

Jahrgang 21

Nummer 15/1999

**Pharmakotherapie des ischämischen Hirnschlags (T. Koch) ..... 57**

Obwohl heute eine aktive Behandlung des akuten Hirnschlags befürwortet wird, ist der Beitrag der medikamentösen Behandlung noch verhältnismässig bescheiden. Die plättchenhemmende Wirkung von Acetylsalicylsäure bringt nur einen geringen Nutzen. Das Thrombolytikum Alteplase kann die Prognose verbessern, wenn es innerhalb der ersten drei Stunden nach Symptombeginn verabreicht wird. Für Heparin ist allgemein kein Nutzen nachgewiesen.

## Übersicht

### Pharmakotherapie des ischämischen Hirnschlags

T. Koch

Manuskript durchgesehen von M. Dauphin, Ph. Lyrer, M. Rutz, U. Schwarz, A. Stuck

Der ischämische Schlaganfall ist zu einem medizinischen Notfall geworden. Wo bis vor wenigen Jahren therapeutischer Nihilismus vorherrschte, wird heute rasche medizinische Intervention gefordert. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass eine früh einsetzende aktive Behandlung sowohl *Morbidität* wie *Mortalität* des Schlaganfalls zu senken vermag.<sup>1</sup> In der vorliegenden Übersicht wird der Stellenwert der heute zur Anwendung gelangenden *Medikamente* in der Behandlung des ischämischen Schlaganfalls diskutiert. Diese machen allerdings nur einen kleinen Teil der Frühbehandlung nach Schlaganfall aus.

#### Grundlagen

Der Schlaganfall ist bei uns die dritthäufigste Todesursache und der häufigste Grund für eine Invalidität bei Erwachsenen. 1985 betrug in der Schweiz die Mortalität 20/100'000 für Frauen und 37/100'000 für Männer (eine der niedrigsten Raten weltweit). Aufgrund neuerer Daten aus Schweizer Kliniken leben 6 Monate nach einem Schlaganfall noch 77% der Betroffenen, etwa zwei Drittel von ihnen wieder zuhause.<sup>2</sup>

Etwa 80% aller Schlaganfälle in den westlichen Industrieländern sind ischämisch bedingt. Die häufigsten Ursachen sind *atherothrombotische Gefässverschlüsse*, *Embolien* und die *zerebrale Mikroangiopathie*. Seltener Ursachen sind Dissektionen eines Blutgefässes, Vaskulitiden oder venöse Thrombosen. Aufgrund klinischer Symptome, der Lokalisation des Infarktes und dem Nachweis möglicher Emboliequellen oder einer spezifischen Gefässerkrankung lässt sich die Ursache in vielen Fällen diagnostizieren.

Bei vollständigem Unterbruch der Perfusion kommt es innerhalb von etwa 6 Minuten zu einer irreversiblen Schädigung des

Hirngewebes. In der Kernzone eines ischämischen Insultes entsteht in der Regel rasch eine Nekrose, welche nach Stunden bis Tagen als infarziertes Hirnareal in der Computertomographie (CT) nachweisbar wird. Die Zone darum herum wird *Penumbra* genannt. Ob es in diesem Bereich bei einem reversiblen Funktionsausfall bleibt oder zu einer Nekrose kommt, ist im Wesentlichen eine Frage der Zeit. Das vordergründige Ziel der frühen medikamentösen Behandlung ist es, möglichst viel Gewebe vor einer irreversiblen Schädigung zu bewahren.<sup>3</sup>

Auf Grund des kurzen therapeutischen Zeitfensters ist eine möglichst rasche Diagnose vorrangig. Nach einer klinischen Untersuchung soll ein bildgebendes Verfahren eingesetzt werden, welches die rasche Differenzierung zwischen *Blutung* oder *Ischämie* erlaubt. Die Computertomographie ist dabei heutzutage noch der «Goldstandard». Wenn die Differentialdiagnose zwischen supratentoriellen und Hirnstamminfarkt im Vordergrund steht, ist eine Magnetresonanztomographie (MRI) manchmal unumgänglich.

