



STROKE

NEWS

Aktuelle Literatur
zur Pathophysiologie
und Therapie
von
Schlaganfällen



Österreichische Gesellschaft
für Schlaganfallforschung



1/2010

DEUTSCHE
SCHLAGANFALL-GESELLSCHAFT
German Stroke Society

STROKE-NEWS

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

15. Jahrgang, Nummer 1, März 2010, Auflage 1600

Herausgeber:

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

Prof. Dr. M. Brainin, Neurologie, Landesklinik Donauregion, Alter Ziegelweg 10, A-3430 Tulln

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

Autoren dieser Ausgabe:

Prof. Dr. M. Brainin, Neurologie, Landesklinik Donauregion, Alter Ziegelweg 10, A-3430 Tulln (MB)

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

Prof. Dr. M. Forsting, Institut für Radiologie und Neuroradiologie, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (MF)

Prof. Dr. E. Gizewski, Institut für Radiologie und Neuroradiologie, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (EG)

Prof. Dr. A. Grau, Neurologie, Klinikum Ludwigshafen, Bremserstr. 79, 67073 Ludwigshafen (AG)

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

Prof. Dr. H.-C. Koennecke, Neurologie, Klinikum im Friedrichshain, Landsberger Allee 49, 10249 Berlin (HCK)

Prof. Dr. W. Lang, Neurologie, KH der Barmherzigen Brüder, Große Mohrengasse 9, A-1020 Wien (WL)

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

Dr. F. Palm, Neurologie, Klinikum Ludwigshafen, Bremserstr. 79, 67073 Ludwigshafen (FP)

Dr. V. Prinz, Neurol. Universitätsklinik Charité, Schumannstr. 20-21, 10117 Berlin (VP)

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

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

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

Prof. Dr. M. Siebler, Neurologie, Fachklinik Rhein-Ruhr, Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf (SIM)

Dr. N. Völk, Neurologie, Krankenhaus Harlaching, Sanatoriumsplatz 2, 81545 München (NV)

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

Redaktion: Prof. Dr. C. Weimar

Vorwort

Liebe Leserinnen und Leser der Stroke News,

die Stroke News sind ein unabhängiges Medium, das bereits seit 1995 über die neuesten Entwicklungen der Schlaganfallmedizin berichtet. Die vierteljährlich erscheinenden Hefte informieren umfangreich und hoch aktuell über neue Studienentwicklungen und Therapiemöglichkeiten. In einer Zeit, in der es fast unmöglich geworden ist die Flut der Publikationen in englischsprachigen und nationalen Zeitschriften auch nur annäherungsweise zu bewältigen, erfüllt die knappe und präzise Berichterstattung in den Stroke News die wichtige Funktion, den Blick auf das Wesentliche zu lenken. Hierfür sei den Herausgebern Herrn Prof. Diener und Herrn Prof. Weimar, sowie den zahlreichen Referenten herzlich gedankt. In Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Brainin aus Österreich und Herrn Prof. Mattle aus der Schweiz erfüllen sie diese Aufgabe mit grossem Einsatz zum Nutzen der am Schlaganfall interessierten Kollegen.

Die Stroke News sind von nun an eines der Organe der Deutschen Schlaganfallgesellschaft (DSG) und der Österreichischen Gesellschaft für Schlaganfallforschung (ÖGSF), was beide Gesellschaften mit großer Freude erfüllt. Die Mitglieder der DSG haben seit Jahren kostenlosen Zugang zu den Stroke News. Im Gegenzug werden die DSG ebenso wie die ÖGSF in den Stroke News regelmässig über Neuigkeiten aus den Gesellschaften berichten

Minden und Berlin, im März 2010

Prof.Dr.med.J.Röther
1.Vorsitzender der DSG

Prof.Dr.med.O.Busse
Generalsekretär der DSG

Inhaltsverzeichnis	Seite
1. Epidemiologie	5
2. Klinik	6
3. Primärprävention	7
4. Akuttherapie	15
5. Sekundärprävention	36
6. Verschiedenes	40

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 2010 Prof. H. C. Diener

1. Epidemiologie

****** Marquardt L, Geraghty OC, Mehta Z, Rothwell PM. Low risk of ipsilateral stroke in patients with asymptomatic carotid stenosis on best medical treatment: a prospective, population-based study. Stroke 2010;41:e11-17**

Asymptomatische Carotisstenosen sind Indikatoren für eine generalisierte Arteriosklerose. Frühere populationsbezogene Studien und Registerstudien zeigten ein Schlaganfallrisiko zwischen 2 und 3% bei Patienten mit über 50%igen asymptomatischen Carotisstenosen. Neuere Daten unter optimierter medikamentöser Therapie gibt es allerdings bisher nicht. Die Arbeitsgruppe aus Oxford griff auf die populationsbezogene Studie im Kreis Oxford zurück, die 1153 konsekutive Patienten mit Schlaganfall und TIA einschloss und die in den Jahren 2002 bis 2009 nachverfolgt wurden. 101 dies entspricht 8,8% dieser Patienten hatten eine asymptomatische Carotisstenose mit einer Lumeneinengung von über 50%, das mittlere Alter betrug 75 Jahre und 39% waren Frauen. Während der mittleren Beobachtungszeit von 3 Jahren kam es zu 6 ischämischen Ereignissen im Versorgungsgebiet der asymptomatischen Carotisstenose. Im Einzelnen handelt es sich um einen leichten Schlaganfall und 5 transiente ischämische Attacken. Bei 3 Patienten wurde eine Endarteriektomie durchgeführt.

Die mittlere jährliche Ereignisrate betrug damit 0,34% für ipsilateralen Schlaganfall, 1,78% für TIA und 0% für schwere Schlaganfälle.

Kommentar:

Diese populationsbezogene Studie aus den letzten 10 Jahren zeigt eine deutlich niedrigere Ereignisrate von Schlaganfällen und TIA bei Patienten mit asymptomatischen Carotisstenosen als frühere Studien. Die wahrscheinlichste Erklärung hierfür ist eine deutlich bessere medikamentöse Behandlung von Risikofaktoren als in der Vergangenheit. Die Autoren zeigen auch in einer Auswertung aller bisher publizierten Studien einen linearen Rückgang der jährlichen Ereignisrate bei Patienten mit asymptomatischen Stenosen von durchschnittlich 3 bis 3,5% in den Jahren 1985 bis 1990, auf 0,5 bis 2% in den Jahren 2005 bis 2010. Nimmt man diese Untersuchung als Maßstab sollte man noch zurückhaltender sein bei der Indikationsstellung für die Operation von asymptomatischen Carotisstenosen. (HCD)

2. Klinik

***** Stroud N, Mazwi TM, Case LD, Brown RD, Jr., Brott TG, Worrall BB, Meschia JF. Prestroke physical activity and early functional status after stroke. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009;80:1019-1022**

Der Einfluss körperlicher Aktivität auf den initialen Schlaganfallschweregrad bzw. den Behinderungsgrad nach 3 Monaten wurde in einer Subanalyse aus einer multizentrischen, von der NINDS geförderten, Kohortenstudie (Ischemic stroke Genetics Study), untersucht. 673 Patienten wurden mittels anamnestischer Selbsteinschätzung in 3 Aktivitätskategorien (Freizeitaktivität < 2/Woche, 2-3/Woche, >3 /Woche) in dem Jahr vor dem ersten Schlaganfallereignis kategorisiert. In der Kohorte fand sich signifikant niedrige körperliche Freizeitaktivität bei Patienten > 70 Jahre, Frauen und Farbigen sowie Hypertonikern und Herzinsuffizienten. Nach Adjustierung dieser Merkmale und der miterhobenen vaskulären Risikofaktoren waren diejenigen mit einem mittleren und hohen Vortraining signifikant leichter betroffen (Barthel Index, Oxford Handicap Scale) bei Aufnahme und zeigten einen besseren Barthel-Index nach 3 Monaten. Morphometrische Infarktgröße oder der initiale NIHSS zeigten dagegen keinen statistischen Zusammenhang zu dem Vortraining.

Kommentar:

Die Studie deutet auf einen präventiven Einfluss von regelmäßiger, bereits geringer (>1 / Woche) zusätzlicher körperlicher Freizeitaktivität auf den Schlaganfallverlauf hin. Die Ursache des Effektes ist nicht unmittelbar aus den Studiendaten oder den bekannten experimentellen Daten ableitbar und könnte sowohl durch eine initial verbesserte Kompensation, durch eine bessere kardiovaskuläre Reserve, als auch der allgemeinen Körperkraft – und dadurch verbesserten rehabilitativen Verlauf und Motivation - erklärbar sein oder durch einen vasoprotektiven Effekt, wie z.B. eine verbesserte endotheliale Funktion. Die wissenschaftliche Einschränkung der Studie ist durch das vorgegebene Studiendesign der Selbsteinschätzung und die groben Skalen der Ausgangsvariablen (Barthelindex, Glasgow Outcome Score, NIHSS, GHS) gegeben. Die zahlreichen Kovarianten bedingen auch einen Verlust an statistischer Power bei der Probandenzahl. Die Studie unterstreicht Ergebnisse bisheriger klinischer Untersuchungen über die Auswirkung von Körperaktivität

auf Ischämieereignisse und bietet ein weiteres Argument dafür, dass bereits moderate körperliche Fitness zur

Schadensbegrenzung führt und damit zur Schlaganfallprävention gehört. (MS)

3. Primärprävention

***** Thacker EL, Wiggins KL, Rice KM, Longstreth WT, Jr., Bis JC, Dublin S, Smith NL, Heckbert SR, Psaty BM. Short-term and long-term risk of incident ischemic stroke after transient ischemic attack. Stroke 2010;41:239-243**

Aus Versicherungsdaten im US-Bundesstaat Washington berechneten die Autoren das relative Schlaganfallrisiko nach TIA. Hierzu wurde bei 1914 Personen im Alter zwischen 30 und 79 Jahren mit ischämischem Schlaganfall (IS) im Zeitraum zwischen 1989 bis 2005 und bei 9874 gematchten Kontrollpersonen die Häufigkeit einer TIA vor IS bzw. einem zufällig gewählten Datum im Jahr der Rekrutierung verglichen. Die Diagnose einer TIA wurde retrospektiv anhand der Versicherungsdaten von Medizinischen Dokumentaren erhoben und im Zweifelsfall mit einem Neurologen abgesprochen. Mittels logistischer Regression wurde für (die zuvor gematchten Variablen) Alter, Geschlecht, behandelte arterielle Hypertonie, sowie Jahr des Einschlusses korrigiert. In einem weiteren Schritt wurde dann auch korrigiert für systolischen Blutdruckwert vor Indexdatum, KHK, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern, pAVK,

Carotisthrombendarterektomie, künstliche Herzklappe, behandelter Diabetes, Rauchen, sowie Östrogensubstitution. Eine TIA wurde bei 215 (11,2%) Personen mit Schlaganfall und bei 252 (2,5%) Kontrollpersonen diagnostiziert. Die odds ratio (OR) für einen IS nach vorausgehender TIA lag bei 4,21, bzw. nach Adjustierung für weitere vaskuläre Risikofaktoren bei 3,85. Wenn nur die letzte TIA betrachtet wurde, lag die für alle vaskulären Risikofaktoren adjustierte OR für einen Schlaganfall innerhalb des ersten Monats bei 30,4, nach 1 bis 3 Monaten bei 18,9, nach 4-6 Monaten bei 3,16 und nach > 5 Jahren bei 1,87. Betrachtete man nur den Zeitraum ≤ 3 Monate versus ≥ 4 Monate lagen die OR für einen Schlaganfall bei 22,2 bzw. 2,58. In weiteren Analysen zeigte sich hierbei keine Abhängigkeit von Alter, Geschlecht oder behandeltem Bluthochdruck.

