

# Zeitschrift für Gefäßmedizin

Bildgebende Diagnostik • Gefäßbiologie • Gefäßchirurgie •  
Hämostaseologie • Konservative und endovaskuläre Therapie •  
Lymphologie • Neurologie • Phlebologie

## Kommentare zur SPACE-Studie

Lammer J, Fraedrich G

*Zeitschrift für Gefäßmedizin* 2006;

3 (3), 29-31

Homepage:

[www.kup.at/gefaessmedizin](http://www.kup.at/gefaessmedizin)

Online-Datenbank  
mit Autoren-  
und Stichwortsuche

Offizielles Organ der  
Österreichischen Gesellschaft  
für Phlebologie und  
dermatologische Angiologie



Offizielles Organ des Österreichischen  
Verbandes für Gefäßmedizin



Offizielles Organ der  
Österreichischen Gesellschaft für  
Internistische Angiologie (ÖGIA)



Indexed in EMBASE/COMPENDEX/GEOBASE/SCOPUS

### Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files der Zeitschrift für Gefäßmedizin und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

### Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe der Zeitschrift für Gefäßmedizin. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

### Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

### Das e-Journal

#### Zeitschrift für Gefäßmedizin

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

# Kommentare zur SPACE-Studie

## ■ SPACE – und was können wir daraus lernen

*J. Lammer, Wien*

Anlässlich der 15<sup>th</sup> European Stroke Conference Brüssel 2006 wurden die 30-Tage-Ergebnisse der SPACE-Studie (Stent-protected Percutaneous Angioplasty of the Carotid artery vs. Endarterectomy) von **Professor Dr. Werner Hacke**, Neurologie, Universitätsklinikum Heidelberg, veröffentlicht. Das Ziel der Studie war es, bei Patienten mit symptomatischer Stenose der Arteria carotis interna mit Stenosegrad von > 70 % (ECST-Kriterien) die Hypothese „Äquivalenz der beiden Therapiemethoden Karotisstent (CAS) vs. Karotisendarterektomie (CEA)“ zu überprüfen. Das Studiendesign war eine prospektive, randomisierte, multizentrische Studie mit 33 ausgewählten Zentren in Deutschland, Österreich und der Schweiz. Um dem Argument vorzubeugen, daß eines der Zentren oder der Therapeuten unerfahren wäre, wurde die Expertise der Studienteilnehmer vorab überprüft. Ein unabhängiges Datenzentrum und ein Sicherheitskomitee kontrollierten laufend die eingehenden Ergebnisse. Somit sollten alle Kriterien einer hochqualitativen Studie mit ebenso qualifizierten Studienteilnehmern erfüllt werden.

Die Einschlusskriterien waren:

- Stenose der Arteria carotis interna (A. carotis Bifurkation)  $\geq 70\%$  (ECST-Kriterien) oder  $\geq 50\%$  (NASCET-Kriterien) auf der klinisch-symptomatischen Seite
- Stenose-Graduierung mittels Farb-Doppler-Ultraschall
- Neurologische Symptomatik (Amaurosis fugax, TIA, Schlaganfall) innerhalb von 180 Tagen vor der Randomisierung
- Klinische Symptome Grad  $\leq 3$  nach der modifizierten Rankin-Skala
- Alter  $\geq 50$  Jahre
- Schriftliche Einverständniserklärung

Die Studienplanung ging von einer Eventrate von 5 % aus, sodaß 950 Patienten pro Therapiearm für die Überprüfung der Studienhypothese veranschlagt wurden.

Als Endpunkte (Events) galten folgende Ereignisse:

- Primärer Endpunkt: Tod oder ipsilateraler Schlaganfall (Symptombdauer > 24 Stunden), oder intrazerebrale Blutung innerhalb von 30 Tagen.
- Sekundäre Endpunkte:
  - Ipsilateraler Schlaganfall/intrazerebrale Blutung, vaskulärer Tod innerhalb von 2 Jahren nach dem Eingriff
  - Ipsilateraler Schlaganfall > 3 nach der modifizierten Rankin-Skala oder Tod jeglicher Ursache innerhalb von 30 Tagen nach dem Eingriff
  - Schlaganfall jeglicher Lokalisation und Schweregrades innerhalb von 2 Jahren
  - Rezidivstenose > 70 % (gemessen mit US)
  - Therapieversagen.

