



STROKE

NEWS

Aktuelle Literatur
zur Pathophysiologie
und Therapie
von
Schlaganfällen

ÖGSF

Österreichische Gesellschaft
für Schlaganfallforschung



1/2011

DEUTSCHE
SCHLAGANFALL-GESELLSCHAFT
German Stroke Society

STROKE-NEWS

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

16. Jahrgang, Nummer 1, März 2011, 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. H.J. Audebert, Neurologische Klinik Campus Benjamin Franklin, Hindenburgdamm 30, (HJA)

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

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

Prof. Dr. P. D. Schellinger, Neurologie, Johannes-Wesling-Klinikum, Hans-Nolte-Str. 1, 32429 Minden (PDS)

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

Frau K. Zieschang, Neurologische Klinik Campus Benjamin Franklin, Hindenburgdamm 30, 12203 Berlin (ZIE)

Redaktion: Prof. Dr. C. Weimar

Inhaltsverzeichnis		Seite
1.	Klinik	4
2.	Diagnostik	6
3.	Primärprävention	7
4.	Akuttherapie	14
5.	Sekundärprävention	23
6.	Blutungen	32
7.	Vaskuläre Demenz	35

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

1. Klinik

***** Glymour MM, Maselko J, Gilman SE, Patton KK, Avendano M. Depressive symptoms predict incident stroke independently of memory impairments. Neurology 2010;75:2063-2070**

Sowohl Gedächtnisstörungen als auch depressive Symptome gehen Registerstudien zufolge mit einem erhöhten Schlaganfall-Risiko einher. Dabei korrelieren Gedächtnisstörungen bekannterweise mit Veränderungen der weißen Substanz als Frühmanifestation von cerebrovaskulären Läsionen. Unklar war jedoch bislang, ob depressive Symptome ebenfalls über vaskuläre Prozesse mit einem erhöhten Schlaganfall-Risiko korreliert sind oder über einen anderen Mechanismus damit zusammenhängen. Die Autoren untersuchten alle Teilnehmer der US-amerikanischen Health and Retirement Studie auf das Vorliegen von Gedächtniseinschränkung sowie depressiven Symptomen (definiert auf der Centers for the Epidemiological Study of Depression Scale, kurz CES-D). Bei 19.087 Teilnehmern traten während einer 8jährigen Nachbeobachtung 1864 erstmalige Schlaganfälle auf. Mittels einer multivariaten Cox-Analyse wurde sodann der Einfluss beider Krankheitsbilder auf das Ereignis eines erstmaligen Schlaganfalls untersucht. Nach Adjustierung für soziode-

mographische und kardiovaskuläre Risikofaktoren waren sowohl depressive Symptome (hazard ratio, HR 1,23) als auch Gedächtnisstörungen (HR 1.25) unabhängige Prädiktoren für einen erstmaligen Schlaganfall. Auch in Teilnehmern ohne Gedächtnisstörungen waren depressive Symptome ein signifikanter Prädiktor für einen erstmaligen Schlaganfall. Die Autoren folgern hieraus, dass depressive Symptome unabhängig von einer cerebrovaskulären Ursache mit einem erhöhten Schlaganfall-Risiko zusammenhängen.

Kommentar:

In dieser großen Kohortenstudie mit 1864 Schlaganfall-Endpunkten zeigte sich nur eine geringfügige Interaktion zwischen Gedächtnisstörungen und depressiven Symptomen als Prädiktoren für einen erstmaligen Schlaganfall. Da Gedächtnisstörungen eng mit vaskulären Läsionen bzw. Marklagerveränderungen korrelieren, folgern die Autoren hieraus, dass depressive Symptome bevorzugt über andere Mechanismen das Schlaganfall-Risiko beeinflussen. Als mögliche

Mechanismen werden Entzündungsreaktionen, eine Aktivierung der Gerinnung bzw. von Thrombozyten sowie Störungen der Hormonachse genannt. Konkret denkbar wären z.B. Störungen der Hypophysenachse mit erhöhten Katecholaminspiegeln, Plättchenaktivierung, endothelialer Dysfunktion sowie reduzierter Herzfrequenzvariabilität bei depressiven Symptomen. Auch Herzrhythmus-

störungen bzw. Vorhofflimmern sind möglicherweise mit affektiven Störungen assoziiert. Eine Beantwortung dieser Hypothesen ist jedoch mit den vorliegenden Daten nicht möglich. Ebenso wenig kann diese Studie klären, ob der Zusammenhang zwischen depressiven Symptomen und Schlaganfall kausal ist oder lediglich eine Assoziation darstellt. (CW)

**** Goyal M, Menon BK, Coutts SB, Hill MD, Demchuk AM. Effect of baseline CT scan appearance and time to recanalization on clinical outcomes in endovascular thrombectomy of acute ischemic strokes. Stroke 2011;42:93-97**

Goyal und Kollegen aus der Calgary Gruppe wenden dieses Mal den ASPECTS score auf die Penumbra Studie an. In dieser Studie wurden 125 Patienten mit einem Saug/Disruptions Device im 8h Zeitfenster nach akutem Schlaganfall interventionell behandelt und mit einer historischen Kontrolle verglichen. Viel diskutiert wurde die hohe Rekanalisationsrate von über 80% und das verhältnismäßig schlechte Outcome in Anbetracht eines moderat schlechten Baseline NIHSS Scores. Der ASPECTS Score wurde wie schon zuvor dichotomisiert in >7 und ≤ 7 Punkte. In einem zweiten Schritt wurde der Einfluss des Zeitfensters von kleiner oder größer 5h analysiert. Wie bei allen anderen Analysen zeigte sich ein guter ASPECTS Score von 8-10 prädiktiv für ein gutes Outcome

(50% vs 15%; RR, 3.3; 95% KI, 1.6-6.8; $P=0.0001$). Kein Patient mit einem ASPECTS Score ≤ 4 ($n=28$) oder mit ausbleibender Rekanalisation ($n=16$) hatte ein gutes Outcome. Es gab einen Trend für ein gutes Outcome bei einem ASPECTS Score zwischen 5-7 wenn früh rekanalisiert wurde. Am besten war eine frühe Rekanalisation bei Patienten mit guten ASPECTS Score.

Kommentar:

Diese Arbeit enttäuscht als Nachanalyse zu einer mittelmäßigen bis schlechten Studie. An der Sache ändert sich nichts, die Daten zu Penumbra sind nicht überzeugend und der ASPECTS Score ist ein gutes strukturiertes Werkzeug für den wenig geübten CT-Befunder. Wie auch schon in

den letzten 20 Jahren gilt: Ein gutes Endergebnis nach Rekanalisation (ob nun IV, IA, mit oder ohne device, kombiniert oder spontan) hat derjenige

Patient der 1. wenig CT Veränderungen hat und 2. früh rekanalisiert (wurde). (PDS)

2. Diagnostik

****** Stahrenberg R, Weber-Krüger M, Seegers J, Edelmann F, Lahno R, Haase B, Mende M, Wohlfahrt J, Kermer P, Vollmann D, Hasenfuss G, Gröschel K, Wachter R. Enhanced detection of paroxysmal atrial fibrillation by early and prolonged continuous holter monitoring in patients with cerebral ischemia presenting in sinus rhythm. Stroke 2010;41:2884-2888**

Bei etwa 20% aller Patienten mit Schlaganfall liegt ein sogenannter kryptogener Schlaganfall vor, das heißt es wurde keine spezifische Ursache für den ischämischen Insult entdeckt. Es ist anzunehmen, dass ein Teil dieser Patienten ein unentdecktes intermittierendes Vorhofflimmern hat und antikoaguliert werden sollte. Die Kardiologen und Neurologen von der Universitätsklinik in Göttingen untersuchten, ob es möglich ist bei Patienten mit kryptogenen Schlaganfällen mittels Holter Monitoring über 7 Tage die Rate an nachgewiesenen Fällen mit intermittierendem Vorhofflimmern zu erhöhen. In die prospektiv durchgeführte Beobachtungsstudie wurden 281 konsekutive Patienten eingeschlossen. Bei 44 zeigte sich bereits im Aufnahme-EKG Vorhofflimmern. Bei den 237 verbliebenen Patienten wurde dann über 7

Tage ein Holter Monitoring durchgeführt. Für die Endanalyse verblieben 220 Patienten von denen bei 28 das 7-tägige EKG-Monitoring Vorhofflimmern zeigte, während bei 192 Patienten das EKG normal war. Dies entspricht einer Rate von 12,5%. Der Zeitpunkt, zu dem das Vorhofflimmern entdeckt wurde, war relativ gleichmäßig über die 7 Tage verteilt.

