

Ischämischer Schlaganfall



## Bessere Prognose durch ischämische Konditionierung?

Prof. Dr. med. Hans-Christian Diener, Essen  
Mit einem Kommentar des Autors

**Bei Erwachsenen mit akutem, mittelschwerem ischämischem Schlaganfall erhöhte die Behandlung mit ischämischer Konditionierung im Vergleich zur üblichen Behandlung signifikant die Wahrscheinlichkeit eines guten funktionellen Outcomes nach 90 Tagen. Diese Ergebnisse müssen jedoch in einer weiteren Studie repliziert werden, bevor auf die Wirksamkeit dieser Intervention geschlossen werden kann.**

Die ischämische Präkonditionierung wurde erstmals am Herzen entdeckt und untersucht. Dabei zeigte sich, dass kurze repetitive Phasen einer Ischämie bei einem nachfolgenden Myokardinfarkt die Infarktgröße reduzieren. Die molekularen Mechanismen, die dieser ischämischen Präkonditionierung zugrunde liegen, sind aber bisher nicht geklärt. Präklinische und kleine klinische Studien deuten auf eine neuroprotektive Wirkung der Remote-Ischämie-Konditionierung (RIC) im Gehirn hin. Diese erfolgt durch wiederholte Okklusions-/Freigabezyklen bilateral an den

Arterien der Arme durch Blutdruckmanschetten. Ziel der RICAMIS(Remote ischemic conditioning for acute moderate ischemic stroke)-Studie war es, die Wirksamkeit der RIC bei akutem, mittelschwerem ischämischem Schlaganfall zu untersuchen.

### Studiendesign

Diese multizentrische, offene, randomisierte klinische Studie wurde von Dezember 2018 bis Januar 2021 in 55 Krankenhäusern in China durchgeführt (Tab. 1). Die RIC-Behandlung wurde innerhalb von 48 Stunden nach Auftreten

der Schlaganfallsymptome eingeleitet. Zehn bis 14 Tage lang wurden zweimal täglich mithilfe eines pneumatischen Blutdruckmessgeräts je fünf Zyklen der ischämischen Konditionierung durchgeführt, indem an beiden Oberarmen durch Aufblasen der Manschette ein Druck von 200 mm Hg angelegt und für fünf Minuten aufrechterhalten wurde, gefolgt von fünf Minuten Pause nach Ablassen des Drucks. Die RIC-Behandlung erfolgte ergänzend zu einer leitlinienbasierten Therapie; die Kontrollgruppe erhielt allein eine leitlinienbasierte Behandlung.

### Ergebnisse

Für die vollständige Auswertung standen Daten von 1776 Patienten zur Verfügung. Sie waren im Mittel 65 Jahre alt und 65 % waren Männer. Der NIHSS-Score lag im Median bei 7. Die häufigsten Begleiterkrankungen waren Hypertonie, Diabetes mellitus und ein vorausgegangener Schlaganfall. Ein ausgezeichnetes funktionelles Ergebnis nach 90 Tagen erreichten 582 (67,4 %) Patienten in der RIC-Gruppe und 566 (62,0 %) in der Kontrollgruppe. Die Risikodifferenz betrug 5,4 Prozentpunkte (95%-Konfidenzintervall [KI] 1,09,9; Odds-Ratio 1,27 [95%-KI 1,051,54]; p=0,02). Für die meisten sekundären Endpunkte zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Unerwünschte Ereignisse wurden bei 6,8 % (59/863) der Patienten in der RIC-Gruppe und bei 5,6 % (51/913) in der Kontrollgruppe. RIC-bedingte Nebenwirkungen wie Rötung oder Schwellung an den Armen traten lediglich bei sechs Patienten auf. Es gab keine Klagen über Schmerzen in den Armen; die Studienautoren führen dies u. a. darauf zurück, dass die Patienten vorab informiert worden waren, dass die Prozedur unangenehm sein kann, aber ungefährlich ist.

### Kommentar

Wenn die Ergebnisse dieser chinesischen Studie repliziert werden könnten, wäre die Methode der ischämischen Kondi-

Tab. 1. Studiendesign der RICAMIS-Studie [Chen et al.]

Erkrankung	Akuter ischämischer Schlaganfall
Studienziel	Wirksamkeit einer ischämischen Konditionierung
Studientyp	Interventionsstudie mit aktiver Kontrolle,
Studiendesign	Multizentrisch, randomisiert, offen, verblindete Evaluation der Endpunkte
Eingeschlossene Patienten	1895 Patienten mit akutem, mittelschwerem ischämischem Schlaganfall (NIHSS-Score 6–16)
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ischämische Konditionierung für 10–14 Tage, beginnend spätestens 48 h nach Beginn der Schlaganfallsymptome, zusätzlich zur leitlinienbasierten Schlaganfalltherapie (n = 922)</li> <li>■ Leitlinienbasierte Schlaganfalltherapie (n = 971)</li> </ul>
Primärer Endpunkt	Ausgezeichnetes funktionelles Ergebnis nach 90 Tagen, definiert als ein modifizierter Rankin-Score (mRS) von 0 bis 1
Sekundäre Endpunkte	u. a. günstiges funktionelles Ergebnis nach 90 Tagen (mRS 0–2), Veränderung des NIHSS-Scores an Tag 12, Schlaganfall oder andere vaskuläre Ereignisse bis Tag 90
Sponsor	General Hospital of Shenyang Military Region
Studienregisternummer	NCT 03740971 (ClinicalTrials.gov)

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale

tionierung ein wichtiger Fortschritt in der Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls. Das Konzept wurde bereits umfangreich in der Kardiologie untersucht und wird beispielsweise vor großen Herzoperationen klinisch umgesetzt. Der größte Vorteil dieser Methode ist, dass sie fast nebenwirkungsfrei ist.

