

# **Hat Magnesium eine neuroprotektive Wirkung? (Ergebnisse der IMAGES-Studie)**

K.Wink

## **I. Einführung**

Der akute Schlaganfall stellt in den entwickelten Ländern die dritthäufigste Todesursache dar.

Im Alter von 50 bis 64 Jahren ist in 0,2% und im Alter über 85 Jahren in 2% mit einem Schlaganfall zu rechnen. Pro Jahr tritt in etwa 0,125% ein Schlaganfall und in 0,035% ein Rezidiv auf, wobei in 28% mit einer Rezidivrate zu rechnen ist.

In dem Oxford-Projekt hat allerdings die Schlaganfallsinzidenz von 1981 – 84 bis auf heute bei den Männern und Frauen  $\geq 85$  Jahren deutlich abgenommen ( ). Dies betrifft in erster Linie die ischämischen Schlaganfälle mit schweren Behinderungen und Tod und weniger die Blutungen. Ursache ist die vermehrte und verbesserte Behandlung der Risikofaktoren.

## **II. Möglichkeiten zur medikamentösen Behandlung des Schlaganfalls**

Verschiedene Wirkprinzipien zur Behandlung des Schlaganfalls wurden angewandt, wie die antiödematöse Behandlung mit z.B. Glycerol, durchblutungsfördernde Maßnahmen wie z.B. Vasodilatoren, Beeinflussung des neuronalen Metabolismus wie z.B. Hypothermie, antithrombotisch wie z.B. Aspirin, neuroprotektiv wie z.B. durch Magnesium, durch Antioxidanzien wie z.B. Gingko biloba oder Beeinflussung der Zellmembran z.B. durch Ca-Antagonisten.

Aussagekräftige Studien wurden mit Heparin, Aspirin, niedermolekularen Heparinen, Defibrinogenatoren und Thrombolytika durchgeführt.

So wurde Heparin in der IST (International Stroke Trial)-Studie ( ) an nahezu 20 000 Patienten mit einer Behandlung ohne Heparin verglichen. Der Tod durch einen Schlaganfall, Rezidive ischämischer Schlaganfälle wurden durch Heparin nicht vermindert und nur wenn man tödliche und nicht tödliche ischämische Schlaganfälle zusammenfasst, kommt es zu einer signifikanten Reduktion.

Jedoch nehmen hämorrhagische Schlaganfälle und extrakranielle Blutungen zu, so dass sich die Gesamtmortalität nicht ändert. Heparin zur Behandlung des Schlaganfalls zeigte somit keine positive Nutzen/Risiko-Relation.

Aspirin wurde in der IST- und CAST (Chinese Acute Stroke Trial)-Studie geprüft. Die Daten beider Studien wurden trotz nicht ganz einheitlicher Zusammenfassung zusammen ausgewertet, womit eine Patientenzahl von 40 000 erreicht wurde. Rezidive ischämischer Schlaganfälle wurden durch Aspirin gegenüber Kontrollen signifikant relativ um 30%, jedoch absolut nur um < 1% reduziert.

Auch die Studien mit niedermolekularen Heparinen wie Danaparoid in der TOAST (Trial of ORG 10 172 in Acute Stroke Treatment)-Studie ( ), TAIST (Tinzaparin in acute ischaemic stroke)-Studie ( ), in einer Studie von Kay et al. ( ), und in der HAEST (Heparin in Acute Embolic Trial)-Studie ( ) ergaben nur günstige Ergebnisse nach 7 Tagen, aber nicht nach 3 Monaten ( ), keine signifikante Verbesserung in der Rankin-Skala im Vergleich mit Aspirin ( ), keine signifikante Verbesserung der Unabhängigkeit ( ) und auch keine signifikante Verbesserung von Rezidiven ischämischer Schlaganfälle gegenüber Aspirin ( ). Insgesamt war die Patientenzahl in den Studien zu gering, um eine ausreichende Aussagekraft zu erreichen.

Die STAT (Stroke Treatment with Ancrod Trial)-Studie ( ) mit einer defibrinogenierenden Substanz zeigte gegenüber Placebo keine signifikante Verbesserung bei der Skandinavischen Stroke Skala und nur im Barthel-Index  $\leq 90$  eine signifikante Verbesserung, wobei jedoch vermehrt mit asymptomatischen intrakraniellen Blutungen zu rechnen ist.

Bei den Thrombolytika zeigte die ASK (Australische Streptokinase)-Studie ( ) nur eine Verbesserung bei geringeren Einschränkungen, jedoch eine höhere Mortalität mit Streptokinase im Vergleich zu Placebo infolge zerebraler Blutungen und die MAST-E (Multicenter Acute Stroke Trial-Europe)-Studie ebenfalls eine erhöhte Mortalität durch zerebrale Blutungen bei nicht signifikanter Verbesserung der Behinderung.

Erst in der NINDS rtP (National Institute of Neurological Disorders and the Stroke rt-PA Stroke Study)-Studie ( ) kam es unter PA gegenüber Placebo zu einer signifikanten Verbesserung der Behinderungen ohne Erhöhung der Gesamt-Mortalität, wenn die Studienmedikation innerhalb von 3 Std. appliziert wurde.

### III. Neuroprotektive Wirkung von Magnesium

Tierversuche zeigten mehrheitlich eindeutig eine Reduktion des Infarkt Volumens, Verbesserung des zerebralen Blutflusses, des Überlebens nach experimentellem Verschluss von Hirnarterien, wenn Magnesiumsalze vorher gegeben wurden ( ).

