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)

Individuelle Therapie mit Methylphenidat-Retardpräparaten

Die verfügbaren Methylphenidat-(MPH-)Retardpräparate unterscheiden sich im Tagesprofil ihrer Wirkung. Das ermöglicht eine individualisierte Präparateauswahl, wie Dr. Klaus Skrodzki, Forchheim, im Rahmen eines Satellitensymposiums der UCB Pharma erläuterte.

Methylphenidat (MPH) wird bei Kindern mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) mittlerweile seit mehr als 50 Jahren eingesetzt. Neben MPH-IR (Immediate Release) sind in Deutschland mittlerweile vier langwirksame Methylphenidat-Präparate (MPH-ER, Extended Release) und Atomoxetin zur Behandlung von ADHS zugelassen. Das Methylphenidat-Präparat kann in Abhängigkeit vom jeweiligen pharmakokinetischen Profil individuell für jedes Kind ausgewählt werden. Im Vordergrund steht dabei die Frage, welche Probleme das Kind im Tagesverlauf hat. In einem gemeinsamen Gespräch mit den Eltern sollte geklärt werden, zu welchen Tageszeiten und bei welchen Problemen das Kind medikamentöse Unterstützung benötigt. Während bei dem einen Kind die ADHS-Symptome bereits am frühen Morgen Probleme bereiten, dominieren bei anderen die Schwierigkeiten in der Schule. Bei manchen Kindern sind die Symptome noch bis in den Abend stark ausgeprägt. Vor Beginn der medikamen-

tösen Therapie sollten Zielgrößen definiert und dann in regelmäßigen Abständen mit den Eltern besprochen werden, ob beziehungsweise was sich in welchem Maß verändert hat.

Die einzelnen Präparate unterscheiden sich durch ihren Anteil an sofort und verzögert freigesetztem Methylphenidat. Während Medikinet® retard und Ritalin LA® (seit Ende August zugelassen) schnell und verzögert freigesetztes Methylphenidat im Verhältnis 50 : 50 enthalten, beträgt die Relation von MPH-IR zu MPH-ER bei Equasym® retard 30 : 70 und bei Concerta® 22 : 78. Je höher der Anteil an MPH-IR, desto stärker die Wirkung am Vormittag. Je höher dagegen der Anteil an MPH-ER, desto länger hält die Wirkung an.

Da die Wirkungsstärke und -dauer von Equasym® retard und Ritalin LA® unabhängig von einer Mahlzeit sind, eignen sich diese Präparate auch für Kinder, die möglicherweise nicht jeden Tag regelmäßig und ausreichend frühstücken. Bei Medikinet® retard ist dagegen aufgrund der spezifischen Galenik nur dann eine

ausreichend lange Wirkungsdauer gewährleistet, wenn die Einnahme durch eine Mahlzeit begleitet wird. Concerta®, das 22 % MPH-IR enthält, hat nach Erfahrung von Skrodzki am Morgen eine vergleichsweise geringe Wirkstärke. Bei ausgeprägteren ADHS-Symptomen am Vormittag kann deshalb eine begleitende Gabe von MPH-IR erforderlich sein. Ein weiterer Unterschied liegt darin, dass die Concerta®-Kapseln im Unterschied zu Equasym® retard und Ritalin LA® nicht zu öffnen sind und der Inhalt der Kapseln nicht gesondert eingenommen werden kann. Bei Kindern, die keine Kapseln schlucken wollen oder können, kann dies Probleme bereiten. Unterschiedlich ist auch die Verträglichkeit im Tagesverlauf. Bei sehr langer Wirkungsdauer ist das Risiko von Appetitmangel am Abend und Schlafstörungen höher als bei MPH-Präparaten mit einer kürzeren Wirkungsdauer. Atomoxetin ist laut Skrodzki bei Kindern mit ADHS und komorbider Angst- oder Ticstörung ein Mittel der ersten Wahl.

Quelle

Dr. Klaus Skrodzki, Forchheim, Satellitensymposium „ADHS – Herausforderungen für die Praxis“, veranstaltet von UCB Pharma im Rahmen der 103. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, Nürnberg, 15. September 2007.

Ulla Satzger,
Ostfildern