



## Media Release Nr. 2

8. November 2020

**Vom 7. bis 9. November werden auf der virtuellen ESO-WSO 2020 Conference, die gemeinsam von der Europäischen Schlaganfallorganisation (ESO) und der Weltschlaganfallorganisation (WSO) organisiert wird, die neuesten Ergebnisse und Entwicklungen der Schlaganfallforschung über das gesamte Versorgungsspektrum präsentiert – von der Akutintervention über die Rehabilitation und Sekundärprävention.**

**AFFINITY:** Die AFFINITY-Studie ("The Assessment of Fluoxetine In sTroke recoverY") zeigte, dass die Einnahme von Fluoxetin 20 mg täglich über 6 Monate nach akutem Schlaganfall kein besseres funktionelles Ergebnis als Placebo bot. Fluoxetin erhöhte das Risiko von Stürzen, Knochenbrüchen oder Krampfanfällen nach 6 Monaten, aber nicht nach 12 Monaten nach dem Schlaganfall. Diese Ergebnisse der Studie sprechen nicht für die routinemäßige Anwendung von Fluoxetin nach akutem Schlaganfall.

**EFFECTS:** Die EFFECTS-Studie ("Efficacy of Fluoxetine - a randomisEd Controlled Trial in Stroke") ergab, dass 20 mg Fluoxetin (ein SSRI-Antidepressivum) über 6 Monate im Vergleich zu Placebo zu keiner besseren funktionellen Erholung nach akutem Schlaganfall führte. Fluoxetin reduzierte das Auftreten von Depressionen, erhöhte jedoch das Risiko von Knochenbrüchen und niedrigen Natriumwerten. Die routinemäßige Anwendung von Fluoxetin nach akutem Schlaganfall wird nicht empfohlen.

**THALES-Studie:** Eine duale Thrombozytenaggregationshemmer-Therapie mit Ticagrelor und Aspirin ist möglicherweise wirksamer als ein einzelner Thrombozytenaggregationshemmer, um das hohe Schlaganfall- oder Sterberisiko nach einem akuten ischämischen Schlaganfall oder einer TIA zu senken. Dies wurde in der Studie "The Acute STroke or Transient Ischaemic Attack Treated with TicAgreLor and ASA for PrEvention of Stroke and Death" (THALES) untersucht. Es zeigte sich, dass bei 11.016 Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall oder Hochrisiko-TIA, die Ticagrelor + Aspirin erhielten, das Risiko eines Schlaganfalls oder des Todes innerhalb von 30 Tagen im Vergleich zu Aspirin allein geringer war (number needed to treat=92). Das Risiko für schwerer Blutungen war bei Ticagrelor höher (number needed to harm=263), überwog jedoch nicht den Nutzen.

**VNS-REHAB:** Langfristig verringerte Hand/Arm-Funktion nach ischämischen Schlaganfall ist häufig und kann durch Vagus-Nerv-Stimulation (VNS) gepaart mit Rehabilitation verbessert werden. Die VNS-REHAB verglich die Wirksamkeit einer Vagus-Nerv-Stimulation (VNS), kombiniert mit intensiver Rehabilitation, und eine Scheinstimulation des Vagus-Nervs (Placebo), kombiniert mit intensiver Rehabilitation, zur Kontrolle. Die Studie zeigte ein positives Ergebnis: Die Hand/Arm-Funktion war unmittelbar nach dem Ende der stationären Rehabilitation sowie 90 Tage danach signifikant verbessert.

## EFFECTS/AFFINITY

### Das Antidepressivum Fluoxetin zeigt keine positive Wirkung auf die Erholung nach Schlaganfall

Aus kleineren Studien und einer Cochrane-Analyse aus dem Jahr 2012 gab es Hinweise darauf, dass die tägliche Einnahme des Antidepressivums Fluoxetin („Prozac“) möglicherweise eine positive Wirkung auf die funktionellen Fähigkeiten von Patienten nach einem Schlaganfall hat. Doch drei groß angelegte randomisierte, Placebo-kontrollierte und doppelt-verblindete Studien, von denen zwei (EFFECTS and AFFINITY) im Rahmen der ESO-WSO 2020 Conference präsentiert wurden, zeigten keinen solchen Effekt auf den Grad der Beeinträchtigung nach sechs und nach zwölf Monaten.

Eine kleine Studie (FLAME) mit 118 Patienten nach einem Schlaganfall zeigte 2011 erstmals einen positiven Effekt einer Fluoxetin-Therapie auf die Erholung der motorischen Fähigkeiten nach dem Schlaganfall. Eine Analyse vorhandener Studienergebnisse des Cochrane-Netzwerkes im Jahr 2012 hatte für das Durchführen großer Wirksamkeitsstudien zu der Frage gesprochen, ob das Antidepressivum langfristig eine positive Wirkung auf die Regeneration von Schlaganfallpatienten haben kann.

