

Blutungsvolumen betrug 12,5 ml. Die Behandlung begann im Mittel nach 18 Stunden.

An Tag 90 erreichten 48 von 140 Teilnehmern in der Deferoxamin-Gruppe und 47 von 143 Patienten in der Placebo-Gruppe einen Wert auf der Rankin-Skala von 0 bis 2 (34 % vs. 33 %, absolute Risikodifferenz 0,6 %). Innerhalb der 90 Tage traten 70 schwerwiegende Arzneimittelwirkungen bei 39 von 144 Patienten in der Deferoxamin-Gruppe und 78 schwerwiegende Arzneimittelwirkungen bei 49 von 147 Patienten in der Placebo-Gruppe auf (27 % vs. 33 %). Zehn (7 %) Teilnehmer unter Deferoxamin und elf (7 %) in der Placebo-Gruppe verstarben.



Kommentar

Die in Kanada und den Vereinigten Staaten durchgeführte Phase-II-Studie zum Einsatz von Deferoxamin bei Patienten mit intrazerebralen Blutungen hat ein vernünftiges wissenschaftliches Konzept. In Tierexperimenten konnte gezeigt werden, dass durch den Eisenchelatbinder die toxischen Eigenschaften der Freisetzung von Eisen aus Erythrozyten, die in der Blutung zerfallen, reduziert wird. Es handelte sich hier um eine Phase-II-Studie mit der Frage, ob es gerechtfertigt wäre, mit diesem bereits verfügbaren und preiswerten Medikament (Desferal®) eine größere Phase-III-Studie durchzuführen. Die i-DEF-Studie zeigte, dass

Deferoxamin leider die Prognose von Patienten mit intrazerebralen Blutungen nicht verbessert. Allerdings war die Substanz gut verträglich. Es stellt sich jetzt die Frage, ob der Einsatz von Deferoxamin nochmals gerechtfertigt wäre, wenn diese Substanz in Kombination mit anderen therapeutischen Ansätzen wie beispielsweise einer aggressiven Blutdrucksenkung oder Substanzen zur Antagonisierung von Antithrombotika eingesetzt würde.

Quelle

Selim M, et al. Deferoxamine mesylate in patients with intracerebral haemorrhage (i-DEF): a multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2019;18:428–38.

RESTART-Studie



Wiederbeginn einer Behandlung mit Thrombozytenfunktionshemmern nach einer intrazerebralen Blutung unter antithrombotischer Therapie

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

Die randomisierte RESTART-Studie zeigte, dass Patienten mit einer intrazerebralen Blutung unter antithrombotischer Therapie kein erhöhtes Risiko haben, eine weitere intrazerebrale Blutung zu erleiden, wenn sie erneut mit einem Thrombozytenfunktionshemmer behandelt werden.

Die Studie zeigte allerdings auch keinen Unterschied zwischen Thrombozytenfunktionshemmern und keinen Thrombozytenfunktionshemmern für thrombotische Ereignisse. Zerebrale Mikroblutungen in der Kernspintomographie sind kein Prädiktor für erneute intrazerebrale Blutungen.

Unter der Einnahme von Thrombozytenfunktionshemmern beträgt das Risiko intrakranieller Blutungen zwischen 0,5 und 2 % pro Jahr. Ein ähnliches Risiko besteht bei Patienten, die antikoaguliert sind.

Bisher gibt es keine randomisierten Studien mit der Fragestellung, ob eine erneute Gabe von Thrombozytenfunktionshemmern thromboembolische Ereignisse verhindert oder ob diese therapeutische Option zu

vermehrten erneuten intrazerebralen Blutungen führt. Diese Fragestellung sollte jetzt in einer großen randomisierten Studie untersucht werden. In einer Subgruppenanalyse sollte zusätzlich untersucht werden, ob es zerebrale Bildgebungsparameter gibt, die eine erneute zerebrale Blutung oder thrombotische Ereignisse voraussagen.

Methodik

RESTART war eine Investigator-initiierte pragmatische, multizentrische, prospektive, randomisierte, offene Studie an 120 Krankenhäusern in Großbritannien (Tab. 1). Die Bewertung der Endpunkte erfolgte verblindet. Eingeschlossen wurden Patienten im Alter über 18 Jahren, die unter einer antithrombotischen Therapie für die Prävention arteriosklerotischer Verschlusskrankheiten behandelt wurden und die eine intrazerebrale Blutung erlitten. Die Vortherapie konnte mit Thrombozytenfunktionshemmern oder Antikoagulanzen erfolgen. Eingeschlossen wurden Patienten, die länger als 24 Stunden überlebten.