Alle bisher in der Frühbehandlung des Schlaganfalls als wirksam erkannten Medikamente haben die *Beeinflussung der Gerinnung* gemeinsam. Zytoprotektiva oder Neuroprotektiva, die die Ischämiefolgen am neuronalen Gewebe selbst vermindern sollen, sind bisher nicht wirksam genug, um in der klinischen Praxis eingesetzt zu werden.<sup>4</sup>

#### Acetylsalicylsäure

*Acetylsalicylsäure* (ASS, Original Aspirin®) ist als Plättchenhemmer wirksam bei der Behandlung des akuten Herzinfarktes und in der Langzeitprophylaxe von Herzinfarkt und Schlaganfall. Zwei grosse randomisierte Studien hatten die Prüfung der Wirksamkeit von ASS bei *akutem* Schlaganfall zum Ziel:

Im «*Chinese Acute Stroke Trial*» (CAST) erhielten über 21'000 Personen *innerhalb von 48 Stunden* nach Auftreten der ersten Schlaganfallssymptome ASS (160 mg täglich) oder Placebo für 4 Wochen. Obwohl nicht zwingend für den Einschluss gefordert, wurde bei 87% der Kranken vor der Randomisierung ein CT durchgeführt. Primäre Endpunkte waren die Gesamtmortalität nach 4 Wochen sowie die Mortalität oder Hilfsbedürftigkeit zum Zeitpunkt der Spitalentlassung. In der Behandlungsgruppe traten innerhalb von 4 Wochen signifikant weniger Todesfälle (3,3% gegenüber 3,9%) und Rezidive (1,6% gegenüber 2,1%) auf. Unter ASS erlitten 1,1% hämorrhagische Infarkte, unter Placebo

0,9%. Bis Spitalentlassung gestorben oder weiterhin pflegebedürftig waren 30,5% in der ASS-Gruppe und 31,6% in der Placebogruppe (Unterschiede nicht signifikant). Von der Behandlung mit ASS profitierten somit 11 von 1'000 Personen mit Schlaganfall bezüglich Tod oder Hilfsbedürftigkeit.<sup>5</sup>

In die andere Studie («*International Stroke Trial*», IST) wurden 19'435 Personen mit akutem Schlaganfall aufgenommen. Vor der Randomisierung wurde bei 67% ein CT durchgeführt. Die Hälfte der Beteiligten erhielt ASS (300 mg/Tag), die andere nicht. Der Behandlungsbeginn erfolgte bis 48 Stunden nach Symptombeginn. Unabhängig davon erhielt wiederum die Hälfte der Kranken Heparin subkutan, so dass die Teilnehmenden entweder mit beiden Medikamenten, mit einem von beiden oder mit gar keinem behandelt wurden. Keine der Behandlungen führte zu einer signifikanten Reduktion der primären Endpunkte «Tod innerhalb der ersten 14 Tage» (etwa 9%) bzw. «Tod oder Hilfsbedürftigkeit bis 6 Monate nach dem Ereignis» (etwa 63%). Eine tendenzielle Abnahme unter ASS erreichte statistische Signifikanz, wenn die Resultate aufgrund der Ausgangsbeobachtungen korrigiert wurden (Verhinderung von Tod oder Hilfsbedürftigkeit bei 14 von 1'000 Behandelten). Ischämische Rezidiv-Schlaganfälle in den ersten 14 Tagen waren unter ASS signifikant seltener (2,8% gegenüber 3,9%) hämorrhagische Insulte etwas häufiger (0,9% gegenüber 0,8%).<sup>6</sup>

Die Resultate der beiden Studien zeigen, dass ASS in der Frühbehandlung des Schlaganfalls einen nachweisbaren, wenn auch geringen Nutzen aufweist. In den Studien wurde in der Regel vor der Gabe eine Hirnblutung ausgeschlossen. Dass sich bei den Erkrankten ohne CT der Trend nicht von den Übrigen unterschied, spricht dafür, dass ASS auch gegeben werden kann, wenn primär auf ein bildgebendes Verfahren verzichtet wird.