Kommentar:

Diese Studie ist sehr wertvoll, da sie zeigt, dass bei bis zu 12,5% aller Patienten, die zum Zeitpunkt ihres ischämischen Insultes ein normofrequentes EKG haben, in den nächsten 7 Tagen paroxysmales Vorhofflimmern auftritt. Dies hat eindeutige therapeutische Konsequenzen, weil diese Patienten anstelle von Thrombozyten-funktionshemmern orale Antikoagulanzen erhalten sollten. In der vorlie-

genden Studie hatte zum Zeitpunkt der Entlassung nur die Hälfte der Patienten bei denen Vorhofflimmern entdeckt wurde eine orale Antikoagulation erhalten. Es wird interessant

sein zu sehen, ob die Diagnoserate durch ein Langzeitmonitoring mit implantierbaren Geräten höher wird. (HCD)

3. Primärprävention

******* Roskell NS, Lip GY, Noack H, Clemens A, Plumb JM. Treatments for stroke prevention in atrial fibrillation: a network meta-analysis and indirect comparisons versus dabigatran etexilate. Thromb Haemost 2010;104:1106-1115**

Vorhofflimmern ist ein wichtiger Risikofaktor für systemische Embolien und ischämische Schlaganfälle. Die beste Form der Schlaganfallprävention ist eine orale Antikoagulation, die bisher mit Vitamin K-Antagonisten und in Zukunft bevorzugt mit direkten Thrombinantagonisten und Faktor Xa-Antagonisten durchgeführt wird. Bei Patienten, die keine orale Antikoagulation wünschen oder bei denen Kontraindikationen bestanden wurden bisher Thrombozytenfunktionshemmer wie Acetylsalicylsäure oder die Kombination von Acetylsalicylsäure und Clopidogrel eingesetzt. Die Autoren führen hier eine sogenannte Netzwerk-Metaanalyse durch in der die vorhandene Literatur ausgewertet wird und die Daten dann zu indirekten Vergleichen der einzelnen Therapien herangezogen werden. Für die hier durchgeführte

Analyse wurden 26 Studien ausgewertet. Berechnet wurden Schlaganfallraten, Sterblichkeit, Blutungskomplikationen und Myokardinfarkte für eine Behandlung mit Placebo, eine Aspirin Monotherapie, die Kombination von Aspirin und Clopidogrel, eine orale Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten sowie Dabigatran 2 x 110 mg oder 2 x 150 mg täglich. Für den Vergleich zwischen 150 mg Dabigatran 2x täglich und den übrigen Therapien ergaben sich für den Endpunkt ischämischer Insult die folgenden relativen Risiken: gegen Placebo 0,23, gegen Aspirin Monotherapie 0,48, gegen Aspirin plus Clopidogrel 0,37, gegen Vitamin K-Antagonisten 0,77. Für intrakranielle Blutungen ergaben sich die folgenden relativen Risiken: gegenüber einer Aspirin Monotherapie 1,04, gegenüber Aspirin plus Clopidogrel 1,00,

gegenüber oralen Vitamin K-Antagonisten 0,53. Für akute Myokardinfarkte waren die Zahlen für Placebo 0,82, für eine Aspirin Monotherapie 0,91, für Aspirin plus Clopidogrel 0,87 und für Vitamin K-Antagonisten 1,28. Für die niedrige Dosis von Dabigatran ergaben sich für den Endpunkt ischämischer Insult die folgenden Zahlen: gegen Placebo 0,33, gegen Aspirin Monotherapie 0,69, gegen Aspirin plus Clopidogrel 0,54 und gegen orale Vitamin K-Antagonisten 1,12. Die Numbers Needed to Treat betragen für die Verhinderung eines ischämischen Insultes für Dabigatran 2 x 150 mg 18, für Dabigatran 2 x 110 mg 21, für orale Antikoagulanzen 20, für Aspirin Monotherapie 27 und für Aspirin plus Clopidogrel 37. Die Numbers Needed to Harm für extrakranielle relevante Blutungen betragen für Dabigatran 2

x150 mg 71, für Dabigatran 2 x110 mg 97, für orale Vitamin K-Antagonisten 87, für Aspirin Monotherapie 64 und für Aspirin plus Clopidogrel 69.

Kommentar:

Diese Netzwerk-Metaanalyse erlaubt indirekte Vergleiche zwischen Dabigatran, oralen Vitamin K-Antagonisten, Thrombozytenfunktionshemmern und Placebo. Dabei zeigt sich die deutliche Überlegenheit von 2 x 150 mg Dabigatran gegenüber allen anderen Therapien bezüglich des Endpunktes ischämischer Insult. Im Vergleich zu oralen Vitamin K-Antagonisten sind intrakranielle Blutungen reduziert und Myokardinfarkte im Risiko leicht erhöht. Die Publikation bietet auch zum ersten Mal die Möglichkeit eine Number Needed to Treat und Number Needed to Harm zu berechnen. (HCD)

******* Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170.000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010;376:1670-1681**

Erhöhtes LDL-Cholesterin ist ein Risikofaktor für vaskuläre Ereignisse einschließlich Herzinfarkt und ischämischen Insult. Während der Nutzen einer Behandlung mit Statinen in der Primärprävention für den Herzinfarkt eindeutig belegt ist, sind die Daten für den Schlaganfall weniger robust. Die Autoren unternahmen eine Meta-

analyse von insgesamt 26 randomisierten Studien bei denen mindestens 1000 Patienten eingeschlossen waren und bei denen die Behandlung über mindestens 2 Jahre erfolgte. Eingeschlossen wurden Studien, die Statine mit Placebo verglichen und Studien bei denen hochdosierte Statine mit niedrig dosierten Statinen verglichen

wurden. Insgesamt waren es 169.138 Patienten, die im Mittel über 4,9 Jahre beobachtet wurden. 27% der Patienten waren Frauen, 19% hatten einen Diabetes und 52% hatten zuvor ein koronares Ereignis erlitten. Nimmt man alle Studien zusammen, kam es zu einer hochsignifikanten 22%igen Risikoreduktion für vaskuläre Ereignisse bei einer Reduktion des LDL um jeweils 1 mmol/l, dies entspricht 38,6 mg/dl. Die Risikoreduktion ergab sich für nicht tödliche Myokardinfarkte, koronare Revaskularisation und ischämische Insulte. Auch die Mortalität war signifikant reduziert, wobei dies in erster Linie der reduzierten Häufigkeit von Herzinfarkten zuzuschreiben war. Die Mortalität durch Schlaganfälle war nicht reduziert. Eine Reduktion des LDL-Cholesterins hatte keine

Auswirkung auf andere Todesursachen und führte auch nicht zu einer Erhöhung oder Erniedrigung der Rate an malignen Tumoren.

