


STROKE

NEWS

Aktuelle Literatur
zur Pathophysiologie
und Therapie
von
Schlaganfällen

STIFTUNG



1/2009

DEUTSCHE
SCHLAGANFALL
HILFE

STROKE-NEWS

Aktuelle Literatur zur Pathophysiologie, Diagnostik, Prophylaxe und Therapie von Schlaganfällen

14. Jahrgang, Nummer 1, März 2009, Auflage 1600

Herausgeber:

Prof. Dr. H.C. Diener, Neurologische Universitätsklinik, Hufelandstr. 55, D-45122 Essen

Prof. Dr. M. Brainin, Neurologie, Donau-Universität Krems, Karl Dorrekstrasse 30, A-3500 Krems

Prof. Dr. H. Mattle, Neurologische Universitätsklinik, Inselspital, CH-3010 Bern

Autoren dieser Ausgabe:

Frau Dr. A. Alonso, Neurologische Universitätsklinik, Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, 68167 Mannheim (AA)

Prof. Dr. H.C. Diener, Neurologische Universitätsklinik, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (HCD)

Prof. Dr. M. Grond, Neurologie, Kreisklinikum Siegen, Weidenauerstr. 76, 57076 Siegen (MG)

Prof. Dr. R. Haberl, Neurologie Krankenhaus Harlaching, Sanatoriumsplatz 2, 81545 München (RLH)

Prof. Dr. G.F. Hamann, Neurologie, Dr.-Horst-Schmidt-Kliniken, Ludwig-Erhardt-Str. 100, 65199 Wiesbaden (GFH)

Prof. Dr. M. Hennerici, Neurologische Universitätsklinik, Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, 68167 Mannheim (MH)

Prof. Dr. D.G. Nabavi, Neurologie, Vivantes Klinikum Neukölln, Rudower Str. 48, 12351 Berlin (DGN)

PD Dr. P. Ringleb, Neurologische Universitätsklinik, Im Neuenheimer Feld 400, 69120 Heidelberg (PR)

Prof. Dr. E.B. Ringelstein, Neurologische Universitätsklinik, Albert-Schweitzer-Str. 33, 48149 Münster (EBR)

Prof. Dr. J. Röther, Neurologie, Johannes-Wesling-Klinikum, Hans-Nolte-Str. 1, 32429 Minden (JR)

Prof. Dr. D. Sander, Neurologie, Medical Park Loipl, Tanngasse 15, 83483 Bischofswiesen (DS)

Prof. Dr. P. Schellinger, Neurologische Universitätsklinik, Schwabachanlage 6, 91054 Erlangen (PDS)

Prof. Dr. M. Sitzer, Neurologie, Klinikum Herford, Schwarzenmoorstr. 70, 32049 Herford (MS)

Frau H. Sudhues, Neurologie Krankenhaus Harlaching, Sanatoriumsplatz 2, 81545 München (HS)

Dr. R. Weber, Neurologische Universitätsklinik, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (RW)

PD Dr. C. Weimar, Neurologische Universitätsklinik, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (CW)

Redaktion: PD Dr. C. Weimar

Liebe Leserinnen und Leser der Stroke News,

wir können Ihnen hiermit die erfreuliche Mitteilung machen, dass die Firmen Boehringer-Ingelheim in Deutschland und Österreich sowie die Firma Bayer AG auch im Jahr 2009 die Stroke News in einer Form unterstützen, die die Herausgabe von vier weiteren Ausgaben ermöglicht. Herr PD Dr. Weimar wird in bewährter Weise die Redaktion der Stroke News weiterführen. Wir können erfreulicherweise auf einen großen Stamm von erfahrenen Referenten zurückgreifen, die die aktuelle Literatur kritisch beleuchten. Wir wünschen Ihnen viel Spaß bei der Lektüre der Stroke News im Jahr 2009.

Essen, im März 2009

H. C. Diener

M. Brainin
Krems, Österreich

H. Mattle
Bern, Schweiz

Inhaltsverzeichnis		Seite
1.	Epidemiologie	5
2.	Pathophysiologie	11
3.	Klinik	15
4.	Diagnostik	18
5.	Primärprävention	19
6.	Akuttherapie	33
7.	Sekundärprävention	43
8.	Blutungen	52
9.	Verschiedenes	55

Die vorherigen Stroke-News können über die Webpage www.stroke-news.de aufgerufen und nachbestellt werden.

Die Benotung erfolgt nach folgenden Kriterien

- ***** Exzellente Arbeit, die bahnbrechende Neuerungen beinhaltet oder eine ausgezeichnete Übersicht bietet
- **** Gute experimentelle Arbeit, gute klinische Studie oder gute Übersichtsarbeit
- *** Mittelmäßige Publikation mit etwas geringerem Innovationscharakter oder nur für Spezialisten geeignet
- ** Mäßige Publikation von geringerem klinischen und experimentellen Interesse und leichten methodischen Mängeln
- * nur für die Literatursammlung, wesentliche inhaltliche oder formale Mängel

mit finanzieller Unterstützung: Boehringer-Ingelheim GmbH, Ingelheim
Boehringer-Ingelheim Österreich
Bayer Vital, Leverkusen

ISSN 1431-7780

Copyright 2009 Prof. H. C. Diener

1. Epidemiologie

***** Gretarsdottir S, Thorleifsson G, Manolescu A, Styrkarsdottir U, Helgadóttir A, Gschwendtner A, et al. Risk variants for atrial fibrillation on chromosome 4q25 associated with ischemic stroke. *Ann Neurol* 2008;64(4):402-409

Im Zuge des DeCode Genetics-Projektes in Island wurde das Genom von 1.600 isländischen Schlaganfallpatienten durch Chip-Gen-Technologien systematisch auf Polymorphismen (single nucleotide polymorphisms, SNPs; sprich: snips) abgerastert. Der „Infinium human Hap 300 SNP-Chip“ kann über 300.000 Polymorphismen pro DNA-Probe gleichzeitig untersuchen. Die einzelnen SNPs wurden durch neue aufwändige statistische Verfahren systematisch statistisch darauf geprüft, ob sie überzufällig häufig mit Schlaganfall assoziiert sind. Vier Schlaganfall-Phänotypen wurden getestet (IS = ischemic stroke allgemein, CES = cardioembolic stroke, LAA = large artery atherothrombosis und SVD = small vessel disease). Für den Vergleich diente das Genom von über 10.000 Kontrollindividuen ohne Schlaganfall. 120 der 300.000 SNPs waren auffällig. Die 20 SNPs mit der höchsten Signifikanz wurden für weitere Analysen berücksichtigt und anschließend in zwei großen europäischen Schlaganfallkohorten mit jeweils zusammen über 2.200 Schlaganfallpatienten und über

2.500 Kontrollindividuen auf Replikation überprüft. Die zwei auffälligsten SNPs (rs 2200733 und rs 10033464) wurden an weiteren europäischen Schlaganfallkohorten aus Deutschland und England mit über 2.300 Patienten und über 16.000 Kontrollen überprüft (sog. Stroke replication sets). Eine dieser Case-Control-Replikationspopulationen wurde aus einem Projekt des Unterzeichnenden im Kompetenznetz Schlaganfall den Kollegen in Island zur Verfügung gestellt. Der Polymorphismus rs 2200733 war signifikant mit ischämischem Schlaganfall insgesamt, vor allem aber mit kardio-embolischem Schlaganfall assoziiert, auch in den Replikationskohorten (Odds Ratio 1,54 $p < 10^{-9}$). D. h. ein Individuum mit diesem Polymorphismus hat ein um ca. 50 % höheres Risiko, einen kardio-embolischen Schlaganfall zu erleiden als ein vergleichbarer Mensch ohne diesen Polymorphismus. (Auch wenn das absolute Risiko immer noch verschwindend gering ist). Selbst wenn alle Kohorten zusammen betrachtet wurden, war dieser Zusammenhang

weiterhin höchst signifikant (odds ratio 1.26; $p < 10^{-10}$). Der genannte Polymorphismus sowie unmittelbar benachbarte weitere Polymorphismen zeigten in der Gesamtkohorte eine hoch signifikante Assoziation mit kardio-embolischem Schlaganfall.

Kommentar:

Solche Untersuchungen fallen in den relativ neuen Forschungsbereich der „komplexen Genetik“, und der „Populationsgenetik“ d. h., dass der Einfluss einzelner genetischer Varianten auf Krankheitsphänotypen (hier: ischämischer Schlaganfall und speziell kardio-embolischer Schlaganfall) systematisch geprüft wird. Das Ziel solcher Untersuchungen besteht darin, genetische Risikokonstellationen im Genom zu erfassen, die zwar jede einzelne für sich nur einen winzigen absoluten Beitrag zu dem Gesamtrisiko betragen, deren Wirkungen sich aber durch komplexe Kombinationen multipler genetischer Merkmale erheblich potenzieren können. Dabei ist zu bedenken, dass diese Risikobeiträge jeweils protektiv oder gefährdend sein und sich gegenseitig aufheben oder verstärken können. Erst in der Summation vieler einzelner Risikopolymorphismen kommt es zur Bildung des Phänotyps. Gleichzeitig können Umweltfaktoren die Krankheit begünstigen oder zurückdrängen. Derartige Untersuchungen sind von großer Bedeutung für die Zukunft, erlauben sie doch z. B. die Entwick-

lung neuer Medikamente, wenn es gelingt, eigentümliche biologische Funktionen der zugeordneten Gene und deren pathophysiologischen Zusammenhang zum Krankheitsphänotyp aufzuklären. Erkenntnisse dieser Art erlauben in Zukunft aber auch, Risikoträger zu identifizieren, die sich durch gezielte protektive Verhaltensmaßnahmen vor dem Krankheitsphänotyp schützen könnten. Das Interessante an der Studie ist zunächst, dass sich nach erfolgreicher Suche nach „der Nadel im Heuhaufen“ dieselbe Nadel in anderen Heuhaufen (sprich: großen Kohorten), und auch noch an gleicher Stelle, wiederfinden ließ. Damit gilt der Wahrheitsgehalt dieses Befundes als statistisch gesichert, und die Wahrscheinlichkeit eines Zufallsbefundes ist extrem gering. Aufregend sind die Befunde aber vor allem auch deshalb, weil der besonders stark mit kardio-embolischem Insult assoziierte Polymorphismus auf dem Chromosomen-Lokus 4q25 liegt (ebenso wie der signifikant assoziierte, benachbarte Polymorphismus rs 10033464). Dieser Locus war in vorausgegangenen Untersuchungen hoch signifikant mit Vorhofflimmern assoziiert. Das Gen, das am nächsten an den beiden Polymorphismen gelegen ist, heißt PITX2. Es kodiert einen Transkriptionsfaktor, der für die Entwicklung des Sinusknotens relevant ist. So wird dann ein Schuh daraus. Ein weiteres wissenschaftliches

Bonbon ist folgender Befund: Der Polymorphismus rs 2200733 war auch signifikant mit dem Schlaganfall-Subtyp „Large-Artery-Atherosclerosis“ und „kryptogener Schlaganfall“ assoziiert. Das motivierte die Autoren zu der Spekulation, dass wahrscheinlich viele der als kryptogen oder atherosklerotisch eingestuften Schlaganfälle in Wirklichkeit kardio-embolische Insulte bei unerkanntem, z. B. intermittierendem Vorhofflimmern

repräsentieren könnten.

Die Autoren gehen noch einen Schritt weiter und schlagen vor, dass Schlaganfallpatienten mit den genannten Risikovarianten auf Lokus 4q25 besonders geeignete Kandidaten für die verstärkte Suche nach Vorhofflimmern darstellen, etwa mit Hilfe neuer EKG-Langzeit-Überwachungsverfahren. Hierzu regen sie prospektive Studien an. (EBR)

***** Valham F, Mooe T, Rabben T, Stenlund H, Wiklund U, Franklin KA. Increased risk of stroke in patients with coronary artery disease and sleep apnea: a 10-year follow-up. *Circulation* 2008;118:955-960**

Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) ist definiert durch mindestens 5 nächtliche obstruktive Apnoe- und Hypopnoephasen und einer vermehrten Tagesmüdigkeit aufgrund des relativen Schlafdefizites. Es tritt gehäuft bei Menschen mit Übergewicht auf und ist mit den einschlägigen zerebrovaskulären Risikofaktoren assoziiert. Aus retrospektiven und ersten prospektiven Kohorten-Studien ist bekannt, dass das OSAS nicht nur ein unabhängiger Risikofaktor für Auftreten und Verstärkung der arteriellen Hypertonie ist, sondern auch eigenständig das Schlaganfallrisiko erhöht. Für den Zusammenhang zwischen OSAS und Schlaganfall existieren verschiedene Hypothesen, die von intermittierendem Vorhofflimmern über proarteriosklerotische, prothromboti-

sche und proinflammatorische Effekte bis hin zur Beeinträchtigung der zerebralen Autoregulation reichen. In der vorliegenden Schwedischen Studie wurden 392 Patienten mit bekannter symptomatischer Koronarer Herzkrankheit (KHK) über 10 Jahre nach beobachtet. Etwa die Hälfte (54 %) wies in einem nächtlichen Screening einen AHI von ≥ 5 auf und erfüllte damit die Teilkriterien des OSAS. Patienten mit einem AHI von < 5 wurden als Kontrollen definiert. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 60 Jahren, 67 % waren männlich, die überwiegende Mehrzahl adipös (BMI $\sim 27 \text{ kg/m}^2$). Patienten mit einem AHI von ≥ 5 waren etwas älter, häufiger männlich und wiesen doppelt so häufig eine arterielle Hypertonie auf, verglichen mit den Kontrollen.

Das Auftreten von Myokardinfarkten, Schlaganfällen und Tod wurde anhand des in Schweden national verbindlichen Krankenhaus- und Sterberegisters ermittelt. Im Beobachtungszeitraum wurden 47 Schlaganfallereignisse dokumentiert, was einer 10-Jahres-Inzidenz von 12 % entspricht. Patienten mit einem AHI von ≥ 5 wiesen, nach Adjustierung für sämtliche zerebrovaskuläre Risikofaktoren, ein 2,9-fach höheres Schlaganfallrisiko auf im Vergleich zu den Kontrollen mit einem AHI von < 5 . Dabei zeigte sich auch eine Dosis-Wirkungs-Beziehung für den AHI: Patienten mit AHI von 5 – 14,9 zeigten ein 2,4-fach und Patienten mit einem AHI von ≥ 15 ein 3,6-fach erhöhtes Schlaganfallrisiko auf, verglichen mit den Kontrollen. Das Risiko für Myokardinfarkt und Tod zeigte dabei keine Assoziation zum AHI und betrug jährlich etwa 2 %. Leider wurde keine standardisierte Therapieintervention mit nächtlicher CPAP-Beatmung vorgenommen. Lediglich 9 Patienten wurden dieser Behandlung zugeführt ohne signifikante Auswirkungen auf die primären und sekundären Endpunkte.

Kommentar:

Der Innovationscharakter dieser Studie ist begrenzt. Dass das OSAS einen unabhängigen und dosisabhängigen Risikofaktor für Schlaganfälle darstellt war bekannt, ebenso die Assoziation mit den einschlägigen

Risikofaktoren. Nun wissen wir, dass etwa jeder zweite adipöse KHK-Patient einen pathologischen AHI von ≥ 5 aufweist und dies mit einem knapp dreifach erhöhtem Schlaganfallrisiko verbunden ist, ohne dass die Koronarintervention daran etwas ändern kann. Da in dieser Studie kein standardisierter Fragebogen zur Tagesmüdigkeit einbezogen war, erfüllten die Patienten nicht die Kriterien eines OSAS, da hierzu klinische Symptome der mangelnden Schlafeffizienz gefordert sind. Insofern lernen wir, dass auch asymptomatische nächtliche Apnoen für das Schlaganfallrisiko bedeutsam sind. Eine Stärke der Studie ist der mit 10 Jahren sehr lange prospektive Verlauf sowie das lückenlose Follow-up, da auf die gesetzlich verbindlichen, nationalen Register in Schweden zurückgegriffen wurde. Interessanter Nebebefund ist das relativ niedrige Schlaganfallrisiko von jährlich 1,2 % an diesem KHK-Kollektiv. Da das Myokardinfarktrisiko nicht mit dem AHI assoziiert war, ist zunächst nicht davon auszugehen, dass Kardiologen das OSAS kurzfristig als neue vaskuläre Zielkrankheit identifizieren werden (DGN).

*** Luengo-Fernandez R, Gray AM, Rothwell PM. Costs of stroke using patient-level data. A critical review of the literature. Stroke 2009;40:e18-e23**

In der vorliegenden Review-Arbeit geben die Autoren eine Übersicht über die aktuelle Studienlage zum Thema Kosten zerebrovaskulärer Erkrankungen in Ländern der OECD sowie der EU. Eingeschlossen wurden 120 englischsprachige Artikel aus den Jahren 1990-2007, die auf Patientebasierten Daten Angaben zu mittleren Kosten mindestens einer zerebrovaskulären Erkrankung (entsprechend ICD-10: I60-69) liefern. Die Autoren finden große Heterogenitäten in Bezug auf die untersuchten Patientenskollektive – neben dem umfassenden Einschluß aller „Stroke“-Subtypen wurden in mehr als zwei Drittel der Studien engere Definitionen wie „nur ischämischer Schlaganfall“ etc gewählt. Ebenso heterogen ist die Aufschlüsselung der ermittelten Kosten, so werden direkte nicht-medizinische Kosten nur in 41% der Studien berücksichtigt, die Berechnung direkter medizinischer Kosten umfasst in 80% der Studien lediglich die Krankenhauskosten. Knapp die Hälfte der Studien belässt die Kostenberechnung unkorrigiert um zusätzlich anfallende Kosten aus Gründen der Komorbidität. Ebenfalls nur knapp die Hälfte der Studien präsentieren Subgruppenanalysen der Kosten z.B. hinsichtlich der Schwere des zerebrovaskulären Ereignisses.