Kommentar:

Diese Arbeit bestätigt frühere Studien aus Oxford, Rochester, Rotterdam oder der Deutschen Schlaganfall-Datenbank, in denen ein deutlich erhöhtes Schlaganfall-Risiko kurz nach einer TIA nachgewiesen werden konnte, welches im weiteren Verlauf auf einen moderaten Wert absinkt. Interessant ist die Arbeit daher nicht so sehr wegen der Ergebnisse sondern aufgrund der Methodik. Zum einen konnten Versicherungsdaten ausgewertet werden, was in Deutschland leider praktisch unmöglich ist. Zum anderen wurde relativ elegant eine Fall-Kontrollstudie mit retrospektiver Erhebung der unabhängigen Variable (TIA) durchgeführt. Hierdurch wurde (mit nicht unerheblichem Aufwand) eine große Zahl von Fällen und Kontrollen gesammelt, deren statistische Power selbst in multizentrischen prospektiven Datenbanken kaum zu erreichen sein dürfte. Nach Korrektur für gematchte Variablen und vaskuläre Risikofaktoren zeigte sich keine Geschlechts- oder Altersabhängigkeit des Schlaganfall Risikos nach TIA. Dies steht auf den ersten Blick im

Widerspruch zu einer kürzlichen Multizenter-Studie aus Deutschland in der mit zunehmendem Alter ein abnehmendes relatives Risiko für einen Schlaganfall nach TIA nachgewiesen wurde.¹ Es ist jedoch anzunehmen, dass sich mit zunehmendem Alter die vaskulären Risikofaktoren angleichen, so dass ohne deren Korrektur mit zunehmendem Alter eine Abnahme des relativen Risikos zu erwarten ist. Einschränkend bemerken die Autoren zu Recht, dass die Sekundärprophylaxe in dem Beobachtungszeitraum nicht mehr repräsentativ für die aktuellen Behandlungsoptionen sei. Leider fehlen Daten zur Sekundärprophylaxe nach TIA, was eine Überprüfung dieser Annahme verhindert. (CW)

Literatur:

1. Weimar C, Benemann J, Huber R, Mieck T, Kaendler S, Grieshammer S, Katsarava Z, Diener HC. Long-term mortality and risk of stroke after transient ischemic attack: A hospital-based cohort study. *J Neurol.* 2009;256:639-644

***** Koenig MA, Grega MA, Bailey MM, Pham LD, Zeger SL, Baumgartner WA, McKhann GM. Statin use and neurologic morbidity after coronary artery bypass grafting: A cohort study. *Neurology* 2009;73(24):2099-2106**

Operative Eingriffe zur Anlage eines aortokoronaren Bypass weisen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten

ischämischer Schlaganfälle und Enzephalopathien auf. Die pathophysiologischen Mechanismen sind der-

zeit nicht hinreichend geklärt. Hauptrisikofaktoren für das postoperative Auftreten meist lakunärer Infarkte sind intraoperative Hypotension sowie Atherosklerose, was mechanistisch eine Kombination aus Hypoperfusion und Embolien nahelegt. Es gibt Hinweise, dass der präoperative Einsatz von Statinen mit einem verbesserten Outcome nach gefäßchirurgischen Eingriffen assoziiert ist. Der Effekt einer präoperativen Statinbehandlung auf die Inzidenz von Schlaganfall und Enzephalopathie nach Anlage eines aortokoronaren Bypasses ist bislang jedoch unklar. In der vorliegenden Studie von Koenig et al. wurden die Daten einer prospektiven Kohorte von 5121 Patienten die einen aortokoronaren Bypass erhielten post hoc analysiert, und die Assoziation zwischen präoperativer Statinbehandlung und der postoperativen Inzidenz von Schlaganfall und Enzephalopathie (primärer Endpunkt) untersucht. Sekundäre Endpunkte waren kardiovaskuläre Letalität, Myokardinfarkt und Dauer des Krankenhausaufenthaltes. Zusammenfassend zeigte sich weder eine signifikante Reduktion der Inzidenz von Schlaganfall und Enzephalopathie noch eine signifikante Senkung der o.g. sekundären Endpunkte durch präoperative Statineinnahme.

Kommentar:

In der vorliegenden Kohortenstudie wurde der Effekt einer präoperativen

Statintherapie auf die Inzidenz von Schlaganfall und Enzephalopathie im Rahmen der Anlage eines aortokoronaren Bypass untersucht. Mit mehr als 5000 Patienten handelt es sich dabei um eine der bislang größten Studien in diesem Feld. Im Gegensatz zu Untersuchungen, die einen protektiven Effekt einer präoperativen Statinbehandlung bei anderen gefäßchirurgischen Prozeduren zeigen, fand sich in der vorliegenden Studien kein protektiver Effekt bei Anlage eines aortokoronaren Bypass. Einschränkend ist allerdings zu der Datenlage auf diesem Feld zu sagen, dass es hier bisher keine großen randomisierten Studien gibt.(1, 2) Sicherlich sind randomisierte Studien wünschenswert, vor dem Hintergrund des inzwischen weitverbreiteten, evidenzbasierten Einsatzes von Statinen zur primären und sekundären Prävention von kardio- und zerebrovaskulären Ereignissen. V.a. bei Patienten mit erhöhtem vaskulären Risiko (3), ist es ethisch nicht vertretbar gerade diesen Patienten eine Statinbehandlung vorzuenthalten. Die Aussagekraft der Studie von Koenig et al ist limitiert aus verschiedenen Gründen, die größtenteils auch von den Autoren benannt werden:

Es handelt sich um einen post hoc Analyse einer Kohortentudie und die Datenerhebung fand nicht multizentrisch statt.

Weder Dosierung noch die Dauer der präoperativen Statinbehandlung wurden kontrolliert bzw. analysiert.

Andere Ursachen für das Auftreten einer postoperativen Enzephalopathie wurden nicht untersucht.

Es gibt Hinweise darauf, dass bei Patienten mit einem hohen vaskulären Risiko das abrupte Absetzen einer bestehenden Statinbehandlung mit einer erhöhten Letalität und Morbidität assoziiert ist. In der Studie wurde allerdings nur der Effekt einer präoperativen Statinbehandlung untersucht, Daten zur postoperativen Medikation der Patienten wurden nicht erhoben, was überraschenderweise keinen Eingang in die Diskussion findet. (2, 4) (VP)

Literatur:

1. Liakopoulos OJ, Choi YH, Haldenwang PL, Strauch J, Wittwer T,

Dorge H, et al. Impact of preoperative statin therapy on adverse postoperative outcomes in patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis of over 30 000 patients. *Eur Heart J.* 2008 May 27.

2. Williams TM, Harken AH. Statins for surgical patients. *Ann Surg.* 2008 Jan;247(1):30-7.

3. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol.* 2009 May;8(5):453-63.

4. Endres M, Laufs U. Discontinuation of statin treatment in stroke patients. *Stroke.* 2006 Oct;37(10):2640-3.

***** Willey JZ, Moon YP, Paik MC, Boden-Albala B, Sacco RL, Elkind MSV. Physical activity and risk of ischemic stroke in the Northern Manhattan Study. *Neurology* 2009;73:1774-1779**

Der Schlaganfall stellt nach wie vor die häufigste zu dauerhafter Behinderung führende Erkrankung dar. Von daher kommt einer effektiven Primärprävention erhebliche Bedeutung zu. Neben der Optimierung klassischer kardiovaskulärer Risikofaktoren ist auch regelmäßige körperliche Aktivität wirksam in der Primärprävention vaskulärer Erkrankungen. In der vorliegenden Studie wurde insbesondere der Frage nachgegangen, ob Intensität und Energieverbrauch

körperlicher Aktivität vor einem ischämischen Schlaganfall schützen.

Es wurden prospektiv 3298 Teilnehmer der „Northern Manhattan Study“ rekrutiert (mittleres Alter 69,2 Jahre, 62,9% Frauen, 54,2% hispanischer Abstammung). Während einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 9,2 Jahren traten 238 Schlaganfälle auf. Die körperliche Aktivität wurde mittels eines standardisierten Fragebogens erhoben und in keine, leichte (z.B. Gehen,

Golfen) und mittel bis hohe (z.B. Tennis, Joggen) körperliche Aktivität eingeteilt.

40,8% aller Teilnehmer waren körperlich inaktiv, wobei mehr Frauen (43,3%) und Teilnehmer hispanischer Abstammung (48,4%) in diese Gruppe fielen. Nur mittel bis hohe körperliche Aktivität war auch nach Adjustierung für konventionelle Risikofaktoren mit einem signifikant geringeren Risiko einer zerebralen Ischämie assoziiert (HR 0,65; 95% KI 0,44-0,98), wobei dieser Effekt unabhängig vom wöchentlichen Energieverbrauch war. Zwischen körperlicher Aktivität und Geschlecht fand sich eine signifikante Interaktion: Nur bei Männern (HR 0,37; 0,18-0,78) nicht aber Frauen (HR 0,92; 0,57-1,50) ließ sich dieser protektive Effekt aufzeigen. Die Autoren schlussfolgern, dass Maßnahmen zur Steigerung regelmäßiger körperlicher Aktivität zur Primärprävention des Schlaganfalls sinnvoll sind.

Kommentar:

Diese große, prospektive Untersuchung aus der „Northern Manhattan Kohorte“ belegt, dass regelmäßige mittel bis hohe körperliche Aktivität unabhängig vom wöchentlichen Energieverbrauch zu einer Reduktion ischämischer Schlaganfälle führt. Vergleichbare Ergebnisse ergaben bereits frühere Untersuchungen, die in 2 Meta-Analysen mit 23 bzw. 31

Einzelstudien zusammengefasst wurden. Dabei senkte regelmäßige körperliche Aktivität das Schlaganfallrisiko um 27% (1) bzw. um 36% unter moderater berufsbedingter und um 15% unter moderater körperlicher Aktivität in der Freizeit (2). Durch Steigerung der Intensität der körperlichen Aktivität ließ sich eine weitere Risikoreduktion erreichen. Im Gegensatz zur vorliegenden Studie war auch bereits leichte körperliche Aktivität mit einem positiven Effekt auf die Schlaganfallrate assoziiert. Ein interessantes Ergebnis der vorliegenden Studie war die fehlende Wirksamkeit körperlicher Aktivität bei Frauen, wobei möglicherweise die Fallzahl in der vorliegenden Studie zu klein war, um auch geringere Effekte zu erfassen. Trotz der großen Zahl an Teilnehmern und der langen Nachbeobachtungsperiode weist die vorliegende Untersuchung einige Einschränkungen auf, die eine Verallgemeinbarkeit der Befunde erschweren: Bei dem untersuchten Kollektiv handelt es sich um Hochrisikopatienten mit einem erheblichen Anteil konventioneller Risikofaktoren und überwiegend niedrigem sozioökonomischen Status.

52,3% der Teilnehmer waren hispanischer Abstammung, so dass die Übertragbarkeit der Befunde auf andere Bevölkerungsgruppen eingeschränkt ist.

Die Verwendung von standardisierten Fragebögen zur Selbstauskunft kann zu einem nicht unerheblichen Bias führen.

Aufgrund der beobachteten Effektivität körperlicher Aktivität auf die Schlaganfallrate sind weitere Studien in weniger spezifischen Kollektiven und mit objektiven Messparametern der körperlichen Aktivität sinnvoll und wünschenswert. (DS)

Literatur:

Lee CD, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk: A meta-analysis. *Stroke*. 2003;34:2475-2481

Wendel-Vos GC, Schuit AJ, Feskens EJ, Boshuizen HC, Verschuren WM, Saris WH, Kromhout D. Physical activity and stroke. A meta-analysis of observational data. *Int J Epidemiol*. 2004;33:787-798

****** De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF, Pellegrini F, Graziano G, Tognoni G, Nicolucci A. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b 4531**

Die meisten Fachgesellschaften für Diabetes mellitus empfehlen niedrig dosierte Acetylsalicylsäure zur Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit Diabetes mellitus. Diese Empfehlung steht allerdings wissenschaftlich auf sehr wackeligen Beinen. Die Autoren aus Italien und Australien führten daher eine Metaanalyse von randomisierten Studien durch, die den Einsatz von Acetylsalicylsäure bei Patienten mit Diabetes mellitus ohne klinisch manifeste kardiovaskuläre Ereignisse untersuchten. Insgesamt konnten 6 Studien mit 10.117 Patienten identifiziert werden. Das Risiko schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse unterschied sich nicht signifikant zwischen den Patienten, die Acetylsalicylsäure erhielten und denen

die Placebo erhielten (relatives Risiko 0,90, 95% Konfidenzintervall 0,81 bis 1,00). Dies galt auch für die kardiovaskuläre Sterblichkeit und die Gesamtsterblichkeit. Lediglich bei Männern fand sich eine signifikante Risikoreduktion von 43%.

Kommentar:

Diese Metaanalyse unterstreicht was Einzelstudien bereits gezeigt hatten, dass nämlich Acetylsalicylsäure bei Diabetikern, die bisher noch kein kardiovaskuläres Ereignis hatten, keine protektiven Eigenschaften hat. Allerdings wurden die bisher durchgeführten Studien nicht bezüglich vaskulärem Risiko stratifiziert, so dass nicht ausgeschlossen ist, dass Patienten mit hohem Risiko, d.h. vielen anderen Risikofaktoren doch von

der Gabe von Acetylsalicylsäure profitieren könnten. Desungeachtet kann aber den Leitlinienempfehlungen der Diabetes-Gesellschaft nicht gefolgt

werden Patienten mit Diabetes mellitus unkritisch mit Acetylsalicylsäure zu behandeln. (HCD)

****** Taylor AJ, Villines TC, Stanek EJ, Devine PJ, Griffen L, Miller M, Weissman NJ, Turco M. Extended-release niacin or ezetimibe and carotid intima-media thickness. N Engl J Med 2009;361:2113-2122**

Völlig zweifelsfrei sind erhöhtes LDL- und erniedrigtes HDL-Cholesterin Risikofaktoren für eine koronare Herzerkrankung und in geringerem Umfang für einen Schlaganfall. Daher sind Statine in der Zwischenzeit aus der Sekundärprävention kardialer und cerebraler ischämischer Ereignisse nicht mehr wegzudenken. In den letzten Jahren gibt es aber zusätzliche Therapieansätze um entweder LDL-Cholesterin weiter zu senken z.B. mit Hilfe von Ezetimib oder HDL-Cholesterin anzuheben z.B. mit Hilfe von Niacin. Die vorliegende Studie wurde an Patienten mit koronarer Herzerkrankung durchgeführt, die bereits eine Statin-Therapie erhielten. Einschlusskriterium war, dass bereits ein LDL-Cholesterin unter 100 mg/dl erreicht worden war. Die Patienten erhielten zusätzlich entweder retardiertes Niacin mit einer Zieldosis von 2000 mg/Tag oder Ezetimib in einer Dosis von 10 mg am Tag. Bei allen Patienten wurde die Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis gemessen. Untersuchungen wurden durchgeführt

bei Einschluss, nach 8 Monaten und nach 14 Monaten. Insgesamt wurden 208 Patienten randomisiert mit einem mittleren Alter von 65 Jahren, 80% waren Männer. In der Gruppe, die mit Niacin behandelt wurde stieg der mittlere HDL-Cholesterin-Spiegel über 14 Monate um 18,4%. Der mittlere LDL-Cholesterin-Spiegel in der Ezetimib-Gruppe nahm um 19,2% ab. Beide Substanzen führten auch zu einer Reduktion der Triglyzeride. Niacin führte zu einer signifikanten Reduktion der Intima-Media-Dicke während paradoxerweise Ezetimib zu einer Zunahme der Intima-Media-Dicke führte. Beide Ergebnisse waren statistisch signifikant. Die Häufigkeit schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse war in der Behandlungsgruppe, die Niacin erhielt mit 1% signifikant niedriger als in der Gruppe, die Ezetimib erhielt mit 5%.