Kommentar:

Diese große Metaanalyse belegt jenseits jedes Zweifels, dass eine Senkung erhöhter LDL-Cholesterinwerte mit Statinen zu einer signifikanten und klinisch relevanten Reduktion schwerwiegender vaskulärer Ereignisse führt. Dies gilt auch für die Reduktion von ischämischen Insulten. Die Metaanalyse fand im Gegensatz zur SPARCL-Studie keine signifikante Erhöhung von cerebralen Blutungen unter einer Behandlung mit Statinen. Statine gehören daher zum Standard der Sekundärprävention nach TIA und ischämischem Insult. (HCD)

****** Ezekowitz MD, Wallentin L, Connolly SJ, Parekh A, Chernick MR, Pogue J, Aikens TH, Yang S, Reilly PA, Lip GY, Yusuf S; and the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran and warfarin in vitamin K antagonist-naïve and -experienced cohorts with atrial fibrillation. *Circulation* 2010;122:2246-2253**

Patienten mit Vorhofflimmern haben ein hohes Risiko einen ischämischen Insult zu erleiden. Die mit Abstand beste Prävention ist eine orale Antikoagulation, die bisher mit Vitamin K-Antagonisten durchgeführt wurde. Diese sind allerdings problematisch, weil sie eine Vielzahl von Interaktionen mit Nahrungsmitteln

und anderen Medikamenten haben und es auch individuelle Unterschiede im Ansprechen auf Vitamin K-Antagonisten gibt. Daher sind häufige und regelmäßige Kontrollen des Gerinnungsstatus notwendig. Dabigatran ist ein neuer direkter Thrombinantagonist, der in fixer Dosis unabhängig von Alter, Körpergewicht und

Geschlecht gegeben wird. In der RE-LY-Studie war die niedrige Dosis von Dabigatran 2 x 110 mg ebenso wirksam wie Warfarin in der Prävention cerebraler Ischämien und systemischer Embolien. Die höhere Dosis von 2 x 150 mg war Warfarin überlegen. Beide Dosierungen von Dabigatran reduzierten allerdings das Risiko intrakranieller Blutungen um 60 bis 80%. In früheren Studien zum Einsatz von Antikoagulanzen oder Thrombozytenfunktionshemmer in der Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern hatte sich gezeigt, dass Patienten, die bereits Erfahrung mit Vitamin K-Antagonisten haben ein anderes Risiko haben, wenn sie auf eine neue Substanz umgestellt werden als Patienten, die bezüglich einer oralen Antikoagulation noch naiv sind. Daher wurde in einer prädefinierten Subgruppenanalyse untersucht, wie sich Wirksamkeit und Blutungskomplikationen bei den Patienten unterschieden, die von Warfarin auf die Studienmedikation umgestellt wurden im Vergleich zu den Patienten, die de novo behandelt wurden. Bei Auswertung aller Parameter zeigte sich kein Unterschied in der Wirksamkeit von Dabigatran bei Patienten, die umgestellt werden von Warfarin vs. Patienten die erstmals behandelt wurden. Dieses Ergebnis unterscheidet sich von denen der ACTIVE-Studie. Patienten die keine Erfahrung mit Antikoagulanzen hat-

ten, hatten hier eine höhere Schlaganfallrate als Patienten, die bereits vorbehandelt waren.

Kommentar:

Die Ergebnisse dieser Subgruppenanalyse sind wichtig, da man sowohl Patienten, die bereits mit Vitamin K-Antagonisten vorbehandelt sind wie Patienten, die erstmals behandelt werden, dieselben Erfolgsaussichten und potenziellen Risiken bei Umstellung auf Dabigatran kommunizieren kann. (HCD)

******* Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, Creager MA, Culebras A, Eckel RH, Hart RG, Hinchey JA, Howard VJ, Jauch EC, Levine SR, Meschia JF, Moore WS, Nixon JV, Pearson TA; on behalf of the American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Epidemiology and Prevention; Council for High Blood Pressure Research, Council on Peripheral Vascular Disease, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2011;42:517-584**

Neurologen werden relativ selten mit Fragen der Primärprävention konfrontiert. Desungeachtet benötigen aber viele unserer Patienten, die mit anderen Alterskrankheiten in Neurologische Kliniken kommen, eine Beratung bezüglich der Prävention von Schlaganfällen. Die amerikanische Schlaganfallgesellschaft hat jetzt ihre Primärpräventionsleitlinien aktualisiert. Bezüglich der Behandlung des erhöhten Blutdrucks wird nach wie vor eine Grenze von systolisch unter 140 und diastolisch unter 90 mmHg empfohlen. Bei Patienten mit Diabetes mellitus liegt der systolische Grenzwert bei 130 mmHg. Bei der Behandlung des Diabetes mellitus hält sich die amerikanische Schlaganfallgesellschaft bezüglich der spezifischen antidiabetischen Therapie zurück. Hier haben eine ganze Reihe von Studien gezeigt, dass eine zu aggressive Behandlung die Mortalität sogar erhöhen kann. Empfohlen werden hier ACE-Hemmer und Sartane

bei Patienten mit Diabetes mellitus und Hypertonie. Außerdem werden Statine bei Patienten mit Diabetes mellitus empfohlen. Von der Kombination von Fibraten und Statinen wird abgeraten. Der Nutzen einer Behandlung mit Acetylsalicylsäure ist bei Diabetikern nicht belegt. Statine werden nur bei Patienten empfohlen bei denen eine koronare Herzerkrankung oder multiple vaskuläre Risikofaktoren vorhanden sind. Bei Patienten mit Vorhofflimmern wird weiterhin Warfarin empfohlen, wobei offenbar zum Zeitpunkt der Erstellung der Leitlinien die Ergebnisse der Studien mit Dabigatran noch nicht bekannt waren. Eine Carotisendarteriektomie bei Patienten mit asymptomatischen Stenosen wird nur in Zentren empfohlen, die eine unter 3%ige Komplikationsrate nachweisen können. Dies gilt auch für das Carotisstenting. Bei post-menopausalen Frauen sollten keine Hormone zur Primärprävention

des Schlaganfalls gegeben werden. Bei den nicht-medikamentösen Therapien werden regelmäßige Bewegung und gesunde Ernährung sowie Gewichtsreduktion empfohlen.

Kommentar:

Trotz eines fast 60-seitigen Manuskripts hält sich der Erkenntnisgewinn bezüglich wirklich neuer Empfehlungen in der Primärprävention des Schlaganfalls eher in Grenzen. Für

Deutschland haben wir die Entscheidung getroffen, dass Primärpräventionsleitlinien in erster Linie von Allgemeinmedizinerinnen und Internisten erstellt werden sollten, da diese mit der entsprechenden Patientenzahl konfrontiert werden. Die DGN wird sich in Zukunft mit ihren Partnerfachgesellschaften ganz auf Sekundärpräventionsleitlinien konzentrieren. (HCD)

****** Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, Yang S, Chernick M, Aikens TH, Flaker G, Brugada J, Kamensky G, Parekh A, Reilly PA, Yusuf S, Connolly SJ. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. Circulation 2011;123:131-136**

Bei Patienten bei denen Vorhofflimmern noch nicht lange besteht ist häufig eine Kardioversion in der Lage den Sinusrhythmus wieder herzustellen. Die Kardioversion wird aber traditionell unter Antikoagulation durchgeführt. Das ganze Procedere ist bisher relativ kompliziert, da Leitlinien empfehlen, dass Patienten mindestens 3 Wochen vor und 4 Wochen nach der Kardioversion antikoaguliert werden. Bisher waren die einzigen Substanzen, die dafür zur Verfügung standen Vitamin K-Antagonisten: in den Vereinigten Staaten Warfarin, in Deutschland Phenprocoumon. Dabigatran ist ein neuer direkter Thrombinantagonist bei dem im Gegensatz zu Vitamin K-