Vergleichende Kostenanalysen sind laut Autoren unter diesen Aspekten kaum möglich, so variieren die durchschnittlichen Kosten durch Schlaganfall in Abhängigkeit der oben genannten Kriterien sowie der Dauer des Follow-ups bzw. des Ursprungslandes der Studien zwischen 468 (Minimum Osteuropa) und 146 149 Dollar (Maximum USA) mit einem Mittelwert von 19 018 Dollar.

Kommentar:

Der vorliegende Review-Artikel gibt einen sorgfältig analysierten und umfassenden Überblick über die aktuelle Studienlage. Überraschende Erkenntnisse finden sich allerdings nicht – eine hohe Variation der Kostangaben war entsprechend der Heterogenität nicht nur des Studiendesigns, sondern auch der jeweiligen Gesundheitssysteme verschiedener Länder zwangsläufig zu erwarten. Kernpunkt der Diskussion sind Befürchtungen einer willkürlichen Interpretation der uneinheitlichen Datenlage nach ökonomischem Interesse. Unserer Ansicht nach hätten allerdings bei einer besseren Fragestellung und Auswahl bestimmter Maßnahmen im jeweiligen Gesundheitswesen durchaus interessante Ergebnisse gezeigt werden können. Hilfreich sind hierzu die von den Autoren vorgeschlagenen, allerdings

nicht vorgenommenen Kriterien des Studiendesigns: 1) Einsatz der adäquaten Methodologie zur Kostenberechnung in Anlehnung an entsprechende Guidelines, 2) Auswahl einer repräsentativen Studienpopulation:

Populations-basierte Studien als Goldstandard, 3) Berücksichtigung vorbestehender Kostenfaktoren durch Komorbidität, 4) Aufschlüsselung der Kosten in Subgruppenanalysen. (AA/MH)

***** Das RR, Seshadri S, Beiser AS, Kelly-Hayes M, Au R, Himali JJ, Kase CS, Benjamin EJ, Polak JF, O'Donnell CJ, Yoshita M, D'Agostino RB Sr, DeCarli C, Wolf PA. Prevalence and correlates of silent cerebral infarcts in the Framingham offspring study. Stroke 2008;39:2929-2935**

Klinisch stumme Infarkte in der Kernspintomografie sind nicht selten. Nach allem was man bisher weiß sind diese Prädiktoren für klinisch manifeste Schlaganfälle und die Entwicklung einer vaskulären Demenz. Die Framingham-Studie ist eine bevölkerungsbezogene Studie, die im Jahr 1948 begann. Im vorliegenden Fall wurden 2040 Personen untersucht bei denen eine Kernspintomografie des Gehirns durchgeführt wurde und die keinen Schlaganfall in der Anamnese hatten. Das mittlere Alter betrug 60 Jahre. Klinisch stumme Infarkte fanden sich bei 7% der Betroffenen im Alter zwischen 30 und 49 Jahren, 8% zwischen 50 und 59 Jahren, 10% zwischen 60 und 69 Jahren und 15% zwischen 70 und 89 Jahren. Bei 52% der Betroffenen fanden sich die klinisch stummen Infarkte in den Basalganglien, bei 35% in anderen subkortikalen Arealen und bei 11% im Bereich des Kortex. Stumme Infarkte waren assoziiert mit dem

Framingham-Schlaganfallrisikoprofil, mit arterieller Hypertonie, Vorhofflimmern, einer Stenose der A.carotis interna und einer erhöhten Dicke der Intima-Media im Bereich der A.carotis interna.

Kommentar:

Dies ist eine der größten populationsbezogenen Studie die es gibt, die die Häufigkeit von klinisch stummen Infarkten untersucht hat. Erwartungsgemäß nimmt die Häufigkeit stummer Infarkte mit dem Alter zu. Die Risikofaktoren für klinisch stumme Infarkte entsprechen denen der klinisch symptomatischen Infarkte. Unbekannt ist bisher, ob die präventiven Strategien welche Schlaganfälle vorbeugen auch zu einer Reduktion von klinisch stummen Infarkten führen. (HCD)

2. Pathophysiologie

***** Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, Walker JR, Antman EM, Macias W, Braunwald E, Sabatine MS. **Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel.** *N Engl J Med* 2009;360:354-362

Clopidogrel in der Sekundärprävention vaskulärer Ereignisse nach Herzinfarkt und Schlaganfall ist ein Prodrug, das über ein Cytochrom P-450-Enzym zunächst metabolisiert werden muss, um die aktive Substanz zu erzeugen. Es gibt Polymorphismen dieses CYP-Enzyms, die möglicherweise etwas mit der Wirkung von Clopidogrel zu tun haben. In der vorliegenden amerikanischen Studie wurde die Assoziation zwischen funktionellen Genvarianten des CYP-Gens, Plasmakonzentrationen, aktiven Metaboliten von Clopidogrel und Plättchenaggregationshemmung nach Gabe von Clopidogrel bei 162 gesunden Personen untersucht. 30% der Patienten trugen zumindest ein CYP2C19-Allel, das mit einer reduzierten Funktion des Enzyms einhergeht. Diese Personen hatten eine 33%ige niedrigere Konzentration des aktiven Clopidogrel-Metaboliten im Serum verglichen mit Nicht-Trägern des Gens. Bei diesen Personen war auch die Plättchenaggregation um 9% reduziert. Anschließend wurden 1477 Patienten mit akutem Koronarsyndrom aus der TIMI 38-Studie untersucht.

Diese Studie untersuchte vergleichend Prasugrel und Clopidogrel bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom. Träger der reduzierten Allelfunktion von CYP2C19 hatten eine 53%ige relative Risikoerhöhung für den primären Endpunkt vaskulärer Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall. Die Zahlen betragen 12,1% versus 8% und der Unterschied war signifikant. Es ergab sich bei den entsprechenden Genträgern auch ein erhöhtes Risiko für Stentthrombosen von 2,6% versus 0,8%. Dieser Unterschied war statistisch signifikant.

Kommentar:

Dies ist eine weitere von mehreren in letzter Zeit erschienenen Studien, die zeigen, dass bestimmte genetische Varianten, die für den Metabolismus von Clopidogrel wichtig sind, funktionelle Auswirkungen haben. Im vorliegenden Fall zeigte eine geringere Konzentration des aktiven Metaboliten von Clopidogrel bei entsprechenden genetischen Veränderungen bezogen auf die Klinik eine erhöhte Rate vaskulärer Ereignisse und Stentthrombosen. Es ist durchaus abzusehen, dass

in Zukunft, insbesondere bei Hoch-Risiko-Patienten genetische Testverfahren bei Einleitung einer thrombozytenfunktionshemmenden Therapie

eingesetzt werden. Ob diese Patienten dann höhere Dosierungen von Clopidogrel benötigen ist allerdings bisher nicht bekannt. (HCD)

******* Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Méneveau N, Steg PG, Ferrières J, Danchin N, Becquemont L; French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Investigators. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. N Engl J Med 2009;360:363-375**

Standardtherapie beim akuten Myokardinfarkt für die Prävention weiterer vaskulärer Ereignisse in den ersten 3 bis 12 Monaten ist die Kombination von Acetylsalicylsäure und Clopidogrel. Zweifelsfrei besteht eine große inter-individuelle Variabilität im Ansprechen auf diese Therapie, die nur zum Teil durch eine mangelnde Compliance erklärt wird. Die französischen Autoren wollten untersuchen, ob bestimmte Gene, die für die Absorption, Metabolisierung und biologische Aktivität von Clopidogrel verantwortlich sind Auswirkungen auf erneute vaskuläre Ereignisse nach einem akuten Myokardinfarkt haben. Zu diesem Zweck wurden konsekutiv 2208 Patienten mit akutem Myokardinfarkt in einem französischen Register erfasst. Alle Patienten erhielten Clopidogrel. Sie wurden über ein Jahr prospektiv verfolgt. Die Endpunkte Tod, nicht-tödlicher Schlaganfall und Myokardinfarkt innerhalb eines Jahres wurden prospektiv erfasst und adjudiziert. 225 Patienten starben und 94

erlitten einen nicht-tödlichen Herzinfarkt oder Schlaganfall. Einige der untersuchten Gene hatten keinen Einfluss auf die Ereignisrate. Patienten, die zwei veränderte Allele des ABCB1-Gens hatten, hatten eine höhere Ereignisrate für kardiovaskuläre Ereignisse als Patienten mit dem Wildtyp. Die Ereignisraten betragen 15,5 versus 10,7% mit einer Hazard ratio von 1,72, die signifikant war. Patienten die im Allele CYP2C19 loss-of-function Allele betrogen hatten ebenfalls eine höhere Ereignisrate mit Zahlen von 21,5 versus 13,3% und einer signifikanten Hazard ratio von 1,98.

Kommentar:

Dies ist eine von mehreren Studien, die zeigen, dass genetische Variationen eine wichtige Rolle für die Funktion von Thrombozytenfunktionshemmern und Antikoagulanzen haben. Hier wurden bestimmte genetische Veränderungen gefunden, die assoziiert sind mit einem verminder-

ten Ansprechen auf Clopidogrel nach akutem Myokardinfarkt. Da es sich um eine Beobachtungsstudie handelt ist allerdings nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen, dass die genetischen Veränderungen etwas mit der Pathophysiologie vaskulärer Erkrankungen per se zu tun haben und nicht unbedingt mit der Wirkung von Clopidogrel. Praktische Konse-

quenzen ergeben sich aus den Studienergebnissen im Moment noch nicht. Wenn aber mehr Daten vorliegen ist durchaus abzusehen, dass Patienten mit entsprechenden genetischen Profilen möglicherweise eine höhere Dosis von Clopidogrel benötigen. Dies müsste allerdings dann in entsprechenden randomisierten Studien belegt werden. (HCD)

***** Eikelboom JW, Hankey GJ, Thom J, Bhatt DL, Steg PG, Montalescot G, Johnston SC, Steinhubl SR, Mak KH, Easton JD, Hamm C, Hu T, Fox KA, Topol EJ; Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance (CHARISMA) Investigators. Incomplete inhibition of thromboxane biosynthesis by acetylsalicylic acid: determinants and effect on cardiovascular risk. *Circulation* 2008;118:1705-1712**

Die vorliegende Arbeit stellt eine Subgruppenanalyse der Charisma-Studie dar. In dieser umfangreichen randomisierten Studie (15.603 Patienten; Einschlusskriterien: multiple kardiovaskuläre Risikofaktoren, definitive KHK, pAVK oder zerebrovaskuläre Erkrankungen), wurde neben einer Basismedikation mit Acetylsalicylsäure der zusätzliche Effekt von 75 mg Clopidogrel untersucht. Primärer Endpunkt war das kombinierte Auftreten von Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Tod in einem Gesamtbeobachtungszeitraum von 28 Monaten. Die aktuelle Subgruppenanalyse geht nun der Frage nach, ob die im Urin gemessene Konzentration von 11-dehydro Thromboxan B₂, welches

einen stabilen Urinmetaboliten von Thromboxan A₂ reflektiert, ein unabhängiger Risikoindikator für das Auftreten des o.g. kombinierten Endpunktes im Beobachtungszeitraum darstellt. Der pathophysiologische Hintergrund ist folgender: Acetylsalicylsäure führt über die Cox 1-Inhibition der Thrombozyten zu einer im optimalen Falle mehr als 95%igen Reduktion von Thromboxan A₂ der Thrombozyten. Sollte es aufgrund einer Malcompliance, Medikamenteninteraktionen oder einer definitiven genetischen Variabilität zu einer verminderten Wirkung der Acetylsalicylsäure an Thrombozyten kommen, würde die Thromboxan A₂-Produktion inkomplett inhibiert, und damit der

Metabolit im Urin und auch das kardiovaskuläre Risiko anhaltend erhöht sein.

Bei insgesamt 2.261 der eingeschlossenen Patienten in dieser Studie lag ein entsprechender Urinwert von 11-dehydro Thromboxan B₂ vor. Die individuelle Konzentration dieses Metaboliten wird nicht durch die Einnahme von Clopidogrel, sehr wohl aber durch die Einnahme weiterer nicht-steroidaler antiphlogistischer Substanzen sowie die Einnahme von Statinen signifikant reduziert. Des Weiteren spielt die eingenommene Dosis von Acetylsalicylsäure ebenfalls eine Rolle bei der individuellen Konzentration. Unterteilt man das gesamte Kollektiv in Quartile, so lässt sich ein um 66% höheres Risiko weiterer kardiovaskulärer Endpunkte in der Gruppe der höchsten Urin-Metabolitkonzentration gegenüber der niedrigsten Gruppe festhalten. Signifikante Unterschiede zwischen der 1., 2. und 3. Quartile ergeben sich allerdings nicht. Im Wesentlichen resultiert dieser Effekt durch eine signifikante Zunahme des Risikos für Schlaganfall und kardiovaskulärer Tod, wo hingegen das Risiko für Myokardinfarkt nicht erhöht ist.

Kommentar:

Die Studie bestätigt Befunde vormaliger Untersuchungen, die diese Assoziation in gleicher Weise herausgearbeitet haben. Insgesamt ist auch diese Studie mit gewissen Einschränk-

ungen zu betrachten, da sich die Gruppe, in der weitere kardiovaskuläre Erkrankungen aufgetreten sind, natürlich von der Gruppe ohne weitere Erkrankungen hinsichtlich einer ganzen Reihe von verschiedenen Faktoren unterscheidet. Um den spezifischen Indikatoreffekt des Urinmetaboliten herauszuarbeiten, mussten verschiedene multivariate Adjustierungsmodelle gerechnet werden. Zusammenfassend zeigt diese Studie aber, dass die Urinkonzentration von 11-dehydro Thromboxan B₂ ein unabhängiger Risikoindikator für das kardiovaskuläre Risiko darstellt und dass diese Konzentration im Wesentlichen von der individuellen ASS- und anderen Medikamenteneinnahmen beeinflusst wird. Da die Unterschiede in den einzelnen Quartilen sehr gering sind, eignet sich dieser Parameter nicht, um das individuelle Erkrankungsrisiko einer einzelnen Person bzw. Therapieeffekte im Einzelfalle zu monitoren. Damit ist dieser Parameter vergleichbar mit dem Serum-CRP, für das ähnliche Beziehungen hergestellt werden, ohne dass eine wirklich individuelle Risikovorhersage damit möglich erscheint. Trotzdem bietet es sich an, in Zukunft Subgruppen von Patienten zu identifizieren zu, die möglicherweise trotz einer leitliniengerechten und standardisierten Sekundärprophylaxe ein hohes Rezidivrisiko haben und diese Patienten einer erweiterten Therapie, zum Beispiel einer kombinierten

Thrombozytenfunktionshemmung, zuzuführen. Biomarker können hilf-

reich sein, solche Subgruppen zu identifizieren. (MS)

3. Klinik

***** Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, Healey JS, Yusuf S. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation* 2008;118:2029-2037**

In dieser post-hoc Auswertung der Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial With Irbesartan for Prevention of Vascular Events [ACTIVE W] Studie untersuchen die Autoren den Einfluß der Zeit innerhalb des therapeutischen INR Bereiches von 2-3 auf kardiovaskuläre Endpunkte. Von 6706 Patienten mit Vorhofflimmern wurden 3371 in den Behandlungsarm mit oraler Antikoagulation randomisiert, welche je nach Land mit verschiedenen Vitamin-K Antagonisten durchgeführt wurde. Diese Patienten wurden sowohl nach der individuellen Zeit im therapeutischen Bereich (TTR) als auch nach Ländern stratifiziert und verglichen mit der Gruppe unter ASS und Clopidogrel. Die TTR variierte in den teilnehmenden Ländern zwischen 46% bis 77%. In einer Subgruppen-Analyse hatten nur Patienten aus Zentren mit einer TTR oberhalb des Medians von 65% einen signifikanten Nutzen unter Antikoagulation im

Vergleich zu den Patienten unter ASS und Clopidogrel. Eine bevölkerungsbezogene Regressionsanalyse ergab eine Mindest TTR von 58% um einen signifikanten Nutzen der Antikoagulation gegenüber der dualen Thrombozytenfunktionshemmung zu erreichen.

Kommentar:

Diese Auswertung untersucht erstmals den Einfluß der INR Einstellung auf den Nutzen der oralen Antikoagulation gegenüber einer Kombination von ASS und Clopidogrel. Letztere ist allerdings nicht Behandlungsstandard und daher als Vergleichsgruppe nur bedingt geeignet. Inwiefern der cut-off von 58% daher auch für die eigentliche Alternativbehandlung mit ASS zutrifft bleibt somit unklar. Die weiteren Subgruppenanalysen kranken naturgemäß an der niedrigen Fallzahl mit daraus resultierend weiten Konfidenzintervallen, insbesondere in

den Ländervergleichen. Unabhängig davon stellt sich angesichts der großen länderspezifischen Unterschiede die Frage ob nicht doch auch der verwendete Vitamin-K Antagonist eine wich-

tige Rolle für die therapeutische Einstellung spielt. Hierzu gibt es leider so gut wie keine randomisierten Vergleichsstudien. (CW)

**** Ozdemir AO, Tamayo A, Munoz C, Dias B, Spence JD. Cryptogenic stroke and patent foramen ovale: clinical clues to paradoxical embolism. *Neurol Sci* 2008;275:121-127**

Die Rolle eines offenen Foramen ovale bei kryptogenen Schlaganfällen ist weiterhin außerordentlich umstritten. Eine ganze Reihe von populationsbezogenen Studien zeigt, dass wenn überhaupt nur ein sehr geringer kausaler Zusammenhang zwischen einem offenen Foramen ovale und kryptogene Schlaganfälle besteht. Die türkischen Autoren haben hier einen anderen Ansatz gewählt. Sie haben 175 Patienten mit kryptogenem Schlaganfall mit transkranieller Dopplersonografie bezüglich eines Rechts-/Linksshunters untersucht. Davon hatten 89 einen Rechts-/Linksshunt und 86 nicht. Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht im Alter, Geschlecht, in Risikofaktoren und ob es sich um eine TIA oder einen Schlaganfall handelte. Allerdings ergaben sich aus der Anamnese Angaben, die bei Patienten mit Rechts-/Linksshunt signifikant häufiger waren: diese waren unter anderem eine tiefe Beinvenenthrombose oder Lungenembolie mit 15,7% versus 4,6%, ein Valsalva-

Manöver beim Auftreten der neurologischen Symptomatik mit 16,8 versus 6,9%, eine lange Reise mit Immobilität 13,4 versus 3,5%, Vorhandensein der neurologischen Ausfälle beim Aufwachen 16,8 versus 4,6%, eine Migräne in der Vorgeschichte mit 33,7 versus 19,7% und Luftnot beim Eintreten der neurologischen Symptomatik bei 16,8 versus 8,1%.