Kommentar:

Die Ergebnisse dieser Studie sind außerordentlich interessant. Zuerst muss allerdings kritisch angemerkt werden, dass es sich bei der Intima-

Media-Dicke um einen Surrogatparameter handelt und dass die Studie eine nur sehr kleine Patientenzahl hatte. Ezetimib erhielt im Jahr 2002 die Zulassung ausschließlich aufgrund der Tatsache, dass es bei Laboruntersuchungen LDL-Cholesterolspiegel reduzierte. Die hier durchgeführte Studie würde nahelegen, dass

bezogen auf Surrogatparameter wie die Intima-Media-Dicke oder vaskuläre Ereignisse Ezetimib paradoxerweise, obwohl es den Cholesterinspiegel senkt, das Fortschreiten der Arteriosklerose nicht verhindert. Ob dies tatsächlich der Fall ist müsste allerdings noch in einer großen Endpunktstudie belegt werden. (HCD)

***** Li Y, Walicki D, Mathiesen C, Jenny D, Li Q, Isayev Y, Reed JF, 3rd, Castaldo JE. Strokes after cardiac surgery and relationship to carotid stenosis. *Arch Neurol.* 2009;66:1091-1096**

In ihrer retrospektiven monozentrischen Kohortenstudie untersuchten die Autoren den Zusammenhang zwischen einer Carotisstenose und dem Schlaganfallrisiko während und kurz nach einer elektiven Herzoperation. Es wurden 4335 Patienten in die Studie eingeschlossen, davon hatten 3196 eine koronare Bypass-Operation, 557 einen Aortenklappenersatz, und 582 beides. 3942 Patienten (90,9) erhielten präoperativ eine Ultraschall-Untersuchung der Carotiden. Insgesamt erlitten 76 Patienten einen (ischämischen) Schlaganfall, die meisten davon (89,5%) wurden innerhalb von 72 Stunden nach der OP diagnostiziert, und 65 Patienten verstarben, davon 8 infolge eines Schlaganfalls. Die Schlaganfall-Ätiologie wurde nach TOAST Kriterien bei 75% als kardial embolisch und nur bei 5,3% als makroangiopathisch eingestuft. Bei 5 Patienten lagen konkurrierende

Ursachen vor. Von 239 Patienten mit einer Carotisstenose $\geq 50\%$ (NAS-CET Kriterien), waren 234 asymptomatisch. Die Schlaganfallrate in dieser Subgruppe war insgesamt signifikant auf 7,5% erhöht und am höchsten (15,6%) bei Patienten mit vorbestehendem Verschluss der A. carotis. Die Schlaganfallrate in Patienten mit simultaner Carotisthrombendarterektomie lag bei 8/53 (15%) und bei Patienten mit $\geq 70\%$ Stenose ohne Carotisthrombendarterektomie bei 0/51 (0%). Bei 14 der 18 Patienten (77,8%) mit hochgradiger Carotisstenose und Schlaganfall lag der Infarkt nicht im Versorgungsgebiet der betroffenen A. carotis. Die Autoren schlussfolgern hieraus, dass kein kausaler Zusammenhang zwischen einer höhergradigen Carotisstenose und dem Schlaganfallrisiko während und kurz nach einer elektiven Herzoperation besteht. Die kombinier-

te Operation der Carotis zur Senkung des Schlaganfallrisikos sei daher nicht sinnvoll.

Kommentar:

Die Simultanoperation von Herz und Carotisstenose mit dem Ziel der Schlaganfallverhütung wurde bereits 1972 von Bernhard in die klinische Praxis eingeführt, seither jedoch nie in einer randomisierten Studie evaluiert. Diese retrospektive Studie ist nun ein weiterer Hinweis für die Ineffektivität der Simultanoperation, da zwischen Carotisstenose und Schlaganfallrisiko im Rahmen einer Herzoperation lediglich eine Assoziation, jedoch kein kau-

saler Zusammenhang zu bestehen scheint. Viele Kardiochirurgen wird allerdings auch diese Arbeit nicht von ihrer Überzeugung und der Durchführung von Simultaneingriffen bei asymptomatischen Carotisstenosen abbringen können. Letztlich lässt sich die immer noch weite Verbreitung des Simultaneingriffes wohl nur durch eine randomisierte Studie beeinflussen. Eine solche wurde unter Essener Leitung gerade im Rahmen des Programms klinische Studie von der DFG bewilligt und wird voraussichtlich im nächsten Sommer mit der Rekrutierung beginnen. (CW)

4. Akuttherapie

**** Dorado L, Millan M, Perez de la Ossa N, Guerrero C, Gomis M, Lopez-Cancio E, Ricciardi AC, Davalos A. Influence of antiplatelet pre-treatment on the risk of intracranial haemorrhage in acute ischaemic stroke after intravenous thrombolysis. Eur J Neurol 2009;17:301-306**

Etwa ein Drittel der Patienten, die wegen eines akuten Hirninfarktes mittels systemischer Thrombolyse behandelt werden, sind mit einem Antithrombotikum (AP) vorbehandelt. Die Daten zu einer möglichen Risikoerhöhung durch diesen Umstand sind widersprüchlich. Diese Arbeit berichtet über eine retrospektive Auswertung einer seit vielen Jahren prospektiv geführten Datenbank. Zwischen 2003 und 2008 wurden 235

auswertbare Patienten mittels systemischer Thrombolyse behandelt; 71 Patienten (30,6%) waren mit ASS (n=55), Clopidogrel (n=14), ASS+Clop. (n=2) oder Triflusal (n=1) vorbehandelt gewesen. Das Risiko eine parenchymale Einblutung nach der ECASS-Definition zu entwickeln betrug 26,9% ohne und 54,5% mit AP (p=0,001). Nach Adjustierung für andere Risikofaktoren (Geschlecht, PTT, Behandlungszeit, NIHSS, und

frühe Infarktzeichen in mehr als einem Drittel des Mediaterritoriums) betrug die Odds-Ratio (OR) bei AP-Vorbehandlung 3,4 mit einem 95%-Konfidenzintervall (95%CI) von 1,5 bis 7,6 ($p=0,003$). Die OR für eine symptomatische Blutung (nach ECASS2-Definition mit einer Verschlechterung um wenigstens 4 NIHSS-Punkte in den ersten 36 Stunden) betrug 1,9 (95%CI 0,7-5,9; $p=0,221$). Auch für das klinische Outcome nach 3 Monaten fand sich kein signifikanter Unterschied. Der Anteil von Patienten mit einem Wert auf der modifizierten Rankin-Skala von wenigstens 3 ohne AP betrug 43,3%, mit AP 53,5% (adjustierte OR 1,4; 95%CI 0,7-3,1; $p=0,29$). Die Autoren schließen daraus, dass die Vorbehandlung mit einem Anti-thrombotikum das Risiko einer posttherapeutischen Einblutung erhöht, dies sich aber nicht im klinischen Outcome niederschlägt und daher bei der Indikationsstellung nicht berücksichtigt werden müsse.

Kommentar:

Es gehört zu den Widersprüchlichkeiten der Zulassung von rtPA, dass die Gabe von APs in den ersten 24 Stunden nach der Therapie zu vermeiden ist, die Vorbehandlung mit APs jedoch kein Ausschlusskriterium ist. Auch wird durch die Veränderung der Altersstruktur der Gesellschaft der Anteil älterer Schlangenanfallpatienten

zunehmen, daher wird wohl auch der Anteil von mit APs vorbehandelten Patienten steigen. Unter diesem Hintergrund ist die in dieser Arbeit untersuchte Frage nach wie vor von klinischer Relevanz und die Ergebnisse sind durchaus interessant. Leider leidet das Paper etwas darunter, dass im Abstract andere Zahlen aufgeführt sind als im Volltext, auch wenn dies die Interpretation nicht beeinflusst. Zudem haben die Kollegen aus Barcelona ein ähnliches Problem, wie die meisten anderen Forschergruppen, die lokale Ergebnisse zu ihren Lysepatienten berichten wollen. Durch die immens große Anzahl von Patienten, die mittlerweile in der SITS-Datenbank enthalten sind, sind solche Fragestellungen mit dieser Datenbasis valider und detaillierter zu untersuchen. Daher ist es auch kaum verwunderlich, dass in der vor kurzem veröffentlichten Arbeit der SITS-Gruppe hierzu sehr ähnliche Ergebnisse beobachtet wurden: (Diedler J et al. Stroke 2010;41:288-294). Die Rate der symptomatischen intrazerebralen Blutungen nach der SITS-MOST-Definition unter APs war höher, wesentlich beeinflusst durch die Risikoerhöhung unter dualer Plättchenhemmung mit ASS und Clopidogrel, aber in Bezug auf das klinische 3-Monatsergebnis gab es keinerlei Unterschied. Es kann also festgehalten werden, dass zumindest bei einer Vorbehandlung mit einer sin-

gülden antithrombotischen Therapie keine Einschränkungen für die systemische Thrombolysetherapie bestehen müssen. (PR)

****** Levy EI, Siddiqui AH, Crumlish A, Snyder KV, Hauck EF, Fiorella DJ, Hopkins LN, Mocco J. First Food and Drug Administration - approved prospective trial of primary intracranial stenting for acute stroke SARIS (Stent-Assisted Recanalization in Acute Ischemic Stroke); Stroke 2009;40:3552-3556**

Eine Gruppe um Elad Levy aus Buffalo berichtet in der November-Ausgabe von Stroke über die SARIS-Studie (Stent-Assisted Recanalization in Acute Ischemic Stroke). SARIS ist eine prospektive einarmige Studie mit dem Ziel, die Wirksamkeit des intrakraniellen Stenting als Ersttherapie beim akuten Schlaganfall zu evaluieren. Ursprünglich waren zwei Zentren geplant, de facto wurden jedoch alle 20 Patienten prospektiv nur an einem Zentrum eingeschlossen. Alle Patienten wurden mit dem selbst expandierbaren Wingspan-Stent behandelt. Das wesentliche Einschlusskriterium war, dass der Stent innerhalb von 8 Stunden nach Symptombeginn implantiert sein musste. Die Patienten sollten ferner entweder Kontraindikationen für i.v.-tPA-Gabe haben oder aber mindestens eine Stunde nach i.v.-tPA-Gabe keine klinische Verbesserung zeigen. Die mittlere Zeit von Symptombeginn bis zur Intervention betrug 5 Stunden und 13 Minuten, dabei wurde ein Patient innerhalb von 2 Stunden und 7 Minuten behandelt. Die Zeit von

Beginn der Intervention bis zur Gefäßrekanalisation betrug 45 ± 25 Minuten. Eine Rekanalisation konnte bei 100% der Patienten erreicht werden. Einen Monat nach der Behandlung hatten 60% der Patienten einen mRS < 3 und 45% einen mRS < 1 .