Antagonisten die Wirkung innerhalb von 24 bis 36 Stunden einsetzt und auch beim Absetzen relativ rasch abklingt. Die RE-LY-Studie war eine große randomisierte Studie in der 2 Dosierungen von Dabigatran mit Warfarin bei Patienten mit Vorhofflimmern zur Schlaganfallprävention untersucht wurden. Da die Studie offen durchgeführt wurde mit verblindeter Evaluation der Endpunkte war es auch möglich systematisch das Risiko bei Kardioversion zu untersuchen. Das Studienprotokoll sah von vornherein vor, dass in diesem Fall eine Datenerhebung vor, während und 30 Tage nach der Kardioversion erfolgte. Insgesamt wurden 1 983 Kardioversionen bei 1 270 Patienten

durchgeführt. Bei 13 bis 25% der Patienten wurde je nach Zuordnung in die einzelnen Studiengruppen eine transösophageale Echokardiografie vor der Kardioversion durchgeführt. Dabei zeigte sich bei 1,1 bis 1,8% der Patienten ein Thrombus im li. Vorhof. Schlaganfälle und systemische Embolien innerhalb von 30 Tagen während und nach der Kardioversion traten bei 0,8% der Patienten unter der niedrigen Dosis Dabigatran, 0,3% unter der hohen Dosis Dabigatran und bei 0,6% unter Warfarin auf. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Schwerwiegende Blutungskomplikationen gab es bei 1,7%, 0,6% und 0,6%. Auch dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Kommentar:

Die Subgruppenanalyse der Patienten, die kardiovertiert wurden in der RELY-Studie ist die größte bisher durchgeführte und publizierte Studie zu dieser Thematik. Die Studie zeigt, dass Dabigatran bei dieser Problematik genauso gut wirksam ist wie Warfarin und auch eine vergleichbare Rate an schwerwiegenden Blutungskomplikationen hat. Da die Einstellung auf Dabigatran sehr viel rascher und einfacher geht als das Eintitrieren von Vitamin K-Antagonisten, wird mit hoher Wahrscheinlichkeit in Zukunft Dabigatran bei Patienten, die kardiovertiert werden orale Vitamin K-Antagonisten ablösen. (HCD)

****** Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, Selmer C, Ahlehoff O, Olsen AM, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. BMJ 2011;342:d124**

Patienten mit Vorhofflimmern haben ein erhebliches Schlaganfallrisiko. In der Primärprävention wird das Risiko bisher mit dem sogenannten CHADS2 Score berechnet, der sich zusammensetzt aus: Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter über 75 Jahre, Diabetes mellitus und vorausgehender Schlaganfall. Neu entwickelt wurde jetzt der CHA2DS2-VASc Score. Dieser hat noch weitere Parameter, nämlich eine periphere arterielle

Verschlusskrankheit, Alter zwischen 65 bis 74 Jahren und weibliches Geschlecht. Die Autoren aus Dänemark haben an einem großen dänischen Patientenregister die beiden Scores validiert. Für die Studie wurden alle Patienten verwendet, die in den Jahren 1997 bis 2006 mit Vorhofflimmern in ein Krankenhaus in Dänemark eingewiesen wurden und zu diesem Zeitpunkt keine Vitamin K-Antagonisten erhalten hatten. Von 121

280 Patienten erfüllten 73 538 diese Einschlusskriterien. Für Patienten mit niedrigem Risiko entsprechend einem CHADS2 Score von 0 war die Häufigkeit von Schlaganfällen und systemischen Embolien 1,67 pro 100 Personenjahre. Bei Patienten mit einem CHADS2 Score von 1 betrug die entsprechende Rate 4,75. Die Zahlen für den CHA2DS2-VASc Score betragen dementsprechend 0,78 und 2,01. Eine genaue statistische Aufgliederung zeigte, dass der neue CHA2DS2-VASc Score höhere prädiktive Eigenschaften hat als der alte CHADS2 Score insbesondere bei Patienten mit niedrigem Risiko.

Kommentar:

In der Kardiologie aber auch im Bereich der Inneren Medizin werden im Moment heftige Kämpfe ausgefochten, welcher der Scores nun

tatsächlich für die Risikoabschätzung bei Patienten mit Vorhofflimmern verwendet werden soll. Für Neurologen ist diese gesamte Diskussion völlig irrelevant, da alle unsere Patienten mit TIA und ischämischem Insult einen CHADS2 Score von >2 haben und demgemäß oral antikoaguliert werden sollten. Nachdem die Ergebnisse aus den großen randomisierten Studien für Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban jetzt vorliegen, ergibt sich sowieso ein grundlegender Paradigmenwechsel. In Zukunft wird nicht mehr durch prospektive Scores festgestellt werden müssen, wer unbehandelt bleibt und wer Acetylsalicylsäure erhält oder Antikoagulanzen. Die Entscheidung muss nur noch gefällt werden zwischen Patienten, die antikoaguliert werden und solchen die nicht antikoaguliert werden. (HCD)

4. Akuttherapie

****** Mishra NK, Ahmed N, Andersen G, Egido JA, Lindsberg PJ, Ringleb PA, Wahlgren NG, Lees KR; for the VISTA and SITS collaborators. Thrombolysis in very elderly people: controlled comparison of SITS International Stroke Thrombolysis Registry and Virtual International Stroke Trials Archive. BMJ 2010;341:c6046**

Die systemische Thrombolyse mit Gewebeplasminogenaktivator (rt-PA) ist die einzig zugelassene, bewiesene medikamentöse Therapie des akuten

Schlaganfalls. Die Zulassung erstreckt sich im Moment auf ein 3-Stunden-Fenster. In Kürze ist allerdings auch die Zulassung im Zeitfenster bis 4 1/2

Stunden zu erwarten. Für beide Zeitfenster gilt aber im Moment noch eine Alterseinschränkung in der Zulassung von 80 Jahren. Allerdings treten 30% aller akuten Schlaganfälle bei Patienten im Alter über 80 Jahre auf. Grund für den Altersausschluss ist die Angst, dass bei älteren Patienten der Benefit geringer und das Blutungsrisiko höher ist. Es handelt sich um Analysen aus dem SITS-Register (Safe Implementation of Treatment in Stroke/International Stroke Thrombolysis Registry) und der VISTA-Datenbank (Virtual International Stroke Trials Archive). Bei der SITS-Datenbank handelt es sich um ein prospektives Register, das 2002 eingerichtet wurde und in das Patienten dokumentiert werden, die eine systemische Thrombolyse erhalten. Bei VISTA handelt es sich um eine Datenbank, in die sehr viele der großen randomisierten Studien zur Akuttherapie des Schlaganfalls eingegeben wurden. Es handelt sich überwiegend um Studien zu Neuroprotektiva. Verglichen wurden hier 23.334 Patienten, die eine Thrombolyse erhielten mit 6.166 Patienten aus dem VISTA-Register, die nicht mit einer Thrombolyse behandelt wurden. Der primäre Outcome der Analyse war der Wert der modifizierten Rankin-Skala nach 90 Tagen. Die Schwere der Schlaganfälle gemessen mit der NIH-Skala war in beiden Populationen identisch mit

einem Median von 12. Der Outcome war bei Patienten, die eine Thrombolyse erhalten hatten über die einzelnen Untergruppen des Rankin-Scores besser als bei den Kontrollen. Dies galt sowohl für Patienten im Alter unter wie im Alter über 80 Jahre. Erwartungsgemäß war die Prognose bei über 80-jährigen unabhängig von der Behandlungsart deutlich schlechter. Die Patienten wurden in Altersgruppen von jeweils 10 Jahres-Intervallen eingeteilt. Für alle Altersgruppen zwischen 31 und 90 Jahre war die Thrombolyse signifikant wirksamer als die Kontrolltherapie. Dies galt nicht nur für die Shift-Analyse der modifizierten Rankin-Skala sondern auch für einen guten Outcome gemessen mit den Werten 0 bis 1 der modifizierten Rankin-Skala. Auch die Sterblichkeit war bei Patienten unter und über 80 Jahre durch die Thrombolyse reduziert.