Kommentar:

Diese Studie zeigt was man intuitiv als Kliniker erwarten würde, nämlich, dass ein kryptogener Schlaganfall in aller Regel nur durch eine echte paradoxe Embolie bedingt ist, wenn es Hinweise für eine tiefe Beinvenenthrombose oder eine Lungenembolie gibt. Dazu gehören typischerweise das Vorhandensein einer tiefen Beinvenenthrombose, ein Valsalva-Manöver beim Auftreten der neurologischen Symptomatik und Bedingungen, die das Risiko einer tiefen Beinvenenthrombose erhöhen. Ob die Migräne wirklich dazu gehört muss allerdings bezweifelt werden. (HCD)

***** Nagel S, Schellinger PD, Hartmann M, Juettler E, Huttner HB, Ringleb P, Schwab S, Kohrmann M. Therapy of acute basilar artery occlusion: Intraarterial thrombolysis alone vs bridging therapy. Stroke 2009;40:140-146**

Die Autoren dieser monozentrischen, sequentiellen Behandlungsstudie vergleichen Rekanalisierungsraten und klinisches Ergebnis bei Patienten mit Basilaristhrombose nach intraarterieller Therapie (IAT) alleine versus bridging mit intravenösem Abciximab bis zum Beginn der IAT. Von 106 konsekutiven Patienten mit radiologischem Nachweis einer Basilaristhrombose zwischen 1998 und 2006 konnten 75 in die Auswertung einbezogen werden, davon 43 Patienten mit bridging vor IAT ab 2002. Patienten in der bridging Gruppe hatten einen nicht-signifikant besseren Glasgow Coma Score sowie seltener kardiovaskuläre Vorerkrankungen. Eine Rekanalisierung (TIMI 2 oder 3) konnte bei 83,7% der mit bridging versus 62,5% der mit IAT alleine behandelten Patienten erreicht werden. Auch Überleben (58,1 versus 25%) sowie modifizierter Rankin Score 0-3 nach 3 Monaten (34,9 versus 12,9%) waren signifikant häufiger in der bridging Gruppe, während eine symptomatische intracerebrale Blutung bei 14 bzw. 18,8% tendenziell seltener auftraten. Unabhängige Prädiktoren für Rekanalisierung in einer multivariaten Regressionsanalyse waren Vorhofflimmern, bridging Therapie, sowie jüngeres Alter. Die

Autoren folgern aus den Ergebnissen, dass eine Vorbehandlung mit Abciximab vor IAT sicher sei und höhere Rekanalisierungsraten sowie Behandlungsergebnisse liefere als IAT alleine.

Kommentar:

Da die bridging Therapie sich derzeit auch ohne Evidenz aus randomisierten Studien durchzusetzen beginnt, sind die hier vorgelegten Daten durchaus wichtig für die Beurteilung der Sicherheit dieser Therapieoption. Für die Abschätzung der Effektivität taugen sie allerdings aus zwei Gründen nicht: 31 Patienten wurden nicht intraarteriell behandelt und gingen nicht in die weitere Analyse ein. Bei einer Erkrankung mit 75% Letalität in der ersten Studienphase ist eine Selektion von Patienten mit günstigerer Prognose in der 2. Behandlungsphase wahrscheinlich, was sich auch aus den (nicht signifikanten) Unterschieden im Glasgow Coma Score und kardiovaskulären Vorerkrankungen vermuten lässt. Eine Analyse aller Patienten mit Basilaristhrombose im Auswertungszeitraum (intention-to-treat) anstatt der per-protocol-Analyse wäre hier daher sicherlich eher angebracht gewesen. Zum anderen sind auch Lerneffekte bzw. technische

Fortschritte bei der IAT entgegen der Autorenmeinung nicht unwahrscheinlich. So sind die Optionen für eine mechanische Thrombusentfernung in den letzten 10 Jahren kontinuierlich verbessert worden und die Interventionalisten parallel hierzu zunehmend versierter geworden. Ob die sehr

hohe Rekanalisierungsrate von 83,7% sowie Senkung der Mortalität auf 42% also auf die bridging Behandlung oder auf Selektionseffekte sowie technische Fortschritte zurückzuführen sind lässt sich mit dieser Studie nicht beantworten. (CW)

4. Diagnostik

***** Tayal AH, Tian M, Kelly KM, Jones SC, Wright DG, Singh D, Jarouse J, Brillman J, Murali S, Gupta R. Atrial fibrillation detected by mobile cardiac outpatient telemetry in cryptogenic TIA or stroke. *Neurology* 2008;71:1696-1701**

Vorhofflimmern macht etwa 20 bis 25% der Ursachen von akuten ischämischen Insulten aus. Es kann unterstellt werden, dass bei einer ganzen Reihe von Patienten mit so genanntem kryptogenem Schlaganfall die Herzrhythmusstörungen bei der üblichen 24-Stunden-EKG-Registrierung nicht entdeckt werden. In der Zwischenzeit gibt es neue Technologien, die es erlauben ambulant EKGs über 21 Tage abzuleiten und diese internetbasiert in ein Zentrum zu übertragen. In die vorliegende Studie, die in den Vereinigten Staaten durchgeführt wurde, wurden 56 Patienten mit kryptogenem Schlaganfall oder TIA eingeschlossen. Bei einer 21-tägigen EKG-Registrierung fand sich bei 13 der 56 Patienten, dies entspricht 23%, der Nachweis von Vorhofflimmern. Die mittlere Zeit bis

das Vorhofflimmern zum ersten Mal entdeckt wurde betrug 7 Tage. Bei 85% der Patienten waren die Episoden eines Vorhofflimmerns weniger als 60 Sekunden lang.

Kommentar:

Diese wichtige Studie zeigt, dass es durchaus Sinn macht bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall EKGs über einen längeren Zeitraum abzuleiten. Das hier verwendete System hat einen Computeralgorithmus, der automatisch Rhythmusstörungen erfasst und aufzeichnet. Der nächste Schritt in dieser Entwicklung sind implantierbare Systeme, die eine Registrierung von Herzrhythmusstörungen über einen Zeitraum von 6 Monaten ermöglichen. (HCD)

5. Primärprävention

******* Duckworth W, Abaira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med 2009;360:129-139**

Kardiovaskuläre Ereignisse sind die häufigste Ursache für Komplikationen und bedingen wesentlich die Mortalität bei Typ 2-Diabetikern; mehr als 60% der Diabetiker versterben an kardiovaskulären Ereignissen. Die intensivierte Kontrolle der kardiovaskulären Risikofaktoren und eine Lifestyle-Änderung reduzieren signifikant die kardiovaskulären Ereignisse. Bisher war unklar, ob eine intensivierte Blutzuckerkontrolle zusätzlich und unabhängig zu einer Reduktion kardiovaskulärer und mikrovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit langjährigem Dm führt. Innerhalb kürzester Zeit erschienen 3 große Studien, die diese Frage untersuchten (ADVANCE [1], ACCORD [2] und VADT). In der vorliegenden randomisierten, offenen Studie (VADT) wurden 1791 Militär-veteranen (mittleres Alter 60,4 Jahre) mit suboptimal eingestelltem und langjährigem Diabetes (im Mittel 11,5 Jahre) entweder konventionell (n=899) oder mit einem intensiviertem Schema (n=892; frühe zusätzliche Gabe von Insulin) behandelt. Basistherapie waren Rosiglitazon plus Metformin

oder Glimepirid. Der primäre, kombinierte Endpunkt war das Auftreten von: Myokardinfarkt, Schlaganfall, kardiovaskulärer Tod, Herzinsuffizienz, OP wegen einer vaskulären Erkrankung, inoperable KHK und Amputation. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 5,6 Jahre. Nach 3 Monaten war das HbA1c in beiden Gruppen vermindert und lag ab dem 6. Monat stabil bei einem Median von 8,4% (konventionell) bzw. 6,9% (Intensiv). Der primäre Endpunkt trat bei 235 intensiv und 264 konventionell behandelten Patienten auf. Dieser Unterschied war nicht signifikant (HR 0,88; 95% KI 0,74-1,05). Auch kardiovaskuläre Mortalität und Gesamtmortalität waren vergleichbar; allerdings trat in der intensiv behandelten Gruppe annähernd dreimal so häufig ein plötzlicher (Herz-)Tod auf (11 vs. 4, p=0,08). Auch für mikrovaskuläre Komplikationen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Unerwünschte Nebenwirkungen, insbesondere Hypoglykämien, waren in der intensiv behandelten Gruppe signifikant häufi-

ger zu beobachten (24,1% vs. 17,6%; $p=0,05$).

Kommentar:

Diese große, methodisch aufwendige Studie belegt, dass eine intensive Blutzuckereinstellung bei Patienten mit länger bestehendem und unzureichend eingestelltem Dm Typ 2 keinen Einfluss auf das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse, Mortalität und mikrovaskuläre Komplikationen hat. Ähnliche Ergebnisse ergaben auch 2 weitere, kürzlich publizierte Studien an unterschiedlichen Patientenkollektiven: ACCORD [2] wurde vorzeitig nach 3,5 Jahren beendet, nachdem in der intensiv behandelten Gruppe eine erhöhte Mortalität bei unveränderter kardiovaskulärer Ereignisrate beobachtet wurde. Die ADVANCE-Studie [1] ergab eine verminderte Albuminurieprogression aber keinen Einfluss auf die Häufigkeit einer schweren Nephropathie, Retinopathie oder kardiovaskuläre Ereignisse. Die möglichen Ursachen für den fehlenden Effekt einer intensivierten Glukosekontrolle sind multifaktoriell:

In allen 3 Studien ließ sich eine erhöhte Rate an symptomatischen Hypoglykämien sowie eine Gewichtszunahme mit möglichen negativen Folgen auf die kardiovaskuläre Ereignisrate nachweisen.

In der VADT-Studie war die Ereignisrate in beiden Armen deutlich niedriger als erwartet, so dass die statistische

Power möglicherweise unzureichend war.

Vorstellbar ist ein verzögerter positiver Effekt der intensivierten Glukoseeinstellung auf kardiovaskuläre Ereignisse, wie er im 10-Jahres Follow-up der DCCT-EDIC bzw. UKPDS-Studie beobachtet wurde.

Möglicherweise hat in der vorliegenden VADT-Studie auch der Einsatz von Rosiglitazon als Antidiabetikum zu einem fehlenden Effekt der intensivierten Therapie auf kardiovaskuläre Ereignisse geführt, da mehrere Untersuchungen einen negativen Effekt von Rosiglitazon auf kardiovaskuläre Endpunkte nachweisen konnten.

Zusammenfassend gibt es zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine gesicherte Evidenz, dass eine intensivierete Blutzuckerkontrolle beim Dm Typ 2 zu einer verminderten Rate an kardiovaskulären Ereignissen führt. Diese Patienten profitieren vielmehr von einer Risikofaktoroptimierung (Hypertonus, Hyperlipidämie etc.) sowie einer Statintherapie (CARDS-Studie). (DS)

Literatur:

The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 2560-2672

The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-255

***** Hylek EM, Frison L, Henault LE, Cupples A: Disparate stroke rates on warfarin among contemporaneous cohorts with atrial fibrillation. Potential insights into risk from a comparative analysis of SPORTIF III versus SPORTIF V. Stroke 2008;39:3009-3014**

Ziel dieser Arbeit war eine Analyse der unterschiedlichen Ereignisraten der beiden Studien SPORTIF III (Olsson SB et al., Lancet 2003;362:1691-1698) und SPORTIF V (Albers GW et al., JAMA 2005;293:690-698). Beiden Studien gemein war, dass der direkte Thrombininhibitor Ximelagatran im Vergleich zu Warfarin bei Patienten mit Vorhofflimmern zur Vorbeugung von Schlaganfällen und systemischen Embolien untersucht wurde. SPORTIF III war offen, SPORTIF V doppelblind durchgeführt worden. Auffällig war, dass bei den mit Warfarin behandelten Patienten in der europäischen SPORTIF III-Studie das jährliche Ereignisrisiko für Schlaganfall oder systemische Embolien 2,3%, in der US-amerikanischen SPORTIF V-Studie jedoch nur 1,2% betragen hatte. Die Autoren untersuchten die Frage, ob Unterschiede in den Basischarakteristika der Patienten für diese unterschiedlichen Schlaganfallrisiken verantwortlich waren. Zur statistischen Analyse dieser Frage wurde ein Cox-Regressions-Model verwendet. Tatsächlich bestehen signifikante Unterschiede zwischen den beiden Studienpopulationen in Bezug auf Risikofaktoren und Begleiterkrankungen. In SPORTIF III gab es mehr

Patienten unter 75 Jahren, mehr Patienten mit früherem zerebrovaskulären Ereignis, weniger Patienten mit Hypertonie, Herzinsuffizienz, KHK oder Übergewicht. Außerdem wurden in SPORTIF III weniger Patienten additiv mit ASS oder einem Statin behandelt. In SPORTIF III gab es darüber hinaus eine niedrigere Quote von Patienten, die den angestrebten INR-Bereich von 2,0 bis 3,0 bei wenigstens 50% der Messungen erreicht hatten. Die statistische Auswertung ergab fünf unabhängige Prädiktoren für das Schlaganfallrisiko: die Studienzugehörigkeit (SPORTIF V vs. SPORTIF III; multivariate Hazard ratio (HR) 0,61; 95% Konfidenzintervall (CI) 0,39-0,94); frühere zerebrovaskuläre Ereignisse (HR 2,16; CI 1,40-3,32); KHK (HR 1,75; CI 1,15-2,65); Zeit mit INR>3,0 (HR 1,02; CI 1,0-1,03); Körpergewicht (HR 0,26; CI 0,10-0,68). Anhand dieser Risikofaktoren hatte die SPORTIF V-Kohorte ein ca. 40% niedrigeres Schlaganfallrisiko als die Patienten der SPORTIF III-Studie. Nach Adjustierung für weitere Risikofaktoren (systolischer Blutdruck, HDL-Cholesterin, Statintherapie, Warfarineinnahme vor der Studie) war der Faktor Studienzugehörigkeit nicht

mehr signifikant (HR 0,77; CI 0,48-1,23). Die Autoren schließen daraus, dass die unterschiedlichen Ereignisrisiken in den Warfarin-Gruppen zwischen SPORTIF III und SPORTIF V nicht auf Zufall beruhen, sondern durch eine unterschiedliche Verteilung der Risikofaktoren bedingt sind.

Kommentar:

Das SPORTIF Programm war ein eindrückliches Beispiel, wie wichtig es ist Studienergebnisse unabhängig zu reproduzieren. Die hier vorgestellte Arbeit macht deutlich, wie wichtig es beim Vergleich der Studienergebnisse ist, potentielle Begleitfaktoren zu beachten. Bei den multiplen Risikofaktoren und den zahlreichen Behandlungsverfahren unserer Schlaganfallpatienten darf man nicht mehr einen Faktor isoliert betrachten. Das Behandlungsergebnis oder das Rezidivrisiko sind multifaktoriell und müssen somit im Kontext aller anderen Maßnahmen gesehen werden. Bei der Beurteilung von Studien sollte also auch darauf geachtet werden, ob nicht nur die relevanten Basischarakteristika beim Einschluss der Patienten angegeben sind, sondern auch studienunabhängige Behandlungsverfahren im Verlauf der Studie. Mit Bezug auf die hier vorgestellte Arbeit ist es allerdings schwer verständlich warum die unterschiedliche Risikofaktorenverteilung zwischen den beiden Studien nur für den Warfarin-Arm

bedeutsam sein soll. In den Ximelagatran-Gruppen gab es sowohl in SPORTIF III als auch in SPORTIF V jährliche Ereignisraten für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemische Embolie“ von 1,6%. Hier scheinen also die genannten Risikofaktorenunterschiede keine Bedeutung gehabt zu haben. Ob dies ein Effekt des Ximelagatran ist, z.B. wegen geringerer Schwankungen der Antikoagulationsintensität, bleibt unklar. Insgesamt bietet diese Arbeit also einige Antworten, um die unterschiedlichen Ergebnisse von SPORTIF III und V besser zu verstehen; gleichzeitig tauchen aber weitere Fragen auf. Sicher bleiben die Studienprogramme zur Entwicklung von Warfarin-/ Phenprocoumon-Alternativen wichtig und spannend. (PR)

***** Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA, Howard BV, Kirkman MS, Kosiborod M, Reaven P, Sherwin RS; American Diabetes Association; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials: a position statement of the American Diabetes Association and a Scientific Statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Circulation* 2009;119:351-357**

Alle Therapieempfehlungen der Neurologen und Internisten propagierten bisher eine aggressive Blutzuckersenkung als Ziel bei Patienten mit Diabetes mellitus um in der Primär- und Sekundärprävention vaskuläre Ereignisse wie vaskulären Tod, Herzinfarkt und Schlaganfall zu verhindern. In der Vergangenheit gab es eine ganze Reihe von Interventionsstudien, die zeigten, dass eine aggressive blutzuckersenkende Therapie mikrovaskulärer Ereignisse verhindert. Der Beweis, dass dies auch für makrovaskuläre Ereignisse gilt stand bisher aus. Im Jahr 2008 wurden 3 große Interventionsstudien publiziert, die jeweils eine aggressive antidiabetische Therapie mit einer weniger aggressiven verglichen. Die ACCORD-Studie randomisierte 10.251 Patienten mit einem vaskulären Ereignis oder einem hohen Risiko in eine Gruppe mit einem HbA1c < 6% oder HbA1c 7-8%. Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, da sich im Studienarm mit aggressiver blutzuckersenkender Therapie eine mit 1,41%

versus 1,14% erhöhte Sterblichkeit fand. Es ergab sich lediglich eine Tendenz zugunsten einer Reduktion von vaskulären Ereignissen wie Myokardinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulärem Tod. Die ADVANCE-Studie randomisierte 11.140 Teilnehmer, wobei hier der Zielwert in der aggressiven Therapiegruppe ein HbA1c von < 6,5% war. Auch hier wurden Patienten mit vaskulären Ereignissen und vaskulären Risikofaktoren eingeschlossen. Diese Studie ergab lediglich eine signifikante Reduktion für mikrovaskuläre Ereignisse für die aggressive blutzuckersenkende Therapie aber nicht für die Verhinderung makrovaskulärer Ereignisse. Die VADT-Studie randomisierte 1.791 Männer mit Typ II-Diabetes und hatte als Zielwert in der aggressiven Behandlungsgruppe ein HbA1c von < 6%. Auch diese Studie fand keinen Unterschied bezüglich Herzinfarkt, Schlaganfall, kardiovaskulären Tod, Revaskularisationsoperationen, Herzinsuffizienz und Amputation.