Kommentar:

Die SARIS-Studie greift das Konzept der sofortigen mechanischen Rekanalisation in Analogie zum Myokardinfarkt auf. In letzter Zeit mehren sich die kritischen Stimmen, die natürlich anerkennen, dass die i.v. Thrombolyse ein erster und auch guter Ansatz zur Therapie des akuten Schlaganfalls war. Bei allen Differenzen, die zwischen dem akuten Herzinfarkt und dem akuten Schlaganfall bestehen, muss man jedoch anerkennen, dass die Stent-Therapie des akuten Koronarverschlusses eine sehr hohe Rekanalisationsrate bringt. Mit der Verfügbarkeit von selbstexpandierenden Stentsystemen für die intrakranielle Anwendung ist es seit einiger Zeit technisch relativ einfach, Gefäße

distal der Schädelbasis zu sondieren. Die hier vorgestellte Rekanalisierungsrate von 100% übertrifft alles, was bisher für die akute Schlaganfalltherapie publiziert ist. Auch die Eingriffszeit von im Durchschnitt 45 Minuten ist sicher kein k.o.-Kriterium für die endovaskuläre Behandlung des Schlaganfalls. Selbst die mittlere Zeit zwischen Symptombeginn und Intervention von 5 Stunden und 13 Minuten ist nicht so ganz schlecht, das schnellste Behandlungsintervall lag immerhin bei 2 Stunden und 7 Minuten. Dies zeigt, dass es logistisch möglich ist, innerhalb eines vernünftigen Zeit-

fensters die interventionelle Therapie zu beginnen und auch zu beenden. Die nächste Aufgabe wäre jetzt, an größeren Kollektiven schlüssig nachzuweisen, dass die hohe Rekanalisationsrate, die man mit dieser Therapie ohne Zweifel erreichen kann, bei optimierten Abläufen und klarer Indikation auch zu einer Verbesserung des Outcome bei diesen Patienten führt. Wenn man dann eine Infrastruktur schafft, die möglichst vielen Patienten eine solche Therapie zukommen lässt, ist eine zweite Frage, die man dann jetzt auch nicht beantworten muss. (MF)

***** Hussain MS, Kelly ME, Moskowitz SI, Furlan AJ, Turner RD, Gonugunta V, Rasmussen PA, Masaryk TJ, Fiorella D. Mechanical thrombectomy for acute stroke with the alligator retrieval device. Stroke 2009;40(12):3784-3788**

Dieser Artikel referiert die Ergebnisse in Hinblick auf Sicherheit und Effektivität eines Gerätes (Alligator) bei der mechanischen lokalen Lyse beim akuten Schlaganfall. In der hier vorgestellten Studie wurde das System an 7 Patienten mit akutem Schlaganfall angewendet. Einschlusskriterien waren eine Zeit nach Schlaganfall-Auftreten <8 Stunden und ein angiographisch nachgewiesener Verschluss eines behandelbar großen Gefäßes. Bei den eingeschlossenen Patienten lag ein NIHSS Score von 19,7 vor, die Zeit nach dem

Infarkt ereignis war im Durchschnitt 2,6 Stunden. 2 Patienten erhielten i.v. rt-PA, 6 eine intraarterielle Gabe von rt-PA. Am häufigsten bestand ein Thrombus in der A. cerebri media (4), weitere 3 befanden sich im vertebro-basilären Stromgebiet. Mit dem Alligator-System konnte eine Revaskularisierung in 5 der 7 Fälle erreicht werden, wobei aber nur in einem Fall eine vollständige Rekanalisierung auftrat. Bei keinem Patienten wurde eine prozedurale Komplikation beschrieben. Bei den Fällen, in denen der Alligator nicht

erfolgreich war wurden andere Verfahren (Ballon oder MERCI Retriever) eingesetzt. Nach 30 Tagen waren 3 Patienten verstorben, hier lagen höhere NIHSS Scores vor (20, 24, 24). Ein Patient hatte eine klinisch nicht relevante Blutung. Die Autoren schlussfolgern, dass das Alligator System zu einer sicheren und in den meisten Fällen erfolgreichen Revaskularisation bei akuten intrakraniellen Gefäßverschlüssen führt. Allerdings gilt dies hauptsächlich für Thromben in geraden Gefäßabschnitten und in proximalen Gefäßen.

Kommentar:

Das Alligator System ist eine weitere Methode zur mechanischen lokalen Behandlung akuter thrombotischer intrakranieller Gefäßverschlüsse, wobei diese Gerät ursprünglich dafür entwickelt wurde Fremdmaterial wie zum Beispiel dislozierte Platinspiralen (Coils) wieder aus dem kranialen Gefäßsystem zu bergen. Die Überlegung dies auf für die Thrombektomie einzusetzen entstand aus den Erfahrungen mit dem MERCI Retriever. Auch hier wird versucht den Thrombus zu „fassen“ wobei das Gerät aber eher einem Korkenzieher gleicht. Der „Alligator“ hat 4 kleine Greifarme, so dass man den Thrombus nicht überwinden muß um ihn zu fassen. Dies könnte tatsächlich Vorteile haben und verhindern, dass man den Thrombus weiter in das Gefäß vor-

schiebt. Die hier vorliegende Arbeit kann nur als Pilotstudie gesehen werden. Da nur 7 Patienten eingeschlossen waren sind die statistischen Aussagen nur sehr eingeschränkt zu werten und damit auch kaum vergleichbar mit anderen Studien wie denen zum MERCI Retriever oder dem Penumbra System (bei letzterem wird der Thrombus herausgesaugt). Es handelt sich hier zunächst um eine Studie zur Erfassung der „Machbarkeit“ des neuen Systems, das eben nicht ursprünglich für einen solchen Einsatz gedacht war. In Bezug auf diese Zielsetzung sind die Ergebnisse durchaus interessant: der „Alligator“ war offenbar relativ leicht zu handhaben und es kam in 4 der 7 Patienten zu einer Rekanalisierung. Auch wenn man diese Rate von 80% aufgrund der geringen Fallzahl nur eingeschränkt werten kann liegt diese ähnlich im Vergleich zu den Studien der anderen Systeme: die Studie zum MERCI Retriever ergab eine Rekanalisierungsrate von 75%, die Penumbra Studie ergab eine Rate von 81,6%. Auch bei diesen beiden Studien sollten größere Gefäße betroffen sein, so dass darin eine relative Vergleichbarkeit besteht. Der NIHSS Score lag in der MERCI Studie bei 19, in der Penumbra-Studie bei 17 und damit etwas niedriger als in der vorliegenden Arbeit. 65% der Patienten erhielten rt-PA während des Einsatzes von MERCI, nur ca. 12% in der

Penumbra Studie und nahezu alle Patienten in der „Alligator“ Gruppe. Die Mortalität war relativ hoch in der vorliegenden Studie (ca. 43%), allerdings gilt auch hier die Einschränkung der geringen Fallzahl. Die Blutungshäufigkeit war wiederum vergleichbar zu den Daten der großen Studien. Interessant ist die Angabe, dass die Patienten, die in dieser Studie verstarben, höhere NIHSS Scores hatten als der Durchschnitt. Die Diskussion beschränkt sich leider auf die Anwendung des Gerätes und findet keine Einordnung im Vergleich zu anderen Geräten, was sicher einen Kritikpunkt darstellt. Insgesamt han-

delt es sich aber um eine durchaus interessante Studie mit einem neuen System für die lokale Lyse, auch wenn definitiv nun eine Studie mit größerer Patientenzahl notwendig wird. Zur Zeit würde man dieses Verfahren lediglich, je nach Einschätzung eines erfahrenen endovaskulären Neuroradiologen und in Abstimmung mit den Neurologen, im Rahmen eines individuellen Heilversuchs einsetzen. Für diese individuelle Einschätzung hilft aber die vorliegende Studie in Bezug auf die Thrombuslokalisierung und die Konfiguration des betroffenen Gefäßabschnittes. (ERG)

****** Nogueira RG, Liebeskind DS, Sung G, Duckwiler G, Smith WS. Predictors of good clinical outcomes, mortality, and successful revascularization in patients with acute ischemic stroke undergoing thrombectomy: pooled analysis of the Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCi) and Multi MERCi Trials. Stroke 2009;40(12):3777-3783**

In diesem Artikel werden die Patienten beider MERCi Studien (Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia) in Hinblick auf Prädiktoren für den angiographischen und klinischen Verlauf zusammengefasst analysiert. Diese beiden Studien zur lokalen Lyse beim akuten Schlaganfall mit einem mechanischen Gerät haben insgesamt 305 Patienten eingeschlossen. Für die hier vorgestellte Analyse wurden 28 initiale Variablen eingeschlossen um unabhängige Variablen für ein gutes

„Outcome“ ($MRS \leq 2$), die Mortalität und die erfolgreiche Rekanalisierung (TIMI 2 oder 3) zu berechnen. Die Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Prädiktoren für:

- „Outcome“: Revaskularisation, initialer NIHSS Wert, Alter
- Mortalität: Revaskularisation, initialer NIHSS Wert, Alter, systolischer RR, Carotisverschluß
- Revaskularisation: systolischer RR und M1 Verschluß

Die Autoren schlussfolgern aus den

jeweils ermittelten Werten (Odds Ratios), dass der stärkste Prädiktor für das klinische „Outcome“ die Rekanalisierung ist. Zudem war der Erfolg der Revaskularisation negativ beeinflusst durch die Höhe des systolischen Blutdruckes, was von den Autoren auf die erhöhten hydraulischen Drücke zurückgeführt wird. Ein Verschluss der Carotis ist offenbar zwar korreliert mit einer erhöhten Mortalität aber nicht mit einem schlechten „Outcome“, so dass die Autoren fordern diese Verschlüsse in weitere Studien aufzunehmen.

Kommentar:

In der Behandlung von akuten Schlaganfällen werden zunehmend auch lokale Lysen durchgeführt. Nachdem lange Zeit der Standard hierfür die lokale Gabe eines Lysemittels (z.B. rtPA) war wird heute oft eine mechanische Rekanalisierung vorgenommen. Eine Überlegung diese Art anzuwenden ist, dass das Haupt-Gefäß damit schneller wieder eröffnet werden kann. Um die dabei aber oft entstehenden kleineren Thromben mit zu behandeln werden diese Methoden meistens kombiniert mit einer medikamentösen Lyse. Insgesamt ist aber für die lokale Lyse immer noch wenig bekannt welche Faktoren prädiktiv für den weiteren klinischen Verlauf sind und insbesondere ob die Rekanalisierung einen wichtigen Faktor darstellt. Teilweise liegt dies daran, dass

Studien zu mechanischen Geräten oft mit kleineren Fallzahlen durchgeführt werden. Ein Vorteil dieser hier vorliegenden Studie ist, dass eine Kohorte von über 300 Patienten analysiert werden konnte. Damit können die Ergebnisse dieser Studie in Bezug gesetzt werden zu den Ergebnissen zur intravenösen Lyse. Prädiktoren für ein gutes klinisches „Outcome“ wurden zum Beispiel in der NINDS - Studie des National Institutes of Neurological Diseases and Stroke sowie der CLOT-BUST Studie untersucht. Hier zeigten sich Einflüsse des initialen NIHSS, des Alters, des systolischen Blutdruckes, Diabetes und initialen CT Befundes sowie zudem der Rekanalisierung und der Zeit bis zur Gabe von rt-PA. Mit der hier vorliegenden Arbeit finden sich also viele Prädiktoren bestätigt. Interessanterweise war aber der Blutzucker in dieser Kohorte im Gegensatz zu den i.v. Lysestudien nicht von Bedeutung. Auch die Studien zur intraarteriellen Lyse mittels rt-PA oder Urokinase fanden die Rekanalisierung, NIHSS Wert und die Zeit bis zum Einsetzen der Behandlung als wichtige prädiktive Faktoren. Eine Studie von Brekenfeld et al. aus 2005 konnte zudem einen Einfluß der Kollateralisierung finden sowie einen Einfluß der Blutglukose, was ebenfalls interessant im Vergleich zu der Analyse der mechanischen Lyse-daten ist. Auch die PROACT II Studie unter-

suchte mögliche prädiktive Faktoren und fand als stärkste prognostische Variablen Alter, NIHSS Wert und eine mögliche Hypodensität im CT, was man letztlich mit einer nicht ausreichenden Kollateralisierung in Bezug setzen kann.

Die hier vorliegende Arbeit fand den wichtigsten Faktor für den klinischen Verlauf in der Rekanalisierung des Gefäßes, was von der Mehrzahl der vorhergehenden Studien bestätigt wird. In Bezug auf dieses Ergebnisse ist interessant, dass der prädiktive

Faktor für die Rekanalisierung ebenfalls angesehen wurde: der wichtigste Faktor hierfür war ein nicht erhöhter systolischer Blutdruck. Dieser hier zum ersten Mal beschriebene Befund ist insbesondere in Hinblick auf lokale Lysen wichtig und macht das Überdenken von Blutdruckregulationen nötig. Ein erhöhter Blutdruck führt im akuten Schlaganfall offenbar nicht dazu die Kollateralisierung oder die Rekanalisierungsrate zu verbessern. (ERG)

***** van de Beek D, Wijdicks EF, Vermeij FH, de Haan RJ, Prins JM, Spanjaard L, Dippel DW, Nederkoorn PJ. Preventive antibiotics for infections in acute stroke: a systematic review and meta-analysis. Arch Neurol. 2009 Sep;66(9):1076-1081**

In der Therapie des akuten Schlaganfalls gehören Infektionen zu den häufigsten Komplikationen. Vor allem Pneumonien sind mit einer erhöhten Schlaganfallmortalität sowie einem schlechteren Outcome assoziiert. Aus diesem Grund stellt die Verhinderung von Infektionen ein wesentliches Ziel der akuten Schlaganfallbehandlung dar. Aufgrund aktuell fehlender überzeugender Ergebnisse einer prophylaktischen Antibiotikatherapie hat diese noch keinen Eingang in die Leitlinien gefunden. Im Rahmen der vorliegenden Metaanalyse erfolgte die Auswertung von insgesamt vier randomisierten Studien zum prophylaktischen Anti-

biotikaeinsatz in der akuten Schlaganfalltherapie. Innerhalb dieser erfolgte der Einsatz unterschiedlicher Antibiotika (Fluorchinolone/Tetracycline/ β -Lactam Antibiotika) innerhalb der ersten 24 Stunden nach Schlaganfallbeginn. Die Datenanalyse von insgesamt 426 Patienten zeigte, daß in der Gruppe der antibiotisch behandelten Patienten signifikant weniger Infektionen auftraten als in der Kontrollgruppe (32/136 [23,5%] vs. 53/139 [38,1%]). Es ergab sich eine Odds Ratio von 0,44 (95%CI 0,23-0,86). Ein signifikanter Einfluß auf die Mortalität konnte nicht gezeigt werden [10/210 [4,8%] vs. 13/216 [6,0%]]. Die Autoren kommen zu dem

Schluß, daß die Ergebnisse der Metaanalyse weitere prospektive Studien zum prophylaktischen Antibiotikaeinsatz in der Schlaganfalltherapie rechtfertigen.