### Heparine

Im oben zitierten «*International Stroke Trial*» führte die Behandlung mit unfraktioniertem Heparin (2mal täglich 5'000 IE oder 12'500 IE s.c.) nur zu einer nicht-signifikanten Reduktion der Todesfälle in den ersten 14 Tagen. Überhaupt nicht beeinflusst wurde Tod oder Hilfsbedürftigkeit nach 6 Monaten. Ischämische Rezidiv-Schlaganfälle in den ersten 14 Tagen wurden um etwa 1% reduziert, was aber von einer fast gleich grossen Zunahme hämorrhagischer Insulte begleitet war; auch extrakranielle Blutungen traten gehäuft auf.<sup>6</sup> Auch unter Berücksichtigung weiterer Studien hat unfraktioniertes Heparin keinen etablierten Platz in der Akutbehandlung von ischämischen Hirninfarkten mehr.<sup>7</sup>

Eine Studie mit dem *niedermolekularen Heparin* Nadroparin (Fraxiparin®) zeigte wohl einen Nutzen bezüglich Mortalität

und Hilfsbedürftigkeit nach 6 Monaten. Das Resultat konnte von nachfolgenden Untersuchungen aber nicht bestätigt werden. Der enttäuschende spätere Verlauf ist nicht einfach zu erklären.<sup>7</sup>

Ohne dass Evidenz aus randomisierten Studien dafür besteht, gelten bestimmte Situationen bei einem ischämischen Schlaganfall auch heute noch als Indikation für eine Heparintherapie. Dazu gehören insbesondere Emboliequellen mit einem hohen Embolierisiko, hochgradige Karotisstenosen, die Dissektion eines Gefässes oder eine bekannte Koagulopathie.

### Thrombolytika

Bereits vor über 40 Jahren wurden Kranke mit Schlaganfällen mit Thrombolytika behandelt. Wegen intrakraniellen Blutungen und einer hohen Mortalitätsrate wurden diese Versuche aber wieder eingestellt. Insbesondere dank der Entwicklung bildgebender Verfahren konnte später die Thrombolyse bei ischämischen Schlaganfällen wieder aufgenommen und in mehreren randomisierten Studien untersucht werden. Neben der *intravenösen Thrombolyse*, welche sich bei der Behandlung des akuten Myokardinfarktes etabliert hat, wird auch die *intraarterielle Thrombolyse* praktiziert. Diese hat zum Ziel, geringere Dosierungen verwenden und damit das Blutungsrisiko minimieren zu können.

#### Intravenöse Thrombolyse

*Streptokinase* (Kabikinase® u.a.) hat sich bei der Frühbehandlung des Schlaganfalles nicht bewährt. In den drei grössten randomisierten Studien traten unter Streptokinase (1,5 Mio. IE i.v., Behandlungsbeginn maximal 4 bzw. 6 Stunden nach Symptombeginn) vermehrt Hirnblutungen und frühe Todesfälle auf.<sup>8-10</sup>

Bessere Resultate fanden sich mit *Alteplase* (Actilyse®), dem gentechnologisch hergestellten humanen Gewebs-Plasminogenaktivator («recombinant tissue plasminogen activator», rtPA). Eine Übersicht über die drei grösseren Doppelblindstudien mit Alteplase bei ischämischem Schlaganfall geben die Tabellen 1a und 1b. Ein statistisch signifikanter Nutzen bezüglich des primären Endpunktes konnte nur in der amerikanischen Studie des «National Institute of Neurological Disorders and Stroke» (NINDS) nachgewiesen werden. In den beiden europäischen Studien ergab sich dagegen eine signifikante Häufung von Hirnblutungen und zum Teil auch eine erhöhte Mortalität unter Alteplase. Der wichtigste Unterschied der NINDS-Studie zu den beiden anderen Studien ist die Beschränkung des *Therapiebeginns auf maximal 3 Stunden nach Symptombeginn* (gegenüber 6 Stunden in den anderen Studien). Die übrigen Ausschlusskriterien waren im Wesentlichen identisch (zumindest in der NINDS- und der ECASS II-Studie).<sup>11-14</sup>

Tabelle 1a: Placebokontrollierte Studien mit Alteplase bei ischämischem Schlaganfall (Basisdaten)