Kommentar:

Die Sterblichkeit war bei ACCORD und ADVANCE in den aggressiven Therapiegruppen unterschiedlich ohne dass sich hierfür eine gute Erklärung findet. Möglicherweise hat die erhöhte Rate von Hypoglykämien besonders bei Patienten mit autonomer Polyneuropathie im Rahmen des Diabetes mellitus etwas mit der erhöhten Mortalität zu tun. Wie wäre es zu erklären dass die 3 Studien keine Reduktion makrovaskulärer Ereignisse fanden? Ein möglicher Grund ist, dass die Patienten im Schnitt schon seit 8 bis 11 Jahren an einem Diabetes mellitus litten und im Rahmen der Studie umfangreiche weitere Therapien wie

Antihypertensiva, Statine und Thrombozytenfunktionshemmer erhielten. Was zweifelsfrei alle 3 Studien zeigen ist, dass eine Reduktion des HbA1c zwischen 6% und 7% zu einer Reduktion mikrovaskulärer Ereignisse und insbesondere von Nierenschäden führt. Auf der anderen Seite darf die medikamentöse Therapie auch nicht so scharf sein, dass es wiederholt zu Hypoglykämien kommt. Ein weiteres Problem scheint zu sein, dass bei einer aggressiven blutzuckersenkenden Behandlung es häufig zu Übergewicht kommt, was dann offenbar die positiven Effekte niedriger Blutzuckerwerte wieder aufhebt. (HCD)

***** Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Nordestgaard BG. Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. JAMA 2008;300(18):2142-2152**

Die Rolle der Blutfette als Risikofaktor für den ischämischen Insult ist umstritten. Für Cholesterin fand sich ein Zusammenhang für ischämische Insulte insbesondere für makroangiopathische Insulte. Die Rolle des Triglyzerids verbleibt weiterhin kontrovers. Es handelt sich um eine populationsbezogene Studie, die Copenhagen City Heart Study, die 1976 initiiert wurde, wobei der follow up bis zum Juli 2007 erfolgte. Eingeschlossen wurden 13.956 Männer und Frauen im Alter zwischen 20 und 93 Jahren. In einer Querschnitts-

studie wurden 9.637 Individuen untersucht. Bei allen Patienten wurden zum Zeitpunkt des Einschlusses Triglyzeride und andere Risikofaktoren gemessen. Die Personen wurden jährlich nachuntersucht. Der primäre Endpunkt war die Prävalenz ischämischer Schlaganfälle. Von den 13956 Studienteilnehmern erlitten 1529 einen ischämischen Insult. Es ergab sich ein linearer Zusammenhang zwischen Triglyzeriden und der Häufigkeit ischämischer Insulte, der signifikant war. Dies galt sowohl für Frauen wie für Männer. Probanden,

die jenseits des 55. Lebensjahr in die Studie eintraten hatten einen 10-Jahres-Risiko eines ischämischen Insultes von 8,1%, wenn die Triglyzeride < 90 mg/dl waren und 16,7% wenn sie über 443 mg/dl waren. Die entsprechenden Zahlen für Frauen betragen 5,8% und 12,2%.

Kommentar:

Diese große prospektive Beobachtungsstudie belegt ohne jeden Zweifel, dass neben Cholesterin auch Trigly-

zeride ein Risikofaktor für cerebrale Ischämien sind. Wichtig an dieser Studie ist, dass die Triglyzeridspiegel nicht nüchtern sondern nach einem Frühstück abgenommen wurden. Weiterhin besteht allerdings das Problem, dass durch prospektive randomisierte Studien nicht gesichert ist, dass eine Senkung der Triglyzeride Schlaganfälle verhindert. Im Gegensatz dazu ist dies für erhöhte Cholesterinspiegel durch die SPAR-CL-Studie belegt. (HCD)

******* Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, Lee R, Bancroft J, MacEwan S, Shepherd J, Macfarlane P, Morris A, Jung R, Kelly C, Connacher A, Peden N, Jamieson A, Matthews D, Leese G, McKnight J, O'Brien I, Semple C, Petrie J, Gordon D, Pringle S, MacWalter R; Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study Group; Diabetes Registry Group; Royal College of Physicians Edinburgh. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. BMJ 2008 Oct 16;337:a1840**

Als Neurologen werden wir in der Ultraschall-Sprechstunde immer wieder damit konfrontiert, dass Patienten uns fragen, ob es Sinn macht auch in der Primärprävention des Schlaganfalls Acetylsalicylsäure oder Antioxidantien einzunehmen. Eine Reihe von Leitlinien stuft das Risiko vaskulärer Ereignisse beim Diabetes mellitus als so hoch ein, dass auch bei Patienten, die bisher kein vaskuläres Ereignis hatten, Acetylsalicylsäure empfohlen wird. Diese Empfehlung ist

allerdings bisher nicht evidenz-basiert. Die POPADAD-Studie ist eine der ersten Studien, die diese Fragestellung in einem prospektiven placebokontrollierten Design untersuchte. Neben dem Diabetes mellitus ist auch die arterielle Verschlusskrankheit der Beine ein wichtiger Risikofaktor. Epidemiologische Studien legen nahe, dass schon asymptomatische Verlaufsformen mit einem Ankle-Brachial-Index (ABI) von <0,9 ein erhöhtes Risiko vaskulärer Ereignisse

haben. In diese Studie wurden 1276 Erwachsene im Alter über 40 Jahren mit Diabetes mellitus Typ I oder II und einem ABI von 0,99 oder kleiner aber ohne kardiovaskuläre Ereignisse eingeschlossen. Die Patienten wurden in einem 2x2 faktoriellen Design randomisiert und erhielten entweder 100 mg Acetylsalicylsäure in Kombination mit Antioxidantien, Acetylsalicylsäure plus Placebo, Placebo plus Antioxidantien oder nur Placebo. Die Kapseln mit den Antioxidantien enthielten Vitamin E, Ascorbinsäure, Vitamin B2, Zink, Nikotinamid, Lecithin und Selen. Die Studie hatte zwei primäre Endpunkte. Der erste Endpunkt war die Kombination der Mortalität durch koronare Herzerkrankung oder Schlaganfall plus nicht-tödlicher Herzinfarkte oder Schlaganfälle und der zweite primäre Endpunkt eine Amputation des Beines wegen Ischämie oder Tod durch koronare Herzerkrankung oder Schlaganfall. Die durchschnittliche Beobachtungszeit der Studie betrug 6,7 Jahre mit einer maximalen Beobachtungsdauer von 8,6 Jahren. 233 Teilnehmer an der Studie erlitten einen der beiden primären Endpunkte. 78 Teilnehmer starben an einer koronaren Herzerkrankung oder einem Schlaganfall. Statistisch gesehen ergab sich für keinen der Endpunkte ein Unterschied zwischen der Einnahme von Acetylsalicylsäure und Placebo, der Einnahme von Antioxidantien und

Placebo oder der Einnahme von Acetylsalicylsäure plus Antioxidantien im Vergleich zu Placebo. So betrug die Zahl der nicht-tödlichen Schlaganfälle 18 bei ASS plus Antioxidantien, 11 bei ASS-Monotherapie, 18 bei Antioxidantien und 23 bei Placebo. Damit sind weder Acetylsalicylsäure, noch Antioxidantien, noch die Kombination aus beiden in der Primärprävention vaskulärer Ereignisse bei Patienten wirksam, die einen Diabetes mellitus und asymptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit haben.

Kommentar:

Diese wichtige allerdings von den Patientenzahlen relativ kleine Studie aus England zeigt, dass die bisherige Therapieempfehlung, nämlich, dass Patienten mit Diabetes mellitus und/oder asymptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit mit Acetylsalicylsäure behandelt werden sollten durch diese Studie nicht haltbar ist. Dasselbe gilt für die Empfehlung diese Patienten mit Antioxidantien zu behandeln. Das Ergebnis ist auch deswegen wichtig, weil Acetylsalicylsäure nicht ohne Nebenwirkungen ist. So kam es erwartungsgemäß in der Gruppe mit Acetylsalicylsäure zu einer höheren Rate an gastrointestinalen Nebenwirkungen. Gastrointestinale Blutungen waren allerdings nicht häufiger. In der Beratungstätigkeit als Neurologe sind diese Informationen sehr wichtig, insbesondere sollte auch

darauf hingewiesen werden, dass bisher alle Studien zum Einsatz von Vitaminen in der Prävention vaskulärer Ereignisse negativ waren oder

sogar ein Trend zu einer erhöhten Mortalität aufwies. Dies war auch in dieser Studie der Fall. (HCD)

******* Sesso HD, Buring JE, Christen WG, Kurth T, Belanger C, MacFadyen J, Bubes V, Manson JE, Glynn RJ, Gaziano JM. Vitamins E and C in the prevention of cardiovascular disease in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. JAMA 2008;300 (18):2123-2133**

Sowohl in den Vereinigten Staaten wie in Deutschland werden jährlich Milliardenbeträge für Vitaminsubstitution ausgegeben. Dies spielt in der Laienwerbung sowohl in Zeitschriften wie in der Fernsehwerbung eine wichtige Rolle und es wird regelmäßig behauptet, dass der Zusatz von Vitaminen der Vorbeugung schwerwiegender Erkrankungen dient. Rein theoretisch sind Vitamin E und Vitamin C Fänger freier Radikaler, sogenannte Antioxidantien und sollten daher bei vaskulären Erkrankungen vorbeugend wirken. Die meisten bisher durchgeführten randomisierten und placebokontrollierten Studien konnten dies allerdings nicht belegen. Es handelt sich hier um eine Fortsetzung der Physicians Health Study, die zwischen 1977 und 2007 durchgeführt wurde. In die Studie wurden 14.641 männliche Ärzte im Alter von 50 Jahren oder älter eingeschlossen, von denen die Meisten bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse asymptomatisch waren. Nur 754, dies entspricht 5,1%, hatten bereits ein kar-

diovaskuläres Ereignis zum Zeitpunkt der Randomisierung erlitten. Die Studienteilnehmer wurden randomisiert und erhielten entweder 400 internationale Einheiten Vitamin E jeden zweiten Tag, 500 mg Vitamin C täglich, eine Kombination aus beiden Vitaminen oder Placebo. Der primäre Endpunkt war die Kombination schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse wie nicht-tödliche Herzinfarkte, nicht-tödliche Schlaganfälle und kardiovaskuläre Todesfälle. Während der 8-jährigen Beobachtungszeit kam es zu 1245 schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen. Weder Vitamin E, noch Vitamin C, noch die Kombination hatten einen Einfluss auf die kardiovaskulären Ereignisse. Dies traf zu für nicht-tödliche Herzinfarkte oder nicht-tödliche Schlaganfälle und für die Sterblichkeit. Der einzig signifikante Unterschied ergab sich für Vitamin E. Hier bestand ein signifikant erhöhtes Risiko cerebraler Blutungen. In Zahlen ausgedrückt betrug die Rate der Schlaganfälle 237 mit Vitamin E

und 227 mit Placebo bzw 218 mit Vitamin C und 246 mit Placebo. Die Zahl cerebraler Blutungen betrug 39 mit Vitamin E und 23 mit Placebo und 30 mit Vitamin C und 32 mit Placebo. Zusammengefasst sind demnach bei männlichen Ärzten weder Vitamin E noch Vitamin C in der Lage kardiovaskuläre Ereignisse und Schlaganfälle zu verhindern.

Kommentar:

Diese sehr große und sehr gut geplante und durchgeführte Studie reiht sich ein in eine ganze Reihe von anderen

Studien, die in letzter Zeit beendet wurden und die eindeutig zeigen, dass eine Vitaminsubstitution weder Schlaganfälle noch Herzinfarkte verhindert. Dies gilt sowohl in der Primär- wie in der Sekundärprävention. Daher ist es jetzt gesundheitspolitisch an der Zeit, die Bevölkerung diese Ergebnisse aufzuklären und sie aufzufordern Geld nicht mehr für Vitaminsubstitution und Nahrungsergänzungstoffe auszugeben sondern für die Mitgliedschaft in Sportvereinen oder Fitnessclubs. (HCD)

****** Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, Jinnouchi H, Sugiyama S, Saito Y; Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. JAMA 2008;300(18):2134-2141**

Der Diabetes mellitus ist ein wichtiger Risikofaktor für vaskuläre Ereignisse und insbesondere für den Schlaganfall. Acetylsalicylsäure ist in der Sekundärprävention vaskulärer Ereignisse gut etabliert. Viele Diabetes-Gesellschaften empfehlen den Einsatz von Acetylsalicylsäure auch in der Primärprävention bei Patienten mit einem Diabetes mellitus insbesondere im Alter über 40 Jahre. Allerdings ist die Datenlage für diese Empfehlung sehr schlecht. Diese Fragestellung wurde jetzt in Japan in einer großen Studie untersucht. Es

handelt sich um eine multizentrische, prospektive, randomisierte, offene Studie mit verblindeter Evaluation der Endpunkte, die zwischen 2002 und 2008 in Japan durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden 2.539 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Die mittlere Beobachtungszeit betrug 4,37 Jahre. Die Behandlung erfolgte entweder mit Acetylsalicylsäure (ASS) in einer Dosis zwischen 81 und 100 mg pro Tag oder kein Aspirin. Die primären Endpunkte waren tödliche und nicht-tödliche Herzinfarkte, tödliche und nicht-tödliche Schlaganfälle

und periphere arterielle Verschlusskrankheit. Das mittlere Alter der Patienten betrug 65 Jahre und 55% der Patienten waren männlich. 60% hatten eine Hypertonie und der Diabetes mellitus bestand im Schnitt seit 7 Jahren. Insgesamt traten 154 arteriosklerotische Ereignisse auf und zwar 68 in der Aspiringruppe und 86 in der Gruppe der Patienten, die kein Aspirin erhielt. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. In der Aspiringruppe traten 22 ischämische Insulte auf und in der Gruppe, die kein ASS erhielt 24. Cerebrale Blutungen traten fünf Mal unter ASS bzw. drei Mal ohne ASS auf. Gastrointestinale Blutungen waren unter Acetylsalicylsäure nicht häufiger als ohne ASS.

Kommentar:

Diese wichtige Studie reiht sich in eine ganze Reihe von anderen Studien ein, die zeigten, dass auch bei Patienten mit Diabetes mellitus Acetylsalicylsäure in der Primärprävention nicht wirksam ist. Bei der hier vorliegenden Studie muss allerdings kritisch angemerkt werden, dass sie nicht verblindet war und dass sich möglicherweise Menschen asiatischer Herkunft in ihrem genetischen Muster von Kaukasien unterscheiden könnten. Positiv an der Studie war allerdings, dass niedrig dosierte Acetylsalicylsäure nicht häufiger zu cerebralen und gastrointestinalen Blutungen führte. Die Studie belegt auch eindrucksvoll, dass Therapieempfehlungen nur dann ausgesprochen werden sollten, wenn sie sich auf die Ergebnisse von großen kontrollierten Studien stützen können. (HCD)

****** Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-2207**

Der Einsatz der Statine in der Sekundärprävention nach Herzinfarkt oder Schlaganfall ist gut etabliert. Sie wirken zum Teil unabhängig vom initialen Cholesterinspiegel. Hoch empfindliches C-reaktives Protein ist ein Biomarker für Entzündungsprozesse und ein unabhängiger

Prädiktor für vaskuläre Ereignisse. Sehr wahrscheinlich reflektiert er den Aktivitätsprozess an arteriosklerotischen Plaques in Fällen in denen keine akute Infektion vorliegt. Daher stellt sich die Frage, ob Statine in der Primärprävention vaskulärer Ereignisse bei Patienten mit erhöhtem C-reak-

tiven Protein wirksam sind. In die Studie wurden 17.802 gesunde Männer und Frauen aufgenommen. Männer mussten älter als 50 und Frauen älter als 60 Jahre sein. LDL-Cholesterin musste unter 130 mg/dl liegen und das hoch sensitive C-reaktive Protein über 2,0 mg/dl. Die Patienten wurden entweder mit 20 mg Rosuvastatin oder Placebo behandelt. Primärer Endpunkt waren Herzinfarkt, Schlaganfall, Revaskularisationsoperationen, Krankenhausaufenthalt wegen instabiler Angina pectoris oder Tod durch kardiovaskuläre Ursachen. Zwischen 2003 und 2006 wurden fast 90.000 Personen gescreent von denen letztendlich 17.802 in die Studie aufgenommen wurden. Das mittlere Alter betrug 66 Jahre und 38% waren Frauen. Nach einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 1,9 Jahren und einer maximalen Beobachtungszeit von 5 Jahren wurde die Studie vorzeitig abgebrochen. Rosuvastatin führte zu einer Reduktion des LDL-Cholesterinspiegels von 50% und des C-reaktiven Proteinspiegels von 37%. Der primäre Endpunkt trat bei 142 Patienten unter Rosuvastatin und bei 251 unter Placebo auf. Dies entspricht einer Hazard ratio von 0,56 und einem hoch signifikanten p-Wert. In der aktiven Behandlungsgruppe traten 33 Schlaganfälle auf, in der Placebogruppe 64. Auch bezüglich der Mortalität ergab sich ein signifikanter Unterschied. Krankenhausaufnahme

wegen instabiler Angina pectoris war der einzige Endpunkt der nicht unterschiedlich war. Unter Rosuvastatin kam es zu relativ wenigen Nebenwirkungen insbesondere aber nicht zu einem Anstieg von Malignomen oder Myopathien.

