

Schlaganfall

Aggressive Therapie der Hyperglykämie beim akuten Schlaganfall nicht wirksam

Eine 24-stündige Infusion mit Insulin, Glucose und Kalium bei Patienten mit Hyperglykämien nach Schlaganfall reduziert zwar Glucosespiegel und Blutdruck, führt aber nicht zu einer signifikanten Reduktion der Sterblichkeit und des Behinderungsgrads.

Eine der wesentlichen Kenngrößen, die auf Stroke-Units überwacht werden, ist der Glucosespiegel. Grund dafür sind epidemiologische und Fall-Kontroll-Studien, die zeigen, dass sowohl erhöhte Glucosewerte zum Zeitpunkt des Schlaganfalls als auch in den ersten Tagen nach dem Schlaganfall die Prognose eines Schlaganfalls ebenso verschlechtern wie ein manifester Diabetes mellitus. Es lag daher nahe, eine randomisierte Studie durchzuführen, in der eine aggressive Senkung der Blutglucose Spiegel bei Schlaganfall-Patienten verglichen wird mit einer Kontrollgruppe, die keine blutzuckersenkende Behandlung erhält.

Studiendesign

Die Studie begann in Großbritannien im Jahr 1998 und wurde 2005 abgebrochen. Eingeschlossen wurden Patienten innerhalb von 24 Stunden nach einem Schlaganfall mit initialem Blutglucose Spiegel zwischen 6,0 und 17,0 mmol/l (100–300 mg/dl). Die Patienten erhielten über 24 Stunden entweder eine Infusion mit Insulin, Glucose und Kalium oder physiologische Kochsalzlösung. In der aktiven Behandlungsgruppe sollten Glucosewerte zwischen 4 und 7 mmol/l (72–126 mg/dl) erreicht werden. Der primäre Endpunkt war Tod nach 90 Tagen und der sekundäre Endpunkt Tod und die Verhinderung schwerer Behinderung, definiert auf der modifizierten Rankin-Skala mit Werten zwischen 4 und 6, nach 90 Tagen.

Ergebnis

Die Studie wurde wegen langsamer Rekrutierung beendet, nachdem 933 Patienten eingeschlossen waren. Die statistische Powerkalkulation hatte zuvor ergeben, dass 2355 Patienten not-

wendig wären, um einen signifikanten Unterschied zu zeigen. In der aktiven Behandlungsgruppe wurden signifikant niedrigere Blutglucosespiegel erreicht, als in der Gruppe, die physiologische Kochsalzlösung erhielt. Für den primären Endpunkt ergaben sich keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Die Zahl der Todesfälle betrug in der aktiven Behandlungsgruppe 139, dies entspricht 30%, und in der Kontrollgruppe 128, dies entspricht 27,3%. Auch für den sekundären Endpunkt und für den Barthel-Index ergaben sich nach 90 Tagen keine signifikanten Unterschiede.

Kommentar

Diese Studie aus England, die über einen Zeitraum von acht Jahren durchgeführt wurde, hat auf den ersten Blick ein frustrierendes Ergeb-

nis. Glaubt man den Ergebnissen dieser Studie, hätte es keinen Sinn, erhöhte Blutglucosespiegel beim akuten Schlaganfall aggressiv zu senken. Es muss hier kritisch angemerkt werden, dass eine Patientenzahl von 933 Patienten nicht ausreichend ist, um die hier gestellte Frage mit einer ausreichenden statistischen Power zu beantworten. Darüber hinaus ist eine aggressive Glucosesenkung in den ersten 24 Stunden mit Sicherheit nicht ausreichend, um Langzeiteffekte zu erzielen. Daher sollte sich im Moment auch an den Empfehlungen in den Therapieleitlinien zur Behandlung des akuten Schlaganfalls nichts ändern, und erhöhte Glucosewerte sollten *weiterhin gesenkt* werden. Es wäre allerdings schön, wenn es noch einmal gelingen würde, eine größere Studie mit längerer Behandlungsdauer zu organisieren.

Quelle

Gray CS, et al. for the GIST Trialists Collaboration. Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK). *Lancet Neurology* 2007;6:397–406.

*Prof. Dr. Hans Christoph Diener,
Essen*

Schlaganfall bei Patienten mit Makroangiopathie

Niedermolekulares Heparin versus Aspirin

Eine Behandlung von Patienten mit Makroangiopathie und ischämischem Insult mit niedermolekularem Heparin war der Gabe von Acetylsalicylsäure nicht überlegen, so das Ergebnis einer randomisierten Studie aus China.

Es gibt viele Therapiestudien zum Einsatz von Heparin, niedermolekularem Heparin oder Heparinoiden zur Behandlung des akuten Schlaganfalls. Mit einer Ausnahme waren alle diese Studien negativ und konnten nicht belegen, dass diese Substanzen die Prognose eines Schlaganfalls verbessern. Dies liegt daran, dass Antikoagulanzen zwar die Häufigkeit von ischämischen Reinsulten in den ersten 7 bis 14 Tagen reduzieren, dieser Effekt aber durch

eine erhöhte Rate zerebraler Blutungen wieder aufgehoben wird. Ein typischer Kritikpunkt an älteren Studien ist die Tatsache, dass hier Patienten mit unterschiedlichen Ätiologien eingeschlossen wurden. Rein theoretisch wäre ein Nutzen von Antikoagulanzen bei Patienten mit Mikroangiopathie und lakunären Infarkten auch nicht zu erwarten. Die chinesischen Autoren haben daher eine Studie bei Patienten mit Makroangiopathie durchgeführt.

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.