Studie/Teilnehmende	Behandlung
« <i>European Cooperative Acute Stroke Study</i> » (ECASS) <sup>11</sup> 620 Personen mit mässigem bis schwerem akutem Hemisyndrom	Alteplase (1,1 mg/kg i.v., maximal 100 mg) gegen Placebo, spätestens 6 Stunden nach Symptombeginn
« <i>National Institute of Neurological Disorders and Stroke rtPA Stroke Study</i> » (NINDS) <sup>12,13</sup> 291 (Teil 1) und 333 Personen (Teil 2) mit ischämischem Schlaganfall	Alteplase (0,9 mg/kg i.v., maximal 90 mg) gegen Placebo, spätestens 3 Stunden nach Symptombeginn
« <i>European Cooperative Acute Stroke Study II</i> » (ECASS II) <sup>14</sup> 800 Personen mit mässigem bis schwerem akuten Hemisyndrom	Alteplase (0,9 mg/kg i.v.) gegen Placebo, spätestens 6 Stunden nach Symptombeginn

Tabelle 1b: Placebokontrollierte Studien mit Alteplase bei ischämischem Schlaganfall (Resultate)

Studie/Primärer Endpunkt	Wirksamkeit	Unerwünschte Wirkungen
«European Cooperative Acute Stroke Study» (ECASS) <sup>11</sup> Grad der Behinderung nach 3 Monaten	<i>Intention-to-treat-Analyse:</i> <b>Kein signifikanter Unterschied</b> bei den einzelnen Scores <i>Per-protocol-Analyse:</i> Vorteil in mRS signifikant	Grössere Hirnblutungen signifikant häufiger (20% gegen 7%) Mortalität in den ersten 30 Tagen signifikant höher (22% gegen 16%)
«National Institute of Neurological Disorders and Stroke rtPA Stroke Study» (NINDS) <sup>12,13</sup> <i>Teil 1:</i> Neurologisches Defizit nach 24 Stunden (NIHSS) <i>Teil 2:</i> Keine/minimale Behinderung nach 3 Monaten (BI, mRS, NIHSS, GOS)	<i>Teil 1:</i> Kein signifikanter Unterschied im primären Endpunkt <i>Teil 2:</i> <b>Signifikanter Vorteil</b> bezüglich primärem Endpunkt (Odds Ratio 1,7; 95% Vertrauensintervall 1,2–2,6) <i>Follow-up nach 12 Monaten:</i> Keine/minimale Behinderung häufiger (Odds Ratio 1,7) <sup>17</sup>	Symptomatische Hirnblutungen in den ersten 36 h signifikant häufiger (6% gegen 0%) Mortalität in 3 Monaten (17% gegen 20%) und in 12 Monaten (24 gegen 28%)
«European Cooperative Acute Stroke Study II» (ECASS II) <sup>14</sup> Keine/minimale Behinderung nach 3 Monaten (mRS)	<b>Nicht-signifikanter Vorteil</b> bezüglich primärem Endpunkt (40% gegen 37%) <i>«post hoc»-Analyse:</i> Endpunkt «erhaltene Selbständigkeit» (mRS ≤ 2) signifikant häufiger (54% gegen 46%)	Grössere Hirnblutungen signifikant häufiger (12% gegen 3%) Mortalität in den ersten Tagen höher, über 3 Monate identisch (11%)

Abkürzungen: **BI** = Barthel Index, **mRS** = modified Rankin Scale, **NIHSS** = National Institute of Health Stroke Scale, **GOS** = Glasgow Outcome Scale

Aufgrund der positiven Ergebnisse der NINDS-Studie wurde Alteplase in den USA zur Frühbehandlung des Schlaganfalls zugelassen. Die in der Studie geforderten Bedingungen müssen dabei exakt eingehalten werden (siehe Tabelle 2).