Die Studie wurde nach der Randomisierung von 1200 Patienten (605 in der CAS-Gruppe, 595 in der CEA-Gruppe) abgebrochen. Grund für den Studienabbruch war das Ergebnis der zweiten Zwischenauswertung: Demnach hätte die Patientenzahl auf über 2500 erhöht werden müssen, um eine Power von 80 % zu erreichen. Da für eine entsprechende Ausweitung der Studie die finanzielle Unterstützung fehlte und auch mit 1900 Patienten nur eine Power von 50 % erreicht werden hätte können, wurde beschlossen, die vorliegenden Ergebnisse zu präsentieren. Die Tatsache, daß aufgrund der geringen Zahl an Patienten die Studien-Hypothese nicht mit entsprechender statistischer Power untermauert oder widerlegt werden konnte, ist sicherlich das größte Manko dieser Studie.

Nach der Randomisierung haben 17 Patienten ihr Einverständnis zurückgezogen, 2 Patienten wurden nicht behandelt, und 13 Patienten der CAS-Gruppe und 6 Patienten der CEA-Gruppe haben den Therapiearm gewechselt.

Somit wurden 585 Patienten mit Stent behandelt (172 mit Protektionsfilter und 413 ohne Filter), 577 Patienten hatten eine CEA.

Das mittlere Alter von 67 Jahren, der Anteil der Frauen von 28 % und die neurologische Symptomatik (21 % Amaurosis fugax, 36–39 % TIA, 48 % Schlaganfall) waren in beiden Gruppen gleich verteilt. Auch der Anteil an kardiovaskulären Risikofaktoren (75–76 % Hypertonie, 26–28 % Diabetes mellitus, 21–24 % koronare Herzkrankheit und 70 % Raucheranamnese) war gleich verteilt.

Der primäre Endpunkt – ipsilateraler Schlaganfall oder Tod – wurde in der CAS-Gruppe bei 41/599 Patienten (6,84 %), in der CEA-Gruppe bei 37/584 (6,34 %) erreicht. Dieses Ergebnis zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied:  $p = 0,09$ ; absolute Differenz (95 %-CI): 0,51 % (–2,37 %–3,39 %); Odds Ratio (95 %-CI) 1,09 (0,69–1,72). Die Mortalität lag bei 0,67 % CAS vs. 0,86 % CEA (Odds Ratio 0,78, 0,15–3,64). Ein ipsilateraler Schlaganfall war in 6,68 % (disabling 4,01 %) in der CAS-Gruppe vs. in 5,99 % (disabling 2,91 %) in der CEA-Gruppe nachzuweisen (Odds Ratio 1,12, 0,70–1,79). Ein Therapiefehler (OP nicht durchführbar, > 50 % Reststenose, Verschuß) lag in 3,17 % nach CAS und in 2,05 % nach CEA vor. Die Mehrzahl der neurologischen Ereignisse waren in beiden Therapiegruppen, primär jedoch in der CAS-Gruppe nicht am Operationstag, sondern innerhalb des Zeitraumes 2.–10. postoperativer Tag zu verzeichnen.

Die SPACE-Studie zeigte somit keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Therapiemethoden. Aus prinzipiellen statistischen Gründen (zu wenige Patienten) konnte die Hypothese der Äquivalenz von CAS und CEA jedoch nicht bewiesen werden. Die 30-Tage-Komplikationsraten von 6,34–6,84 % entsprechen den Raten von Tod und Schlaganfall, wie

sie in der NASCET-Studie (6,5 %) und in der ESCT (7,5 %) berichtet wurden.

Zusammenfassend kann man folgende Schlüsse aus dieser Studie ziehen:

1. Die große Zahl der untersuchten Patienten gibt der Studie ein erhebliches Gewicht, auch wenn sie vorzeitig abgebrochen werden mußte und daher die notwendige statistische Power nicht erreichen konnte.
2. Die angenommene Äquivalenz konnte zwar aus den oben genannten statistischen Gründen nicht ausreichend nachgewiesen werden. Die große Ähnlichkeit der Ergebnisse (primärer Endpunkt Tod oder Schlaganfall nach 30 Tagen: 6,84 % CAS vs. 6,34 % CEA) läßt jedoch den Schluß zu, daß wir (in Hinblick auf den primären Endpunkt) 2 einander gleichwertige Therapiemethoden vorliegen haben.
3. Interessant ist die in der SPACE-Studie von Neurologen überprüfte Komplikationsrate von > 6 %, wie sie auch bei NASCET und ESCT gefunden wurde. Hier zeigt sich deutlich die Diskrepanz zu unkontrollierten Studien und Registern, die oft deutlich geringere Komplikationsraten angeben. Ebenso interessant ist, daß eine große Zahl der Ereignisse zwischen dem 2. und 10. postoperativen Tag eingetreten sind.

