

DEGAM-Benefits

DEGAM Benefits

Ausgewählt und verfasst von Prof. Dr. Michael M. Kochen, MPH, FRCGP, Freiburg

Lysetherapie beim akuten ischämischen Schlaganfall: Überwiegen die Risiken den Nutzen?

Intravenous Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator (rt-PA) for the Treatment of Acute Ischemic Stroke: More Risks than Benefits?

Two articles in the British Medical Journal discuss the pros and cons of intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) for the treatment of acute ischemic stroke. Simon Brown and Stephen Macdonald argue that patients with stroke should not be given thrombolysis outside clinical trials, but Graeme Hankey says the benefits are clear in carefully selected patients.

„Der Nutzen von intravenös verabreichter Alteplase zur Lysebehandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls ist gut etabliert. Leider bleiben die Raten bei amerikanischen Patienten ziemlich niedrig“. Mit diesem Zitat wird eine kürzlich erschienene Publikation eingeleitet, die

ist besser bekannt unter dem Namen Alteplase (Actilyse®).

Dass die Lyseraten für amerikanische Schlaganfall-Patienten angeblich so bedauerlich niedrig sind ..verursachte bei mir ein spontanes Gefühl der Traurigkeit und ich solidarisierte mich im innersten meiner Seele mit den Gedanken der Erstautorin Dawn Kleindorfer, Professorin und Leiterin der Abteilung *Cerebrovascular Disease (Stroke)* am *College of Medicine der University of Cincinnati*.

Bevor ich das Papier zur Seite legte, um nach einem Taschentuch zu suchen, wanderten meine Augen routinemäßig an das Ende des Textes. Dort las ich in kleinerer Schrift: *„Dr Kleindorfer is a member of Genentech Speaker's Bureau“*. Sie ahnen es schon: Patentbesitzer von Alteplase ist ..Genentech. Wes Brot ich ess', dess' Lied ich sing` ...

Nun ist es nicht meine primäre Absicht, Sie auf die hier beschriebenen Interessenkonflikte hinzuweisen – da gäbe es noch eindrucksvollere Beispiele. Vielmehr frage ich mich, ob die wissenschaftlichen Belege für die Lysebehandlung des akuten, ischämischen Schlaganfalls wirklich so evidenzbasiert sind, wie es der o.g. Begriff *„well established“* suggerieren will.

An dieser Stelle alle Studien zur Wirksamkeit der Fibrinolyse bei Patienten mit akuter zerebraler Ischämie angemessen zu analysieren, würde schon aus Platzgründen scheitern. Da kommt es gelegen, dass sich australische Kliniker im *British Medical Journal* vom 29. August 2013 einen Schlag austausch zu pro und contra liefern und ihre Argumente auf gerade einmal drei Seiten kondensieren.

Dass die Risiken dieser Behandlung den Nutzen übertreffen, wird von Simon Brown und Stephen MacDonald (beide Professoren für Notfallmedizin an der *University of Western Australia in Perth*) vertreten.

Von zwölf kontrollierten Studien zur Wirksamkeit von Alteplase, fielen – gemessen an den primären Endpunkten – gerade einmal zwei positiv aus. Zwei weitere wurden wegen unerwünschter Wirkungen frühzeitig beendet und acht Untersuchungen kamen zu einem negativen Ergebnis. Dieses Muster, so die Autoren, sei typisch für eine unwirksame Therapie.

Brown und MacDonald zitieren eine im *Lancet* publizierte Metaanalyse aus dem Jahre 2012, die ergab, dass innerhalb der ersten sieben Tage nach Lyse, von 1000 mit Alteplase behandelten Patienten 58 intrakranielle Blutungen erleiden und 25 versterben. Nach 3–6 Monaten war die Sterblichkeitsrate in beiden Gruppen (Alteplase; Placebo) vergleichbar. Die wirklich kritische Frage aber sei die nach dem langfristigen Nutzen der Thrombolyse, der die Risiken der ersten Woche überwiege.

Laut der bereits erwähnten Metaanalyse reduziert Alteplase den aus Tod und Abhängigkeit zusammengesetzten Endpunkt bei 42 von 1000 Patienten, bei Verabreichung innerhalb von drei Stunden bei 90 von 1000 Patienten. Allerdings gibt es bei diesem letzteren Ergebnis einen methodischen Haken: Im Placeboarm derjenigen Studie, welche die meisten Patienten zur Metaanalyse beitrug, wiesen die Patienten deutlich schwerere Schlaganfälle auf als die Teilnehmer des Interventionsarms. Nach einer Neuberechnung der Daten zeigte



Foto: fotolia/psdesign1

sich mit der Lysetherapie des nicht-hämorrhagischen Schlaganfalls beschäftigt [Kleindorfer D, de los Rios La Rosa F, Khatri P, Kissela B, Mackey J, Adeoye O. Temporal Trends in Acute Stroke Management. *Stroke* 2013; 44 [suppl 1]: S129–S131]. Das im Titel angesprochene rt-PA ist ein Enzym, das als körpereigener Aktivator der Fibrinolyse wirkt und

sich, dass der Nutzen der Therapie vorwiegend den leichter Erkrankten zugutekam. Ähnliche Probleme ergaben sich in der europäischen ECASS-III-Studie. Auch die jüngste und bislang größte Untersuchung (IST-3) zeigte bez. des primären Endpunktes keinen signifikanten Unterschied.