Tab. 1. Studiendesign [nach RESTART Collaborators 2019]

Erkrankung	Intrazerebrale Blutung unter Thrombozytenfunktionshemmern zur Prävention arteriosklerotischer Verschlusskrankheiten
Studienziel	Wirksamkeit und Sicherheit einer erneuten Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmern
Studientyp/ Design	Offen, randomisiert
Patienten	562
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ■ Erneute Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmern ■ Keine Thrombozytenfunktionshemmer
Primärer Endpunkt	Erneute nichttraumatische symptomatische intrazerebrale Blutungen
Sponsor	University of Edinburgh (UK) and NHS Lothian
Studienregisternummer	ISRCTN71907627

Die Patienten wurden dann in zwei Therapiegruppen randomisiert, wobei bei einer Gruppe Thrombozytenfunktionshemmer und bei der zweiten Gruppe keine Thrombozytenfunktionshemmer gegeben wurden. Endpunkte der Studie waren unter anderem thromboembolische Ereignisse und erneute intrazerebrale Blutungen. Der primäre Endpunkt der Studie waren tödliche oder nicht-tödliche erneute nichttraumatische

symptomatische intrazerebrale Blutungen. Sekundäre Endpunkte waren alle schwerwiegenden Blutungskomplikationen und die Manifestation einer arteriellen Verschlusskrankheit im Bereich von Gehirn (Schlaganfall), Herz (Myokardinfarkt) oder peripheren Arterien oder revascularisierende Eingriffe. In diesem Endpunkt waren auch Venenthrombosen und Lungenembolien erfasst worden. Für die Subgruppenanalyse wurde bei allen Studienteilnehmern Computer- und Kernspintomographien vor der Randomisierung durchgeführt. Wenn ein erneutes Ereignis eintrat, wie eine intrazerebrale Blutung oder ein ischämischer Schlaganfall, erfolgte eine erneute zerebrale Bildgebung.

Ergebnisse

Die Studie rekrutierte zwischen Mai 2013 und Mai 2018. Es wurden 562 Patienten eingeschlossen. Davon waren 67 % Männer. Das mittlere Alter betrug 76 Jahre. Die Indikation für eine antithrombotische Therapie vor der intrazerebralen Blutung war bei 17 % der Patienten Vorhofflimmern. 62 % der Patienten hatten eine lobäre Hirnblutung. Im Mittel vergingen 75 Tage von der intrazerebralen Blutung bis zur Randomisierung. Die Endpunkte sind in **Tabelle 2** dargestellt. Bei 50 % der Patienten erfolgte zusätzlich zur Computertomographie eine Kernspintomographie. Es ergab sich kein Zusammenhang zwischen der Zahl und Lokalisation von zerebralen

Mikroblutungen und dem Risiko einer erneuten intrazerebralen Blutung.



Kommentar

Die RESTART-Studie ist die erste Studie, die eine Gabe von Thrombozytenfunktionshemmern bei Patienten mit intrazerebralen Blutungen untersucht, bei denen diese Blutung unter antithrombotischer Therapie aufgetreten war. Das überraschende Ergebnis war, dass Patienten, die erneut mit Thrombozytenfunktionshemmern behandelt wurden, sogar weniger erneute intrazerebrale Blutungen hatten als Patienten, die keinen Thrombozytenfunktionshemmer mehr erhielten. Die Studie hat aber auch einige methodische Schwächen: Insgesamt war die Zahl der Patienten relativ klein. Die Studie war bezüglich der Therapie nicht verblindet. Die Beobachtungszeit war zumindest für die erneuten thrombotischen Ereignisse mit zwei Jahren relativ kurz. Praktische Implikation im klinischen Alltag ist allerdings, dass Patienten, die eine antithrombotische Therapie benötigen, beispielsweise weil sie eine transitorische ischämische Attacke oder ein Schlaganfall erlitten haben, nach einer intrazerebralen Blutung mit Thrombozytenfunktionshemmern behandelt werden können, ohne dass ein erhöhtes Risiko für eine erneute intrazerebrale Blutung besteht. Dies gilt auch für Patienten mit weniger als 20 Mikroblutungen in der Kernspintomographie.

Tab. 2. Studienendpunkte [nach RESTART Collaborators 2019]

	Erneute Behandlung mit Thrombozytenfunktionshemmern (n = 268)	Keine Behandlung mit Thrombozytenfunktionshemmern (n = 268)
Erneute symptomatische intrazerebrale Blutung*	4%*	9%*
Schwerwiegendes Blutungsereignis	7%	9%
Thrombotisches Ereignis	15%	14%

* Hazard-Ratio (HR) 0,51; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,25–1,03; p = 0,060

Quellen

RESTART Collaborators. Effects of antiplatelet therapy after stroke due to intracerebral haemorrhage (RESTART): a randomised, open-label trial. *Lancet* 2019 published online May 22, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30840-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30840-2).
 Al-Shahi Salman R, et al. Effects of antiplatelet therapy on stroke risk by brain imaging features of intracerebral haemorrhage and cerebral small vessel diseases: subgroup analyses of the RESTART randomised, open-label trial. *Lancet Neurol* 2019, published online May 22, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30184-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30184-X).

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.arzneimitteltherapie.de