Kommentar:

Im Rahmen der vorliegenden Metaanalyse sollte der Einfluß einer prophylaktischen Antibiotikatherapie als Bestandteil der akuten Schlaganfalltherapie auf die Parameter Infektionsrate und Mortalität eruiert werden. Hinsichtlich der Infektionsrate zeigten sich signifikante Unterschiede zugunsten der behandelten Patienten, allerdings ohne Einfluss auf die Mortalität. Die Datenauswertung ist klar und übersichtlich. Kritisch anzumerken bleiben allerdings die methodischen Schwächen der Metaanalyse. Insgesamt ist die Vergleichbarkeit der Studien anzuzweifeln. Allen vier Studien lagen unterschiedliche Einschlusskriterien

zugrunde. Auch erfolgte die Behandlung mit unterschiedlichen Antibiotika. Ebenfalls ist die Definition des Endpunktes „Infektion“ nicht einheitlich. Subgruppenanalysen konnten aufgrund der geringen Patientenzahl nicht durchgeführt werden. Erstaunlich sind auch die relativ niedrigen Mortalitätsraten von 0-7% in beiden Patientengruppen aller vier eingeschlossenen Studien. Ein Selektionsbias erscheint daher naheliegend. Abschließend ist auch ein möglicher Publikationsbias zu berücksichtigen. Zusammenfassend rechtfertigt die vorliegende Metaanalyse weitere randomisierte Studien zum Einsatz einer prophylaktischen Antibiotikatherapie in der Schlaganfallbehandlung. Aufgrund der beschriebenen methodischen Schwächen sind unmittelbare Ableitungen für aktuelle Therapieempfehlungen allerdings nicht möglich. (FP/AG)

**** Johnston KC, Hall CE, Kissela BM, Bleck TP, Conaway MR. Glucose Regulation in Acute Stroke Patients (GRASP) trial: a randomized pilot trial. Stroke 2009 Dec;40(12):3804-3809**

Mit der Durchführung der „Glucose Regulation in Acute Stroke Patients“ (GRASP) Studie wurden zwei Ziele verfolgt. Zum einen sollte überprüft werden, ob eine Senkung des Serumglukosespiegels durch Insulininfusionen sicher sei; zum anderen wurde der Frage nachgegangen, ob ein

anvisierter Ziel-Serumglukosespiegel in einem bestimmten Zeitraum auch erreicht würde. Für diese Fragestellung wurden in den USA von 2005 – 2007 74 Patienten innerhalb von 24 Stunden nach stationärer Aufnahme mit dem V.a. eine akute cerebrale Ischämie in einer multizentrischen (2

Zentren), randomisierten, kontrollierten, prospektiven Studie behandelt. Eingeschlossen wurden Patienten mit initialen Serumglukosespiegeln über 110 mg/dl. Der mediane NIHSS lag bei 8 Punkten. Es erfolgte die Behandlung in drei Behandlungsregimen: in einer Gruppe (n=25, Kontrollgruppe) wurden Serumglukosespiegel von 70 – 300 mg/dl toleriert und darüber hinausgehende Blutzuckerspitzen mit s.c.-Insulinalgaben behandelt; in den anderen beiden Gruppen erfolgte eine intravenöse Insulinalgabe (Dosierung 1U/ml) mit dem Ziel einer „strengen“ Serumglukoseeinstellung (Ziel-BZ 70-110 mg/dl; n=24, „tight-control-group“) bzw. mit dem Ziel einer „weniger strengen“ Serumglukoseeinstellung (Ziel-BZ 70-200 mg/dl; n=25, „loose-control-group“). Serumglukosespiegelkontrollen erfolgten ein- bis vierstündlich, bei Unterschreiten einer definierten Hypoglykämieschwelle von 55 mg/dl viertelstündlich. Bezüglich des ersten primären Endpunkts, der Sicherheit einer intravenösen Insulinalgabe, wurden in der Gruppe der streng einzustellenden Patienten bei 30% der Patienten hypoglykämische Episoden, in den beiden anderen Gruppen bei jeweils 4% dokumentiert. Es sei insgesamt lediglich zu einem Fall einer symptomatischen Hypoglykämie in der Gruppe der weniger strengen Glukoseeinstellung gekommen. Die Durch-

führbarkeit, zweiter primärer Endpunkt, wurde von den Autoren als gut eingeschätzt, da 24 Stunden nach Einschluss in die Studie bei 44% der Patienten in der streng einzustellenden Gruppe und bei 92% der Patienten in der weniger streng einzustellenden Gruppe die vorgegebenen Ziel-Serumglukosespiegel erreicht wurden. Von allen gemessenen Zeitpunkten lagen 44% der Patienten der tight-control-group in den ersten 24 Stunden im gewünschten Bereich und 90% der loose-control-group im gewünschten Bereich.

Kommentar:

Diese Studie diskutiert erneut den Ansatz einer aggressiven Serumglukosespiegel-Senkung zur Therapie der akuten cerebralen Ischämie. Es liegen bisher keine Studien vor, die einen Nutzen einer aggressiven Senkung des Serumglukosespiegels bei der cerebralen Ischämie belegen. Die American Stroke Association empfiehlt seit 2003 eine Senkung der Serumglukosespiegel bei Werten über 300 mg/dl, auch wenn 2007 eingeräumt wurde, dass in Einzelfällen auch niedrigere Glukosespiegel angestrebt werden können. Die vorliegende Studie sollte zunächst die Sicherheit und Machbarkeit einer aggressiven Serumglukosespiegel-Senkung überprüfen. Von den Autoren wird das Auftreten von lediglich einer symptomatischen Hypoglykämie als positiv gewertet.

Sicherer als der Nutzen der Glucosesenkung ist jedoch der Schaden der Hypoglykämie belegt, und eine Frequenz von 30 % in der „tight control group“ ist ein schlechtes Ergebnis. Bzgl. des Hauptrisikofaktors für Hypoglykämien, vorbestehender Diabetes, waren die Gruppen ungleich verteilt (Insulingruppen bei 50%, Kontrollgruppe 76%). Auch die von den Autoren als erfolgreich gewertete technische Durchführbarkeit einer aggressiven Serumglucosesenkung muss kritisch hinterfragt werden. Zwar lagen 90% der Werte der loose-control-group im gewünschten Bereich, aber nur 44% der insgesamt erhobenen Werte der tight-control-group erreichten die ambitionierten 70-110 mg/dl. In einer Subgruppenanalyse der letztgenannten Gruppe verwendeten die Autoren die Zielwerte des THIS-Trial von 2008⁽¹⁾ mit 70-130 mg/dl, welche immerhin zu 64% der Zeitpunkte erreicht werden konnten. Obwohl die Studie nicht aufgelegt wurde, um die Wirksamkeit einer aggressiven Senkung des Serumglucosespiegels zu überprüfen, zeigten sich hier einige Auffälligkeiten. Von insgesamt 10 Todesfällen nach 3 Monaten traten einer in der Kontrollgruppe (4% der Patienten), sechs in der loose-control-group (25%) und 3 in der tight-control-group auf (13%). Die höhere Todesrate der loose-control-group im Vergleich zur Kontrollgruppe war signifikant

($P=0.05$, Fisher-exact-test). Ein gutes klinisches Outcome (Modified Rankin Scale 0-1) wurde in den drei Gruppen jedoch annähernd gleich häufig erreicht (33%, 25%, 42%). Die während der Durchführung dokumentierten Nebenwirkungen wie Verschlechterung des klinisch-neurologischen Zustandes, Herzinsuffizienz, Pneumonie traten in allen Gruppen weitgehend gleich häufig auf. Lediglich ein Fall einer Herzinsuffizienz konnte mit der i.v.-Insulin-Therapie und der begleitenden Infusionen assoziiert werden. Die vorliegende Studie gibt keinen Anlass, die bisherige Praxis zu ändern, wie bisher nur deutlich erhöhte Serumglucosespiegel mittels s.c.-Insulin-Gaben in der Akuttherapie der cerebralen Ischämie zu senken (NV/RH).

Literatur:

1. Bruno A, Kent TA et al. Treatment of hyperglycemia in ischemic stroke (THIS) : a randomized pilot trial. Stroke. 2008; 39: 384-389

***** Levy DE, del Zoppo GJ, Demaerschalk BM, Demchuk AM, Diener H-C, Howard G, Kaste M, Pancioli AM, Spatareanu C, Wasiewski WW. Ancrod in acute ischemic stroke. Results of 500 subjects beginning treatment within 6 hours of stroke onset in the Ancrod Stroke Program. Stroke 2009;40:3796-3803**

Ancrod wird aus dem Gift einer Schlange gewonnen. Es enthält eine Serin-Protease, die Fibrinogen in nicht vernetzbare Fragmente spaltet. Fibrinogen ist ein Risikofaktor für vaskuläre Ereignisse. Ergebnisse der NINDS-rt-PA Studie hatten gezeigt, dass erhöhtes Fibrinogen bei Therapiebeginn mit einem ungünstigen Ergebnis assoziiert ist. In einer ersten randomisierten Studie (Sherman et al., JAMA 2000; 283: 2395-2403) konnte die Wirksamkeit von Ancrod in den ersten 3 Stunden nach Ereignisbeginn nachgewiesen werden. Der Anteil der Personen, die ein günstiges Ergebnis nach dem Barthel-Index (95-100) erreichten, war bei Ancrod im Vergleich zu Placebo um absolut 7,8% höher. Eine Folgestudie setzte Ancrod im Zeitfenster von 6 Stunden ein und war negativ (Hennerici et al., Lancet 2006; 368: 1871-1888). Das Ancrod Stroke Program wurde aber fortgesetzt. Prüfhypothese für die vorliegende Studie war, dass ein schnelleres Absenken des Fibrinogen-Spiegels die Wirksamkeit erhöht und die Vermeidung eines zu starken Abfalls des Fibrinogen-Spiegels innerhalb der nächsten 72 Stunden das Risiko für

eine symptomatische Einblutung vermindert. Beide Hoffnungen bestätigten sich nicht. Nach Einschluss von 500 Personen erfolgte eine Zwischenanalyse der zwei parallel geführten, randomisierten Studien. Den primären Endpunkt eines guten Ergebnisses erreichten 37,2% der Patienten in der Placebo-Gruppe und 39,6% der Patienten in der Ancrod-Gruppe. Auch in Bezug auf sekundäre Endpunkte der Wirksamkeit gab es keinen Unterschied. Das intrakranielle Blutungsrisiko war bei Ancrod ca. um das 2-fache erhöht. Der Unterschied war in Abhängigkeit von den gewählten Kriterien signifikant oder nicht. Bemerkenswert war ein signifikant erhöhtes Risiko für eine Infektion (Pneumonie, obere Atemwege, Bronchitis) oder eine Niereninsuffizienz unter Ancrod.

Kommentar:

Auch diese Studie zeigt, dass das Zeitfenster von 6 Stunden für die Akutbehandlung des ischämischen Schlaganfalls zu lange ist. Die Ancrod Studie wurde im September 2004 begonnen als die Thrombolyse mit rt-PA innerhalb der ersten 3 Stunden auch in Europa bereits zugelassen war.

Es konnten daher nur Personen im Zeitfenster von 3 bis 6 Stunden eingeschlossen werden. Der Median für die Zeit zwischen Ereignis und Therapiebeginn lag bei 5 ½ Stunden. Die Studie wurde im August 2008 beendet, ein Monat vor der Veröffentlichung von ECASS III mit dem positiven Ergebnis der Thrombolyse mit rt-PA bis 4 ½ Stunden nach Ereignisbeginn. Wie knapp das Zeitfenster für eine Rekanalisation ist, zeigt auch eine rezente Analyse der Ergebnisse der

Interventional Management of Stroke Studien (IMS I und II): Die interventionelle Rekanalisation nach Verschluss einer größeren Hirnarterie hat nur dann einen Nutzen, wenn sie innerhalb von 350 Minuten erreicht wird (Khatri et al., *Neurology* 2009; 73: 1066-1972). Es bleibt die Möglichkeit, dass Ancrod innerhalb von 3 Stunden einen Nutzen hat (s.o.). Dieser Nutzen ist aber vermutlich deutlich niedriger als der Nutzen von rt-PA in diesem Zeitfenster. (WL)

****** Effect of telmisartan on functional outcome, recurrence, and blood pressure in patients with acute mild ischemic stroke: a PROFESS subgroup analysis. Bath PM, Martin RH, Palesch Y, Cotton D, Yusuf S, Sacco R, Diener HC, Toni D, Estol C, Roberts R; PROFESS Study Group. *Stroke* 2009;40:3541-3546**

Es ist bekannt, dass die überwiegende Mehrzahl akuter Schlaganfallpatienten einen erhöhten Blutdruck aufweist. Auch ist bekannt, dass sowohl stark erhöhte als auch stark erniedrigte Blutdruckwerte mit einem ungünstigen Outcome assoziiert sind. Wissenschaftlich ungeklärt und entsprechend umstritten ist jedoch die Frage, zu welchem Zeitpunkt und ab welchen Grenzwerten eine Blutdrucksenkung eingeleitet werden sollte. In den gängigen Leitlinien wird eine Blutdrucksenkung erst ab systolischen Werten von > 210 - 220 mmHg und diastolischen Blutdruckwerten von > 110 bis 120 mmHg in der Akutphase des Insultes empfohlen.