Wesentliche Fragen bleiben jedoch derzeit noch unbeantwortet:

1. Hatte die hohe Rate an CAS-Prozeduren ohne Filterprotektion einen Einfluß auf das Ergebnis? Hier warten wir auf Sekundäranalysen.
2. Welche der beiden Methoden schützt den Patienten besser vor weiteren ipsilateralen Schlaganfällen innerhalb der nächsten Jahre? Hier erfolgt die Nachbeobachtung über 2 Jahre.
3. Welche Patientengruppen profitieren am meisten? Sekundäre Auswertungen der NASCET- und ECST-Studien ergaben ja, daß insbesondere Männer, Patienten > 75 Jahre, mit 90–99 % Stenose, mit irregulärer Plaque und mit kontralateraler Okklusion am meisten von der Revaskularisation profitieren.

Die Ergebnisse dieser Studie geben uns jedoch für die Indikationsstellung und die Aufklärung unserer Patienten eine wesentliche Hilfe. Beide Methoden können bei entsprechender Erfahrung des Operateurs dem Patienten empfohlen werden. Auf eine Komplikationsrate von 6–7 %, Mortalität 0,5–1 % und schweren invalidisierenden Schlaganfall 3–4 % muß der Patient bei beiden Methoden hingewiesen werden. In Zukunft wird es wichtig sein, aufgrund von klinischen oder anatomischen Risikofaktoren Differentialindikationen für die eine oder andere Behandlungsmethode zu erarbeiten.

#### Weiterführende Literatur:

1. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. N Engl J Med 1991; 325: 445–53.
2. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with

severe (70–99 %) or with mild (0–29 %) carotid stenosis. Lancet 1991; 337: 1235–43.

3. Naylor AR, Rothwell PM, Bell PR. Overview of the principal results and secondary analyses from the European and North American randomised trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. Eur J Vasc Endovasc Surg 2003; 26: 115–29.
4. Cina CS, Clase CM, Haynes RB. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid

stenosis. Cochrane Database Syst Rev. 2000; (2): CD001081.

5. Rothwell PM, Gutnikov SA, Warlow CP; European Carotid Surgery Trialists' Collaboration. Reanalysis of the final results of the European Carotid Surgery Trial. Stroke 2003; 34: 514–23.

6. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox AJ, Taylor DW, Mayberg MR, Warlow CP, Barnett HJ; Carotid Endarterectomy Trialists' Collaboration. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. Lancet 2003; 361: 107–16.

#### Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. med. Johannes Lammer

Klinische Abteilung für Angiographie und interventionelle Radiologie, Universitätsklinik für Radiodiagnostik  
Medizinische Universität Wien

A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

E-Mail: johannes.lammer@meduniwien.ac.at

## ■ Kommentar zu den 30-Tages-Ergebnissen der SPACE-Studie

G. Fraedrich, Innsbruck

Die 30-Tages-Ergebnisse der SPACE-Studie liegen nunmehr vor und es ergibt sich hieraus sicherlich neuer Diskussionsstoff.

Als primärer Endpunkt der Studie wurden ipsilaterale Schlaganfälle (Ischämie oder Blutung mit Symptombdauer über 24 Stunden) oder Tod jedweder Ursache zwischen Randomisierung und Tag 30 nach Therapie definiert. Dieser primäre Endpunkt trat bei 6,84 % der Patienten mit Stentbehandlung der Karotisstenose (CAS) und 6,34 % der Patienten mit Endarterektomie der Karotisstenose (CEA) ein. Die absolute Differenz (95 %-CI) beträgt 0,51 % (–2,37 % bis 3,39 %). Die Gruppen waren bestens vergleichbar in Hinblick auf demographische Daten, Risikofaktoren und neurologischen Status, wobei erwähnenswert ist, daß 48 % der Patienten in beiden Gruppen einen sogenannten „minor stroke“ erlitten hatten. Bei primärer Betrachtung dieser Ergebnisse erscheint die Komplikationsrate mit über 6 % hoch, sie entspricht allerdings den Ergebnissen der früheren ECST- und NASCET-Studien für symptomatische Patienten und findet ihre Erklärung sicherlich auch in der vergleichsweise hohen Anzahl an Patienten mit stattgehabtem Schlaganfall und der consequenten neurologischen Vor- und Nachkontrolle.