Kommentar:

Die JUPITER-Studie ist die erste Studie, die überzeugend gezeigt hat, dass der Einsatz von Statinen bei Personen, die ansonsten gesund sind und ein normales Cholesterin hatten, bei erhöhtem C-reaktiven Protein als Marker von Entzündungsprozessen in der Lage ist kardiovaskuläre Ereignisse und Schlaganfälle zu verhindern. Auf den ersten Blick sind die Ergebnisse eindrucksvoll, auf den zweiten Blick sind die absoluten Unterschiede sehr gering. So war der Prozentsatz der Patienten, die einen Endpunkt erreichten 1,8% in der Placebogruppe und 0,9% in der Rosuvastatingruppe. Daher müssten 120 Menschen über 2 Jahre behandelt werden, um ein Ereignis zu verhindern. Rosuvastatin als Crestor® ist in Deutschland nicht erhältlich. In den Vereinigten Staaten betragen die Tagesbehandlungskosten 3,45 Dollar. Insgesamt würden also die Kosten um ein vaskuläres Ereignis zu verhindern 300.000 Dollar betragen. Ein anderer Kritikpunkt an der Studie ist, dass nur Patienten mit erhöhtem C-reaktiven Protein eingeschlossen wurden, so

dass nicht bekannt ist, ob ähnliche Behandlungsergebnisse auch bei Personen mit normalen C-reaktiven Protein übertragen werden können. Einen etwas schalen Geschmack hat die Studie dadurch, dass der Erstautor

ein Patent für die Anwendung von hoch sensitivem C-reaktivem Protein hält. Die Frage, ob Rosuvastatin eingesetzt wird erübrigt sich im Moment in Deutschland, da Crestor hier nicht zugelassen und erhältlich ist. (HCD)

****** Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;359:1577-1589**

Die United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) wurde zwischen 1977 und 1991 durchgeführt. Sie schloss Patienten mit Diabetes mellitus Typ II ein. Die Hälfte der Patienten wurde traditionell behandelt, die andere Hälfte erhielt eine intensive medikamentöse Behandlung zusätzlich zur Diät. Das primäre Ergebnis der Studie war, dass durch eine intensive Behandlung mikrovaskuläre Komplikationen im Bereich von Retina und Niere aber nicht makrovaskuläre Komplikationen verhindert werden können. Die jetzige Publikation ist eine Nachuntersuchung die 6 bis 10 Jahre nach Studienende durchgeführt wurde. Bei den Patienten, die medikamentös behandelt worden waren zeigte sich nach 10 Jahren gegenüber denen, die nur Diät erhielten eine signifikante Reduktion von Herzinfarkten und Todesfällen. Dieser Unterschied war allerdings für Schlaganfälle nicht signifikant.

Kommentar:

Die Zahl frustrierender Studien bei der Therapie des Diabetes mellitus nimmt in letzter Zeit stetig zu. Auch die Langzeitergebnisse der UKPDS-Studie zeigen, dass durch eine aggressive Therapie des Diabetes mellitus mit Metformin oder Sulfonylharnstoffen die Häufigkeit von Schlaganfällen nicht verhindert werden kann. Ganz offenbar kommt es vielmehr auf eine gesunde Ernährung und regelmäßige körperliche Betätigung an. (HCD)

****** Wan Y, Heneghan C, Perera R, Roberts N, Hollowell J, Glasziou P, Bankhead C, Xu Y. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation. A Systematic Review. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2008;1:84-91**

Vorhofflimmern ist ein wichtiger Risikofaktor für cerebrale Insulte. Die wirksamste Prävention ist eine orale Antikoagulation bei Patienten mit vaskulären Risikofaktoren oder im Alter über 65 Jahre. Die optimale Wirksamkeit besteht bei INR-Raten zwischen 2,0 und 3,0. Ist die INR niedriger erhöht sich das Risiko thromboembolischer Ereignisse, ist sie höher steigt das Risiko von schwerwiegenden Blutungskomplikationen. Bei vielen Patienten ist es schwierig den INR-Bereich einzuhalten. Potentiell gibt es zwei Parameter zur Qualitätskontrolle einer oralen Antikoagulation: zum einen den Prozentsatz der Gerinnungswerte, die im therapeutischen Bereich sind und der Prozentsatz der Zeit in der sich Patienten im therapeutischen Intervall befinden. Für die vorliegende Metaanalyse wurden 38 Artikel analysiert. Der Prozentsatz der Zeit im therapeutischen Fenster reichte von 29% bis 75%. Der Prozentsatz der INR im therapeutischen Bereich schwankte zwischen 34% und 84%. Die Zeit im therapeutischen Fenster hatte eine eindeutige negative Korrelation sowohl mit schwerwiegenden Blutungskomplikationen wie mit Thromboembolien. Bereits eine 7%ige

Verbesserung der Zeit im therapeutischen Fenster reduziert schwerwiegende Blutungskomplikationen um eine pro 100 Patienten pro Jahr.

Kommentar:

Diese wichtige Metaanalyse beweist nochmals, dass es elementar ist, Patienten die oral antikoaguliert werden so gut wie möglich im therapeutischen INR-Fenster von 2,0 bis 3,0 zu halten. Erwartungsgemäß zeigt diese Metaanalyse, dass bei INR-Werten unter 2,0 die Rate an ischämischen Komplikationen ansteigt und bei INR-Werten über 3,0 die Rate an schwerwiegenden Blutungskomplikationen. Dies ist eine Information die für die behandelten Patienten extrem wichtig ist, da sie Patienten motivieren sollte ihre Medikamente regelmäßig einzunehmen und insbesondere die INR-Kontrollen regelmäßig wahrzunehmen. (HCD)

6. Akuttherapie

**** Lou M, Safdar A, Mehdiratta M, Kumar S, Schlaug G, Caplan L, Searls D, Selim M. The HAT Score: a simple grading scale for predicting hemorrhage after thrombolysis. Neurology 2008 28;71:1417-1423**

Die anwendungslimitierende und am meisten gefürchtete Komplikation der Thrombolyse nach Schlaganfall ist die sekundäre intracerebrale Blutung. Eine verbesserte Abschätzung des individuellen Blutungsrisikos könnte daher die Indikationsstellung für eine Thrombolyse erleichtern. Die Autoren dieser Arbeit identifizierten zunächst folgende mögliche Prädiktoren aus der Literatur: Alter, Schweregrad auf der NIH-SS bei Aufnahme, Diabetes mellitus, Blutzucker bei Aufnahme, Hypodensität im A. cerebri media Stromgebiet, Rauchen und Vormedikation mit gerinnungsaktiven Medikamenten. Hieraus entstand nach nicht näher beschriebener Methodik eine 5-Punkte Skala (HAT Skala) mit folgenden Variablen: vorbekannter Diabetes oder Blutzucker bei Aufnahme >200 mg/dL (1 Punkt), NIH-SS bei Aufnahme (15-20 = 1 Punkt, ≥ 20 = 2 Punkte) und Hypodensität im A. cerebri media Stromgebiet ($<1/3$ = 1 Punkt, $\geq 1/3$ = 2 Punkte). Die HAT Skala wurde in zwei unabhängigen historischen Kohorten, nämlich den NINDS Thrombolyse Studien (N = 302) sowie einer eigenen monozen-

trischen Kohorte aus den Jahren 2001-2007 (N = 98) angewandt. In beiden Kohorten fand sich mit zunehmendem Skalenwert ein stark steigendes Risiko sowohl für symptomatische als auch für alle intrakraniellen Blutungen. Die Vorhersagegenauigkeit mittels c-Statistik betrug 0,72 für alle Blutungen, 0,74 für symptomatische Blutungen und 0,79 für letale Blutungen, wobei Werte von 1 eine perfekte Prognose und 0,5 eine rein zufällige Prognose bedeuten. Auch das klinische Behandlungsergebnis auf der NIH-SS nach 90 Tagen ließ sich mit der HAT Skala akzeptabel vorhersagen (c-Statistik 0,75 für einen mod. Rankin Wert ≥ 2 und 0,78 für einen mod. Rankin Wert 5 oder Tod). Die Autoren weisen zum Schluss darauf hin, dass eine weitere Validierung und Anpassung der HAT Skala vor einer Routineanwendung erfolgen sollte.

Kommentar:

Streng genommen handelt es sich hier zwar um zwei unabhängige Kohorten, jedoch nicht um eine unabhängige Validierung, da in der Publikation verschwiegen wird wie die HAT Skala

entwickelt wurde. Ob die Vorhersage in einer prospektiven Validierung ebenso gut ausfällt ist daher völlig unklar. Relevant für klinische Entscheidungen ist darüber hinaus auch nicht das Risiko für symptomatische oder asymptomatische Blutungen, sondern alleine die Verbesserung des klinischen Outcomes gegenüber keiner oder einer Alternativbehandlung. Das Wissen um ein geringes Blutungsrisiko mag daher den behan-

delnden Arzt beruhigen, ändert aber nichts an der Tatsache, dass man innerhalb der Zulassungskriterien auch Patienten mit hohem Blutungsrisiko systemisch (oder ggf. intraarteriell) thrombolysieren sollte, da diese ebenfalls von der Thrombolyse Behandlungen profitieren. Die Skala kann daher die Erkenntnisse aus randomisierten Studien weder ersetzen noch ergänzen. (CW)

******* Pancioli AM, Broderick J, Brott T, Tomsick T, Khoury J, Bean J, del Zoppo G, Kleindorfer D, Woo D, Khatri P, Castaldo J, Frey J, Gebel J, Jr., Kasner S, Kidwell C, Kwiatkowski T, Libman R, Mackenzie R, Scott P, Starkman S, Thurman RJ. The combined approach to lysis utilizing eptifibatide and rt-pa in acute ischemic stroke: The clear stroke trial. Stroke 2008;39:3268-3276**

Die CLEAR-Stroke Studie war eine randomisierte, doppelblinde, multi-zentrische sequentielle Dosiseskala-tions-Sicherheits-Studie, die Standard intravenöse Thrombolyse (IVT) mit rt-PA versus kombinierte IVT mit Niedrigdosis rt-PA plus Eptifibatide (Integrilin) im 3-Stundenfenster testete. Hintergrund war der aus kardiologischen Studien bei Myokardinfarkt bekannte Effekt mit höherer Rekanalisationsrate und niedrigerer Reokklusionsrate bei Kombination eines Lytikums mit einem GP IIb/IIIa Rezeptor Antagonisten. Patienten wurden 3:1 randomisiert zu low-dose rt-PA (Dosisarm 1=0.3 mg/kg, Dosisarm 2=0.45 mg/kg) plus Eptifibatide (75

µg/kg Bolus gefolgt von 0.75 µg/kg/min Infusion über 2 Stunden) oder Lyse mit Standarddosis rt-PA (0.9 mg/kg). Der primäre Sicherheits-Endpunkt war die Rate symptomatischer ICB innerhalb von 36 Stunden (Definition nicht gegeben, am ehesten wie NINDS: any blood and any worsening). Sekundäre Effektivitätsanalysen hinsichtlich mRS 0-1, Barthel Index, GOS, Mortalität und NIHSS Verbesserung auf ≤ 2 Punkte nach 24h wurden durchgeführt. Insgesamt wurden 94 Patienten eingeschlossen (40 in Dosisarm 1 und 54 in Dosisarm 2). Die Patienten im Kombinationsarm waren älter (71 vs 61 Jahre) und schwerer betroffen (NIHSS 14 versus

10). Es trat unter der Kombination eine sICB auf (1.4%) und 2 sICB im Kontrollarm (8%). Hinsichtlich der Effektivität konnten aufgrund der Imbalancen keine verwertbaren Aussagen gemacht werden, nach Adjustierung ergaben sich hier keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Kombinationstherapie und Kontrolle. Die Studie wurde vorzeitig gestoppt, weil keine Sicherheitsbedenken zu erwarten waren, selbst wenn die 6 ausstehenden Patienten das für die Kombination denkbar schlechteste Ergebnis erzielt hätten. Bei somit etablierter Sicherheit der Kombination von Eptifibatide und Niedrigdosis rt-PA ist eine weitere Dosisfindungs-/Sicherheitsstudie (0.6mg/kg rt-PA) geplant (CLEARER) und bei hier nachweisbarem Effektivitätssignal perspektivisch eine Phase III Studie.

Kommentar:

Gegenwärtig herrscht bei klinischen Studien ein Trend dazu, das 3-Stunden Zeitfenster auszudehnen, anstatt die Effektivität der eigentlichen frühen Lyse zu steigern. Das ist sicher auch gut, da eine Erweiterung des Zeitfensters durch größere besser gepowerte Studien wie ECASS-3 einen hohen Impact auf die Lyserate haben werden. Auch Target Enrichment mit Selektion durch Imaging ist sinnvoll. Nachdem Kombinationsstudien im originären 3-Stunden-Fenster nicht wirklich von

Erfolg gekennzeichnet waren (Clotbust mit Sonothrombolyse mal außen vor) und GP IIb/IIIa Antagonisten nach Abbest 2 in Verruf geraten sind, ist die CLEAR Studie ein echter Lichtblick. Hier rede ich nicht von Effektivität, dazu ist die CLEAR Studie nicht geeignet. Ich rede von einer methodisch extrem sauber durchgeführten Studie, die genau das gemacht hat, was sie sich als Ziel gesetzt hatte. Die CLEAR Gruppe hat keine Mühe gescheut, eine effektive Blindung zu erreichen, was ihnen auch gelungen ist. Alleine dafür lohnt es sich den Methoden-Teil zu lesen. Natürlich hat das zu einer relativ großen Door-to-Needle Zeit geführt (1h35min) und es wurden 4 Jahre für knapp 100 Patienten benötigt. Wie dem auch sei. CLEAR hat klar die Sicherheit von 0.3mg/kg und 0.45mg/kg rt-PA kombiniert mit halber kardialer Dosis Eptifibatide gezeigt. Mir gefällt, dass die Autoren den nächsten logischen Schritt gehen, nämlich eine als Phase 2b angelegte Studie mit einer nächsthöheren rt-PA Dosis zu planen. Für die Bewertung mit 5 Punkten ist es unerheblich, ob Effektivitätssignale zu erkennen waren (oder wie in diesem Fall halt nicht). Die Randomisierung hat in dieser kleinen Studie nicht gut funktioniert; das war Zufall und kann passieren. Im Vergleich zu NINDS Patienten im 1.5-3h Stunden Zeitfenster und nach Adjustierung war der Effekt vergleich-

bar. Ich finde den Gedanken spannend, dass „time is brain“ und „time window“ Ansätze mal zugunsten von Effektivitäts-Gedanken verlassen werden. Kritikern von randomisierten Studien im 3h Fenster kann man entgegenhalten, dass der Verum-Arm in CLEARER eine rt-PA Dosis be-

kommt, die in anderen Ländern wie Japan Standard ist, in wieder anderen Ländern wie USA und Europa als Bridging Dosis verwendet wird, also nicht per se ineffektiv ist. Hoffentlich müssen wir auf die Ergebnisse von CLEARER keine 4 Jahre warten. (PDS)

***** Ntaios G, Savopoulos C, Chatzinikolaou A, Hatzitolios AI. The neuroprotective role of erythropoietin in the management of acute ischaemic stroke: from bench to bedside. Acta Neurol Scand 2008;118:362-366**

In einem Übersichtsartikel fassen die Autoren des Departments of Internal Medicine in Thessaloniki den aktuellen Stand der Epo-Forschung beim akuten Schlaganfall zusammen. Rekombiniertes Erythropoietin (Epo) ist ein Glycoprotein, das von den Nieren als Reaktion auf eine Hypoxie gebildet wird. Epo stimuliert die Proliferation und Differenzierung von Erythrozytenvorstufen zum ausgereiften Erythrozyten. Rekombiniertes humanes Erythropoietin wurde erstmals 1985 hergestellt und spielt eine wichtige Rolle bei der Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz. Viele Studien weisen inzwischen daraufhin, dass Epo nicht nur eine hämatopoetische Funktion hat, sondern auch neuroprotektive Eigenschaften. Sowohl Epo, als auch Epo mRNA werden in Neuronen, Mikroglia und Astrozyten des Hippocampus, Cerebellum, Amygdala und des temporalen Kortex exprimiert und bei einer zerebralen

Ischämie hochreguliert. Eine große Anzahl von Zellkulturstudien aber auch Studien an tierexperimentellen Schlaganfallmodellen belegt die neuroprotektiven Effekte von Epo. Antioxidative und anti-apoptotische Effekte, antiinflammatorische sowie angiogenetische Eigenschaften sowie ein Einfluss auf die Glutamat-Neurotoxizität bei der akuten Ischämie wurden in Zellkulturversuchen und Tierexperimenten nachgewiesen. Eine kleine Proof-of-concept Studie von Ehrenreich et al. 2002 belegte die Sicherheit einer intravenösen Verabreichung von Epo, das Überwinden der Blut-Hirn-Schranke, sowie einen fehlenden negativen Einfluß auf Hämatokrit und Hämoglobin. An 40 Patienten wurde Placebo-kontrolliert ein positiver Effekt von Epo auf das klinische Outcome nach 30 Tagen, die Infarktgröße, sowie die Normalisation von S100-beta im Serum nachgewiesen. Eine multizentrische Phase 2b

Studie ist abgeschlossen und die Ergebnisse wurden zur Publikation eingereicht. Sicherheitsbedenken gegen die Anwendung von Epo resultieren aus dem Brest-Cancer-Epo-Survival-Trial und der Danish Head-and-Neck-Cancer-Study, die im Epo-Arm jeweils eine erhöhte Mortalität aufwiesen, die zum Studienabbruch der dänischen Studie führten. Gründe für die erhöhte Mortalität scheinen das vermehrte Auftreten thromboembolischer Ereignisse zu sein. Diese können ggf. durch eine Strukturänderung des Epo ausgeschaltet werden. Die Transformation von Lysin zu Homocitrullin durch eine Carbamylierung führt zu carbamylisiertem Epo, bei dem die neuroprotektiven Effekte fortbeste-

hen, die unerwünschten hämatopoetischen Effekte jedoch unterdrückt sind. Diese Substanz befindet sich derzeit in frühen klinischen Studien bei Schlaganfall.