Allerdings gibt es epidemiologische Daten, die darauf hindeuten, dass der prognostisch "optimale" Blutdruck weit niedriger liegt. Insofern ist die Subgruppenanalyse der PROFESS-Studie (Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes) von Interesse, die den Effekt der Verabreichung von Telmisartan, einem Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten (ARA), innerhalb von 72 Stunden nach Schlaganfallbeginn an 1360 Patienten analysiert hat. Die PROFESS-Studie hatte insgesamt über 20.000 Patienten rekrutiert und in einem 2x2-Design die Wirkung von Aggrenox vs. Clopidogrel und Telmisartan vs. Plazebo verglichen.

Die Medikation wurde in dem untersuchten Subkollektiv dabei nach durchschnittlich 58 Stunden verabreicht. Dies ist deshalb interessant, da sich in der Hauptstudie ein Trend zu einer erhöhten Rezidivrate in der Telmisartan-Gruppe innerhalb der ersten 6 Monate nach Studieneinschluss gegenüber Placebo gezeigt hatte. Dieser Effekt konnte jedoch in der vorliegenden Subgruppenanalyse nicht bestätigt werden. Dabei führte die Telmisartan-Applikation zu einer Blutdrucksenkung von systolisch 6 - 7 mmHg und diastolisch 2 - 4 mmHg gegenüber Placebo. Gemessen an dem moderaten Ausgangsblutdruck von ~ 146/84 mmHg kann die Blutdrucksenkung als durchaus relevant bezeichnet werden. Für keinen der Endpunkte (Outcome, Rezidivrate) konnte ein Unterschied zwischen der frühen Telmisartan-Verabreichung und Placebo nachgewiesen werden. Interessanterweise war auch das Nebenwirkungsprofil bezüglich hypotensiver Blutdruckentgleisungen, Synkopen und Stürzen zwischen Verum und Placebo nicht unterschiedlich. In der weiterführenden Analyse konnten leider keine Subgruppen identifiziert werden, für die Telmisartan einen besonders günstigen oder nachteiligen Effekt besaß.

Kommentar:

Aus meiner Sicht kann diese relative große Studie, trotz aller studientechni-

scher Bedenken (post-hoc-Analyse, potentieller Selektionsbias, leichtgradig betroffene Patienten), als ermutigende Sicherheitsstudie angesehen werden: Eine antihypertensive Therapie mit einem ARA kann bereits knapp 60 Stunden nach Schlaganfallbeginn eingeleitet werden, auch bei nur leichtgradig erhöhten Ausgangswerten. Ungünstige Effekte, insbesondere solche, die eine frühzeitige Mobilisation beeinträchtigen, wurden nicht vermehrt beobachtet. Dies bestärkt die gängige Praxis vieler Stroke Units, mit der Blutdrucksenkung bereits an Tag 2 der Krankenhausbehandlung zu beginnen. Aufgrund der fehlenden Qualitätssicherung in der ambulanten Nachsorge fühlen sich die Kliniken dazu angehalten, die medikamentöse Sekundärprävention – und damit natürlich auch die antihypertensive Therapie - bereits während der akuten Krankenhausbehandlung zu initiieren. Dies ist vor dem Hintergrund der seit Jahren sinkenden Verweildauer im stationären Bereich nicht unbedingt trivial und sollte, trotz der vorliegenden Studienergebnisse, weiterhin sehr behutsam erfolgen. Dennoch bleiben viele Fragen bezüglich des Zeitpunktes, der adäquaten Dosierung und der Substanzwahl bei der Blutdrucktherapie nach Schlaganfall auch in der vorliegenden Arbeit unbeantwortet, so dass weitere Studien abgewartet werden müssen. (DGN)

****** Rost NS, Masrur S, Pervez MA, Viswanathan A, Schwamm LH. Unsuspected coagulopathy rarely prevents iv thrombolysis in acute ischemic stroke. *Neurology*. 2009;73:1957-1962**

Die Autoren untersuchten in ihrer Patientenpopulation, wie häufig eine nicht offensichtliche Koagulopathie bei Thrombolysekandidaten vorlag. Der Hintergrund war die Frage, ob man auf Laborwerte, im speziellen Thrombozyten und INR, warten muss bevor man eine Thrombolyse beginnen kann. Hier sind Zeitverzögerungen hinsichtlich der Door-to Needle-Zeit von bis zu 30 min oder mehr beschrieben. Die ASA Guidelines empfehlen den Behandlungsbeginn mit rt-PA auch vor Erhalt der Laborwerte bei ansonsten geeigneten Patienten ohne Hinweis bzw. Verdacht auf eine Koagulopathie. In einer retrospektiven Untersuchung der Bostoner Datenbank von Januar 2003 bis April 2008 wurden 2335 Patienten für die Analyse in Betracht gezogen von denen wiederum 470 (20.1%) innerhalb von 3h in der Notambulanz eintrafen. Von diesen erhielten 147 (31.3%) rt-PA, 102 (21.7%) hatten eine absolute Kontraindikation und bei 221 (47%) Patienten gab es andere Gründe für die Nicht-Durchführung der Lyse. Nur 30 der 470 (6.4%) potentiellen Lysepatienten hatten einen erhöhten INR-Wert ≥ 1.7 oder Thrombozyten $\leq 100,000/\mu\text{L}$. Von diesen 30 war bei 28 eine Koagulopathie, disponierende Vorer-

krankung oder Medikamenteneinnahme bekannt. Nur bei 2/470 (0.4%) gab es eine vorher nicht bekannte oder erwartete Koagulopathie, die dann eine Lyse verhinderte (eine INR Erhöhung bei C2-Abusus und ein myelodysplastisches Syndrom). Die Autoren schlussfolgern, dass bei weder bekannter noch Verdacht auf eine Gerinnungsstörung die Lyse indiziert ist, weil der potentielle Nutzen für die sonst nicht oder später lysierten Patienten viel grösser sei, als der potentielle Schaden.

Kommentar:

Vier Sterne, weil es eine wichtige Message ist. Moralisch eigentlich ein Stern Abzug, weil einige Details einfach erschrecken (siehe zweiter Absatz). Zunächst einmal ist die ASA Guideline unserer europäischen oder daran angelehnten deutschen etwas voraus, weil zumindest mal ein INR Grenzwert genannt wird (1.7) und weil zum Zeitpunkt des Labors und den unbedingt vorliegenden Werten in unseren Leitlinien keine Aussagen gemacht werden. Zweitens finde ich den Aufruf dazu, nicht auf die Laborwerte zu warten sehr sinnvoll. Wir führen point of care tests für die INR bei allen Lysekandidaten durch, nur eine potentielle Thrombopenie

kann einem dabei entgehen. Nach den Bostoner Daten wären das dann 0.2% (1/470). Hier stellt sich dann aber die Frage, welchen Thrombozyten-grenzwert man denn anlegen möchte. Ich persönlich würde bis 30.000 noch lysieren, Daten gibt es meines Wissens nach nicht. Pragmatisch ist es, das Labor vorher abzunehmen (das ist sowieso die Regel) und ggf die begonnene Lyse zu stoppen, wenn ein dramatisch niedriger Thrombozytenwert bestimmt wird. Das Blutbild ist ja in der Regel als erstes fertig.

Den moralischen Punktabzug setze ich dafür an, dass bei 136 von 221 Patienten, die wegen relativer Kontraindikationen nicht lysiert wurden (das sind 61.5% !!!) der Grund ein zu leichter oder sich bessernder Schlaganfall

war. Das ist doch nun wirklich seit der Barber Arbeit von 2001 vom Tisch. Was bitte schön ist ein leichter Schlaganfall? Der mediane NIHSS in der Nicht-Lysegruppe war 4 (insgesamt 323 Patienten). Ein Patient mit leicht bis mittelgradiger Aphasie (1-2 Punkte), Absinken des Arms auf die Unterlage und schwere Fingerfeinmotorikstörung (1-2 Punkte), oder Schwäche des Beins (0-1 Punkte) der sonst alle Kriterien erfüllt ist der klassische Lysekandidat bei dem mit niedrigem Blutungsrisiko ein deutlich behinderndes Defizit vermieden werden kann.

Fazit: Lyse ohne Labor ist gut. Lyse (oder leider auch keine Lyse) auch bei leicht betroffenen Patienten ist das viel wesentlichere Problem. (PDS)

****** Ehrenreich H, Weissenborn K, Prange H, Schneider D, Weimar C, Wartenberg K, Schellinger PD, Bohn M, Becker H, Wegrzyn M, Jähnig P, Herrmann M, Knauth M, Bähr M, Heide W, Wagner A, Schwab S, Reichmann H, Schwendemann G, Dengler R, Kastrup A, Bartels C; for the EPO Stroke Trial Group. Recombinant human erythropoietin in the treatment of acute ischemic stroke. Stroke 2009;40:647-656**

Rekombinantes humanes Erythropoetin (EPO) hatte sich in einer proof-of-concept Studie als eine viel versprechende neuroprotektive Behandlungsoption beim ischämischen Schlaganfall erwiesen. Zudem hatte es sich in Tierversuchen neben seiner hämatopoetischen Effekte als antiapoptotisch, antiinflammatorisch, neurotrophisch sowie Stammzell-modu-

lierend neuroprotektiv und regenerativ erwiesen. Es wurde daher eine doppelblinde, plazebo-kontrollierte, randomisierte Studie (deutsche Multicenter EPO Stroke Studie) durchgeführt. Im Zeitraum 2003-2008 wurden 522 ischämische Patienten mit einem Schweregrad von 5 oder mehr auf der NIH Stroke Skala innerhalb von 6 Stunden nach Symptombeginn einge-

schlossen. Die Behandlungsgruppe erhielt 40.000 IU EPO in 50ml isotoner Elektrolytlösung innerhalb von 6 Stunden nach Symptombeginn, sowie nach 24 und nach 48 Stunden (insgesamt 120.000 IU). Bei thrombolysierten Patienten wurde nach erfolgter Thrombolyse begonnen. Als primärer Endpunkt wurde der Barthel Index nach 90 Tagen gewählt, wobei die Verteilung der Barthel Wertes im Gruppenvergleich der Intention-to-treat Population errechnet wurde. Dies erwies sich als nicht signifikant unterschiedlich, ebenso nicht für andere Parameter wie NIH Stroke Skala Änderung oder modifizierte Rankin Skala. Somit ist diese Studie negativ.

Kommentar:

Überraschenderweise zeigte sich bei den thrombolysierten Patienten eine erhöhte Mortalität in der EPO Gruppe. Dies betraf intrazerebrale Blutungen, Hirnödemen, und thromboembolische Ereignisse. Nach Meinung der Autoren kommen hierfür mögliche Interaktionen zwischen EPO und rTPA infrage, wobei die hohe Rate von 63% Thrombolysebehandlungen bei Beginn der Studie nicht vorhersehbar war. Letztlich bleibt die hohe Mortalität in der EPO Gruppe (16,4% versus 9% in der Placebogruppe) ungeklärt. (MB)

**** Teal P, Davis S, Hacke W, Kaste M, Lyden PD; for the mRECT Study Investigators; Fierus M., for Bayer HealthCare AG. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy, safety, tolerability, and pharmacokinetic/pharmacodynamic effects of a targeted exposure of intravenous repinotan in patients with acute ischemic stroke: modified Randomized Exposure Controlled Trial (mRECT). Stroke 2009;40:3518-3525**

Repinotan ist ein Serotonin (5-HT)_{1A} Rezeptoragonist, der in Tierexperimenten bei der transienten und permanenten fokalen Ischämie neuroprotektiv wirksam ist. Hier handelt es sich um eine Phase IIb-Studie, um die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Repinotan bei Patienten mit akutem ischämischen Insult zu untersuchen. Es handelt sich um eine doppelblinde placebokontrollierte

Parallelgruppenstudie in die 681 Patienten eingeschlossen wurden. Die Patienten wurden dahingehend stratifiziert, ob sie mit rtPA behandelt wurden oder nicht. Die eine Hälfte der Patienten erhielt eine 72-stündige intravenöse Infusion mit Repinotan, die andere Hälfte Placebo. Der Studieneinschluss musste innerhalb von 4 ½ Stunden geschehen. Der primäre Endpunkt war ein Wert des

Barthel Index ≥ 85 nach 3 Monaten. Den primären Endpunkt nach 3 Monaten erreichten 31,7% der Patienten unter Repinotan und 42,4% unter Placebo. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Daraufhin wurde die Entwicklung von Repinotan eingestellt.