Zur Beantwortung dieser Frage wurden drei groß angelegte Wirksamkeitsstudien mit ähnlicher Methodik gestartet, wobei die Ergebnisse der **FOCUS**-Studie (UK; 3.127 Patienten) 2019 publiziert wurden. In dieser Studie führte eine sechsmonatige Einnahme von Fluoxetin 20 mg im Vergleich zu Placebo zu keiner Verbesserung der funktionellen Erholung nach akutem Schlaganfall ( $p=0,46$ , also keine statistische Signifikanz). Die Behandlung verringerte das Auftreten von Depressionen, erhöhte jedoch das Risiko von Knochenbrüchen.

Die **EFFECTS**-Studie wurde in Schweden durchgeführt. Aufgenommen wurden 1.500 Patienten mit ischämischem Schlaganfall oder Gehirnblutungen zwei bis 15 Tage nach dem Akutereignis und so schweren bleibenden Beeinträchtigungen, dass eine medizinische Therapie indiziert war. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 71 Jahren, 88 % hatten einen ischämischen Schlaganfall erlitten. Der Schweregrad lag durchschnittlich beim Wert 3 auf der NIHSS-Skala (NIH Stroke Score 0-42).

Die randomisierte Studie schloss Personen mit Depression, Epilepsie und anderen Kontraindikationen aus. Die Hälfte der Patienten nahm sechs Monate lang täglich 20 Milligramm Fluoxetin ein, die andere Hälfte erhielt ein Placebo. Nach sechs Monaten erfolgte die Bewertung der funktionalen Fähigkeiten mithilfe der modified Rankin Scale (mRS-Wert 0 – 6, zunehmender Schweregrad der Behinderung mit jeder Kategorie). Das Studienergebnis war neutral und zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen ( $p=0,42$ ).

Ähnlich wie die Ergebnisse der FOCUS-Studie berichtete die EFFECTS-Studie über ein signifikant geringeres Auftreten einer neuen depressiven Störung in der Fluoxetin-Gruppe (7 %) im Vergleich mit der Placebogruppe (11 %) ( $p=0,05$ ). Auch Knochenbrüche traten in der Fluoxetin-Gruppe mit einer Häufigkeit von 4 % deutlich häufiger auf (Placebogruppe: 2 %;  $p=0,0058$ ).

Sehr ähnlich fielen die Ergebnisse in der **AFFINITY**-Studie aus, die bei 1.280 Schlaganfallpatienten unterschiedlicher ethnischer Herkunft aus Australien, Neuseeland und Vietnam durchgeführt wurde. Die

Teilnehmer wurden innerhalb von zwei bis 15 Tagen nach dem Akutereignis randomisiert und erhielten sechs Monate lang täglich 20 mg Fluoxetin oder ein Placebo.

Der Behinderungsgrad nach der mRS-Klassifizierung war in beiden Gruppen bei 6 und 12 Monaten ähnlich. Auch hier zeigte sich, dass Fluoxetin die Behinderung nach einem akutem Schlaganfall im Vergleich zu Placebo nicht reduzieren konnte ( $p=0,53$  nach 6 Monaten,  $p=0,46$  nach 12 Monaten). Das nach 6 Monaten in der Fluoxetin-Gruppe festgestellte erhöhte Risiko für Stürze, Knochenbrüche und epileptische Anfälle konnte nach 12 Monaten nicht mehr beobachtet werden.

Resümee: Alle drei großen klinischen Studien (FOCUS, EFFECTS, AFFINITY) fanden keine Hinweise auf eine positive Wirkung von Fluoxetin auf die Erholung nach einem Schlaganfall.

---

## THALES Studie

### Thrombozyten-Aggregationshemmer zur Sekundärprävention ischämischer Schlaganfälle

Fünf bis zehn Prozent der Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall oder einer transitorisch ischämischen Attacke (TIA) erleiden in der Folge noch einmal einen Schlaganfall. Das Risiko dazu ist im ersten Monat am höchsten. Thrombozyten-Aggregationshemmer (auch als „Anti-Plättchen-Therapie“ bezeichnet) wie niedrig dosiertes Aspirin (ASS) haben breite Verwendung gefunden, um die Häufigkeit weiterer akuter Schlaganfälle zu reduzieren. Allerdings wurden bereits in der Vergangenheit Kombinationstherapien untersucht, um das Restrisiko weiter zu verringern. Die THALES-Studie wurde konzipiert, um festzustellen, ob die Kombination von zwei Thrombozyten-Aggregationshemmern (in diesem Fall Ticagrelor und Aspirin) wirksamer ist als Aspirin allein, um weitere Schlaganfälle oder den Tod von Patienten zu verhindern.