#### Intraarterielle Thrombolyse

Die intraarterielle Thrombolyse wurde in zwei randomisierten Studien untersucht. In der ersten *PROACT-Studie* («Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism») liess sich bei 46 Personen mit rekombinanter *Pro-Urokinase* (in der Schweiz nicht erhältlich) eine signifikant grössere Rekanalisierungsrate erzielen als mit Placebo. Es ergab sich aber auch eine Zunahme «hämorrhagischer Transformationen» des Infarktes.<sup>15</sup> Klinisch relevantere Endpunkte wurden in der nachfolgenden *PROACT II-Studie* untersucht. 180 Personen mit einem nachgewiesenen vollständigen oder fast vollständigen Verschluss der A. cerebri media wurden innerhalb von 6 Stunden nach dem Zufall mit einer intraarteriellen Thrombolyse (Pro-Urokinase, 9 mg über 2 Stunden) und Heparin intravenös (n=121) oder *nur* mit Heparin (n=59) behandelt. Den primären Endpunkt «keine oder leichte Behinderung nach 3 Monaten» erreichten 40% in der Behandlungsgruppe gegenüber 25% in der Kontrollgruppe. Dieser Unterschied ist knapp signifikant (p=0,04). Knapp nicht-signifikant war die Zunahme von symptomatischen Hirnblutungen unter der Therapie (10% gegenüber 2%, p=0,06). Rund ein Viertel der Personen in beiden Gruppen war nach 3 Monaten gestorben.<sup>16</sup>

#### Ancrod

Das vom Gift einer Viperart abgeleitete Ancrod (in der Schweiz nicht erhältlich) ist eine Protease, die das zirkulierende Fibrinogen abbaut. In einer nordamerikanischen Doppelblindstudie, «Stroke Treatment with Ancrod Trial» (STAT), erhielten 248 Personen innerhalb von 3 Stunden nach Beginn der Hirnschlagsymptome Ancrod, 252 erhielten Placebo. 42% der aktiv Behandelten, aber nur 34% der Placebogruppe erreichten den primären Endpunkt, eine höchstens minimale

Hilfsbedürftigkeit nach 3 Monaten (p=0,04). Die Inzidenz symptomatischer Hirnblutungen war unter Ancrod verdoppelt, die Mortalität nach 3 Monaten in beiden Gruppen fast identisch.<sup>17</sup> Eine ähnliche europäische Studie wurde wegen erhöhter Mortalität unter Ancrod abgebrochen.

#### Behandlung von Komplikationen

Oft weisen Personen mit zerebrovaskulären Insulten in der akuten Phase *erhöhte Blutdruckwerte* auf. Eine Blutdrucksenkung in der akuten Phase kann sich jedoch negativ auswirken. Bei atheromatös veränderten Hirngefässen bzw. bei einer seit längerer Zeit bestehenden Hypertonie können bereits normotone Werte die Perfusion vermindern. Viele Fachleute vertreten heute die Meinung, in der akuten Phase den Blutdruck erst ab Werten von 220 mm Hg systolisch bzw. 120 mm Hg diastolisch zu senken. Bevorzugt werden ACE-Hemmer oder Betablocker mit der Möglichkeit einer abgestuften Dosierung und geringem Effekt auf die zerebralen Gefässe eingesetzt.

Die wichtigste Frühkomplikation eines zerebralen Infarktes ist das *Hirnödem*. Geht die Gewebeswellung über die Kompensationsmöglichkeiten des Gehirns hinaus, steigt der Hirndruck an, was zur Kompression von noch nicht geschädigtem Hirngewebe und im Extremfall zum Tod durch Hirnstammeinklemmung oder Zusammenbruch der zerebralen Perfusion führen kann. Es gibt keine klare Evidenz, dass eine *prophylaktische Behandlung* mit Osmotherapeutika (z.B. Mannitol, Sorbitol, Glycerin) oder Kortikosteroiden beim Schlaganfall die Folgen des Hirnödems wirksam verhindert. Die Behandlung des etablierten Hirndrucks erfordert intensivmedizinische Möglichkeiten. Vor allem bei raumfordernden Kleinhirninfirmen hat auch die druckentlastende Kraniotomie einen etablierten Platz.<sup>3</sup> *Fieber* in der akuten Phase eines Schlaganfalls begünstigt die Entwicklung des Hirnödems und soll deshalb sofort – z.B. mit Paracetamol – behandelt werden. Eine *Hyperglykämie* begünstigt die Hirninfarktentwicklung und soll deshalb mit Insulin auf Werte unter 10 mmol/l korrigiert werden.