Kommentar:

In dem Übersichtsartikel von Ntaios et al. werden einige wesentliche Grundlagen zur Pathophysiologie, den Wirkungsmechanismen und ersten klinischen Anwendungen von Epo beim akuten Schlaganfall kurz zusammengefasst. Der Artikel ist interessant für Neurologen, die sich auf wenigen Seiten einen kurzen Überblick über den aktuellen Stand der Epo-Forschung verschaffen möchten. (JR)

*** Saqqur M, Tsvigoulis G, Molina CA, Demchuk AM, Siddiqui M, Alvarez-Sabín J, Uchino K, Calleja S, Alexandrov AV; CLOTBUST Investigators. Symptomatic intracerebral hemorrhage and recanalization after IV rt-PA: a multicenter study. *Neurology* 2008;71:1304-1312**

Eine der am meisten gefürchteten Komplikation der Thrombolyse-therapie beim akuten Schlaganfall ist die intrazerebrale Blutung (ICB). Dabei ist bekannt, dass die Größe der Gewebeeinfärbung zum Zeitpunkt des Thrombolysebeginns eine entscheidende Determinante des ICB-Risikos darstellt. Passend dazu konnte gezeigt werden, dass eine verzögerte Gefäßrekanalisation, insbesondere außerhalb der ersten 6 Stunden nach Lysetherapie, mit einem erhöhten

Einblutungsrisiko assoziiert ist, da die Reperfusion dann auf stark nekrotisches Gewebe trifft. In der vorliegenden Arbeit wurden Daten von einer amerikanischen und spanischen Arbeitsgruppe gepoolt und einer retrospektiven Analyse unterzogen. Die 349 eingeschlossenen Patienten (53% Männer) mit einem Durchschnittsalter von 69 Jahren und einem medianen NIH-SS von 16 Punkten wurden neben einer i.v.-Thrombolysetherapie mit rt-PA zusätzlich einem Monitoring

mittels transkranieller Dopplersonographie (TCD) unterzogen. Bei einem Teil der Patienten (n = 126) wurde die TCD-Technik kontinuierlich über 2 Stunden zur sog. Sonothrombolyse eingesetzt, bei den übrigen Patienten war nur ein intermittierendes, rein diagnostisches TCD-Monitoring erfolgt. Der Gefäßstatus wurde durch den sogenannten TIBI-Score (Thrombolysis In Brain Ischemia) klassifiziert, der in der amerikanischen Arbeitsgruppe zuvor beschrieben worden war. Allerdings wurde dieses Graduierungssystem, entgegen den Ausführungen der Autoren, bislang nicht anhand eines Goldstandards (z. B. DSA, MRA oder CTA) validiert, sondern lediglich als prognostisches Instrument zur Vorhersage des Thrombolyseeffektes angewandt. Auch wurden nur die TIBI-Stadien 0 bis 3 und nicht die ursprünglich beschriebenen Stadien 0 bis 5 verwendet. Nach Thrombolyse erfolgte lediglich eine semiquantitative TCD-Klassifikation des Gefäßstatus in vollständig, partiell oder nicht rekanalisiert. Die Beurteilung einer ICB wurde individuell durch Experten der Arbeitsgruppen vor Ort festgelegt. Erstaunlich hoch fielen dabei die Rekanalisationsraten nach i.v.-Thrombolyse aus: Bereits bei Beendigung der rt-PA-Infusion zeigten, gemäß TCD-Klassifikation, 32 % eine vollständige und 29 % eine partielle Rekanalisation, was annähernd

doppelt so hoch ist wie Daten anderer Arbeiten, die auf CTA- und MRA-Techniken beruhen. Die Autoren begründen diesen hohen Thrombolyseeffekt, der sonst nur die intraarterielle lokale Lysetherapie erreicht, mit einer möglichen sonothrombolytischen Wirkung. Dennoch fiel die Rate an symptomatischen ICB mit 7,4 % moderat aus. Patienten mit einer persistierenden Gefäßokklusion bei Beendigung des TCD-Monitorings zeigten dabei ein etwa 6-fach erhöhtes Einblutungsrisiko im Vergleich zu den Patienten mit vollständiger Rekanalisation. Ungewöhnlich ist die fehlende Assoziation des ICB-Risikos mit dem klinischen Schweregrad des Schlaganfalls. Letzteres konnte in nahezu allen Studien zuvor als verlässlichster Prädiktor für eine Lyse-assoziierte ICB identifiziert werden. Bemerkenswert ist zudem, dass die Autoren auch Verschlüsse der A. basilaris und A. vertebralis mittels TCD diagnostiziert haben und hier Rekanalisationsraten von 66 % beobachteten. Zwar diskutieren die Autoren abschließend zahlreiche Limitierungen und Ungereimtheiten dieser Studie, was deren Aussagekraft allerdings nicht erhöht.

Kommentar:

Hauptkritikpunkte dieser methodisch schlecht gemachten Studie sind, neben dem retrospektiven Ansatz, die heterogene TCD-Klassifikation vor und nach

Thrombolyse, die diagnostisch unzuverlässige TCD-Anwendung auch vertebrobasilär, der nicht standardisierte Modus der ICB-Klassifikation, die fehlende Verwendung eines Goldstandards zur Erfassung des intrakraniellen Gefäßstatus, die fehlende Korrelation zum klinischen Insultschweregrad und die fehlende Differenzierung in Patienten mit und ohne erfolgte Sonothrombolyse. Auch bleibt dem Kommentator unverständlich, warum sich die Arbeitsgruppen weiterhin hartnäckig der Verwendung

der diagnostisch wesentlich verlässlicheren transkraniellen Farbduplexsonographie (TCCS) verweigern und weiterhin der TCD vertrauen, die keine visuelle Kontrolle der Beschallungsposition ermöglicht. Diese Arbeit hätte auch nach einjährigem Reviewprozess nicht in NEUROLOGY erscheinen dürfen. Fazit: Smarte Autoren haben aus der Archivkammer eine neue Publikation generiert, die nur für die Autoren, nicht jedoch für den Leser von Nutzen ist. (DGN)

******* Hacke W, Furlan AJ, Al-Rawi Y, Davalos A, Fiebach JB, Gruber F, Kaste M, Lipka LJ, Pedraza S, Ringleb PA, Rowley HA, Schneider D, Schwamm LH, Leal JS, Söhngen M, Teal PA, Wilhelm-Ogunbiyi K, Wintermark M, Warach S. Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion-diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet 2008 DOI: 10.1016/S1474-4422 (08) 70267-9.**

Bis vor kurzem war die einzige zugelassene kausale Therapie des akuten ischämischen Insultes die systemische Thrombolyse mit rt-PA im 3-Stunden-Fenster. Rein theoretisch müsste es möglich sein durch modernes Imaging die Patienten zu identifizieren, die auch zu einem späteren Zeitpunkt von einer systemischen Thrombolyse profitieren können. Desmoteplase ist ein Thrombolytikum mit langer Halbwertszeit, was sich anbietet in einem Zeitfenster von jenseits von 3 Stunden untersucht zu werden. In 2 Phase-II-Studien namens DIAS (1) und

DEDAS (2) war Desmoteplase in einer Dosis von 90 µg/kg und 125 µg/kg einer Behandlung mit Placebo überlegen. Es handelt sich hier um eine randomisierte placebokontrollierte doppelblinde Dosisfindungsstudie, in die Patienten mit akutem ischämischem Insult eingeschlossen wurden. Einschlusskriterium war der Nachweis einer Penumbra beim Vergleich von diffusions- und perfusionsgewichteten Kernspintomografien oder CTs. Weiteres Einschlusskriterium war ein Zeitraum von 3 bis 9 Stunden nach Beginn der Schlaganfallsymptomatik.

Die Patienten wurden in 3 Gruppen randomisiert mit 90 µg/kg Desmoteplase und 125 µg/kg Desmoteplase oder Placebo. Der primäre Endpunkt war ein kombinierter Endpunkt aus Verbesserung auf der NIHSS-Skala von 8 Punkten oder mehr, ein NIHSS-Score von 1 oder weniger, ein Wert auf der modifizierten Rankingskala von 0 bis 2 Punkten und ein Barthel-Index von 75 bis 100. Dieser Endpunkt wurde nach 90 Tagen erfasst. Sekundäre Endpunkte waren die Veränderung der Größe des Schlaganfalls zwischen Baseline und Tag 30, die Häufigkeit symptomatischer intrakranieller Blutungen und die Sterblichkeit.

Zwischen Juni 2005 und März 2007 wurden 193 Patienten randomisiert und 186 wurden behandelt. 57 erhielten 90 µg/kg, 66 125 µg/kg Desmoteplase und 63 Placebo. Der mittlere Wert auf der NIHSS bei Einschluss waren 9 Punkte. Den primären Endpunkt nach 90 Tagen erreichten 47% der Patienten für 90 µg/kg, 36% für 125 µg/kg Desmoteplase und 46% für Placebo. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Die Häufigkeit symptomatischer Blutungen betrug 3,5% für 90 µg/kg, 4,5% für 125 µg/kg Desmoteplase und 0% für Placebo. Die Sterblichkeitsraten waren mit 11%, 21% und 6% ebenfalls statistisch nicht signifikant unterschiedlich.

Kommentar:

Die Ergebnisse der DIAS-2-Studie waren für alle Beteiligten frustrierend. Völlig unerwartet war das Ergebnis, da die beiden Phase-II-Studien ein positives Ergebnis erbracht hatten. Diese Studie muss auch die Frage zulassen, ob das Mismatch-Konzept überhaupt valide ist und ob es Sinn macht mit diesen Bildgebungsmethoden Patienten für eine systemische Thrombolyse auszuwählen. Weitere Probleme waren die relativ leichten Schlaganfälle bei Studieneinschluss und das geringe Mismatch. Ein weiteres Problem war, dass nicht bei allen Patienten eine MR- oder CT-Angiografie durchgeführt wurde und so nicht bekannt war wie viele der Patienten bei Einschluss in die Studie tatsächlich einen Gefäßverschluss hatten, der einer Thrombolyse zugänglich ist. Ein weiteres Problem ist dass die Computertomografie möglicherweise nicht so sensitiv ist wie die MR-Tomografie, wenn es um den Nachweis eines Mismatch geht. Nach den Ergebnissen von DIAS-2 bleibt im Moment die systemische Thrombolyse mit rt-PA die einzige Therapieoption im Zeitfenster zwischen 0 und 4,5 Stunden. (HCD)

Literatur:

1. Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, Bogousslavsky J, Davalos A, Eliasziw M, et al. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase

II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke*. 2005;36(1):66-73.

2. Furlan AJ, Eyding D, Albers GW, Al-Rawi Y, Lees KR, Rowley HA, et

al. Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS): evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. *Stroke*. 2006;37(5):1227-31.

***Ay H, Arsava EM, Gungor L, Greer D, Singhal AB, Furie KL, Koroshetz WJ, Sorensen AG. Admission international normalized ratio and acute infarct volume in ischemic stroke. *Ann Neurol* 2008;64:499-506**

Bei Patienten mit Vorhofflimmern wird üblicherweise die Schlaganfallprävention sowohl in der Primär- wie in der Sekundärprävention mit oralen Antikoagulanzen durchgeführt. Rein theoretisch könnte eine orale Antikoagulation im Falle eines ischämischen Insultes zu geringeren neurologischen Ausfällen oder einer geringeren Läsionsgröße führen, da diese Substanzen biologische Funktionen haben die sich nicht nur auf die Blutgerinnung beschränken. In die vorliegende amerikanische Studie wurden 93 konsekutive Patienten unter Warfarin aufgenommen bei denen eine Messung des INRs und eine diffusionsgewichtete Kernspintomografie innerhalb von 24 Stunden nach Beginn durchgeführt wurden. 93 gematchte Patienten ohne Einnahme von Warfarin dienen als Kontrollen. Die statistische Analyse erfolgte mit einer linearen Regressionsberechnung. Es fand sich eine umgekehrte Korrelation zwischen INR-Wert bei der Aufnahme

und Größe der Läsion in der diffusionsgewichteten Kernspintomografie. Diese blieb auch erhalten wenn für potentielle Co-Varianten korrigiert wurde. Ein INR-Wert der unter 2,0 lag führte zu einer 3 1/2-fach größeren Läsion in der Kernspintomografie. Entsprechende Korrelationen fanden sich auch mit der Größe der Läsion im MR zu einem späteren Zeitpunkt, der Schwere der neurologischen Ausfälle und dem Ausmaß der Behinderung bei der Entlassung.

Kommentar:

Diese Studie unterstellt, dass Patienten, die oral antikoaguliert sind, leichtere Schlaganfälle erleiden mit besserer Prognose als Patienten die entweder nicht antikoaguliert sind oder bei denen die INR unter 2 liegt. Diese Aussage ist sehr mutig, da die Studie viel zu klein ist, um diese Aussagen zuverlässig machen zu können. Darüber hinaus ergeben sich keine praktischen Konsequenzen

außer der Tatsache, dass zur Schlaganfallprävention die INR sowieso über 2 und unter 3,5 liegen sollte. (HCD)

***** Schwamm LH, Fonarow GC, Reeves MJ, Pan W, Frankel MR, Smith EE, Ellrodt G, Cannon CP, Liang L, Peterson E, Labresh KA. Get With the Guidelines-Stroke is associated with sustained improvement in care for patients hospitalized with acute stroke or transient ischemic attack. Circulation 2009;119:107-115**

In den letzten 10 Jahren haben eine Vielzahl von Fachgesellschaften in Europa und in USA Leitlinien zur Behandlung von Patienten mit akuten Schlaganfällen herausgegeben. Es gibt allerdings bisher keine großen Studien, die eindeutig belegen, dass die Beachtung dieser Leitlinien den Outcome von Patienten mit Schlaganfall und TIA verbessert. Daher wurde in den Vereinigten Staaten eine prospektive nicht-randomisierte Studie an 322.847 Patienten durchgeführt, die wegen eines Schlaganfalls oder einer TIA stationär aufgenommen wurden. Die Erhebung erfolgte in 790 Krankenhäusern zwischen 2003 und 2007. Dabei ergab sich in diesem Zeitraum für 7 wesentliche Behandlungsansätze ein signifikanter Anstieg der behandelten Patienten. Berücksichtigt wurden jeweils nur die Patienten, die für diese Maßnahme in Frage kamen. So stieg die Zahl der intravenösen Thrombolyse von 42 auf 73%, die frühe Gabe von Thrombozytenfunktionshemmern von 91,5 auf 97%, Prophylaxe tiefer

Beinvenenthrombosen von 74 auf 89%, Verordnung von Thrombozytenfunktionshemmern oder Antikoagulanzen bei der Entlassung von 96 auf 99%, Antikoagulation für Vorhofflimmern von 95 auf 98%, Behandlung erhöhter Cholesterinwerte von 73 auf 88% und Anweisungen mit dem Rauchen aufzuhören von 65 auf 93%. In absoluten Zahlen konnten durch diese Maßnahmen eine 20%ige relative und 3%ige absolute Erhöhung der Zahl der Patienten erreicht werden, die nicht in einer Rehabilitationseinrichtung oder eine Pflegeeinrichtung verlegt werden mussten sondern nach Hause gehen konnten.

Kommentar:

Diese sehr große Beobachtungsstudie zeigt, dass es durchaus möglich ist Leitlinien in der klinischen Realität umzusetzen. Am eindrucksvollsten sind die Veränderungen bei der systemischen Thrombolyse und bei der Behandlung erhöhter Cholesterinwerte. Qualitätssicherungsprogramme aus Deutschland zeigen in dem entsprechenden Zeitraum einen ähn-

lichen Trend. Die klinische Erfahrung zeigt allerdings, dass es häufig 2 bis 5 Jahre dauert bis neue Leitlinien in den

klinischen Alltag übersetzt werden. (HCD)

7. Sekundärprävention

*** Hallevi H, Albright KC, Martin-Schild S, Barreto AD, Savitz SI, Escobar MA, Gonzales NR, Noser EA, Illoh K, Grotta JC. Anticoagulation after cardioembolic stroke. To bridge or not to bridge? Arch Neurol 2008; 65:1169-1173**

Die Schlaganfallgruppe aus Houston, untersuchte retrospektiv ihre 204 Patienten mit kardioembolischen Schlaganfällen (Vorhofflimmern, mechanische Herzklappen, starke Herzwandhypokinesien, offenes Foramen ovale plus venöse Thrombose, kardialer Thrombus) aus den Jahren 2004-2006, die eines der folgenden 5 Therapieregimes als Übergang zur

Warfaringabe erhalten haben: 1.) Enoxaparin 40 mg Tagesdosis (NT); 2.) Aspirin + Enoxaparin 40 mg (ASA); 3.) Aspirin+ Enoxaparin 40 mg + Warfarin (WAR); 4.) Heparin PTT 50-80 sec + Warfarin (HB); 5.) Enoxaparin 1 mg/kg 2xtgl. + Warfarin (EB). Sie fanden während des Krankenhausaufenthaltes folgende Komplikationen:

	NT N=8	ASA N=88	HB N=44	WAR N=35	HE N= 29
Re-Insult	0	1 %	0	3 %	0
Progredienter Schlaganfall	0	11 %	2 %	0	0
Sympt. Hirnblutung	0	0	0	0	10 % (alle Tag 9-12)
Systemische Blutung	0	0	5 %	0	0

Die Autoren meinen, dass ein bridging zur Verhinderung Warfarin-induzierter Hyperkoagulabilität nur bei Protein C Mangel notwendig ist, Re-Schlag-

anfälle im Krankenhaus selten und von Antikoagulation (AK) unbeeinflusst sind, progredienter Schlaganfall die häufigste SAE im Krankenhaus ist,

und möglicherweise durch Antikoagulation besser als durch ASA verhindert wird, und dass es – erstmals beobachtet – eine späte vulnerable Phase für symptomatische hämorrhagische Transformation nach 9-12 Tagen gibt, die nur unter Hochdosis-Enoxaparin beobachtet wird (n=3). Trotzdem schließen sie, dass eine Antikoagulation mit Warfarin sicher kurz nach kardioembolischem Schlaganfall begonnen werden kann.