Die randomisierte, Placebo-kontrollierte und doppelblinde THALES-Studie zeigte schließlich, dass die Kombination der zwei Medikamente den Präventionseffekt verstärkt.

Die THALES-Forscher nahmen 11.016 Patienten mit einer transitorisch ischämischen Attacke (TIA) mit einem hohen Risiko ( $ABCD^2$ -Score  $\geq 6$ ) oder mit leichtem bis moderatem ischämischen Schlaganfall (NIHSS-Schlaganfallsskala  $\leq 5$ ) in die Untersuchung an weltweit 414 Studienzentren auf.

Der primäre Endpunkt, um die Wirksamkeit der neuen Kombinationstherapie zu bestimmen, war die Häufigkeit eines Schlaganfalls oder des Versterbens innerhalb von 30 Tagen (kombinierter Endpunkt). Sekundäre Endpunkte waren ein (weiterer) folgender Schlaganfall sowie Invalidität innerhalb von 30 Tagen. Die Häufigkeit auftretender schwerer Blutungen wurde als primärer Endpunkt für die Sicherheit gewählt.

5,4% der Patienten unter der Kombinationstherapie (Ticagrelor/Aspirin) erlitten innerhalb der 30 Tage Beobachtungszeit einen Schlaganfall oder verstarben (primärer kombinierter Endpunkt). In der Kontrollgruppe, die ASS allein erhielt, war das bei 6,5% der Fall. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ( $p=0,015$ ) mit einer Hazard Ratio (HR) von 0,83 (95%CI 0,71-0,96). Wenn man die einzelnen Komponenten des kombinierten Endpunktes evaluiert, blieb die Risikoreduktion für erneute Schlaganfälle weiter erhalten (HR 0,81, 95%CI 0,69-0,95), nicht jedoch für die Mortalität (HR 1,33 95%CI 0,81-2,19).



Zu einem weiteren Schlaganfall mit Beeinträchtigungen (weitere Subgruppe) kam es unter ASS allein (Placebo-Gruppe) bei 4,7 % der Patienten, in der Ticagrelor/Aspirin-Gruppe bei 4 % (Beobachtungszeitraum 30 Tage). Das bedeutete eine Risikoreduktion um 17 % ( $p=0,04$ ). Der Grad der bleibenden Beeinträchtigung nach einem aufgetretenen sekundären Schlaganfall reduzierte sich insgesamt um 23 %. Das war statistisch signifikant.

Die Sicherheit der Thrombozyten-Aggregationshemmung zeigte folgendes Ergebnis: Unter der Kombinationstherapie kam es bei 0,5 % der Patienten zu einer schweren Blutung, in der Vergleichsgruppe mit Aspirin allein lag die Häufigkeit dieser Komplikation bei 0,1% mit einer Hazard Ratio von 3,99 (95%CI 1,74 – 9,14,  $p=0,001$ ).

Die Autoren schließen aus den Ergebnissen, dass die Kombinationstherapie im Vergleich zur Einzeltherapie mit Aspirin wirksamer ist, um weitere Schlaganfälle bei Patienten mit einem vorangegangenen leichten bis mittelschweren ischämischen Schlaganfall oder Hochrisiko-TIAS zu verhindern. Das Risiko für schwere Blutungen ist deutlich höher, überwiegt aber nicht den positiven präventiven Effekt (number needed to treat = 92 versus number needed to harm  $n= 263$ ). Laut den Berechnungen könnten mit der Kombinationstherapie 11 weitere Schlaganfälle oder Todesfälle pro 1.000 verhindert werden. Bei 4 von 1.000 wäre eine schwere Blutung zu erwarten.

Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit früheren Daten, die die Kurzzeitkombination von Thrombozyten-Aggregationshemmern (d.h. Aspirin und Clopidogrel) in den Studien CHANCE und POINT untersuchten, obwohl das Studiendesign und die Studienpopulation etwas anders waren.

Die Stärke der THALES-Studie liegt in der großen Anzahl der aufgenommenen Patienten, der Vielzahl der teilnehmenden Zentren und in ihrer geografischen Verteilung. Die Untersuchung ist darüber hinaus die erste, die mit einer derartigen Kombinationstherapie eine Reduktion des Risikos eines (weiteren) Schlaganfalls mit schweren Beeinträchtigungen als Folge in der untersuchten Patientengruppe belegen konnte. Behandlung und Nachsorge dauerten allerdings nur 30 Tage. Daher sind die langfristigen Vorteile und Risiken schwer abzuschätzen, obwohl das Schlaganfallrisiko nach einem bereits stattgefundenen Ereignis am höchsten ist.

