Der lange Weg zu einer wirksamen Behandlung der akuten zerebralen Ischämie

Rüdiger von Kummer

Eingegangen: 9. März 2015 / Angenommen: 17. März 2015 / Online publiziert: 5. Mai 2015
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

The long road to an effective treatment of acute cerebral ischemia

Vielfältige Ursachen – v. a. pathologische Veränderungen der Blutgerinnung, des Herzens und der Arterienwand – können einen Teilausfall der zerebralen Durchblutung bewirken und damit eine neuronale Dysfunktion mit einem Syndrom, das seit etwa 2500 Jahren „Schlaganfall“ genannt wird. Da ein Schlaganfall durchaus andere Ursachen haben kann, wie z. B. eine zerebrale Blutung, ist das weitere Festhalten an antiker Begrifflichkeit wenig sinnvoll und eine Hürde auf dem Weg zu einer Therapie, die sich an der individuellen Pathophysiologie orientiert. Dieser Weg soll hier für die letzten 60 Jahre nachgezeichnet werden, um aus typischen Fehlern zu lernen.

Im Jahr 1955 initiierten Dyken u. White [1] die erste randomisierte und kontrollierte Behandlungsstudie beim „Schlaganfall“, nachdem ein Bericht über positive Effekte von Kortison bei 27 von 35 behandelten Patienten erschienen war. Die Studie musste wegen erhöhter Letalität in der Kortisongruppe abgebrochen werden. In den 1970er und 1980er Jahren galt v. a. in Europa die Blutverdünnung in Fortsetzung der mittelalterlichen Aderlassmethode als die Therapie der Wahl beim „Schlaganfall“. Dahinter stand die Überlegung, dass eine Senkung der Blutviskosität die Gehirndurchblutung steigern könnte. Eine erst 1987 publizierte skandinavische Studie ergab dann jedoch eine

erschreckend gesteigerte Letalität durch Hämodilution [2]. Experimentelle Studien wiesen nach, dass die Steigerung der Durchblutung durch Hämodilution – und damit Reduktion der Sauerstoffkapazität – eine intakte Perfusionsreserve voraussetzt [3]. Patienten erleiden also durch Hämodilution eine verminderte Sauerstoffzufuhr des Gewebes; hier kann die Perfusionsreserve unter ischämischen Bedingungen nicht einspringen.

Lektion 1 *Behandlungsversuche eines Syndroms ohne Kenntnis der Pathophysiologie erfordern den randomisierten und kontrollierten Vergleich, scheitern jedoch oft.*

Die Einführung der Computertomographie (CT) nach 1972 und wenig später der Magnetresonanztomographie (MRT) revolutionierte die neuroradiologische Diagnostik und ermöglichte eine am pathologischen Befund orientierte Behandlung der akuten zerebralen Ischämie. Zusätzlich entwickelte sich parallel dazu die Mikrokathetertechnik, mit der intrakranielle Verschlüsse erreicht und direkt therapiert werden konnten [4]. Dennoch wurde und wird weiter an den nichtdifferenzierenden Begriffen „Schlaganfall“ (gern pleonastisch „akuter Schlaganfall“), „Apoplex“ und international „stroke“ festgehalten. Die positive Studie Prolyse In Acute Cerebral Thromboembolism (PROACT, [5]) mit lokaler Behandlung von Verschlüssen der A. cerebri media konnte die inzwischen etwa 20 Jahre lang anhaltende Entwicklung einer systemischen Therapie des „Schlaganfalls“ nicht aufhalten, nachdem eine kleine Studie die Wirksamkeit eines Plasminogenaktivators („tissue-type plasminogen activator“, tPA) bei Schlaganfallpatienten nachgewiesen hatte, unabhängig von der arteriellen Pathologie, jedoch nach CT-Ausschluss einer zerebralen Blutung [6]. Eine kürzlich erschienene Metaanalyse von 6756 in 9 randomisierten Studien mit tPA behandelten Schlaganfallpatienten ergab als wichtigste Ergebnisse eine absolute Risikore-

Prof. Dr. med. R. von Kummer (✉)
Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie,
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus,
Fetscherstr. 74,
01307 Dresden, Deutschland
E-Mail: ruediger.vonkummer@uniklinikum-dresden.de

Abb. 1 Anteil an Patienten mit fehlendem funktionellem Defizit (modifizierter Rankin-Score 0–1) nach Behandlung mit „tissue-type plasminogen activator“ (tPA) oder Placebo in 3 Zeitabschnitten nach ischämischen Insult. (≤ 3 h, tPA: $n=787$, Placebo: $n=762$; $3 < 4,5$ h, tPA: $n=1375$, Placebo: $n=1437$; $> 4,5$ h, tPA: $n=1229$, Placebo: $n=1166$; [7])

duktion für Behinderung und Tod um maximal 10,2% bei Behandlung innerhalb von 3 h nach dem Insult, keinen Einfluss des Alters auf diesen Effekt, ein gesteigertes Risiko für tödliche Blutungen innerhalb der ersten 7 Tage, jedoch keine Zunahme dieses Risikos durch verzögerte Therapie [7]. Bemerkenswert ist darüber hinaus der hohe Anteil von Patienten mit gutem Verlauf nach Placebobehandlung. Dieser Effekt nimmt mit wachsendem Abstand zum Zeitpunkt des Insults zu und ist durch ein Selektionsbias zu erklären (Abb. 1). Patienten mit schweren Symptomen werden früher eingeliefert als Kranke mit leichten Symptomen.