Kommentar:

Die Studie ist leider zu klein und methodisch zu schwach, selbst um Hypothesen zu generieren. Die Unterschiede zwischen den Gruppen können zufällig sein, oder durch unterschiedliche Ausganskriterien bedingt

sein (die ASA Gruppe war am schwersten betroffen). Trotzdem spiegelt sie eine Unsicherheit wider, die nicht nur in Texas zu bestehen scheint: gibt es eine Indikation für die AK kurz nach einem Schlaganfall ? Diese früher häufig geübte Praxis wurde durch die International Stroke Trial IST zu Fall gebracht, eine Studie mit faktoriellem Design und Einordnung der Schlaganfälle nach dem englischen Standard der 90er Jahre. Eine moderne Untersuchung, aufbauend auf pathophysiologischer Bildgebung (DWI, PWI, MRA) und einem neuen, blutungssicheren Thrombin- oder Faktor Xa-Inhibitor könnte Licht in das Dunkel bringen, ob dadurch Schlaganfall-Progression oder -Rezidiv besser vermeidbar sind als mit Aspirin. (HS/RH)

***** Weimar C, Benemann J, Katsarava Z, Weber R, Diener HC, on behalf of the German Stroke Study Collaboration. Adherence and quality of oral anticoagulation in cerebrovascular disease patients with atrial fibrillation. Eur Neurol 2008;60:142-148**

Die Essener Arbeitsgruppe hat auf der Basis ihrer Schlaganfalldatenbank untersucht, wie hoch im klinischen Alltag der Anteil der Patienten mit kardioembolischem Schlaganfall ist, der tatsächlich antikoaguliert wird und in welchem Maße und in welcher Qualität diese Therapie in den nächsten 1 bis 2 Jahren fortgesetzt wird. Als Basis dienen die Daten von 1463 überlebenden Schlaganfallpatienten

mit Vorhofflimmern. Von diesen wurden 30,5 % mit einer Antikoagulation entlassen, 13,9 % mit hochdosiertem Heparin. Beim Follow up waren 88,7 % der primär antikoagulierten Patienten nach wie vor antikoaguliert. Von diesen Patienten berichteten jedoch 52,7 %, dass in den letzten 3 Monaten die Gerinnungswerte außerhalb des gewünschten therapeutischen Bereichs lagen. Von den 1017 Pati-

enten, die ohne Antikoagulation bzw. mit Hochdosis Heparin entlassen wurden, waren nach 6 Monaten 124 (12,2%) Patienten antikoaguliert.

Kommentar:

Diese Arbeit ist wichtig, denn sie weist auf eine erhebliche Diskrepanz zwischen Evidenz und klinischem Alltag hin. Die Antikoagulation nach kardioembolischem Schlaganfall ist mit einer 80%-igen relativen Risikoreduktion eine sekundärprophylaktische Maßnahme mit höchster Effektivität. Im Vergleich hierzu bewirkt ASS gerade einmal eine Risikoreduktion von 20 % in dieser Konstellation. Auch wenn es durchaus Risikokonstellationen geben mag, die einen davon abhalten, Vitamin K Antagonisten zu verordnen, ist es dennoch überhaupt nicht nachvollziehbar, dass nur ein Drittel der Patienten mit wahrscheinlichem kardioembolischem Schlaganfall in Deutschland antikoaguliert wird. Eine der häufigsten Ausschlusskriterien, nämlich das möglicherweise hohe Alter des Patienten, kann nach den Ergebnissen der BAFTA-Studie (Lancet 2007;370:493) kaum noch bemüht werden. Auch die Angst vor Stürzen mag im Einzelfall berechtigt sein, rein rechnerisch muss ein Patient jedoch ca. 300 x im Jahr stürzen (Arch Intern Med 1999;159:677), bevor das Risiko der Antikoagulation größer ist als der Nutzen. Hier wird offensichtlich vielen Patienten eine hocheffektive

Therapie vorenthalten. Die Gründe hierfür müssen sicher weiter analysiert werden, im Zweifelsfall sind dafür jedoch diffuse Ängste sowohl auf Seiten der Patienten wie auch der Ärzte verantwortlich. Hier sind die Fachgesellschaften gefordert, die vorhandene Datenlage, insbesondere bezüglich der Sicherheit auch beim älteren Patienten, zu verbreiten. Ob die neuen direkten Thrombinantagonisten oder Faktor Xa-Antagonisten hier wirklich sicherer sind als Vitamin K Antagonisten bleibt abzuwarten, zumindest kann eine bessere Compliance erwartet werden und sie werden nicht, anders als Vitamin K Antagonisten, in gleichem Maße angstbesetzt sein. In jedem Fall muss das Ergebnis dieser Arbeit wachrütteln und es muss daran erinnert werden, dass man Patienten nicht nur durch eine aktive Therapie gefährden kann, sondern auch durch Unterlassung einer effektiven Therapie. (MG)

***** Sillesen H, Amarenco P, Hennerici MG, Callahan A, Goldstein LB, Zivin J, Messig M, Welch KM, on behalf of the SPARCL Investigators. Atorvastatin reduces the risk of cardiovascular events in patients with carotid atherosclerosis. Stroke 2008;39 3297- 3302**

SPARCL war bekanntermaßen die größte und bisher einzige Sekundärpräventionsstudie zum Einsatz von Statinen bei Patienten mit zerebrovaskulären Ereignissen. Diese Meilensteinstudie wird nun durch post-hoc Analysen ergänzt. Im Gesamtkollektiv der SPARCL Studie fand sich eine 16% relative Risikoreduktion für Schlaganfälle, eine 35% relative Risikoreduktion für koronare Ereignisse und eine 45% relative Risikoreduktion für einen revascularisierenden Eingriff. Die in dieser Arbeit überprüfte Hypothese ging davon aus, dass Patienten mit Arteriosklerose der A. carotis am stärksten von der Therapie mit Atorvastatin profitieren würden, was pathophysiologisch sinnvoll erscheint und nach den Vorbefunden zu erwarten wäre.

Insgesamt wurden nachträglich 1007 Patienten identifiziert, die bei Randomisierung eine nicht interventionsbedürftige Karotisstenose hatten, diese wurden verglichen mit 3271 ohne Karotisstenose. Bei 453 Patienten war es unklar, wie der Befund der Karotiden war, diese Patienten wurden zu der „Nicht-Stenose“-Gruppe hinzugefügt, was sicherlich zu einem Störeffekt führte,

welcher die Signifikanz der Ergebnisse robuster macht. In der Karotisstenosegruppe fanden sich mehr Männer, die Gruppe war älter, es gab mehr Raucher und Diabetespatienten. Der mittlere Stenosegrad war 51% (+/- 29%), er wurde bei 996 der Patienten ermittelt. LDL wurde in der Stenosegruppe von 132 mg/dl auf 70 mg/dl reduziert durch die Gabe von 80 mg Atorvastatin. 55 Patienten in der Stenosegruppe erlitten unter Verum ein Endpunktereignis, aber 83 unter Plazebo. Eine Karotisstenose war ein deutlicher Risikofaktor für schlechtes Outcome. Nun wurden die Ergebnisse der beiden Gruppen verglichen. Dabei wurde eine signifikante relative Risikoreduktion für die Stenosegruppe für Schlaganfälle von 33% (CI 0,47-0,94, $p < 0,02$) und von 43% für koronare Ereignisse (CI 0,32- 1,00, $p < 0,05$) festgestellt. Die Rate von Rekanalisationseingriffen der Karotis wurde um 56 % signifikant gesenkt (CI 0,24- 0,79, $p < 0,006$). Die absolute Risikoreduktion für Schlaganfälle war 1% pro Jahr und damit die NNT (Numbers needed to treat) in 5 Jahren 20, die absolute Reduktion aller kardiovaskulärer Ereignisse war 2,5%

und damit die NNT für 5 Jahre 8. Die Autoren schlussfolgern, dass wie pathophysiologisch erwartet die Karotisstenosegruppe mit der fortgeschrittenen Arteriosklerose am stärksten von der Lipidsenkung profitiert.

Kommentar:

Eine wichtige post-hoc Analyse der SPARCL Daten. Wie zu erwarten profitierte die Karotisstenosegruppe am stärksten von der Atorvastatintherapie. Dies macht pathophysiologisch hochgradig Sinn. Interessanterweise war die absolute Risikoreduktion im Bereich der Intervention von asymptomatischen Karotisstenosen, ein Effekt der für eine medikamentöse Therapie natürlich schon recht ordentlich ist, und umgekehrt zeigt, wie wenig die OP einer asymptomatischen Karotisstenose bringt. Natürlich war die Studie nicht gepowert um Unterschiede des primären Endpunktes in den Subgruppen zu erfassen, von daher sollten die Ergebnisse mit der üblichen Vorsicht, die allen Subgruppenanalysen entgegenge-

bracht werden sollte, betrachtet werden. Spannend dürften die Ergebnisse der dopplersonographischen Substudie aus SPARCL sein, die den Stenoseverlauf dokumentierte und passend zu diesen Daten eine geringere Progression zeigen dürfte. Problematisch ist die Tatsache, dass die Seite der Stenose (passend oder kontralateral zur klinischen Seite) nicht festzustellen war, somit sind die beobachteten Karotisstenosen sowohl asymptomatische wie symptomatische gemischt, was zwar für die Auswertung unschön ist, aber die Bedeutung der Lipidsenkung bei jeglicher Karotisstenose unterstreicht.

Praktisch dürfte diese Studie die Forderung verstärken, dass eine symptomatische Karotisstenose nicht nur mit Plättchenaggregationshemmern, sondern auch mit Statinen routinemäßig behandelt werden sollte, eine asymptomatische sollte ebenfalls mit Statinen behandelt werden, damit wird eine Interventionsbedürftigkeit deutlich seltener festgestellt.

(GFH)

****** Potter J F, Robinson T G, Ford G A, Mistri A, James M, Chernova J, Jagger C, Controlling hypertension and hypotension immediately post stroke (CHHIPS): a randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial. Lancet Neurol 2009;8:48-56**

Bei den meisten Patienten mit einem akuten Schlaganfall kommt es zu einem Blutdruckanstieg. Dies ist unabhängig davon, ob bereits eine

Hypotonie vorbestehend war oder nicht. Der Blutdruck fällt dann in den meisten Fällen in den nächsten Tagen spontan wieder ab. Die Auswertung

von großen Therapiestudien zeigt, dass es eine U-förmige Beziehung zwischen Höhe des Blutdrucks und dem funktionellen Outcome bzw. der Mortalität gibt. Dies bedeutet konkret, dass Patienten mit sehr hohen und sehr niedrigen Blutdruckwerten eine schlechtere Prognose haben. Leitlinien empfehlen daher nur extrem hohe Blutdruckwerte in der Akutphase des Schlaganfalls zu senken und sehr niedrige Blutdruckwerte anzuheben. Randomisierte Studien zu dieser Fragestellung fehlen aber bisher. In dieser kleinen Pilotstudie wurden 179 Patienten mit einem mittleren Alter von 74 Jahren aufgenommen, die entweder eine cerebrale Ischämie oder eine Blutung hatten und in der Akutphase des Schlaganfalls systolische Blutdruckwerte von über 160 mmHg. Sie wurden entweder mit Labetalol, einem Betablocker, mit Lisinopril, einem ACE-Hemmer oder Placebo behandelt. Die Einschusszeit nach dem Akutereignis betrug 36 Stunden. Die Dosierungen wurden solange erhöht bis systolische Blutdruckwerte unter 155 mmHg erreicht wurden oder eine Reduktion des systolischen Blutdrucks von 15 mmHg. Die Behandlung erfolgte über 2 Wochen. Primärer Outcome waren Tod und Pflegebedürftigkeit, definiert als einen Wert auf der modifizierten Rankingskala von 3 oder größer. Sekundäre Endpunkte waren die Häufigkeit einer neurologischen Verschlechterung und schwerwiegende Nebenwirkungen.

In die Studie wurden 179 Patienten aufgenommen. In 60% der Fälle handelte es sich um eine cerebrale Ischämie. Der mittlere Blutdruck bei der Randomisierung betrug 181 mmHg systolisch und 95 mmHg diastolisch. Der mittlere Wert auf der NIH-Schlaganfallsskala betrug 9. 58 Patienten erhielten Labetalol, 58 Patienten Lisinopril und 63 Placebo. Der primäre Endpunkt trat bei 61% der Patienten auf, die Antihypertensiva erhielten und bei 59%, die Placebo erhielten. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Es ergab sich kein Hinweis für eine erhöhte Häufigkeit einer klinischen Verschlechterung in der aktiven Behandlungsgruppe, obwohl der Blutdruck in dieser Gruppe innerhalb von 24 Stunden signifikant stärker abfiel als in der Placebogruppe. Es gab keine schwerwiegenden Nebenwirkungen. Interessant war die Beobachtung, dass die Mortalität nach 3 Monaten in der aktiven Behandlungsgruppe nur 9,7% betrug verglichen mit 20,3% in der Placebogruppe.

Kommentar:

Die CHHIPS-Studie ist in erster Linie eine Sicherheitsstudie, die belegen soll, dass eine antihypertensive Therapie in der Akutphase des Schlaganfalls ohne größere Nebenwirkungen und ohne Risiko einer Verschlechterung eines Schlaganfalls gegeben werden kann. Die Studie hatte viel zu wenig

Patienten, um einen Unterschied im Kurzzeit-Outcome belegen zu können. Im Gegensatz zu der ACCESS-Studie, die Candesartan im Vergleich zu Placebo untersuchte (1) ergab sich hier ein signifikanter Unterschied in den Blutdruckwerten zwischen Verum und Placebo. Am interessantesten ist allerdings die Beobachtung, dass ähnlich wie in ACCESS überraschenderweise ein Einfluss der initialen Behandlung auf die Langzeitmortalität bestand. Bisher waren alle Kommentatoren davon ausgegangen, dass es sich bei diesem Ergebnis, das sich auch in der

ACCESS-Studie fand, um einen Zufallsbefund handelt. Da er hier in einer weiteren Studie repliziert wurde muss man sich tatsächlich fragen, ob die Behandlung erhöhter Blutdruckwerte in der Akutphase des Schlaganfalls eventuell doch einen Langzeiteffekt auf die Mortalität hat. (HCD)

Literatur:

Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, Berger J, Zidek W, Treib J, et al. The ACCESS Study: evaluation of acute candesartan cilexetil therapy in stroke survivors. *Stroke*. 2003;34:1699-703.

****** Serena J, Marti-Fàbregas J, Santamarina E, Rodríguez JJ, Perez-Ayuso MJ, Masjuan J, Segura T, Gállego J, Dávalos A; CODICIA, Right-to-Left Shunt in Cryptogenic Stroke Study; Stroke Project of the Cerebrovascular Diseases Study Group, Spanish Society of Neurology. Recurrent stroke and massive right-to-left shunt: results from the prospective Spanish multicenter (CODICIA) study. *Stroke* 2008;39:3131-3136**

Bei etwa 30% aller ischämischen Insulte bleibt trotz ausführlicher Diagnostik die Ätiologie ungeklärt. Heftig umstritten ist weiterhin die Frage, ob ein offenes Foramen ovale insbesondere wenn ein hohes Shuntvolumen besteht tatsächlich ein Risikofaktor für einen erneuten Schlaganfall ist. Trotz dieser Unsicherheit wird an vielen Zentren ein offenes Foramen ovale bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall interventionell verschlossen. Solange die Ergebnisse der randomisierten Interventionsstudien nicht zur Verfügung stehen ist man auf prospektive Fall-

serien angewiesen. In diese prospektive Fallstudie aus Spanien wurden 468 Patienten mit kryptogenem Schlaganfall eingeschlossen. 80% hatten einen Schlaganfall und 20% eine TIA. Bei allen Patienten wurde eine transkraniale Dopplersonografie mit KM durchgeführt. Als ein deutlicher Rechts-Links-Shunt beim Valsalva-Manöver wurde definiert, dass innerhalb der ersten 7 Sekunden nach Bolusinjektion mehr als 25 Microbubbles mit der transkraniellen Dopplersonografie identifiziert wurden. Bei allen Patienten wurde auch eine Echokardiografie, ein CT oder

eine Kernspintomografie durchgeführt. Die Patienten wurden nach 3 Monaten und dann anschließend jährlich nachuntersucht. Der primäre Endpunkt waren erneute Schlaganfälle und der funktionelle Outcome. Zum Zeitpunkt der Baseline waren die Patienten im Schnitt 55 Jahre alt. Bei 60% der Patienten handelte es sich um Männer. 61% hatten einen Rechts-Links-Shunt und 41% einen deutlichen Rechts-Links-Shunt. Die Prävalenz eines Rechts-Links-Shunts war höher bei jüngeren Patienten als bei älteren. Ein Vorhofseptumaneurysma zusammen mit einem offenen Foramen ovale fand sich bei 28% der Patienten. Migräne fand sich häufiger bei Patienten mit Rechts-Links-Shunt als bei Patienten ohne Shunt. Die mittlere Beobachtungszeit betrug 730 Tage. Bei 28 Patienten, dies entspricht 5,8%, trat ein erneuter Schlaganfall auf. Die Rate an rezidivierenden Schlaganfällen war bei Patienten mit und ohne Rechts-Links-Shunt identisch. Eine Regressionsanalyse fand keinen Zusammenhang zwischen ausgeprägten Rechts-Links-Shunt und erneutem Schlaganfall. Dies trat sowohl für die Gesamtpopulation wie für die jüngeren Patienten zu. 80% der Patienten erhielten Thrombozytenfunktionshemmer und 20% Antikoagulanzen. Auch hier fand sich kein Unterschied in der Rate erneuter Schlaganfälle.