Kommentar:

Diese Analyse zeigt, wie wichtig es ist prospektive Register und große Datenbanken von Schlaganfallstudien vorzuhalten. Mit Hilfe von Registern und Datenbanken ist es möglich wissenschaftliche Fragen zu beantworten, die ansonsten nur mit großen randomisierten Studien untersucht werden können. Die VISTA-Datenbank hat den großen Vorteil, dass hier viele Patienten dokumentiert wurden bei denen keine Thrombolyse durchge-

führt wurde. Grund hierfür war, dass die entsprechenden Studien vor Zulassung der Thrombolyse durchgeführt wurden oder in Ländern bei denen zum damaligen Zeitpunkt die Thrombolyse noch nicht zugelassen war. Die hier vorgelegte Analyse zeigt, dass die Prognose von Schlaganfällen bei über 80-jährigen deutlich schlechter ist, was allerdings bereits seit langem bekannt war. Es zeigt sich aber

auch, dass der Nutzen der Thrombolyse über alle Altersgruppen hinweg vorhanden ist. Im Einzelfall muss natürlich bei einem Alter über 80 Jahre als Kontraindikation in der Zulassung abgewogen werden, ob der Nutzen das Blutungsrisiko übersteigt. Patienten über 80 Jahre müssen auch ausdrücklich darauf aufmerksam gemacht werden, dass es sich um einen Off-Label-Einsatz von rt-PA handelt. (HCD)

******* The CLOTS (Clots in Legs Or sTockings after Stroke) Trial Collaboration. Thigh-length versus below-knee stockings for deep venous thrombosis prophylaxis after stroke: a randomized trial. Ann Intern Med 2010;153:553-562**

Tiefe Beinvenenthrombosen und Lungenembolien sind nicht seltene und schwerwiegende Komplikationen bei Patienten, die nach einem Schlaganfall immobilisiert sind oder bei denen eine ausgeprägte Parese im Bein besteht. Die Häufigkeit der tiefen Beinvenenthrombosen hat allerdings seit dem Einsatz von Heparin oder niedermolekularem Heparin dramatisch abgenommen. Desungeachtet empfehlen noch viele Leitlinien den Einsatz von Thrombosestrümpfen bei Patienten mit Schlaganfall. Die erste der beiden CLOTS-Studien hatte gezeigt, dass bei Patienten, die mit Heparin oder niedermolekularem Heparin behandelt werden und zusätzlich Thrombosestrümpfe bekommen, die Häufigkeit tiefer Beinvenenthrom-

bosen nicht reduziert ist im Vergleich zu Patienten, die diese Strümpfe nicht bekommen (1). Die hier vorgestellte CLOTS-II-Studie untersuchte, ob es einen Unterschied macht, ob Thrombosestrümpfe bis zum Knie reichen oder bis zur Leiste. Es handelt sich um eine randomisierte Studie, die an 112 Krankenhäusern in neun Ländern durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden 3.144 Patienten, die einen ischämischen Insult oder eine cerebrale Blutung innerhalb der letzten Woche erlitten hatten und die immobil waren. Immobilität war definiert als die Unfähigkeit ohne Hilfe zur Toilette zu gehen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit Subarachnoidalblutungen, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und ausgeprägter

diabetischer Polyneuropathie. Es handelt sich um eine randomisierte Parallelgruppenstudie. Patienten und Betreuer waren nicht verblindet. Die Ärzte, die die Ultraschalluntersuchungen durchführten, um tiefe Beinvenenthrombosen zu identifizieren, waren verblindet. Der primäre Endpunkt war die Häufigkeit von tiefen Beinvenenthrombosen, identifiziert mit Duplexvenografie am Tag 7 bis 10 und bei einer Untergruppe von Patienten nach 25 bis 30 Tagen. Dabei wurde kein Unterschied gemacht, ob die tiefen Beinvenenthrombosen symptomatisch oder asymptomatisch waren. 1.552 Patienten erhielten lange Thrombosestrümpfe und 1.562 kurze. Das mittlere Alter betrug 75 Jahre und 50% der Patienten waren Männer. Bei 81% lag ein ischämischer Insult vor. Fünf Prozent der Patienten hatten bereits in der Vorgeschichte eine tiefe Beinvenenthrombose oder eine Lungenembolie erlitten. Der primäre Endpunkt, nämlich tiefe Beinvenenthrombosen traten bei 98 Patienten (6,3%) auf, die lange Thrombosestrümpfe hatten und bei 138 Patienten (8,8%) mit kurzen Strümpfen. Die absolute Differenz betrug 2,5% und der Unterschied war mit einem p-Wert von 0,008 signifikant. Die Odds Ratio zugunsten der langen Strümpfe betrug 31%.

Kommentar:

Es ist außerordentlich lobenswert, dass die Neurologen in England immer wieder kritische Fragen der Versorgung von Patienten auf der Stroke Unit jenseits der reinen Gabe von Medikamenten prospektiv in randomisierten Studien untersuchen. Im Gegensatz zur Situation in Deutschland gibt es hierfür auch genügend von der englischen Regierung zur Verfügung gestellte finanzielle Ressourcen. Die CLOTS-II-Studie war wie die CLOTS-I-Studie vorzeitig abgebrochen worden, da sich in CLOTS-I bereits gezeigt hatte, dass Thrombosestrümpfe nicht in der Lage sind tiefe Beinvenenthrombosen zu verhindern und es darüber hinaus immer wieder zu Hautulzerationen durch die Strümpfe kam. CLOTS-II ist deswegen bemerkenswert, weil nur etwa 15% der Patienten beim Einschluss in die Studie eine antithrombotische Therapie mit Heparin erhielten. Fasst man die gesamte Evidenz von CLOTS-I und CLOTS-II zusammen gibt es im Moment bei Patienten, die nach einem Schlaganfall immobilisiert sind, keinen Grund Thrombosestrümpfe zu benutzen. Ausnahmen sind Patienten bei denen aus Gründen der Verträglichkeit oder bei anderen Kontraindikationen Heparin oder niedermolekulare Heparine nicht verwendet werden können. In diesen Fällen müssen dann allerdings lange Thrombosestrümpfe

verwendet werden, da diese tiefe Beinvenenthrombosen deutlich besser verhindern als Strümpfe, die nur bis zum Knie reichen. (HCD)

Literatur:

1. Dennis M, Sandercock PA, Reid J,

Graham C, Murray G, Venables G, et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multi-centre, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373(9679):1958-1965

****** Mishra NK, Diener HC, Lyden PD, Bluhmki E, Lees KR. Influence of age on outcome from thrombolysis in acute stroke: A controlled comparison in patients from the virtual international stroke trials archive (VISTA). *Stroke* 2010;41:2840-2848**

Mishra und Kollegen präsentieren weitere Daten aus dem VISTA Stroke Trials Archive. Hier wurden aus den im Archiv vorhandenen Daten aus neuroprotektiven Studien die Patienten identifiziert, die eine Lyse erhalten hatten und mit denen verglichen, die keine bekommen hatten. Dabei wurde der Einfluss des Patientenalters auf das klinische Outcome als primäre Zielgröße analysiert. Patienten, die aus Ländern und Jahren kamen, in denen in SITS eingeschlossen wurde, wurden ausgeschlossen, um Doppel-Publikationen zu vermeiden. Es wurde die Verteilung auf der mRS mit einem Cochran-Mantel-Haenszel Test und Adjustierung für Alter und NIHSS durchgeführt. Die Altersdichotomisierung wurde als ≤ 80 Jahre versus >80 Jahre sowie in Dezilen vorgenommen.

