



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Systemische Fibrinolyse mit rt-PA – Eine Fallkontrollstudie

Autor: Frank Wojcieski, cand. med.
Institut / Klinik: Neurologische Universitätsklinik, Klinikum Mannheim
Doktorvater: Prof. Dr. med. M. Daffertshofer

Die systemische Thrombolyse mit rekombinantem Gewebsplasminogenaktivator (rt-PA) ist seit September 2000 in Deutschland [BmG] sowie seit November 2002 in Europa zugelassen [EMEA]. Seit den Ergebnissen der positiven NINDS Studie (NEJM 1995) und den beiden ECASS Studien (Hacke et al JAMA 1995 und Hacke et al NEJM 1998), die eine Effizienz von rt-PA in post-hoc Analysen bestätigen konnten, wird rt-PA bereits in vielen Zentren in Deutschland angewandt [Deutsche Schlaganfalldatenbank Weimar J Neurol 2002, Deutsches Schlaganfallregister ADSR Heuschmann et al Stroke 2003]. Die Lyseraten sind jedoch mit weniger als 5% aller Schlaganfallpatienten recht niedrig. In den USA wurde rt-PA bereits 1996 zugelassen und dennoch finden sich hier noch geringere Lyseraten (STARS Albers et al JAMA 2000, Bravata et al Arch Intern Med 2002, Grotta et al Arch Neurol 2001, Tanne et al Neurology 1999, Katzan et al JAMA 2000, Chiu et al Stroke 1998), was einerseits in der Logistik (kurzes Therapiezeitfenster), andererseits in der noch mangelnden Akzeptanz wg. der befürchteten Nebenwirkungen (Hirnblutung) begründet ist (Katzan et al Stroke 2001).

Trotz der herausragenden Bedeutung des Schlaganfalles für das Gesundheitswesen (3. häufigste Todesursache [St. Bundesamt], häufigste Erkrankung, die zu irreversiblen neurologischen und neuropsychologischen Schäden führt) ist die Datenlage für die kausale Akutbehandlung mehr als dürftig. In placebokontrollierten randomisierten Studien wurden bislang weniger als 3000 Patienten mit rt-PA behandelt (Wardlaw Cochrane Collaboration), verglichen mit z.B. mehr als 50,000 lysierten Herzinfarktpatienten [GISI, ISIS]. Dennoch ist die Aussage der Metaanalysen eindeutig: rt-PA vermindert den Anteil verstorbener oder mit einer Behinderung zurückbleibender Patienten um etwa 20% (Odds ratio 0.8, 95% Konfidenzintervall 0.63-0.93) (Wardlaw Cochrane Collaboration 2003). Je früher die Therapie greift, umso besser ist überdies die Prognose (Metaanalyse NINDS + ECASS I+II). Dieser positive Effekt übertrifft auch die ungünstigen Auswirkungen von Hirnblutungen.

Aus Ermangelung an weiteren randomisierten Studien versuchen zahlreiche krankenhausbasierte Patientenregister die Auswirkungen von rt-PA bei routinemässiger Verabreichung zu untersuchen (Grond et al Stroke 1998, Schmülling et al Stroke 2000, Könnecke et al Stroke 2001, Ringleb et al Nervenarzt 1999, Hill et al CASES, noch unpubliziert). Dabei zeigte sich u.a. in einer Fallkontrollstudie, dass die Prognose sehr stark vom Spezialisierungsgrad des Krankenhauses abhängig war. Z.B. war die Mortalität in Krankenhäusern mit weniger als 5 thrombolysierten Patienten im Jahr 3x mal so hoch als in Kliniken mit einer häufigeren rt-PA Gabe (Heuschmann et al, Stroke 2003).

Fallkontrollstudien können randomisierte Studien nicht ersetzen, bei ausreichender Patientenzahl und methodologisch validen Fallkontrollen (sog. matching-pairs, Rosenbaum et al. Am Stat 1985) können jedoch klinisch relevante Aussagen bezüglich der Prognose thrombolysierter Patienten durchgeführt werden.

In der vorliegenden Arbeit wollen wir die Prognose von thrombolysierten Patienten im Langzeitverlauf (> 6 Monaten) untersuchen. Als Fallkontrollen dienen uns Patienten, die in den wesentlichen Parametern mit den rt-PA Patienten übereinstimmen. Als Parameter dienen hierfür: Alter und Geschlecht, Schweregrad und Typus des Schlaganfalles, Gefäßterritorium sowie Risikofaktoren und Vorerkrankungen der Patienten. Die Untersuchung überprüft die Hypothese, dass thrombolysierte Patienten eine bessere Langzeitprognose haben als ein vergleichbares aber nicht thrombolysiertes Patientenau