Kommentar:

Prospektive Verlaufsuntersuchungen sind nach randomisierten Studien die zweitbeste Untersuchungsmöglichkeit bei ungelösten wissenschaftlichen Fragestellungen. Die spanische Studie legt ähnlich wie die Ergebnisse der deutschen Schlaganfalldatenbank nahe, dass es bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall keinen Zusammenhang zwischen offenem Foramen ovale, Vorhofseptumaneurysma und erneuten Schlaganfällen bei einem ersten kryptogenen Schlaganfall gibt. Dies gilt interessanterweise auch unabhängig davon, ob die Patienten mit Thrombozytenfunktionshemmern oder Antikoagulanzen behandelt wurden. Der Vorteil der spanischen Studie ist, dass alle Patienten zum Zeitpunkt der Baseline gründlich untersucht wurden und dass der follow up prospektiv erfolgte. Nachteil ist, dass die Studie nicht randomisiert war. Die Konsequenz aus dieser Studie ist, dass man bezüglich eines interventionellen Verschlusses eines offenen Foramen ovale bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall zurückhaltend sein sollte. (HCD)

***** Aronow HD, Califf RM, Harrington RA, Vallee M, Graffagnino C, Shuaib A, Fitzgerald DJ, Easton JD, Van de Werf F, Diener HC, Ferguson J, Koudstaal PJ, Amarenco P, Theroux P, Davis S, Topol, EJ, on behalf of the BRAVO Trial Investigators. Relation between aspirin dose, all-cause mortality, and bleeding in patients with recent cerebrovascular or coronary ischemic events (from the BRAVO Trial). Am J Cardiol 2008;102:1285-1290**

Acetylsalicylsäure ist nach wie vor der wichtigste Thrombozytenfunktionshemmer in der Sekundärprävention nach cerebralen Ischämien und bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung. Viele Studien und große Metaanalysen haben eindeutig belegt, dass es keinen Zusammenhang zwischen der Dosis von Acetylsalicylsäure (ASS) und der Wirksamkeit gibt. Die Frage inwieweit Blutungskomplikationen dosisabhängig sind ist allerdings sehr viel schlechter untersucht. Die BRAVO-Studie untersuchte die Wirksamkeit eines Glykoproteins IIb/IIIa Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Herzinfarkt und koronarer Herzerkrankung. In der Kontrollgruppe erhielten alle Patienten Acetylsalicylsäure, wobei die einschließenden Ärzte in einem Dosisbereich zwischen 75 und 325 mg selbst entscheiden konnten, welche Dosis sie geben wollten. In diesen Studienarm befanden sich 4589 Patienten. Die mittlere Dosis von Acetylsalicylsäure betrug 160 mg. Jeweils etwa die Hälfte der Patienten erhielt eine niedrige oder eine höhere Dosis. Die mittlere Beobachtungszeit betrug ein Jahr. Es ergab sich ein sig-

nifikanter Unterschied zugunsten der höheren ASS-Dosis für die Mortalität. Dies galt allerdings nicht für Todesfälle durch Schlaganfall von denen sich fünf bei den Patienten fanden, die weniger als 160 mg ASS pro Tag erhielten und einer bei denen, die eine höhere Dosis erhielten. Bezogen auf nicht-tödliche Herzinfarkte und Schlaganfälle ergab sich kein Unterschied zwischen den beiden Dosierungen der Acetylsalicylsäure. Erwartungsgemäß waren Blutungskomplikationen um 32% häufiger bei einer Dosis von über 160 mg ASS pro Tag.

Kommentar:

Diese retrospektive Auswertung der BRAVO-Studie ist eine der größten Studien, die sich mit der Dosisabhängigkeit von Wirkungen und Nebenwirkungen der Acetylsalicylsäure bei Patienten mit Schlaganfall, TIA oder koronarer Herzerkrankung auseinandersetzen. Für eine ASS-Dosis über 160 mg am Tag spricht lediglich die reduzierte vaskuläre Mortalität. Demgegenüber sind nicht-tödliche vaskuläre Ereignisse bei beiden Dosierungen gleich und die Zahl

von Blutungskomplikationen bei der höheren Dosis deutlich höher. Dies alles spricht dafür die von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie empfohlene Dosis von 100 mg

ASS am Tag für die Sekundärprävention des Schlaganfalls bei Patienten mit niedrigem Rezidivrisiko beizubehalten. (HCD)

8. Blutungen

****** Macdonald RL, Kassell NF, Mayer S, Ruefenacht D, Schmiedek P, Weidauer S, Frey A, Roux S, Pasqualin A; on behalf of the CONSCIOUS-1 Investigators. Clazosentan to overcome neurological ischemia and infarction occurring after subarachnoid hemorrhage (CONSCIOUS-1): randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 dose-finding trial. Stroke 2008;39:3015-3021**

In dieser randomisierten, doppelblinden und plazebokontrollierten Phase 2b-Studie wurden 3 intravenöse Dosierungen (1, 5, 15mg/h) des Endothelin-A-Rezeptor-Antagonisten Clazosentan mit dem Ziel eingesetzt, Vasospasmen bei Patienten mit einer Subarachnoidalblutung (SAB) zu vermindern. Eingeschlossen wurden insgesamt 413 Patienten zwischen 18 und 70 Jahren, die eine computertomographisch nachgewiesene SAB aus einem durch eine Angiographie (DSA) darstellbaren rupturierten Aneurysma erlitten hatten. Die Patienten hatten einen klinischen Schweregrad von 1-4 auf der bis 5 reichenden Klassifikationsskala der World Federation of Neurological Surgeons (WFNS). Clazosentan oder Plazebo wurde innerhalb von 56 h nach Auftreten der SAB gestartet und über insgesamt 14

Tage verabreicht. Das interventionelle Coiling oder chirurgische Clipping des Aneurysmas erfolgte vor oder in den ersten 12 h nach dem Beginn der Clazosentan-Infusion. Die zusätzliche Gabe von oralem Nimodipin (6x60mg/d) und intravenöse Flüssigkeitssubstitution wurde empfohlen. Auftretende symptomatische Vasospasmen wurden durch die hypertensive hypervolämische Hämodilution, endovaskuläre Ballondilatation oder Infusionen von Vasodilatoren behandelt. Der primäre Endpunkt (Nachweis von mittel- bis schweren Vasospasmen mittels DSA an Tagen 7-11 nach Beginn der SAB) trat bei 66% der per Protokoll behandelten Plazebo-patienten auf. Vasospasmen waren bei den mit Clazosentan behandelten Patienten in steigender Dosis signifikant seltener nachweisbar (43%, 39%,

23%, p jeweils $< 0,02$ gegenüber Plazebo). Clazosentan verhinderte auch signifikant mehr Vasospasmen, wenn allen behandelten Patienten analysiert wurden. Darüber hinaus waren weniger durch Vasospasmen induzierte Hirninfarkte in den 3 Clazosentangruppen (13%, 9% und 5% vs. 19%) nachweisbar. Der sekundäre Endpunkt (kombinierte Morbidität/Mortalität) unterschied sich nicht signifikant zwischen den mit Clazosentan und Plazebo behandelten Patienten. Unter allen 3 Clazosentandosierungen fanden sich aber vermehrte arterielle Hypotensionen, Anämien und pulmonale Komplikationen (insb. Lungenödeme), wobei bezüglich der Signifikanz dieser Nebenwirkungen keine Angaben gemacht wurden. Das klinische Behandlungsergebnis nach 12 Wochen, das mittels der erweiterten Glasgow Outcome Scale erfasst wurde, unterschied sich nicht zwischen den Verum- und Plazebogruppen: zwischen 26% und 34% der Patienten waren verstorben oder schwer behindert.

Kommentar:

In der Behandlung von Vasospasmen bei SAB konnte bisher einzig für den Kalzium-Antagonisten Nimodipin eine signifikante Reduktion von symptomatischen Vasospasmen, sekundären Hirninfarkten, Tod und Pflegebedürftigkeit nachgewiesen werden. In der vorliegenden Studie führte der

Endothelin-A-Rezeptor-Antagonist Clazosentan unter gleichzeitiger Gabe von Nimodipin zu einer signifikanten Reduktion von angiographisch nachgewiesenen Vasospasmen und bestätigte damit die Ergebnisse der deutlich kleineren Phase 2a-Studie. Die zunehmende Verhinderung von Vasospasmen mit steigender Dosierung spricht für ein pathophysiologisch richtiges Behandlungskonzept. Wie auch bei intravenös appliziertem Nimodipin zeigte sich eine erhöhte Rate an Hypotension, die bei 3 Patienten zum Abbruch der Studie führte. Die deutlich vermehrt auftretenden pulmonalen Nebenwirkungen sind in meinen Augen nicht unkritisch zu sehen, auch wenn die Autoren betonen, dass diese gut beherrschbar waren. Ein Kritikpunkt an der Studie ist, dass für die primäre Versorgung des Aneurysmas (Coiling oder Clipping) nicht kontrolliert wurde, da die Behandlungsform einen Einfluss auf die Häufigkeit von Vasospasmen hat. Auch waren die meisten Patienten in dieser Studie klinisch asymptomatisch oder nur leicht betroffen (WFNS-Wert von 1-2). Da die Studie nicht ausreichend gepowert war, um einen Effekt auf das klinische Behandlungsergebnis nach 12 Wochen zu zeigen, ist vor der klinischen Anwendung dieser viel versprechenden Substanz eine größere Phase 3-Studie notwendig, die allerdings mehrere Tausend Patienten umfassen müsste, um bei gleichzeitiger Gabe von Nimodipin als eindeutig

wirksamer Substanz, einen signifikanten klinischen Behandlungseffekt zeigen zu können. Da die Mortalität und Behinderung im Wesentlichen von dem klinischen Zustand bei Aufnahme

und der Blutungsmenge und nicht von der Häufigkeit und Schwere von Vasospasmen abhängt, ist es fraglich, ob eine solche Studie zustande kommen wird. (RW)

**** Claasen DO, Kazemi N, Zubkov AY, Wijdicks EFM, Rubinstein AA. Restarting anticoagulation therapy after warfarin-associated intracerebral hemorrhage. Arch Neurol 2008;65:1313-1318**

Bekanntermaßen führt die orale Antikoagulation zu vermehrten intrazerebralen Blutungen mit einer Rate von ca. 0,5% pro Jahr. Nach Abklingen der initialen Akutsymptomatik der intrazerebralen Blutung stellt sich die Frage, wie weiter verfahren wird, da die Ursache der oralen Antikoagulation (z.B. Vorhofflimmern) ja meist unverändert fortbesteht. Pragmatisch ist dies in der Regel eine Einzelfallentscheidung, die die Höhe eines ischämischen und hämorrhagischen Risikos gegeneinander abwägt. Von daher kommt die monozentrische Studie der Mayoklinik sehr willkommen um weitere Erkenntnisse zu dieser Frage zu gewinnen. Die amerikanischen Kollegen haben ihre Fälle aus den Jahren 11/2001 bis 12/2005 analysiert. Sie konnten in dieser Zeit 52 Patienten in die Studie einschließen. Diese Patienten hatten eine intrazerebrale Blutung im initialen CCT und eine Medikation mit Warfarin, die INR sollte mindestens 1,5 sein. Die Patienten wurden im Schnitt 43

Monate (Range 1- 108 Monate) beobachtet. Die Ursachen der Antikoagulation waren Vorhofflimmern und Klappenersatz, oder Thromboembolien (Lunge, Venen). In der Gruppe mit erneuter oraler Antikoagulation waren 10 der 12 Patienten mit Klappenersatz, 14 der 23 Patienten mit Vorhofflimmern waren in der nicht weiter antikoagulierten Patientengruppe. Bei 23 Patienten hatte man sich entschlossen, die Warfarinmedikation fortzuführen, bei diesen kam es zu einer neuen intrazerebralen Blutung, 2 schwere extrazerebrale Blutungen und 2 traumatischen intrazerebralen Blutungen. Dagegen kam es bei den 25 Patienten, die keine erneute Antikoagulation erhielten, zu 3 thromboembolischen Schlaganfällen, einer Lungenembolie und 1 distalen arteriellen Embolie. Interessanterweise verschlechterte sich der mittlere mRS in der Gruppe mit Wiederaufnahme der Antikoagulation von 3,1 auf 4,6, in der Gruppe ohne erneute Therapie nur von 2,6 auf 3,7. Die Kaplan-Meier-Kurve des

Überlebens zeigt keinen wesentlichen Vorteil für eine Strategie. Es fanden sich auch sonst keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Die Autoren kommen zu dem Schluß, dass das Risiko für ein Blutungsrezidiv gering sei und das Thromboembolierisiko erheblich.

Kommentar:

Eine monozentrische Studie mit aber einer für dieses Erkrankungsbild hohen Patientenzahl. Eigentlich ist die Schlussfolgerung: „Wie man es macht, man macht es verkehrt“. 20% Komplikationen in beiden Gruppen, ob ischämisch oder hämorrhagisch sind hoch und prognostisch ungünstig. Außerdem haben die Patienten eine sehr schlechte Prognose: Eine mittlere

mRS von um 4 nach rund 4 Jahren zeigt, dass die meisten Patienten kein unabhängiges Leben mehr führen können. Da die Behinderung in der wieder antikoagulierten Gruppe etwas stärker über den Beobachtungszeitraum zunahm, bestätigt dies sicher die stärker zur Behinderung führenden Effekte der intrazerebralen Blutungen verglichen mit ischämischen Ereignissen. Pragmatisch wird man Patienten mit sehr harten Indikationen für die Antikoagulation (Klappenersatz, Thrombus im Herzen) eher wieder antikoagulieren, während man Patienten mit weicheren Indikationen (Vorhofflimmern) eher nicht mehr antikoagulieren würde. Eine Einzelfallabwägung bleibt uns weiter nicht erspart. (GFH)

9. Verschiedenes

****** Baron JA, Sandler RS, Bresalier RS, Lanas A, Morton DG, Riddell R, Iverson ER, Demets DL. Cardiovascular events associated with rofecoxib: final analysis of the APPROVe trial. Lancet 2008;372:1756-1764**

Selektive Cyclooxygenase-2-Hemmer zeigten in einer ganzen Reihe von prospektiven Studien eine erhöhte Rate an kardiovaskulären Ereignissen. Dies führte dazu, dass die meisten in der Zwischenzeit vom Markt genommen wurden. Die APPROVe-Studie war eine multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, doppel-

blinde Studie an 2587 Patienten mit kolorektalen Adenomen, die zur Vorbeugung eines Koloncarinoms mit Rofecoxib 25 mg oder Placebo behandelt wurden. Die Studie wurde kurz vor ihrer Beendigung abgebrochen. Die Patienten aber über ein weiteres Jahr nach Studienende nachverfolgt. Erfasst wurden nicht-

tödliche Herzinfarkte und nicht-tödliche Schlaganfälle, kardiovaskuläre Todesfälle und Todesfälle durch Blutungskomplikationen. Insgesamt kam es bei 59 behandelten Patienten zu einem vaskulären Endpunkt verglichen mit 34 in der Placebogruppe. Dies entspricht einem relativen Risiko von 1,79 und einem p-Wert von 0,006. Bezogen auf ischämische Insulte ereigneten sich 11 Ereignisse in der Rofecoxib-Gruppe während der Studie und 6 in der Placebogruppe und in der Gesamtbeobachtungsdauer 18 unter Rofecoxib und 6 unter Placebo. Bei den cerebralen Blutungen ergab sich kein Unterschied.

Kommentar:

Diese Studie an Patienten, die nicht wegen Rheuma oder Gelenkschmerzen behandelt wurden zeigt ganz offenbar dass auch Rofecoxib zu vaskulären Ereignissen führt. Diese traten aber offenbar nicht nur während der Behandlung sondern bis zu einem Jahr nach Beendigung der Behandlung auf. Dies steht im Einklang mit kumulativer Evidenz aus vielen Beobachtungsstudien und randomisierten Studien in denen Rofecoxib wie andere Cox-2-Hemmer das Risiko kardiovaskulärer Komplikationen erhöht. (HCD)

DIE ERSTEN ANZEICHEN FÜR EINEN SCHLAG- ANFALL SIND NICHT IMMER GANZ KLAR.

Einen Schlaganfall bekommt man nicht einfach so. Es gibt Risikofaktoren. Es gibt Warnsignale. Und es gibt Möglichkeiten, sich zu schützen. Also, passen Sie auf sich und Ihren Körper auf. Und informieren Sie sich. Denn nur, wer Bescheid weiß, kann sich schützen. Die Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe informiert, unterstützt Hilfsprojekte und stellt finanzielle Mittel für die Rehabilitation Erkrankter zur Verfügung. Dabei brauchen wir jede Unterstützung.



GEGEN DEN SCHLAGANFALL – FÜR DAS LEBEN.

Weitere Informationen bekommen Sie gegen Rückporto von 4,- DM unter: Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe, Postfach 104, 35514 Gütersloh, Tel.: (052) 41297-780, Fax: (052) 974, Spendenkonto: Deutsche Bank Gütersloh, BLZ 48070040, Konto-Nr. 50