Die Abbildung demonstriert, dass der Anteil der Patienten mit „Spontanheilung“ mit späterem Studieneinschluss und Therapiebeginn von 23 auf 31% ansteigt und so zur Unwirksamkeit von tPA zunehmend beiträgt. Die in allen tPA-Studien beobachtete Abnahme der Wirkung führte zu dem Dogma, dass die Behandlung mit tPA später als 3 h nach dem Insult unwirksam und vermutlich gefährlich sei. Entsprechend ist bis heute die Zulassung von Actilyse® in den USA auf 3 h beschränkt. Die Beschränkung wurde in den USA auch nicht korrigiert, als eine weitere Studie die Wirksamkeit von tPA bei Gabe zwischen 3 und 4,5 h nach dem Insult nachwies [8]. Zu beachten ist, dass die mit Placebo behandelte Population dieser Studie nach 90 Tagen in 45% einen modifizierten Rankin-Score (mRS) von 0 oder 1 hatte. Die i.v.-Therapie mit tPA konnte diesen Anteil um 7% steigern. Die Studie hatte ausreichend Patienten rekrutiert, dass dieser Anstieg Signifikanz erreichte. Weiter beachtenswert ist eine Studie mit dem i.v.-verabreichten Plasminogenaktivator, Tenecteplase, innerhalb von 6 h nach dem Insult [9]. Die Patienten wurden mithilfe der CT, CT-Angiographie und -perfusionsmessung rekrutiert. Die Therapie erreichte gegenüber der Behandlung mit tPA (Actilyse®) eine signifikante Steigerung der Reperfusion um 24 auf 79% und des Anteils der Patienten ohne wesentliches funktionelles Defizit (mRS 0–1) um 14 auf 54% ohne Steigerung der Letalität oder der Rate symptomatischer Hirnblutungen. Es ist schwer nachzuvollziehen, warum angesichts dieser Daten an der i.v.-Therapie mit tPA und dem 3-h-Dogma festgehalten wird.

Lektion 2 Die Therapie des ischämischen Insults ohne Diagnostik und Berücksichtigung der arteriellen Pathologie mit einem i.v.-verabreichten Thrombolytikum ist nur gering effektiv, u. a. weil Patienten mit spontan guter Prognose behandelt und viele Patienten wegen eines vermeintlich engen therapeutischen Zeitfensters von 3 oder 4,5 h ausgeschlossen werden.

Über die von der pharmazeutischen Industrie gut geförderte systemische Thrombolyse mit tPA beim „Schlaganfall“ wurden die Möglichkeiten der intraarteriellen Behandlung – wie von Zeumer et al. [4] **zuerst** vorgeschlagen – nicht vollständig vergessen. Viele Zentren zogen insbesondere für die oft tödliche A.-basilaris-Thrombose die intraarterielle Gabe von Urokinase oder tPA der systemischen tPA-Infusion vor. Die Technik der Thrombusentfernung mithilfe von Aspiration und „thrombus retriever“ wurde ständig verbessert und führte bald in Einzelfällen zu spektakulären Ergebnissen, die in einzelnen Zentren als ausreichende Evidenz der Wirksamkeit dieser Therapie angesehen wurde. Es dauerte daher bis Februar 2013, bis die ersten 3 randomisierten Studien [SYNTHESIS Expansion, Interventional Management of Stroke-3 (IMS-3), Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy (MR RESCUE)] vorgelegt wurden. Zur allgemeinen großen Enttäuschung konnte keine dieser Studien eine Überlegenheit der mechanischen Rekanalisation gegenüber der Standardtherapie nachweisen. Eine nähere Analyse ergab, dass keine dieser Studien Patienten ohne arteriellen Verschluss sicher ausgeschlossen und Techniken eingesetzt hatte, die im Vergleich zur Standardtherapie zu höheren Rekanalisationsraten führten. Diese Techniken stehen jedoch inzwischen zur Verfügung. Die Erfahrungen mit der distalen Aspiration mit und ohne Einsatz von „stent retriever“ motivierte dann zu weiteren randomisierten Studien. Wissenschaftler in den Niederlanden wurden hierbei von dem öffentlichen Gesundheitssystem entscheidend unterstützt. Eine Behandlung mit mechanischer Rekanalisation wurde nur bezahlt, wenn sie innerhalb der Studie Multi-center Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands (MR