5817 Patienten wurden analysiert (1585 systemische Lysen versus 4232 Kontrollen). 20.5% der Patienten waren >80 Jahre alt (MW ca 85 Jahre), die jüngeren Patienten waren schwerer betroffen (NIHSS 14 versus 13, $p < 0.05$). Thrombolysierte Patienten hatten bessere mRS Werte als nicht lysierte Patienten ($p < 0.0001$; OR 1.39; 95% KI, 1.26-1.54). Dieses Ergebnis fand sich im wesentlichen identisch bei den jüngeren wie den älteren Patienten (jung: $p < 0.0001$; OR 1.42; 95% KI, 1.26-1.59; alt: $p = 0.002$; OR 1.34; 95% KI, 1.05-1.70) sowie konsistent über alle Alters-Dezilen. Die Autoren folgern, dass das Outcome nach Thrombolyse für akute Schlaganfallpatienten besser als bei Kontrollen ist, dass dieser Effekt unabhängig vom Alter ist und dass deswegen Alter kein Ausschlusskriterium für eine Lyse sein sollte.

Kommentar:

Hier handelt es sich um eine wirklich relevante Auswertung von Studiendaten aus dem VISTA Register. Klar, es ist keine randomisierte Studie von über 80jährigen, aber es ist meines Erachtens die nächst beste Datengüte, mindestens so gut wenn auch anders als das SITS Register. Die Datenqualität ist hochwertig, da es sich ausnahmslos um Daten aus RCT handelt, bei denen die Endpunkte adjudiziert wurden und ein On-Site Monitoring stattfand. Die Daten reflektieren die reale Praxis, dass an vielen Orten unabhängig vom Alter der Patienten lysiert wird. Die Ergebnisse decken sich mit denen aus randomisierten Studien und dem SITS-ISTR Register. Die ausgewählten Endpunkte sind von der EMEA akzeptiert und somit also übertragbar auf andere Studien zu diesem Thema. Darüber hinaus wage ich zu bezweifeln, dass IST-3 glaubhaftere Ergebnisse liefern wird, nur weil es sich um eine randomisierte Studie handelt, das ist durch schon häufig diskutierte Mängel des Studienprotokolls bedingt. Randomisierung und Kontrolle können nicht alle anderen Probleme einer Studie aufwiegen. Auch wenn Blutungsergebnisse nicht systematisch erfasst wurden, sind relevante Blutungen, also solche mit schlechten Outcomes natürlich in den mRS Outcomes „eingepreist“. Relevante ICB Probleme über das Erwartete hinaus scheint es demnach

nicht gegeben zu haben, zumindestens nicht im Sinne einer Neutralisierung des Behandlungseffektes, der halt eben unabhängig vom Alter ist. Kurzum, die Analyse der VISTA Datenbank belegt eindrücklich, dass es für die Lysetherapie keine wie auch immer geartete Rationale einer Altersbeschränkung gibt. Das Fazit ist deswegen erneut: Die Thrombolyse verbessert das klinische Endergebnis in jeder Altersgruppe, die gegenwärtige Restriktion auf Patienten ≤ 80 Jahre ist arbiträr und wird hoffentlich in der anstehenden Zulassungsänderung wegefallen. (PDS)

****** Götz T, Hartmann F, Juettler E, Singer OC, Lehnhardt F-G, Köhrmann M, Kersten JF, Krützelmann A, Humpich MC, Sobesky JF, Gerloff C, Villringer A, Fiehler J, Neumann-Haefelin T, Schellinger PD, Röther J for the Clinical Trial Net of the German Competence Network Stroke. Prediction of malignant middle cerebral artery infarction by magnetic resonance imaging within 6 hours of symptom onset: a prospective multicenter observational study. Ann Neurol 2010;68:435-445**

In dieser prospektiven, mulizentrischen Studie untersuchten vier Schlaganfall-Zentren in Deutschland (Hamburg-Eppendorf, Köln, Frankfurt und Heidelberg), welche demographischen oder klinischen Parameter und welche Befunde aus der multimodalen MR-Bildgebung oder Laborbefunde geeignet sind, um sehr frühzeitig die Entwicklung eines „malignen Media-Infarktes“ vorhersagen zu können. Eingeschlossen waren Personen, bei denen der proximale MCA-Verschluss im multimodalen MRT im Zeitfenster von 6 Stunden nach Ereignisbeginn nachgewiesen wurde. Primärer Endpunkt der Studie war der „maligne Media-Infarkt“ der dann diagnostiziert wurde, wenn folgende Kriterien erreicht waren: (1) NIHSS Score > 18, Beeinträchtigung der Vigilanz (zumindest bestehende Somnolenz), Nachweis einer Ausdehnung des Infarktes auf ein Gebiet größer als 2/3 des Versorgungsbereichs der MCA und Zeichen der Raumforderung (Mittellinienverlagerung, Kompression der Seitenventrikel).

27 der eingeschlossenen 140 Personen entwickelten im Mittel nach 23 Stunden die Kriterien des „malignen Media-Infarkts“. Die 27 Personen waren jünger (im Mittel 60 vs. 65 Jahre), hatten einen höheren NIHSS Score bei Aufnahme (19,7 vs. 15,5), häufiger einen kombinierten Carotis interna und MCA-Verschluss (70,4% vs. 37,2%) und zeigten größere DWI-Läsionen. 15 der 27 Personen (55,6%), die einen „malignen Media-Infarkt“ entwickelten, erhielten keine thrombolytische Therapie. Es waren signifikant mehr Personen, die keine Thrombolyse erhielten in der Gruppe derer die einen „malignen Media-Infarkt“ erlitten als in der Vergleichsgruppe (55,6% vs. 14,2%). Verschiedene prädiktive Modelle wurden getestet. Schließlich zeigte sich, dass eine DWI-Läsion > 82 ml einen hohen prädiktiven Wert für die Entwicklung eines „malignen Media-Infarkts“ hat. Nur 2 Personen, die dieses Kriterium erfüllten, entwickelten keinen „malignen Media-Infarkt“. Die Sensitivität war niedriger (0,52). Grund hierfür war, dass die

Bildgebung bereits sehr früh (< 6 Stunden) erfolgte. Die Größe der DWI-Läsion hatte einen größeren Wert bei der Vorhersage der Entwicklung eines „malignen Media-Infarkts“ als klinische Parameter wie der Schweregrad bei Aufnahme (NIHSS Score > 18) oder das Vorliegen eines kombinierten ICA+MCA-Verschlusses. Bei 15 der 27 Patienten, die die definierten Zeichen eines „malignen Media-Infarkts“ entwickelten, wurde im weiteren Verlauf (im Mittel: 24 Stunden nach Ereignis) eine Dekompressions-Operation durchgeführt.

Kommentar:

Die Größe der DWI-Läsion hat bereits zu einem frühen Zeitpunkt einen hohen prädiktiven Wert für die Entwicklung eines „malignen Media-Infarkts“, der in weiterer Folge auch eine kraniale Dekompression erfordern kann. DWI-Läsionen > 82 ml sind somit zusammen mit dem Schweregrad des Ereignisses bei Aufnahme (NIHSS Score > 18) und der Gefäßpathologie (kombinierter ICA-MCA-Verschluss) wichtige prognostische Kriterien. Kritisch angemerkt sei, dass die Erhebung der Parameter ganz offensichtlich dazu führte, dass die Thrombolysen oft nicht eingesetzt wurde. (WL)

****** Roth P, Papanagiotou P, Behnke S, Walter S, Haass A, Becker C, Fassbender K, Politi M, Körner H, Romann M, Reith W. Stent-assisted mechanical recanalization for treatment of acute intracerebral artery occlusions. Stroke 2010;41:2559-2567**

Die Homburger Arbeitsgruppe um Wolfgang Reith stellt Ihre Ergebnisse zur Stent-assistierten mechanischen Rekanalisation bei intrakraniellen Gefäßverschlüssen vor. Sie behandelten insgesamt 22 konsekutive Patienten und benutzten dabei ein selbstexpandierbares Stentsystem (Solitaire). Bei 20 der 22 Patienten konnten Sie eine Rekanalisation erreichen. Die mittlere Zeit vom Schlaganfallbeginn bis zur Rekanalisation betrug 277 Minuten, die Standardabweichung 118 Minuten. Über 60%

der Patienten verbesserten sich um mehr als 10 Punkte auf der NIH-Skala und 50% zeigten einen Rankin-Score von ≤ 2 nach 90 Tagen. Die Mortalität betrug 18%.