Etwas problematisch bei der vorliegenden Studie ist allerdings, dass bei einer großen Patientenzahl ein signifikanter Nutzen nur für den primären Endpunkt, aber nicht für die meisten sekundären Endpunkte beobachtet werden konnte. Daher müssen die Ergebnisse in einer zweiten Studie bestätigt werden.

**Quelle**

Chen H-S, et al. Effect of remote ischemic conditioning vs usual care on neurologic function in patients with acute moderate ischemic stroke: The RICAMIS randomized clinical trial. JAMA 2022;328:627–36.

**Depressive Episode**

**GEMINI: Kurzzeitstudie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Dextromethorphan-Bupropion**

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk, Stuttgart

**In der randomisierten, doppelblinden GEMINI-Studie zeigt eine Fixkombination von Dextromethorphan und Bupropion im Vergleich mit Placebo während der sechswöchigen Studiendauer eine deutliche Besserung depressiver Symptome und eine höhere Remissionsrate.**

**D**extromethorphan wirkt als nicht-kompetitiver Antagonist an N-Methyl-D-aspartat-(NMDA-)Rezeptoren und als Agonist an Sigma-1-Rezeptoren. Die Substanz wird niedrig dosiert als Antitussivum eingesetzt. Aufgrund des NMDA-Antagonismus erscheint aber auch eine Wirkung bei Depressionen möglich. Zur klinischen Prüfung bei dieser Indikation wurde eine Fixkombination von Dextromethorphan mit Bupropion entwickelt (AXS-05). Bupropion

dient hier als CYP2D6-Inhibitor zur Verlängerung der Dextromethorphan-Wirkung (siehe Kasten) und ist niedriger dosiert als bei seiner Verwendung als Antidepressivum.

In einer randomisierten, doppelblinden Phase-II-Studie mit 80 Patienten besserte die zweimal tägliche Einnahme von 45 mg Dextromethorphan und 105 mg Bupropion die Depressionssymptome signifikant besser als 105 mg Bupropion zweimal täglich [3]. Die Kombination

wurde jetzt in einer randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie im Vergleich mit Placebo untersucht.

**Studiendesign**

Die GEMINI(Glutamatergic and monoaminergic modulation in depression)-Studie wurde von Juni bis Dezember 2019 an 40 US-amerikanischen Zentren durchgeführt. An der Studie nahmen 327 Patienten teil, die seit mindestens vier Wochen an einer depressiven Episode litten und einen MADRS(Montgomery-Åsberg depression rating scale)-Score von mindestens 25 aufwiesen. Sechs Wochen lang nahmen sie die orale Studienmedikation aus 45 mg Dextromethorphan und 105 mg Bupropion (n = 163) oder Placebo (n = 164), an den Tagen 1 bis 3 einmal täglich, danach zweimal täglich. Studienvisiten erfolgten eine, zwei, drei, vier und sechs Wochen nach der Eingangsvisite sowie eine Woche nach der letzten Einnahme. Primärer Endpunkt war die Veränderung des MADRS-Scores vom Ausgangswert bis Woche 6. Zu den sekundären Endpunkten gehörten die MADRS-Veränderungen zu anderen Zeitpunkten, der Anteil von Patienten mit klinischem Ansprechen (≥ 50 % Abnahme des MADRS-Scores) oder Remission (MADRS-Score ≤ 10), der klinische Gesamteindruck hinsichtlich Verbesserung (CGI-I) und Schwere (CGI-S) der Erkrankung sowie einige von Patienten vorgenommene Bewertungen. Um den Einfluss von Mehrfachtests auszugleichen, wurden einige sekundäre Endpunkte in hierarchischer Reihenfolge statistisch ausgewertet, d. h., nur bei einem statistisch signifikanten Ergebnis wurde die Auswertung fort-

**Dextromethorphan und CYP2D6-Inhibitor**

Die Demethylierung via Cytochrom P450-2D6 (CYP2D6) ist ein wesentlicher Schritt bei der Verstoffwechslung von Dextromethorphan. Eine genetisch oder pharmakologisch bedingte CYP2D6-Hemmung bewirkt deshalb eine Verlängerung der Halbwertszeit und damit der Wirkdauer.

Im Jahr 2013 erhielt eine Fixkombination von Dextromethorphan mit dem CYP2D6-Inhibitor Chinidin (Nuedexta) die europäische Zulassung zur Behandlung von Symptomen des Pseudobulbärraffekts. Grundlage waren Studien bei Patienten mit amyotropher Lateralsklerose oder multipler Sklerose. Im Februar 2016 wurde die Zulassung zurückgezogen, weil der Zulassungsinhaber dies aus kommerziellen Gründen beantragt hatte. Das Präparat war zu keiner Zeit vermarktet worden [1]. In den USA ist die Kombination aus 20 mg Dextromethorphanhydrobromid und 10 mg Chinidinsulfat zugelassen [2].