CLEAN) erfolgte, die den Effekt der mechanischen Rekanalisation auf das funktionelle Defizit bei Patienten mit Verschluss größerer Gehirnarterien untersuchte [10]. Die Spontanprognose der für diese Studie rekrutierten Patienten war die schlechteste aller bisherigen Schlaganfallstudien mit nur 16 Patienten (6,0 %), die nach 90 Tagen einen mRS 0–1 erreichten, im Vergleich zu 27 Patienten (11,6 %) nach mechanischer Rekanalisation. Die Studie MR CLEAN erfüllte alle prädefinierten primären Endpunkte und führte damit zu einem Durchbruch in der Therapie der akuten zerebralen Ischämie. Auf der internationalen Schlaganfallkonferenz 2015 wurden diese Ergebnisse von MR CLEAN durch weitere Studien [Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion with Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times (ESCAPE) trial, Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits — Intra-Arterial (EXTEND-IA) trial, Solitaire FR With the Intention For Thrombectomy as PRiMary Endovascular treatment for acute ischemic stroke (SWIFT PRIME)] bestätigt und überflügelt. Mit mechanischer Rekanalisation wurde der Anteil an Patienten mit mRS 0–1 von 17 auf 36 % (ESCAPE), von 28 auf 52 % (EXTEND IA) und von 19 auf 43 % (**SWIFT PRIME**) gesteigert, entsprechend einer maximalen absoluten Risikoreduktion für Tod und Behinderung von 24 %. Verfügbar ist jetzt eine eindeutig wirksame Therapie. Damit besteht die Verpflichtung zu klären, wie Patienten mit Verschlüssen hirnversorgender Arterien, aber noch keinem ausgedehnten ischämischen Hirnschaden schnell fachärztlich behandelt werden.

Lektion 3 *Erst die Diagnostik der arteriellen Pathologie und die Entwicklung spezifischer Instrumente für eine intra-arterielle Therapie ermöglichte eine wirksame und sichere Behandlung akuter zerebraler Ischämien mit schlechter Spontanprognose.*

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt R. von Kummer war oder ist involviert in folgende in diesem Beitrag direkt oder indirekt erwähnte Studien: ECASS, ECASS-2, ECASS-3, DIAS, DEDAS, DIAS-2/3/4, SWIFT PRIME, THERAPY. Für seinen Service als Mitglied eines „steering“, „adjudication“ oder „safety committee“ hat er Honorare erhalten.

Literatur

1. Dyken ML, White PT. Evaluation of cortisone in the treatment of cerebral infarction. JAMA. 1956;162:1531–4.
2. Scandinavian Stroke Study Group. Multicenter trial of hemodilution in acute ischemic stroke. I. Results in the total patient population. Stroke. 1987;18(4):691–9.
3. von Kummer R, Scharf J, Back T, Reich H, Machens HG, Wildemann B. Autoregulatory capacity and the effect of isovolemic hemodilution on local cerebral blood flow. Stroke. 1988;19(5):594–7.
4. Zeumer H, Hacke W, Kolmann HL, Poeck K. [Local fibrinolysis in basilar artery thrombosis (author's transl)]. Dtsch Med Wochenschr. 1982;107(19):728–31. doi:10.1055/s-2008-1070010.
5. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, Pessin M, Ahuja A, Callahan F, Clark W, Silver F, Rivera F. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. JAMA. 1999;282:2003–11.
6. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. New Engl J Med. 1995;333:1581–7.
7. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, Broth T, Cohen G, Davis S, Donnan G, Grotta J, Howard G, Kaste M, Koga M, von Kummer R, Lansberg M, Lindley RJ, Murray G, Olivot JM, Parsons M, Tilley B, Toni D, Toyoda K, Wahlgren N, Wardlaw J, Whiteley W, Del Zoppo GJ, Baigent C, Sandercock P, Hacke W, for the Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative G. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. Lancet. 2014 Nov 29;384(9958):1929–35.
8. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees K, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. N Engl J Med. 2008;359:1317–29.
9. Parsons M, Spratt N, Bivard A, Campbell B, Chung K, Miteff F, O'Brien B, Bladin C, McElduff P, Allen C, Bateman G, Donnan G, Davis S, Levi C. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. N Engl J Med. 2012;366(12):1099–107. doi:10.1056/NEJMoa1109842.
10. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, Schonewille WJ, Vos JA, Nederkoorn PJ, Wermer MJ, van Walderveen MA, Staals J, Hofmeijer J, van Oostayen JA, Lycklama a Nijeholt GJ, Boiten J, Brouwer PA, Emmer BJ, de Bruijn SF, van Dijk LC, Kappelle LJ, Lo RH, van Dijk EJ, de Vries J, de Kort PL, van Rooij WJ, van den Berg JS, van Hasselt BA, Aerden LA, Dallinga RJ, Visser MC, Bot JC, Vroomen PC, Eshghi O, Schreuder TH, Heijboer RJ, Keizer K, Tielbeek AV, den Hertog HM, Gerrits DG, van den Berg-Vos RM, Karas GB, Steyerberg EW, Flach HZ, Marquering HA, Sprengers ME, Jenniskens SF, Beenen LF, van den Berg R, Koudstaal PJ, van Zwam WH, Roos YB, van der Lugt A, van Oostenbrugge RJ, Majoie CB, Dippel DW, Investigators MC. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. N Engl J Med. 2015;372(1):11–20. doi:10.1056/NEJMoa1411587.