

## VERBANDSMITTEILUNGEN

# Behandlung der traumatischen Subarachnoidalblutung mit Kalziumantagonisten

- Analyse der Ergebnisse der HIT IV-Studie -

**Mitteilung des wissenschaftlichen Arbeitskreises Neuroanästhesie der DGAI**

Mit dem Ziel der Beurteilung der Wirksamkeit des Kalziumantagonisten Nimodipin bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma sind zwei multizentrische Studien durchgeführt worden: Head Injury Trial (HIT) I und II (1, 2). Gegenüber der nicht mit Nimodipin behandelten Kontrollgruppe war eine günstige Beeinflussung des neurologischen Endergebnisses nach Schädel-Hirn-Trauma bei Betrachtung der Grundgesamtheit nicht nachweisbar. Es hatten sich jedoch bei der posthoc durchgeführten Subgruppenanalyse Hinweise auf eine Wirksamkeit bei den Patienten gefunden, deren Verletzung durch eine traumatische Subarachnoidalblutung kompliziert wurde. Zur Validierung dieser Annahme wurde die Studie HIT III aufgelegt, multizentrisch, aber auf Kliniken in Deutschland begrenzt. Diese Untersuchung ergab ein signifikant günstigeres neurologisches Endergebnis bei Patienten, die Nimodipin erhalten hatten (3). In der Folgezeit fand der Kalziumantagonist Nimodipin - trotz vielfältig geäußerter Bedenken - breite Anwendung, wenn bei Befundung der initialen CT subarachnoidales Blut darstellbar war. Auch in das Addendum 1998 der Guidelines for the Management of severe Head Injury (4) wurde der Hinweis auf das Therapiekonzept "Kalziumantagonisten bei traumatischer Subarachnoidalblutung" aufgenommen. Dennoch verhinderten Studiendesign und der geringe Stichprobenumfang ( $n = 123$ ) von HIT III die allgemeine Akzeptanz. Aus diesem Grunde wurde eine internationale, multizentrische Studie (HIT IV) - diesmal ohne Beteiligung deutscher Kliniken - mit einem geplanten Stichprobenumfang von über 500 Patienten aufgelegt.

Wesentliche Ergebnisse von HIT IV wurden anlässlich des 5th International Neurotrauma Symposium am 5. Oktober 2000 in Garmisch-Partenkirchen erstmals der Öffentlichkeit vorgestellt (5).

Im Design dieser internationalen, multizentrischen, prospektiven, kontrollierten klinischen Studie wurden 592 Patienten randomisiert eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte für jedes Zentrum separat. Aus Europa waren Kliniken aus Frankreich, Italien und Spanien beteiligt. Ausgewertet wurden 411 Patienten, überwiegend mit leichtem oder mittelschwerem Schädel-Hirn-Trauma. Alle initialen CT wurden durch den Studienleiter (Principal Investigator) beurteilt; das neurologische Endergebnis wurde anhand der Glasgow Outcome Scale (GOS) bewertet.

Weder im 3- noch im 6-Monatsvergleich fanden sich Unterschiede zwischen der Nimodipin- und der Placebo-Gruppe; ein günstiges Ergebnis (favourable

outcome) fand sich in 74% der Placebo- vs. 66% der Nimodipin-Gruppe; in der Nimodipin-Gruppe traten häufiger Todesfälle auf. Auch bei einer - methodisch fragwürdigen - Subgruppenanalyse zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Bei isolierter Betrachtung der europäischen Zentren ergab sich gegenüber dem Gesamtkollektiv eine tendenzielle Annäherung an die Ergebnisse der HIT-III - Studie.

Der Studienleiter, *R. Schall*, Bloemfontein, RSA, gelangte abschließend zu folgender Bewertung: "Nimodipine has not been confirmed to confer any benefit in the overall population."

Aus der Sicht des Wissenschaftlichen Arbeitskreises Neuroanästhesie der DGAI ist die traumatische Subarachnoidalblutung (tSAB) - unter der Zugrundelegung der Kriterien der Evidence-based Medicine - somit keine allgemeingültige Indikation für die Verabreichung von Nimodipin. Inwieweit einzelne Patienten mit manifestem Vasospasmus nach tSAB von einer perfusionsdruckneutralen Nimodipin-Infusion profitieren können, bleibt offen.

### **Für den wissenschaftlichen Arbeitskreis Neuroanästhesie der DGAI:**

*Jan-Peter Jantzen*, Hannover

*Christian Werner*, München

*Ernst Pfenninger*, Ulm

### **Literatur**

1. Teasdale G, Bailey I, Bell A, Gray J, Gullan R, Heiskanan U, Marks PV, Marsh H, Mendelow AD, Murray G, et al (1990) The effect of nimodipine on outcome after head injury: a prospective randomised control trial. The British/Finnish Co-operative Head Injury Trial Group. Acta Neurochir Suppl (Wien) 51:315-6
2. European Study Group on Nimodipine in Severe Head Injury (1994) A multicenter trial of the efficacy of nimodipine on outcome after severe head injury. J Neurosurg 80:797-804
3. Harders A, Kakarieka A, Braakman R and the German tSAH Study Group (1996) Traumatic subarachnoid hemorrhage and its treatment with nimodipine. J Neurosurg 85:82-9
4. Guidelines for the Management of severe Heard Injury. The Brain Trauma Foundation, New York, 1995
5. Nimodipine in head injury: Results of the HIT IV study. 5th International Neurotrauma Symposium, Garmisch-Partenkirchen, Germany, October 1-5, 2000.