Die Lyse, so die Autoren, würde definitiv einigen Patienten frühzeitig schaden – für die Annahme eines Nutzens sei hingegen die Beleglage schlecht. Ein Schlaganfall sei nicht mit einem Herzinfarkt vergleichbar und mit der Eröffnung eines blockierten Gefäßes sei es im Gehirn eben nicht getan. Ihre Empfehlung: Lysetherapie für Patienten mit Schlaganfall nur im Rahmen kontrollierter Studien, mit denen herausgefunden werden müsse, ob und bei welchen Personen der Nutzen die bestehenden Risiken überträfe.

Die Gegenposition, die einen nachgewiesenen Benefit der Thrombolyse postuliert, wird von Graeme J Hankey vertreten, Professor für Neurologie ebenfalls an der *University of Western Australia*. Er interpretiert die gleichen Quellen, kommt aber zu anderen, nämlich positiven Schlussfolgerungen (ob das an den angegebenen Industriezahlungen liegt, bleibt dahingestellt). Er be-

tont besonders die Notwendigkeit einer zuverlässigen Patientenauswahl; je schneller Alteplase gegeben werde, desto niedriger seien die Blutungskomplikationen. Er führt auch weitere Faktoren an, die zu einem besseren Therapieergebnis führen würden, u.a. jüngeres Alter, geringere Insultausprägung oder normale Nierenfunktion. Diese und andere Faktoren stammen jedoch aus Beobachtungsstudien und sind fehleranfällig.

Quintessenz

Bis heute scheint die Schlussfolgerung eines Cochrane-Reviews aus dem Jahr 2009 unverändert gültig: Die Thrombolyse kann bei ausgewählten Patienten mit akuter zerebraler Ischämie zwar Abhängigkeit vermindern, aber auf Kosten eines erhöhten Blutungsrisikos. Welche Personen von der Behandlung besonders profitieren und welche vor der Therapie geschützt werden müssen, ist bis heute unklar; Einflussfaktoren auf Wirksamkeit und unerwünschte Wirkungen sind noch nicht ausreichend erforscht (vielversprechend scheint momentan die Hypothermie zu sein).

Quellen

Wer an der Lektüre der Originalarbeiten interessiert ist, sei auf die im Text zitierten Arbeiten verwiesen:

- Der pro/contra-Artikel: Brown SGA, Macdonald SPJ. Do risks outweigh benefits in thrombolysis for stroke? Yes. / Hankey GJ. Do risks outweigh benefits in thrombolysis for stroke? No. *BMJ* 2013; 347: f5215
- Die erwähnte Metaanalyse: Wardlaw JM, Murray V, Berge E, et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379: 2364–72. Frei unter <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3386494/>
- Die IST-3-Studie – Lyse innerhalb von sechs Stunden, 18 Monate Nachverfolgung: The IST-3 collaborative group. Effect of thrombolysis with alteplase within 6 h of acute ischaemic stroke on long-term outcomes (the third International Stroke Trial [IST-3]): 18-month follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2013; 12: 768–76. Frei unter <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3854835/>
- Der Text zum potenziellen Wert der Hypothermie: Wu TC, Grotta JC. Hypothermia for acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol*. 2013; 12:275–84



Durchführung: PRAXSUISSE - der Schweizer PraxenMarkt,
Offizieller Beratungspartner von Schweizer Ständesorganisationen
Anmeldung und Informationen unter: www.praxsuisse.ch oder Tel. +41- 44 - 31 76 555

Seminar: **Praxiseröffnung und -übernahme f. deutsche Ärzte in der Schweiz**

Termin: **HAMBURG** - zeitgleich zur DEGAM 2014 - Samstag, **20.09.2014**, 10.30 - 17 Uhr

ZDF-Reportage: „Als Arzt in die Schweiz“ verpasst?
Sie finden den Erfahrungsbericht nebst weiteren Pressemitteilungen online unter:
[www.praxsuisse.ch / Bereich Presse](http://www.praxsuisse.ch/Bereich_Presse)