Kommentar:

Die Homburger Arbeitsgruppe hat in einem verhältnismäßig kurzen Zeitraum (Oktober 2009 bis Mai 2010) eine gar nicht so kleine Gruppe von Patienten mit einer identischen mechanischen Rekanalisierungsmethode behandelt. Sie konnte dabei zeigen,

dass der Rekanalisierungserfolg dramatisch höher ist als bei intravenöser oder intraarterieller Gabe eines Thrombolytikums und dass sich ein Großteil der Patienten neurologisch sehr gut erholt. Ferner ist die Logistik der Homburger offenbar schon so gut, dass auch das Zeitfenster in einem vernünftigen Rahmen liegt. Die mittlere Zeit bis zur Rekanalisierung betrug ca. 3,5 Stunden. Ich bin der festen Überzeugung, dass sich die mechanische Rekanalisierung in den großen

Zentren jetzt sehr schnell durchsetzen wird. Ob es am Ende ein Absaugen des Clots oder eine stentassistierte Rekanalisierung sein wird ist noch offen, möglicherweise sind beide Verfahren auch sehr ähnlich. Die Erfahrung aus der Behandlung des akuten Coronarverschlusses weist allerdings so ein bisschen darauf hin, dass sich möglicherweise die stentassistierte Rekanalisierung durchsetzen wird. (MF)

****** Xian Y, Holloway RG, Chan PS, Noyes K, Shah MN, Ting HH, Chappel AR, Peterson ED, Friedman B. Association between stroke center hospitalization for acute ischemic stroke and mortality. JAMA 2011;305:373-380**

Dass Stroke Units in der akuten Phase effektiv sind, d.h. tatsächlich Leben retten und den Outcome verbessern können, ist bisher kaum Gegenstand kontrollierter Studien gewesen. Denn die viel zitierte Stroke Unit Collaboration hat sich vorwiegend an den älteren Versorgungsmodellen und deren Studien orientiert. Deshalb ist eine neue, aus den zertifizierten Stroke Units in den USA kommende Studie wichtig und willkommen. Es handelt sich um eine retrospektive Untersuchung aus dem Staat New York an 30.947 akuten, ischämischen Schlaganfallpatienten, die in den Jahren 2005 und 2006 hospitalisiert worden waren. Von diesen wurde etwa die Hälfte an Stroke Centers behan-

delt, die nach den Kriterien der Joint Commission als Stroke Centers zertifiziert worden waren und die andere Hälfte an nicht zertifizierten Zentren. Im post-hoc Gruppenvergleich wurden auch Transportzeiten zu den Zentren berücksichtigt. Es zeigten sich signifikante Unterschiede zu Gunsten der zertifizierten Stroke Units, hinsichtlich der Behandlungsergebnisse nach einem, sieben und dreißig Tagen, sowie nach einem Jahr. Die 30 Tagesmortalität war um 2,5% niedriger (95% CI: -3,6 bis -1,4, $p < 0.001$) und die Anwendung einer Thrombolysebehandlung um 2,2% höher (95% CI: 1,6 bis 2,8, $p < 0.001$). Vergleichszahlen für Patienten die wegen gastrointestinaler Blutungen

und wegen akuten Myokardinfarkts in der selben Zeitperiode hospitalisiert worden waren zeigten hingegen keine Gruppenunterschiede woraus geschlossen wird, dass die Unterschiede spezifisch für den Schlaganfall sind und am ehesten auf den zertifizierten Status der Stroke Unit zurück zu führen sind. Insgesamt zeigt sich also, dass nach den Kriterien der Joint Commission zertifizierte Stroke Units einen besseren Outcome bezüglich Mortalität und eine häufigere Anwendung von Thrombolyse haben.

Kommentar:

Diese Studie belegt den tatsächlich erzielbaren Erfolg von implementierten Guidelines: das „Get With The Guidelines“ Programm der American Heart Association hat mit dem Zertifizierungsprogramm von Stroke Units nun einen deutlichen Erfolg zu verbuchen. Diese nach den Guideline Kriterien zertifizierten Stroke Units haben sich als effektiver und medizinisch erfolgreicher erwiesen. (MB)

5. Sekundärprävention

***** Juurlink DN, Gomes T, Mamdani MM, Gladstone DJ, Kapral MK. The safety of proton pump inhibitors and clopidogrel in patients after stroke. Stroke 2011;42:128-132**

Bei Patienten mit ischämischem Insult ohne kardiale Emboliequelle wird die Sekundärprävention mit Thrombozytenfunktionshemmern wie Acetylsalicylsäure (ASS), der Kombination aus ASS und Dipyridamol oder Clopidogrel durchgeführt. Clopidogrel ist ein Prodrug und wird in der Leber zu einem aktiven Metaboliten verstoffwechselt. Dieser enzymatische Schritt erfolgt über P-450C19, wobei dieses Enzym möglicherweise durch Protonenpumpenhemmer beeinflusst

wird. Es wurde daher unterstellt, dass die gleichzeitige Einnahme von Protonenpumpenhemmern und Clopidogrel die Wirksamkeit in der Prävention vaskulärer Ereignisse reduzieren könnte. Dies ist für Patienten mit Myokardinfarkt relativ gut untersucht, währenddessen es kaum Studien für Patienten gibt, die einen ischämischen Insult erlitten haben. Die Autoren aus Kanada führten daher eine Fall-Kontrollstudie durch. Sie erfassten alle Einwohner des Bundes-

staates Ontario im Alter über 66 Jahren, die mit Clopidogrel behandelt wurden und zwischen 2002 und 2008 einen Schlaganfall erlitten hatten. Ausgewertet wurden alle Patienten bei denen ein 2. Schlaganfall eintrat. Für jeden Patienten, der so identifiziert wurde, wurden 4 Kontrollpersonen ausgewählt. Die Einnahme von Protonenpumpenhemmern wurde eingeteilt nach derzeitig, früher, innerhalb 61 bis 180 Tagen oder länger zurückliegend. Unter den 2765 Patienten dieser Kohorte wurden 118 Patienten erneut mit einem Schlaganfall aufgenommen. Bei den Kontrollen handelt es sich um 472 Patienten. Wurde für alle Variablen, die sonst eine Rolle spielen adjustiert, gab es keinen Zusammenhang zwischen der Einnahme von Protonenpumpenhemmern und einem erhöhten Risiko für einen erneuten Schlaganfall oder Tod. Zusammengefasst ergibt die Studie keinen Hinweis darauf, dass Protonen-

pumpenhemmer bei Patienten nach Schlaganfall die Wirksamkeit von Clopidogrel reduzieren.