Nur in der Perth- ( ) und in der Canberra-Studie ( ) kam es zu keiner Verkleinerung des Infarkt Volumens.

In Untersuchungen an Patienten mit Schlaganfällen ( ) zeichneten sich teilweise Verbesserungen bei der Mortalität und Behinderung ab. Die Patientenzahlen in den Studien sind allerdings klein, so dass die Aussagekraft für eine endgültige Aussage über die Wirksamkeit von Magnesium beim Schlaganfall nicht ausreicht.

Erst die IMAGES (Intra-venous Magnesium Efficacy in Stroke trial)-Studie ( ) verfügt mit 2 589 Patienten mit einem Schlaganfall innerhalb von 12 Std. und einer Einschränkung von  $< 2$  nach der Rankin-Skala vor dem Ereignis über eine größere Fallzahl. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte, multizentrische Add-on-Studie in Parallelgruppen.

Die Patienten erhielten entweder einen Bolus von 16 mmol (4g)  $MgSO_4$  über 15 Minuten, dann über 24 Std. 65 mmol (16,15g)  $MgSO_4$  als Infusion oder entsprechend Plazebo.

24 Patienten bzw. 22 Patienten in der Mg- bzw. Plazebo-Gruppe erhielten keine Infusion, so dass 1268 / 1275 Patienten das Sicherheitskollektiv darstellen.

Bei 80 bzw. 77 Patienten gingen Daten verloren oder waren nicht auswertbar, sodass zur Wirksamkeitsprüfung 1188 bzw. 1198 Patienten in der Mg- bzw. Plazebo-Gruppe zur Verfügung standen. Die Basischarakteristika und Basiswerte waren vergleichbar.

Primärer Zielparameter war der Tod oder die Behinderung mit einem Barthel-Index  $< 60$  nach einer Therapiephase von 90 Tagen.

Bei der Fallzahlbestimmung ging man von einer Verbesserung von 5,5%, d.h. von 40,0% auf 34,5% aus. Bei einem  $\alpha$ -Fehler von 5% und einem  $\beta$ -Fehler von 20% wären etwa 2460 Patienten notwendig.

Später wurde der primäre Endpunkt umformuliert in Tod oder Behinderung Barthel-Index < 95 und modifizierte Rankin-Skala >1, wobei sich bei einer Placeboinzidenz von 68,3% und Verbesserung auf 73,5% eine Fallzahl von 2432 ergibt.

Die Ergebnisse erfüllten diese Bedingungen nicht. Ein Barthel-Index von <95 und Tod ergaben sich in 82,1% in der Placebogruppe (anstatt wie vorausgeschätzt 68,3%) und 84,3% in der Mg-Gruppe, d.h. eine Verschlechterung um relativ 3% und absolut 2,2%. Auch die übrigen Endpunkte (Barthel-Index <60, modifizierte Rankin-Skala >1) zeigten keine Verbesserung.

Der Tod trat tendenziell ( $p=0,094$ ) mit 19,1% bzw. 16,4% in der Mg-Gruppe häufiger als unter Placebo auf (19,1% / 16,4% )

Bei den präspezifizierten Endpunkten bestanden keine signifikanten Unterschiede, ob die Therapie  $\leq 6$  Std. oder  $> 6$  Std. erfolgte und ob es sich um ischämische oder nicht ischämische Schlaganfälle handelte, jedoch traten nicht kortikale Schlaganfälle signifikant weniger häufig auf als kortikale Syndrome.

Bei den nicht präspezifizierten Endpunkten kam es signifikant weniger häufig zu einem lakunären Syndrom in der Mg-Gruppe gegenüber Placebo.

Die IMAGES-Studie ergab somit die Hypothese, dass ein lakunäres Syndrom von einer intravenösen Magnesiumtherapie profitieren könnte, das sich am häufigsten in einer rein motorischen Hemiparese äußert.

Nebenwirkungen traten unter Magnesium gegenüber Placebo nicht unterschiedlich häufig auf.

#### IV. Zusammenfassung

- **Der akute Schlaganfall stellt in den Entwicklungsländern die dritthäufigste Todesursache dar.**
- Durch Behandlung der Risikofaktoren lässt sich die Schlaganfallsinzidenz vermindern
- Die medikamentöse Therapie des akuten Schlaganfalls ist unbefriedigend.
- Magnesium zeigte im Tierversuch teilweise günstige Einflüsse.
- Die Behandlung von Schlaganfallpatienten mit Magnesium ergab an einer beschränkten Patientenzahl Hinweise für eine günstige Wirkung
- Eine „größere Studie“ (IMAGES) an 2589 Patienten mit einem Schlaganfall ergab keine signifikante Verbesserung der Mortalität und der Behinderung bei intravenöser Applikation von  $MgSO_4$  gegenüber Placebo.
- Lediglich bei Patienten mit einem lakunären Syndrom zeigte Magnesium eine günstige Wirkung.
- Bei den Patienten mit lakunärem Syndrom handelt es sich um eine Subgruppe.
- Subgruppenanalysen dienen lediglich der Hypothesengenerierung und müssen durch Studien mit Patienten der Subgruppe bestätigt werden.
- Bei der Subgruppenanalyse handelt es sich um eine Posthoc-Auswirkung mit willkürlicher Gruppierung, unterschiedlichen Patientenzahlen und damit Begünstigung eines systematischen Fehlers (Bias).
- Auch kann es zu einer Regression zum Mittelwert kommen und ferner wird multiples Testen nicht berücksichtigt.
- Außerdem handelt es sich um eine Per-Protokoll- und nicht mehr um eine Intention-to-treat-Analyse.