Ödemprävention beim akuten ischämischen Schlaganfall

Prognose des malignen Mediainfarkts wird durch Glyburide nicht verbessert

Fragestellung: Kann die Blockade des induzierbaren Sulfonylurearezeptors 1 mit dem transienten Rezeptor-Potenzial-Melastatin-4-Kanal ein zytotoxisches Ödem beim schweren Schlaganfall beeinflussen?

Hintergrund: Große Mediainfarkte führen rasch zu einem malignen Hirnödem und zu einer sekundären Verschlechterung der Patienten mit der Gefahr der Einklemmung. Die einzige bisher nachgewiesene Therapie in diesen Fällen ist die Hemikrani-ektomie, die zu einer dramatischen Reduktion der Sterblichkeit, aber zu einer weniger dramatischen Verringerung der permanenten Behinderung führt [1]. In Tierexperimenten hatte sich gezeigt, dass Glyburide, eine Substanz die den induzierbaren Sulfonylharnstoffrezeptor 1 am transienten Rezeptor-Potenzial-Melastatin-4-Kanal blockiert, die Entwicklung eines Hirnödems bei experimentellen Schlaganfällen reduziert. Da die Substanz von Tieren gut toleriert wurde, sollte jetzt eine Sicherheitsstudie am Patienten durchgeführt werden.

Sheth KN, Elm JJ, Molyneux BJ et al. Safety and efficacy of intravenous glyburide on brain swelling after large hemispheric infarction (GAMES-RP): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2016; 15: 1160–9

Patienten und Methodik: Es handelt sich um eine doppelblinde randomisierte, placebokontrollierte Studie, in die Patienten mit einem großen Infarkt der vorderen Zirkulation eingeschlossen wurden, der weniger als 10 Stunden zurücklag. Das Infarktvolumen musste in der diffusi-

onsgewichteten Kernspintomografie zwischen 82 und 300 cm³ liegen. Glyburide wurde intravenös in einem Bolus von 0,13 mg gegeben, mit einer Infusion von 0,6 mg pro Stunde für 6 Stunden, gefolgt von 0,11 mg pro Stunde für 66 Stunden. Der primäre Outcome war die Anzahl der Patienten mit einem Wert auf der modifizierten Rankin-Skala zwischen 0 und 4 nach 90 Tagen ohne Hemikrani-ektomie.

Ergebnisse: Zwischen 2013 und April 2015 wurden 86 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Rekrutierung wurde beendet, da offenbar keine weiteren Gelder für die Durchführung der Studie zur Verfügung standen.

Per Protokoll konnten 41 Teilnehmer ausgewertet werden, welche die aktive Substanz erhalten hatten und 36, die mit Placebo behandelt wurden. 17 der 41 Patienten in der Behandlungsgruppe, entsprechend 41 %, erreichten einen Wert auf der modifizierten Rankin-Skala von 0 bis 4 nach 90 Tagen, verglichen mit 14 von 36 Teilnehmern, entsprechend 39 %, in der Placebogruppe. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Bei 37 % der Patienten in der aktiven Behandlungsgruppe und 44 % Patienten der Placebogruppe erfolgte entweder eine Krani-ektomie oder die Patienten verstarben.

Bei den Subgruppenanalysen zeigte sich lediglich ein signifikantes Ergebnis für das Ausmaß des Mittellinienshifts zugunsten der aktiven Therapie.

Schlussfolgerungen: Die intravenöse Gabe von Glyburide bei Patienten mit malignem Mediainfarkt wird zwar gut vertragen, ist aber offenbar nicht wirksam.

– **Kommentar** von Hans-Christoph Diener, Essen

Sehr unwahrscheinlich, dass diese Substanz weiterentwickelt wird

Bisher gibt es keine medikamentöse Therapie des zytotoxischen Ödems bei zerebraler Ischämie. Alle früheren Versuche einer entsprechenden Therapie waren unwirksam oder waren nur so kurz wirksam, dass der Outcome der Patienten nicht beeinflusst wurde. Die hier durchgeführte Studie war lediglich dazu geeignet, die Sicherheit und Verträglichkeit der Substanz zu untersuchen. Die Studienpopulation war viel zu klein, um einen therapeutischen Effekt zeigen zu können. Da sich aber nicht einmal eine Tendenz zu einem positiven Therapieeffekt zeigte, ist es sehr unwahrscheinlich, dass diese Substanz zur medikamentösen Therapie des malignen Hirninfarkts weiterentwickelt wird.

Referenz:

1. Lu X et al. *Sci Rep* 2014; 4: 7070

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Essen

Seniorprofessur für klinische Neurowissenschaften, Universitätsklinikum Essen
E-Mail: h.diener@uni-essen.de