Kommentar:

Diese Studie wird hier nicht referiert, weil es eine weitere negative Studie zur neuroprotektiven Therapie beim akuten ischämischen Insult ist, sondern weil aus dem Entwicklungsprogramm Lehren gezogen werden können. Als die Studie geplant wurde

hatten wir die Studie mit ihren Ein- und Ausschlusskriterien sowie den Endpunkten anhand der Daten der deutschen Schlaganfalldatenbank simuliert und waren zu dem Schluss gekommen, dass mindestens 2400 Patienten randomisiert werden müssten, um einen Therapieeffekt zu zeigen. Daher war die Studie mit 681 Patienten naturgemäß zu klein. Wenn überhaupt sollten in Zukunft Studien zur neuroprotektiven Therapie zunächst in großen Datenbanken simuliert werden und nur dann durchgeführt werden, wenn sie tatsächlich Aussicht auf Erfolg haben. (HCD)

****** Bluhmki E, Chamorro A, Dávalos A, Machnig T, Sauce C, Wahlgren N, Wardlaw J, Hacke W. Stroke treatment with alteplase given 3.0-4.5 h after onset of acute ischaemic stroke (ECASS III): additional outcomes and subgroup analysis of a randomised controlled trial. Lancet Neurol 2009;8:1095-1102**

Bisher war die einzig zugelassene spezifische Therapie des akuten ischämischen Insultes die intravenöse Gabe des rekombinanten Gewebeplasminogenaktivators Alteplase. Das Zeitfenster hierfür betrug 3 Stunden. Die ECASS III-Studie hatte überzeugend zeigen können, dass die Gabe von rtPA auch in einem Zeitfenster bis zu 4 ½ Stunden nach Beginn der Symptomatik zu einem signifikanten Benefit führt. In der vorliegenden Publikation werden weitere Subgruppenanalysen aus der ECASS-Studie

berichtet. ECASS III war eine doppelblinde multizentrische Studie in die Patienten mit akutem ischämischem Insult eingeschlossen wurden und die entweder 0,9 mg/kg Körpergewicht rtPA oder Placebo erhielten. Sekundäre Endpunkte umfassten funktionelle Outcomes nach 30 und 90 Tagen definiert als modifizierte Rankin-Skala 0-1, modifizierte Rankin-Skala 0-2, Barthel-Index ≥ 85 , eine globale Outcome-Statistik und ein Ansprechen auf die Therapie gemessen als eine Verbesserung von 8

Punkten auf der NIHSS. 418 Patienten erhielten rtPA und 403 Patienten erhielten Placebo. Alle sekundären Endpunkte zeigten zumindest einen Trend zu Gunsten der systemischen Thrombolyse. So war rtPA auch wirksamer bei älteren Patienten im Alter über 65 Jahre und die Wirksamkeit war unabhängig von der Schwere des Schlaganfalls beim Einschluss in die Studie. Die Häufigkeit symptomatischer intrakranieller Blutungen war unabhängig von der Einnahme von Thrombozytenfunktionshemmern zum Zeitpunkt der Behandlung und vom Zeitpunkt der Behandlung zwischen 3 und 4 ½ Stunden.

Kommentar:

Diese wichtigen Subgruppenanalysen

zeigen einen sehr robusten Therapieeffekt der systemischen Thrombolyse auch bezüglich einer Vielzahl von sekundären Wirksamkeits- und Sicherheitsparametern. Wichtige zusätzliche Ergebnisse sind die Tatsache, dass keiner der anamnestischen Faktoren oder der Vorerkrankungen zu einem Unterschied in der Sterblichkeit zwischen den beiden Therapiegruppen führte und dass die Vorbehandlung mit Thrombozytenfunktionshemmern das intrakranielle Blutungsrisiko nicht erhöht. Zusammen mit den Daten der primären Endpunkte unterstützt diese Publikation die Anwendung von rtPA beim akuten ischämischen Insult innerhalb der ersten 4 ½ Stunden. (HCD)

***** Khurana D, Kaul S, Bornstein NM. Implant for augmentation of cerebral blood flow trial 1: A pilot study evaluating the safety and effectiveness of the ischaemic stroke system for treatment of acute ischaemic stroke. *Int J Stroke* 2009;4:480-485**

In Rattenmodell konnte durch elektrische Stimulation des Ganglion sphenopalatinum über eine parasympathische Aktivierung eine ipsilaterale Zunahme des cerebralen Blutflusses im vorderen Hirnkreislauf nachgewiesen werden. Die Firma Brainsgate entwickelte daher eine Elektrode, welche durch den canalis palatinum majus im harten Gaumen minimal invasiv implantiert, und von außen über ein Steuerungsgerät mit Energie

versorgt werden kann. Die hier referierte Studie untersuchte erstmals die Sicherheit und Tolerierbarkeit dieses Ischaemic Stroke Systems (ISS) in Patienten mit ischämischem Schlaganfall <24h. Sekundäre Endpunkte sind die Outcome - Verteilung bzw. Verbesserung auf der modifizierten Rankin Skala und auf der National Institutes of Health Stroke Skala (NIH-SS) nach 90 Tagen im Vergleich zu einer historischen Kohorte. Die

wichtigsten Einschlusskriterien sind: Alter 18-85 Jahre, ischämischer Insult im vorderen Stromgebiet, NIH-SS 7-20, sowie Behandlungsbeginn innerhalb 24h nach Symptombeginn. Ausschlusskriterien sind u.a.: Nachweis einer intracerebralen Blutung, lakunäres Syndrom, Behandlung mit rt-PA, sowie anatomische Hindernisse für die Implantation. Die Implantation der ca. 25mm langen Elektrode erfolgt ipsilateral zum Infarkt über eine offene Darstellung und ggf. mechanische Weitung des knöchernen Kanals im harten Gaumen. Anschließend erfolgt eine Stimulation für 4h täglich für 5 Tage mit abschließender Entfernung der Elektrode. Gematchte Kontrollen für die geplante Auswertung auf Effektivität werden aus einer gepoolten Kontrollgruppe der VISTA Datenbank rekrutiert.

Kommentar:

Nachdem eine ipsilaterale Vasodilatation (sowie auch Infarktreduktion) nach ischämischem Schlaganfall im Tierversuch nachgewiesen werden

konnte, ist diese Phase IIa Studie die erste Anwendung am Menschen. Der erwartete Effekt, eine cerebrale Blutflußverbesserung ohne Blutdruckanhebung soll u.a. zu einer Rekrutierung von Kollateralen und damit verbesserter Perfusion von an den Infarkt angrenzendem Hirngewebe führen. Neben der partiellen Ballonokklusion der Aorta ist dies momentan einer der vielversprechenden Behandlungsansätze, die nicht über eine Rekanalisation oder Neuroprotektion sondern über eine cerebrale Blutflußverbesserung eine Reduktion des Schlaganfallsschweregrades anstreben. Die laufende Phase III Studie hat hierfür bereits mehr als 160 Patienten rekrutiert. Hierfür wurde inzwischen auch ein Navigationsgerät zur CT-gesteuerten Elektrodenimplantation entwickelt. Ergebnisse zur Effektivität aus dieser randomisierten, Sham-kontrollierten, doppelblinden Studie sind in 2011 zu erwarten. Weitere Anwendungsmöglichkeiten bei chronischen Gesichtsschmerzen sowie Vasospasmen sind denkbar. (CW)

***** Thijs VN, Peeters A, Vosko M, Aichner F, Schellinger PD, Schneider D, Neumann-Haefelin T, Röther J, Davalos A, Wahlgren N, Verhamme P. Randomized, placebo-controlled, dose-ranging clinical trial of intravenous microplasin in patients with acute ischemic stroke. Stroke 2009;40:3789-3795**

Microplasin ist eine rekombinante, verkürzte Form von menschlichem Plasmin. In Mäusen führt die Gabe

von Plasmin sowie eine Defizienz oder Depletion von α 2-Antiplasmin (α 2-AP) zu einer Reduktion der

Infarktgröße. Die intravenöse Gabe von Plasmin nach akutem Schlaganfall führte im Vergleich zu Placebo meist auch zu einer Verringerung der Infarktgröße in Ratten und Hasen bei gleichzeitig geringerer Blutungsneigung im Vergleich zu rt-PA. Auch bei gesunden Probanden wurde eine Dosis-Wirkungsbeziehung in Bezug auf die Inaktivierung von α 2-AP nachgewiesen. Ziel der hier referierten, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase II Studie war die Sicherheit und Dosisfindung von intravenösem Microplasmin bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall bis 12 h nach Symptombeginn. Surrogatparameter waren die Reperfusion und Infarktgröße im MRT sowie die Serumkonzentration von Metalloproteinasen als Marker der zellulären Schädigung. Wichtigste Einschlusskriterien waren: Alter 18-85 Jahre, Perfusionsstörung ≥ 2 cm im MRT, Behandlungsbeginn < 12 Stunden nach Symptombeginn, NIH-SS 4-22. Wesentliche Ausschlusskriterien waren: Behandlung mit rt-PA und vorbestehende Antikoagulation (INR $> 1,4$). 10 Patienten erhielten Placebo und 30 Patienten eine aufsteigende Dosis von 2, 3 oder 4 mg/kg KG. Microplasmin zeigte einen reversiblen Effekt auf die Serummarker (Fibrinogen, D-Dimere, PT, aPTT) für eine systemische Thrombolyse und neutralisierte bis zu 80% von α 2-AP. Bis auf eine tödliche intracerebrale Blutung wurde die Gabe gut toleriert. Metalloproteinasen

waren in den Verumgruppen reduziert. In Bezug auf das klinische Outcome oder Rekanalisierung / Reperfusion im MRT war die Studie nicht ausreichend gepowert und es zeigt sich kein signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsgruppen und Placebo.

Kommentar:

Systemisch verabreichtes Microplasmin resultiert nicht in einer direkten Thrombolyse, da das Molekül im Blut rasch inaktiviert wird. Stattdessen soll die vorübergehende Depletion von α 2-AP zu einer erhöhten endogenen Fibrinolyse führen, was möglicherweise die Mikrozirkulation in der Penumbra unterstützt. Dagegen spricht allerdings, dass stärker Fibrinogen-senkende Substanzen wie Ancrod keinen klinischen Effekt zeigen konnten. Nahe liegender wäre daher die intraarterielle Gabe von Microplasmin über einen Katheter, der vor oder im Thrombus liegt. Hierdurch wäre eine gezielte selektive Lyse mit nur minimalen systemischen Effekten, insbesondere Blutungskomplikationen denkbar. Diese Studie war zwar ursprünglich parallel geplant, wurde dann aber wegen Sicherheitsbedenken / Finanzierungsproblemen nie begonnen. Stattdessen läuft derzeit mittlerweile eine andere intraarterielle Studie mit Plasmin der Firma Talecris, die diesen vielversprechenden Therapieansatz untersucht. (CW)

5. Sekundärprävention

****** Rerkasem K, Rothwell PM. Systematic review of the operative risks of carotid endarterectomy for recently symptomatic stenosis in relation to the timing of surgery. Stroke 2009;40:e564-e572**

Der Review beschäftigt sich mit der Frage, inwieweit das operative Risiko bei einer Endarterektomie der A. carotis interna (CEA) in Beziehung zum OP-Zeitpunkt nach einem cerebralen ischämischen Ereignis steht. Die zu diesem Zweck durchgeführte Literaturrecherche identifizierte schließlich 47 zwischen 1980 und 2008 publizierte Studien, denen entsprechende Angaben zu entnehmen waren. Als besonders hoch erwies sich das absolute Risiko für Schlaganfall oder Tod bei neurologisch instabilen, notfallmäßig operierten Patienten (progredientes oder fluktuierendes Defizit: 20,2% [95% CI 12-28,4%]; Crescendo-TIA: 11,4% [6,1-16,7%]). Diesbezüglich waren die Ergebnisse der Studien sehr konsistent und unabhängig davon, ob es sich um ältere oder aktuellere Publikationen handelte. Demgegenüber war das Risiko bei neurologisch stabilen Patienten nach nicht-behinderndem Infarkt oder TIA unbeeinflusst vom OP-Zeitpunkt. Dies galt insbesondere im Vergleich von < 1 Woche vs. \geq 1 Woche und < 2 Wochen vs. \geq 2 Wochen, jedoch auch für alle anderen untersuchten

Stichtage (im Wochenabstand) zwischen drei und sechs Wochen nach dem Ereignis.