Tabelle 2: Kriterien für eine intravenöse Thrombolyse nach ischämischem Schlaganfall\*

**Einschlusskriterien** (müssen vorhanden sein)

- Ischämischer Schlaganfall mit klar definiertem Symptombeginn bis maximal drei Stunden zuvor
- Objektivierbares neurologisches Defizit
- CT des Neurokraniums ohne Hinweis auf intrakranielle Blutung

**Ausschlusskriterien** (dürfen nicht vorhanden sein)

- Geringe Symptome oder schnelle spontane Besserung
- Epileptischer Krampfanfall bei Symptombeginn
- Klinischer Verdacht auf subarachnoidale Blutung
- Blutdruck systolisch über 185 mm Hg oder diastolisch über 110 mm Hg (ohne aggressive Blutdrucksenkung)
- Frühere intrakranielle Blutung
- Schlaganfall oder schweres Schädel-Hirn-Trauma in den letzten 3 Monaten
- Gastrointestinale/urologische Blutung in den letzten 21 Tagen
- Grösserer chirurgischer Eingriff in den letzten 14 Tagen
- Nicht-komprimierbare arterielle Punktion in den letzten 7 Tagen
- Orale Antikoagulation / Heparinisierung (bei erhöhtem PTT)
- Prothrombinzeit über 15 Sekunden (INR über 1,7)
- Thrombopenie unter  $100 \cdot 10^9/l$  ( $100'000/\mu l$ )
- Blutzucker unter 2,7 mmol/l oder über 22,2 mmol/l

\* gemäss der «National Institute of Neurological Disorders and Stroke rtPA Study»<sup>12</sup>

*Epileptische Anfälle* werden in der akuten Phase bei etwa 10% der Kranken beobachtet. Eine Behandlung und Anfallsprophylaxe ist indiziert, da die Anfälle zu einer Ausdehnung der ischämischen Zone führen können. Benzodiazepine (Diazepam, z.B. Valium® oder Lorazepam, z.B. Temesta®) werden zur Therapie eines Status epilepticus eingesetzt. In der Status-Behandlung und zur schnellwirkenden sekundären Prophylaxe kann auch Phenytoin (z.B. Epanutin®) verwendet werden; in den USA gelangt teilweise das Phenytoinderivat Fosphenytoin zum Einsatz. Für die spätere Prophylaxe eignen sich Carbamazepin (z.B. Tegretol®) oder Valproinsäure (z.B. Convulex®).

**Schlussfolgerungen**

In der medikamentösen Frühbehandlung des ischämischen Schlaganfalls haben sich bisher ausschliesslich Medikamente als wirksam erwiesen, welche die Blutgerinnung beeinflussen. Der absolute Nutzen von *Acetylsalicylsäure* ist zwar gering; da Schlaganfälle aber häufig sind, ist die epidemiologische und ökonomische Bedeutung dieses Medikamentes dennoch gross.

Hauptproblem bei der *Thrombolyse nach Schlaganfall* ist das erhöhte Risiko für Hirnblutungen. Bei einem Hirschlag ist es deshalb noch wichtiger als bei einem Herzinfarkt, die Lysebehandlung so rasch wie möglich durchführen zu können. Dokumentiert ist ein Nutzen der intravenösen Thrombolyse nur für Alteplase, sofern diese innerhalb von längstens 3 Stunden nach Symptombeginn eingesetzt wird.

