Aktuelles zu Therapiestudien beim akuten Schlaganfall

In dieser Ausgabe erwarten Sie aktuelle Beiträge zur Akutbehandlung des ischämischen Schlaganfalls. Geboten wird ein Überblick über laufende multizentrische Studien, neue EU-finanzierte Trials, Registerstudien und vielversprechende experimentelle Therapieansätze.

Strategien zur Gefäßrekanalisation und Perfusionsverbesserung sind und bleiben das zentrale Thema in akuten Schlaganfallstudien, wenngleich mit immer neuen Ansätzen: Neben alternativen Thrombolytika (Desmoteplase, Tenecteplase) und neuen interventionellen Verfahren (z. B. Stent-Retrievern) gewinnt die Patientenselektion mittels „mismatch imaging“ an Bedeutung – gerade bei Patienten, die einer rekanalisierenden Therapie im Rahmen bestehender Zulassungen bislang nicht zugänglich waren. Dabei werden zwei Richtungen verfolgt: die Identifikation von Patienten, die bei bekanntem Symptombeginn auch im erweiterten Zeitfenster von rekanalisierenden Maßnahmen profitieren. Hier kommen neuerdings auch automatisierte MRT-Auswerteverfahren zur Bestimmung des DWI-PWI-Mismatch zum Einsatz (z. B. RAPI). Zum anderen wird nun die DWI-FLAIR-Mismatch-basierte i.v. Thrombolyse bei Patienten mit zeitlich unklarem

Symptombeginn untersucht (WAKE-UP-Studie). Hier wird die Bildgebung in erster Linie zur Bestimmung des Infarktalters herangezogen („tissue clocking“). Somit geht es in der WAKE-UP-Studie nicht darum, einzelne Patienten zu identifizieren, die auch noch spät nach dem Ereignis von der Thrombolyse profitieren, sondern vielmehr darum Patienten zu erkennen, die tatsächlich noch früh im Zeitfenster liegen.

Aktuell mit viel Aufmerksamkeit verfolgt werden die beiden EU-finanzierten Investigator-initiierten Studien WAKE-UP und EuroHYP. EuroHYP ist die erste große Studie zur therapeutischen Hypothermie beim akuten Schlaganfall. Beide Studien laufen gerade an und sollen helfen, folgende Fragen zu klären:

■ **WAKE-UP-Studie:** Profitieren Patienten mit ischämischem Schlaganfall und unbekanntem Symptombeginn, die in der MR-Bildgebung ein DWI-FLAIR-Mismatch haben von einer i.v. Thrombolyse mit Alteplase (rtPA) im Vergleich zu Placebo? Primärer Wirksamkeitsendpunkt dieser Studie ist ein gutes klinisches Ergebnis nach 3 Monaten. Sicherheitsendpunkte sind Tod oder Tod und Abhängigkeit nach

3 Monaten (Rekrutierungsziel: 800 Patienten).

■ **EURO-HYP-Studie:** Verbessert eine innerhalb von 6 h nach Symptombeginn begonnene therapeutische Hypothermie (Zielbereich zwischen 34 und 35°C Körperkerntemperatur; Dauer: 24 h) bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall das neurologische Outcome nach 3 Monaten? (Rekrutierungsziel: 1500 Patienten).

Beide Studien verfolgen einen pragmatischen Ansatz mit dem Ziel einer breiten Anwendbarkeit auch an nicht spezialisierten Zentren und werden von Deutschland aus koordiniert.

» Die Einrichtung von Registern sollte unbedingt unterstützt werden

Den Stellenwert von Registerstudien bei der Implementierung und Validierung von Therapien im klinischen Alltag verdeutlicht das SITS-MOST-Register. Die Zulassung für rtPA im erweiterten Zeitfenster basiert nicht zuletzt auch auf den Daten dieses Registers. SITS-MOST hat

darüber hinaus wertvolle Hinweise zur Begleittherapie (z. B. bezüglich des optimalen Blutdrucks nach der Thrombolyse) geliefert und bereits früh gezeigt, dass auch ältere Patienten über 80 Jahre von einer i.v. Thrombolyse profitieren. Dieses Ergebnis wurde nun jüngst durch die randomisierte IST-3-Studie bestätigt. Die Stärke von Registerdaten gerade bei seltenen klinischen Konstellationen hat nun auch zur Einrichtung von Registern für Basilaristhrombosen (BASICS), Hemikraniektomie (DESTINY-R), und Schlaganfälle unter den neuen oralen Antikoagulanzen (RASUNOA) geführt, die unbedingt unterstützt und genutzt werden sollten. Mit ENDOSTROKE existiert in Deutschland jetzt zudem ein multizentrisches Register für endovaskuläre Rekanalisationsverfahren.

Die neuen Stent-Retriever sind ein wesentlicher Schritt nach vorne, gerade bei Patienten mit prognostisch ungünstigen proximalen Gefäßverschlüssen, wobei der Wirksamkeitsnachweis bezüglich klinischer Endpunkte noch aussteht. Mit mehreren randomisierten Studien (u. a. zum Vergleich SOLITAIRE-Device vs. intravenöse und intraarterielle Gabe von rtPA) kommen nun endlich auch die interventionellen Verfahren auf den Prüfstand. Andere Device-gestützte Therapien wie die transkranielle Nah-Infrarot-Laser-Therapie (NEST-Studienprogramm) und hämodynamische Augmentation (IMPACT-24-Studienprogramm) sind noch in Erprobung.

Die Suche nach neuen Angriffspunkten und alternativen Therapiestrategien hält an. Verfolgt werden u. a. immunologische und neuroprotektive Ansätze. So zeigte der orale Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator FTY720 in Modellen der transienten Ischämie günstige Effekte auf Infarkt volumen und neurologische Defizite. Die Mechanismen (immunologische vs. neuroprotektive Effekte) sind jedoch noch umstritten. Mit Blick auf die Prähospitalphase interessant sind tierexperimentelle Untersuchungen zu inhaliertem NO (iNO). Wie kürzlich in verschiedenen Spezies gezeigt hat iNO einen günstigen Effekt auf die Perfusion und Vitalität der ischämischen Penumbra. Die nächsten Jahre bleiben also spannend.

Wir wünschen Ihnen eine anregende Lektüre!

Prof. Dr. M. Dichgans

Prof. Dr. M. Endres

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. M. Dichgans

Institut für Schlaganfall- und Demenzforschung, Klinikum der Universität München, Ludwig-Maximilians-Universität
Lindwurmstraße 2a,
80337 München
Martin.Dichgans@med.uni-muenchen.de