Die Zielsetzung der SPACE-Studie war die Prüfung, ob CEA und CAS bei der Behandlung hochgradiger symptomatischer Karotisstenosen gleichwertig sind. Die Studie wurde als sogenannte „Non inferiority“-Studie angelegt, wobei das 95 %-Konfidenzintervall der absoluten Differenz zwischen den beiden Untersuchungsgruppen 2,5 % nicht überschreiten sollte. Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, weil nach den derzeitigen Ergebnissen zu erwarten war, daß auch bei Einschluß der ursprünglich geplanten 2500 Patienten das Konfidenzintervall für den absoluten Unterschied zwischen den beiden Gruppen 2,5 % überschreiten würde (dzt. –2,4 % bis +3,4 %).

Führt man eine Per-Protokoll-Analyse durch, in der die 72 Patienten ausgeschlossen werden, die entweder keine Therapie, eine zu späte Therapie oder eine andere Therapie erhalten

hatten, betragen die primären Endpunktereignisse in der CAS-Gruppe 6,95 % und in der CEA-Gruppe 5,64 % (n. s.) (absolute Differenz 1,32 %).

Bei der Betrachtung der sekundären Endpunkte betrug die Anzahl behindernder ipsilateraler Schlaganfälle oder Tod 4,67 % vs. 3,77 %, jedweder Schlaganfall trat in der CAS-Gruppe in 7,51 % und in der CEA-Gruppe in 6,16 % der Fälle auf.

Interessant erscheinen die Ergebnisse der Subgruppenanalysen. Hierbei wies die Gruppe der über 75jährigen Patienten eine Ereignisrate von 11,01 % in der CAS- verglichen zur CEA-Gruppe von 7,53 % auf (n. s.), bei den Frauen trat das Ereignis in 7,74 % bzw. 6,02 % auf (n. s.).

Die Bewertung dieser Ergebnisse sollte derzeit mit Zurückhaltung erfolgen, da 30-Tages-Ergebnisse naturgemäß eine eingeschränkte Aussagekraft haben. Mit Interesse werden die 1-Jahres-Ergebnisse abzuwarten sein, die Anfang 2007 vorliegen dürften. Hierbei wird neben den primären Endpunkten vor allem der eventuell zu erwartenden Restenoserate nach CAS Bedeutung zukommen.

Als vorläufiges Fazit ist festzuhalten, daß die SPACE-Studie als erste großangelegte, prospektiv-randomisierte und insbe-

sondere nicht industriegesponserte Studie zwar keine Äquivalenz von CAS gegenüber CEA nachweisen konnte, daß sich aber beide Verfahren in ihrer Komplikationsrate innerhalb 30 Tagen nach Therapie nicht signifikant unterscheiden. Die vorliegenden Ergebnisse räumen allerdings mit der weitverbreiteten Meinung auf, daß die Stentbehandlung von symptomatischen Karotisstenosen das vermeintlich risikoärmere Verfahren darstelle und besonders indiziert sei bei morbidem oder älteren Patienten. Gerade bei dieser Patientengruppe ist tendenziell mit einer höheren Komplikationsrate nach CAS zu rechnen. Hinzu kommt die Tatsache, daß bereits definierte morphologische Kontraindikationen gegen CAS vorliegen. Bevor längerfristige Ergebnisse vorliegen, muß bei der Aufklärung von symptomatischen Patienten über beide Methoden diesen Aspekten unbedingt Rechnung getragen werden. Eine Übertragung der SPACE-Resultate auf asymptomatische Patienten ist keinesfalls zu rechtfertigen.

**Korrespondenzadresse:**

Univ.-Prof. Dr. Gustav Fraedrich  
Universitätsklinik für Gefäßchirurgie  
Medizinische Universität Innsbruck  
A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35  
E-Mail: [gustav.fraedrich@uibk.ac.at](mailto:gustav.fraedrich@uibk.ac.at)

# Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

## ☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat  
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno  
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:  
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3  
Labotect GmbH



InControl 1050  
Labotect GmbH

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

## ☒ Bestellung e-Journal-Abo

### Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

**Impressum**

**Disclaimers & Copyright**

**Datenschutzerklärung**