In die THALES-Studie wurden nur Patienten mit Hochrisiko-TIA (ABCD<sup>2</sup>-Score  $\geq 6$ ) rekrutiert, während Patienten mit niedrigerem TIA-Risiko oder Patienten, die nach 24 Stunden ankamen, ausgeschlossen wurden. Es könnte also sein, dass das Blutungsrisiko den Nutzen der DAPT bei TIA-Patienten mit niedrigem Risiko übersteigt, weshalb Vorsicht geboten ist und die Ergebnisse nicht verallgemeinert werden dürfen. Ein weiterer direkter Vergleich der dualen Thrombozytenaggregationshemmung bei Patienten mit TIA oder leichtem Schlaganfall (Clopidogrel mit Aspirin bei Hochrisikopatienten mit akuten nicht behindernden zerebrovaskulären Ereignissen II [CHANCE-2]) ist derzeit im Gange.

Die THALES-Studie ist am 16. Juli 2020 im New England Journal of Medicine (Vol. 383 No.3) publiziert worden. Es folgen Publikationen zur Subgruppenanalyse, die jüngste wurde in JAMA Neurology (Amarenco P et al. JAMA Neurol. 2020; published online November 7) veröffentlicht.

## VNS

### Elektrische Vagus-Nerven-Stimulation verbessert Rehabilitationserfolg

Viele Patienten tragen von einem Schlaganfall langfristig Behinderungen davon. Häufig kommt es dabei zu einer Einschränkung der Hand- bzw. Armfunktion. Der Effekt von Rehabilitationsmaßnahmen mit gezieltem Bewegungstraining kann durch eine zusätzliche elektrische Stimulation des Vagus-Nervs (VNS) verstärkt werden.

In der Studie (Phase III) von Jesse Dawson (University of Glasgow/UK) und US-Wissenschaftlern wurde die Wirksamkeit einer Kombination von physischen Rehabilitationsmaßnahmen und der Anwendung der VNS-Technik über ein implantiertes Gerät untersucht. Insgesamt wurden 108 Patienten, die in Folge eines Schlaganfalls eine moderate bis schwere Beeinträchtigung der Funktion einer oberen Extremität erlitten hatten, in die Untersuchung aufgenommen. Alle erhielten einen Stimulationsgenerator in Form eines „Schrittmachers“ implantiert, der bei Anwendung elektrische Impulse an den Vagus-Nerv abgibt. Bei 53 Probanden erfolgte eine echte VNS-Therapie sowie sechs Wochen stationäre Rehabilitation; im Anschluss daran wurde dann auch noch ein entsprechendes Training zu Hause vorgenommen. Bei 55 Patienten erfolgte nur eine Schein-VNS (Kontrollgruppe). Die Aufnahme in die beiden Gruppen war randomisiert, erfolgte also nach dem Zufallsprinzip.

Das primäre Kriterium war die Funktion der von der Beeinträchtigung betroffenen oberen Extremität (Hand/Arm) am Tag 1 nach dem Ende des stationären Reha-Programms; gemessen wurde nach dem sogenannten Fugl-Meyer Assessment Upper Extremity Score (FMA-UE; Skala mit Werten von 0/keine Funktion bis 66/volle Funktion).

Die zusätzliche Vagus-Nerv-Stimulation zeigte einen statistisch hoch signifikanten positiven Effekt. Der mittlere FMA-UE-Score erhöhte sich bei den Patienten unter Rehabilitation plus VNS innerhalb von sechs Wochen im Mittel um 5,0 Punkte, in der Kontrollgruppe stieg der Score im Mittel um 2,4 Punkte ( $p=0,001$ ).

90 Tage nach Beendigung der stationär erfolgten Rehabilitationsbehandlung zeigten 47 % der Patienten, die eine VNS erhalten hatten, eine klinisch relevante bessere Funktion der betroffenen oberen Extremitäten. In der Kontrollgruppe war dies bei 24 % der Fall. Auch dieser Unterschied war statistisch signifikant ( $p=0,01$ ).

*Zusätzliche Informationen, einschließlich Video-Interviews mit international renommierten Experten sowie Präsentationen sind auf dem ESO-WSO 2020 Media Portal <https://eso-wso-conference.org/media-portal/> verfügbar.*

#### **Herausgegeben vom ESO-WSO 2020 PR-Komitee**

Für weitere Informationen und Interviewanfragen richten Sie Ihre Anfrage bitte an:  
[urban-schenk@medical-media-consulting.at](mailto:urban-schenk@medical-media-consulting.at)

*Wir ersuchen alle Medienvertreter höflichst, ihre Presseclippings an [urban.schenk@medical-media-consulting.at](mailto:urban.schenk@medical-media-consulting.at) zu schicken. Vielen Dank im Voraus!*