In der Schweiz werden solche Behandlungen in wenigen Spitälern im Rahmen von Studienprotokollen durchgeführt. Wie stark sich dies ändern wird, wenn Thrombolytika die Zulassung für diese Indikation in der Schweiz erhalten, wird sich zeigen. Vor allem für kleinere Spitälern stellt die Einführung der Thrombolyse nach Schlaganfall eine grosse Herausforderung dar, wie die Erfahrung aus den USA zeigt. In einer Erhebung

in den öffentlichen Spitälern Clevelands war die Frühmortalität unter Lyse mit 16% deutlich höher als erwartet, möglicherweise die Folge einer largen Handhabung der Richtlinien (bei der Hälfte der Behandlungen wurden diese nicht eingehalten).<sup>18</sup> Die *intraarterielle Lysetherapie* ist heute noch vergleichsweise schlecht dokumentiert; das Intervall, in welchem der Therapieerfolg überwiegt, scheint aber etwas länger zu sein. Als aufwendige Methode wird sie wenigen Zentren vorbehalten bleiben. Auch erst in einer Studie dokumentiert wurde der Nutzen von *Ancrod*, wobei das Schlangengift auch innerhalb von drei Stunden eingesetzt wurde. Relevante Vorteile gegenüber der intravenösen Thrombolyse lassen sich heute noch nicht ausmachen.

*Literatur*

- 1 Stroke Unit Trialists Collaboration. Br Med J 1997; 314: 1151-9
- 2 Zerebrovaskuläre Arbeitsgruppe der Schweiz. Schweiz Ärztezeitung 2000; 81: 835-8
- 3 Winter R, Hacke W. Internist (Berlin) 1998; 39: 623-43
- 4 Gorelick PB. Lancet 2000; 355: 1925-6
- 5 Chinese Acute Stroke Trial (CAST). Lancet 1997; 349: 1641-9
- 6 International Stroke Trial (IST). Lancet 1997; 349: 1569-81
- 7 Gubitz GL et al. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. Cochrane Library, Issue 2, 2000. Oxford: Update Software
- 8 Multicentre Acute Stroke Trial - Italy (MAST-I). Lancet 1995; 346: 1509-14
- 9 Multicentre Acute Stroke Trial - Europe (MAST-E). N Engl J Med 1996; 335: 145-50
- 10 Donnan GA et al. JAMA 1996; 276: 961-6
- 11 Hacke W et al. JAMA 1995; 274: 1017-25
- 12 National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. N Engl J Med 1995; 333: 1581-7
- 13 Kwiatkowski TG et al. N Engl J Med 1999; 340: 1781-7
- 14 Hacke W et al. Lancet 1998; 352: 1245-51
- 15 Del Zoppo GJ et al. Stroke 1998; 29: 4-11
- 16 Furlan A et al. JAMA 1999; 282: 2003-11
- 17 Sherman DG et al. JAMA. 2000; 283: 2395-2403
- 18 Mohr JP. JAMA 2000; 283: 1189-91

*Mitarbeiter dieser Nummer:*

- Dr. T. Koch, In der Looren 52, CH-8053 Zürich
- Dr. M. Dauphin, Rehabilitation & Neurologie, Rheinburg-Klinik, CH-9428 Walzenhausen
- PD Dr. Ph. Lyrer, Neurolog. Universitätsklinik, Kantonsspital, CH-4031 Basel
- Dr. M. Rutz, Rehabilitation & Rheumatologie, Rheinburg-Klinik, CH-9428 Walzenhausen
- PD Dr. U. Schwarz, Neurologische Klinik, Universitätsspital, CH-8091 Zürich
- PD Dr. A. Stuck, Geriatrie/Rehabilitation, Zieglerspital, CH-3001 Bern

*Diese Nummer wurde am 17. Juni 2000 redaktionell abgeschlossen.*

# pharma-kritik

Internet-Adresse: <http://www.infomed.org>

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)  
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St.Gallen) und Urs A. Meyer (Basel)  
Redaktionsteam: Ariane de Luca, Etzel Gysling (Leitung), Urspeter Masche, Peter Ritzmann, Thomas Weissenbach  
Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 98.- (Studierende Fr. 49.-)  
Zweijahresabonnement Fr. 182.-, Einzelnummer Fr. 7.-  
Infomed-Verlags-AG, Blumenaustrasse 7, 9500 Wil  
Telefon (071) 910 08 66, Telefax (071) 910 08 77, e-mail: [infomed@infomed.org](mailto:infomed@infomed.org)  
© 2000 Infomed Wil. All rights reserved.