Kommentar:

Seit P. Rothwells post-hoc Analysen gepoolter Daten aus den großen Studien zur CEA bei symptomatischer Stenose (Lancet 2004;363:915-24; Stroke 2004;35:2855-2861) ist bekannt, dass der Nutzen einer Revaskularisierung nach TIA oder nicht-behinderndem Hirninfarkt (Rankin <3) am größten ist, wenn der Eingriff innerhalb der ersten zwei bis drei Wochen (unter Berücksichtigung des Intervalls zwischen Randomisierung und OP) nach dem Ereignis erfolgt. Dies gilt insbesondere für Frauen, bei denen eine CEA selbst bei hochgradiger Stenose jenseits dieses Zeitraumes nicht mehr zu einer signifikanten, absoluten Risikoreduktion im Vergleich zu einer konservativen Therapie führt. Vor diesem Hintergrund sind die Ergebnisse der vorgestellten Studie von großem Interesse, da sie ein wichtiges Argument gegenüber den z.T. immer noch verbreiteten Bedenken vor einer

frühzeitigen OP liefern. Von Gefäßchirurgen wird häufig aber auch die Größe eines Infarktes als Kriterium bei der Entscheidung zum OP-Zeitpunkt herangezogen. Zur Frage des Früh-OP-Risikos bei größeren, jedoch nicht-behindernden Infarkten gibt die Arbeit mangels Daten leider keine Auskunft. Darüber hinaus bestätigen die Ergebnisse aber auch die Erfahrung aus dem klinischen Alltag, wonach instabile Patienten einem sehr hohen Komplikationsrisiko bei CEA ausgesetzt sind. Dies basiert zwar auf relativ wenigen Studien, deren Resultate aber überaus konsistent und statistisch hoch signifikant waren. Auch wenn bei diesen Patienten ein konservatives Vorgehen sehr wahrscheinlich ebenfalls mit einem hohen Hirninfarktrisiko assoziiert ist, folgern die Autoren vermutlich zurecht, dass eine Akut-CEA bei instabilen Patienten gegenwärtig nicht zu rechtfertigen ist, zumal die Ergebnisse

der Arbeiten aus Zeiten stammen, in denen ein optimales konservatives Management (Stroke Unit, Antiaggregation [evtl. kombiniert], Stenting) noch nicht verbreitet zur Anwendung kam. Die Schwachstellen der Arbeit ergeben sich zwangsläufig aus der Tatsache, dass es sich um eine Daten-Poolung unterschiedlicher Studien handelt. So blieb bei einigen der analysierten Studien offen, ob mit ‚symptomatisch‘ nur cerebrale oder auch retinale Ereignisse beschrieben wurden. Auch fehlten bei den meisten Arbeiten Angaben zum Schweregrad operativer Insulte. Zudem war keine der berücksichtigten Studien randomisiert, so dass die Auswahlkriterien für frühere oder spätere Eingriffe unklar bleiben. Dennoch dürften die meisten Ergebnisse valide sein, da die analysierten Studien trotz ihrer Heterogenität in den meisten Punkten zu übereinstimmenden Resultaten gekommen waren. (HCK)

***** Touzé E, Trinquart L, Chatellier G, Mas JL. Systematic review of the perioperative risks of stroke or death after carotid angioplasty and stenting. Stroke 2009;40:e683-693**

Die französischen Autoren führten eine systematische Literaturlanalyse der Publikationen durch, die Daten zum Behandlungsrisiko nach Carotis-Stenting (CAS) für verschiedene Subgruppen machten. Insgesamt wurden 206 Studien ausgewertet (17% mit multizentrischem Design), diese

umfassen 54.713 Patienten, davon 19.740 (36%) mit symptomatischer Stenose. Das Gesamtrisiko für den Endpunkt Schlaganfall oder Tod innerhalb von 30 Tagen nach der Prozedur betrug 4,7%. Patienten mit symptomatischer Stenose hatten ein 1,9fach höheres relatives Risiko (RR)

als solche mit asymptomatischer Stenose. Das Behandlungsrisiko war höher bei Patienten über 75 Jahren (RR 1,93), für Patienten mit coronarer Bypass-Op (HR 2,21) oder einer pAVK (HR 2,04) in der Anamnese. Für Patienten mit kalzifizierten Plaques war das Risiko tendenziell erhöht (HR 1,53). Signifikant erniedrigt war das Risiko für Patienten, die wegen einer post-CEA-Restenose behandelt wurden (HR 0,45) und für solche, die unter Verwendung eines Protektionssystems (EPD) behandelt worden waren (HR 0,57); für diese Analyse fand sich jedoch eine signifikante Heterogenität der untersuchten Studien ($p=0,04$). Keinen signifikanten Einfluss auf das Behandlungsrisiko hatten das Geschlecht, das Vorhandensein eines Diabetes oder einer Hypertonie und der Behandlungszeitpunkt bei den symptomatischen Patienten. Eine weitere Beobachtung war, dass das Behandlungsrisiko zwischen Publikationen aus den 1990er Jahren und den Publikationen nach 2000 abgenommen hatte. Die Analyse des Einflusses des Studiendesign ergab, dass das 30-Tages-Risiko der randomisierten Studie im Mittel 10,8% betrug, wohingegen es in Registern mit ausschließlich symptomatischen Patienten 7,3% und in Registern mit gemischter Population 7,0% betrug. Für Studien bei symptomatischen Patienten unter Beteiligung eines Neurologen betrug

das Risiko 7,7%, ohne neurologische Beurteilung wurde ein Risiko von 6,4% beschrieben. Ein ähnliches Verhältnis zeigte sich bei asymptomatischen Patienten; mit Neurologen betrug das Risiko 4,1%, ohne Neurologen 2,4%.

Kommentar:

Die Metaanalysen der bisherigen randomisierten Studien zum Vergleich von CAS und CEA ergaben bei symptomatischen Patienten für die Gesamtpopulation einen signifikanten Nachteil für das CAS (Ederle J et al. Stroke (2009) 40:1373-1380). Studien zum randomisierten Vergleich dieser Verfahren bei asymptomatischen Patienten (ACST-2, SPACE-2) haben erst vor kurzem begonnen. Außerdem ist noch wenig darüber bekannt, ob die langfristige präventive Effektivität vergleichbar ist. Dennoch werden weiterhin jährlich Tausende Patienten interventionell an einer Carotisstenose behandelt. Daher ist es von großer Bedeutung patienten-, methoden- und zentrumsbezogene Faktoren zu identifizieren, die helfen können Patienten mit vertretbar niedrigem und solche mit überproportional hohem Risiko zu differenzieren. Peter Rothwell hatte dies für mittels CEA behandelte Patienten vorgemacht (Rothwell PM et al. Lancet (2004) 363:915-924). Emmanuel Touzé und seinen Kollegen gebührt die Anerkennung für ihre enorme Fleißarbeit über 200

Publikationen zur CAS nach evidenzbasierten Kriterien auszuwerten. Im Wesentlichen wurden bekannte Informationen repliziert und durch die systematische Analyse gefestigt: Patienten mit symptomatischer Stenose haben ein höheres CAS-Behandlungsrisiko als asymptomatische Patienten, wie dies ja auch für die CEA zutrifft. Wesentliche Risikofaktoren sind Alter und andere arteriosklerotische Erkrankungen wie schwerwiegende KHK und pAVK. Bedeutsam sind die Ergebnisse zum Interventionszeitpunkt und zur Verwendung von EPD's. Gerade das Ergebnis, dass bei Verwendung eines EPD das Risiko um 43% niedriger ist, muss jedoch mit Vorsicht interpretiert werden. Es dürfte überwiegend auf Registerdaten beruhen, da die diesbezüglichen ICSS-Daten noch nicht veröffentlicht sind und in SPACE bei einer Verwendungsquote von Protektionssystemen von etwa 25% kein Unterschied zwischen Behandlung mit und ohne EPD bestand (Jansen O et al. Stroke (2009) 40:841-846). Analog zu den Publikationen zur CEA konnte aber auch diese Arbeit zeigen, dass in den Registerstudien die Komplikationsraten im Vergleich zu den RCT's eher unterschätzt werden; außerdem ist der Heterogenitätstest für diese Analyse positiv. Ein weiteres Problem solcher Arbeiten ist es, dass stenosespezifische Faktoren nur schwierig zu bewerten sind. Für die

morphologische Plaquebeschaffenheit wie auch für die anatomische Gefäßkonfiguration gibt es kaum validierte Scoringssysteme, so dass diese in multizentrischen Studien kaum berücksichtigt werden können. Daher beruht die Arbeit von MacDonald et al. (Stroke (2009) 40:1698-1703), die diese Faktoren untersuchte, auch auf einem Expertenkonsens. Dennoch bleibt es dabei, dass die hier vorgestellte Arbeit bei der Selektion von Patienten bedeutsam und hilfreich ist, die in Zentren mit vorhandener technischer Expertise mittels CAS behandelt werden sollen. Es sei aber darauf hingewiesen, dass Patienten mit asymptomatischer Stenose eher in die randomisierte SPACE-2 Studie eingeschlossen werden sollten (www.space-2.de). (PR)

6. Verschiedenes

***** Ellis DJ, Usman MH, Milner PG, Canafax DM, Ezekowitz MD. The first evaluation of a novel vitamin K antagonist, tecarfarin (ATI-5923), in patients with atrial fibrillation. Circulation 2009;120:1029-1035**

Warfarin ist ein Vitamin K-Antagonist, der zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern eingesetzt wird. Warfarin wird über Cytochrom P450 metabolisiert, was zu einer Vielzahl von Medikamenteninteraktionen oder Interaktionen mit Lebensmitteln führt. Außerdem gibt es zahlreiche genetische Variationen des Cytochrom P450-Systems. Tecarfarin ist ein neuer oraler Vitamin K-Antagonist, der über Esterasen metabolisiert wird und daher theoretisch besser zu steuern sein müsste als Warfarin. Im vorliegenden Fall handelt es sich um eine offene 12-wöchige multizentrische Studie an 66 Patienten mit Vorhofflimmern, die noch asymptomatisch waren, bei denen die optimale Dosis von Tecarfarin bestimmt werden sollte. Die meisten Patienten nahmen bereits Warfarin ein und wurden bei Studieneinschluss auf Tecarfarin umgestellt. Nach 3 Wochen war die mittlere Zeit im therapeutischen Bereich zwischen INR 2,0 und 3,0 71,4%. Nur jeweils 1,2% der Patienten lagen im INR unter 1,5 und über 4,0. Die mediane Dosis, um die Patienten

zwischen INR-Werten von 2 und 3 zu halten, betrug 15,6 mg, der Dosisbereich 6 bis 29 mg.

Kommentar:

Tecarfarin ist ein neuer Vitamin K-Antagonist, der metabolische Vorteile gegenüber Warfarin hat. Zukünftige Studien müssen klären, ob es mit dieser Substanz leichter ist, Patienten im therapeutischen Bereich von INR 2 bis 3 zu halten. Es ist allerdings unwahrscheinlich, dass diese neue Substanz Vorteile gegenüber den neuen oralen Thrombin- und Faktor X-Antagonisten hat. (HCD)

****** Kase CS, Albers GW, Bladin C, Fieschi C, Gabbai AA, O’Riordan W, Pinese GF; on behalf of the PREVAIL Investigators. Neurological outcomes in patients with ischemic stroke receiving enoxaparin or heparin for venous thromboembolism prophylaxis: subanalysis of the Prevention of VTE after Acute Ischemic Stroke with LMWH (PREVAIL) study. Stroke 2009;40:3532-3540**

Vor Einführung von Heparin waren tiefe Beinvenenthrombosen und konsekutive Lungenembolien eine häufige Komplikation von Schlaganfällen. In der großen internationalen Schlaganfallstudie (International Stroke Trial) konnte zum ersten Mal gezeigt werden, dass unfraktioniertes Heparin die Häufigkeit von Lungenembolien reduziert. Niedermolekulare Heparine haben den Vorteil, dass sie nur einmal am Tag gegeben werden müssen und dass es seltener zu einer heparininduzierten Thrombozytopenie kommt. Die PREVAIL-Studie, die 2007 publiziert wurde, war eine randomisierte Studie bei Patienten mit akutem ischämischen Insult, die eine Parese im Bein hatten und entweder 40 mg Enoxaparin einmal täglich oder 5000 E unfraktioniertes Heparin alle 12 Stunden über 10 Tage erhielten. Insgesamt wurden 1762 Patienten rekrutiert. Die vorliegende Publikation ist eine Auswertung sekundärer Endpunkte. So kam es zu einem progredienten Schlaganfall bei 5,1% der Patienten in der Enoxaparin-Gruppe und 4,8% in der Gruppe, die unfraktioniertes Heparin erhielt. Nach 90 Tagen hatten beide Behandlungs-

gruppen identische Verbesserungen des neurologischen Befundes gemessen auf der National Institutes of Health Stroke Skala und des Behinderungsgrades gemessen auf der modifizierten Rankin Skala. Die Häufigkeit intrakranieller Blutungen betrug 2,3% bei Enoxaparin und 2,5% bei unfraktioniertem Heparin. Die Autoren schließen daraus, dass die bessere Wirksamkeit von Enoxaparin bezüglich der Verhinderung von tiefen Beinvenenthrombosen nicht durch einen verschlechterten klinischen Verlauf oder eine erhöhte Rate von intrakraniellen Blutungen erkauft wird.

Kommentar:

Bei Studien mit Antikoagulanzen müssen immer Nutzen, in diesem Fall Verhinderung von tiefen Beinvenenthrombosen und Lungenembolien, mit dem potentiellen Schaden, nämlich systemischen Blutungen oder intrakraniellen Blutungen, verglichen werden. Die vorliegende Sekundäranalyse der PREVAIL-Studie zeigt, dass die bessere Wirksamkeit von Enoxaparin bei der Verhinderung von tiefen Beinvenenthrombosen nicht

durch eine höhere Rate von cerebralen Blutungen erkaufte wird. Allerdings zeigte sich wie in früheren Studien auch keine überlegene Wirksamkeit von Enoxaparin gegenüber unfraktioniertem Heparin wenn es um neurologische Endpunkte geht. (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.

STIFTUNG



DEUTSCHE
SCHLAGANFALL
HILFE

GEGEN DEN SCHLAGANFALL – FÜR DAS LEBEN.

Weitere Informationen bekommen Sie gegen Rückporto von 4,- DM unter: Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe, Postfach 104, 33311 Gütersloh, Tel. (0 52 41) 9 77 00, Fax 70 20 71, Spendenkonto: Deutsche Bank Gütersloh, BLZ 480 700 40, Konto-Nr. 50



ÖGSF

**Österreichische Gesellschaft
für Schlaganfallforschung**



**DEUTSCHE
SCHLAGANFALL-GESELLSCHAFT**
German Stroke Society