Kommentar:

Während die Datenlage bei Myokardinfarkten etwas unübersichtlich ist, mit Studien die einen Zusammenhang zwischen Einnahmen von Protonenpumpenhemmer und einer verminderten Wirksamkeit von Clopidogrel postulieren und auch das Gegenteil, zeigt diese Studie, die eine Kohorte von Patienten im klinischen Alltag (außerhalb von Studien) beobachtet keinen Hinweis darauf, dass die Einnahme von Protonenpumpenhemmer die Wirksamkeit von Clopidogrel bei Patienten mit Schlaganfall reduziert. Es muss allerdings kritisch angemerkt werden, dass die Gesamtzahl der Patienten, die hier analysiert wurde relativ gering ist. (HCD)

****** Lichtman JH, Naert L, Allen NB, Watanabe E, Jones SB, Barry LC, Bravata DM, Goldstein LB. Use of antithrombotic medications among elderly ischemic stroke patients. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2011;4:30-38**

Schlaganfall ist ein zunehmendes Gesundheitsproblem und überholt im Moment in den meisten epidemiologischen Studien den Herzinfarkt bezüglich der Häufigkeit. Dies zeigt wie wichtig eine gut funktionierende Sekundärprävention nach Schlaganfall ist. Die Autoren aus den Vereinigten

Staaten untersuchten wie häufig Patienten mit Schlaganfall in Abhängigkeit ihres Alters bei der Entlassung eine antithrombotische Therapie erhalten. Die Studie stützte sich auf Daten des Medicare Health Care Quality Improvement Programms der Jahre 1998 bis 2001.

Untersucht wurde wie häufig Patienten bei der Entlassung Thrombozytenfunktionshemmer oder Antikoagulanzen verschrieben bekamen. Die Patienten wurden in Altersgruppen zwischen 65 und über 85 Jahre eingeteilt. Von den 31.554 so erfassten Patienten erhielten bei der Entlassung 84% Thrombozytenfunktionshemmer und von den Patienten mit Vorhofflimmern 83% Antikoagulanzen. Die Verschreibungshäufigkeit nahm mit dem Alter ab und war bei Patienten im Alter von 85 Jahren und älter signifikant geringer als bei Patienten im Alter zwischen 65 und 74 Jahren. Patienten die aus Pflegeheimen ins Krankenhaus kamen oder Patienten, die bereits pflegebedürftig waren erhielten signifikant seltener Thrombozytenfunktionshemmer oder Antikoagulanzen.

Kommentar:

Diese Studie zeigt ganz offenbar, dass die Häufigkeit mit der Thrombozytenfunktionshemmer und Antikoagulanzen verschrieben werden altersabhängig ist. Die hier gewonnenen Daten zeigen die paradoxe Situation, dass ausgerechnet die Patienten bei denen das höchste Rezidivrisiko besteht am seltensten eine antithrombotische Therapie erhalten. Dies ist bei den oralen Antikoagulanzen nachzuvollziehen, da auch bei Patienten im höheren Lebensalter ein höheres Blutungsrisiko besteht. Nicht nachzuvollziehen ist die Tatsache, dass bei älteren Patienten seltener Thrombozytenfunktionshemmer verschrieben werden als bei Patienten im Alter zwischen 65 und 74 Jahren. Entsprechende Qualitätsdaten aus Deutschland sind dem Referenten für diese Fragestellung nicht bekannt. (HCD)

***** Hankey GJ, Johnston SC, Easton JD, Hacke W, Mas JL, Brennan D, Mak KH, Bhatt DL, Fox KA, Topol EJ; on behalf of the CHARISMA trial investigators. Effect of clopidogrel plus ASA vs. ASA early after TIA and ischaemic stroke: a substudy of the CHARISMA trial. Int J Stroke 2011;6:3-9**

Für die Sekundärprävention des ischämischen Insultes nach TIA oder erstmaligem Insult stehen mehrere Thrombozytenfunktionshemmer zur Verfügung: Acetylsalicylsäure, Acetylsalicylsäure plus retardiertem Dipyridamol, Clopidogrel als Monotherapie und die Kombination

von Clopidogrel und Acetylsalicylsäure. Die MATCH-Studie hatte allerdings gezeigt, dass eine Langzeittherapie mit der Kombination aus Clopidogrel und Acetylsalicylsäure einer Monotherapie mit Clopidogrel nicht überlegen ist und zu vermehrten Blutungskomplikationen

führt. In der CHARISMA-Studie zeigte sich, dass die Kombination von Clopidogrel und Aspirin einer Monotherapie mit Acetylsalicylsäure nicht überlegen ist und auch hier zu vermehrten Blutungskomplikationen führt. Die Situation könnte allerdings ganz anders sein, wenn es darum geht in der Frühphase nach einer TIA oder einem ischämischen Insult einen frühen Reinsult zu verhindern. In einer Kurzzeittherapie wäre wahrscheinlich das Blutungsrisiko nicht so relevant wie bei einer Langzeitbehandlung. Bei der Publikation handelt es sich um eine Subgruppenanalyse der CHARISMA-Studie. Die CHARISMA-Studie war eine multizentrische randomisierte, doppelblinde Studie in der 15.603 Patienten mit athero-thrombotischen Erkrankungen oder multiplen vaskulären Risikofaktoren entweder mit Clopidogrel 75 mg plus Acetylsalicylsäure 75 bis 162 mg oder Placebo plus Acetylsalicylsäure behandelt wurden. Im Rahmen der CHARISMA-Studie wurden 4.320 Patienten mit TIA oder ischämischen Insult behandelt. Von diesen wurde bei 1.331, dies entspricht 31%, die Randomisierung innerhalb der ersten 30 Tage vorgenommen. Wurde die Gesamtpopulation betrachtet erlitten 6,1% einen erneuten Schlaganfall in der Gruppe mit Acetylsalicylsäure-Monotherapie und 4,9% bei den Patienten, die Clopidogrel plus ASS erhielten. Dies entspricht einer Hazard

Ratio von 0,80, die nicht signifikant war. Es ergab sich auch kein signifikanter Unterschied bezüglich schwerwiegender Blutungskomplikationen (1,7% versus 1,9%). Von den Patienten, die innerhalb von 30 Tagen randomisiert wurden erlitten 6,9% einen Schlaganfall in der Monotherapiegruppe verglichen mit 5,1% in der Kombinationstherapiegruppe. Dies entspricht einer relativen Risikoreduktion von 26%, die nicht signifikant war. Es ergab sich auch kein Unterschied bei den schwerwiegenden Blutungskomplikationen.

Kommentar:

Diese Subgruppenanalyse der CHARISMA-Studie zeigt einen Trend zu Gunsten der Kombination von Clopidogrel und Acetylsalicylsäure bei der frühen Sekundärprävention des Schlaganfalls nach TIA oder ischämischen Insult für Patienten, die innerhalb von 30 Tagen randomisiert wurden. Die Ereignisraten waren allerdings zu gering, um einen signifikanten Unterschied zu zeigen. Ähnliche Ergebnisse hatten sich aber in der FASTER-Studie gezeigt. Die Frage, ob die Kombinationstherapie in der frühen Sekundärprävention einer Monotherapie überlegen ist, wird im Moment in einer großen randomisierten Studie in den Vereinigten Staaten untersucht, der sogenannten POINT-Studie. (HCD)

***** Bath PMW, Cotton D, Martin RH, Palesch Y, Yusuf S, Sacco P, Diener H-C, Estol C, Roberts R for the PROfESS Study Group. Effect of combined aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel on functional outcome and recurrence in acute, mild ischemic stroke – PROfESS Subgroup Analysis. Stroke 2010;41:732-738**

Aus der PROfESS Studie wurden jene 1366 Probanden (6,7%) eingeschlossen, bei denen die Sekundärprävention mit ASS+DP (Dipyridamol; verzögerte Freisetzungsförm) oder Clopidogrel bereits innerhalb von 72 Stunden nach dem ischämischen Schlaganfall eingeleitet wurde. Motivation für diese Subgruppen-Analyse war, die Sicherheit einer frühzeitig eingeleiteten Kombinationstherapie (ASS + DP) und die Sicherheit von Clopidogrel in einem frühen Zeitpunkt nach dem Schlaganfall untersuchen zu können. Weiterhin sollte untersucht werden, ob Unterschiede im Hinblick auf die Wirksamkeit in Bezug auf die Verhinderung weiterer ischämischer Ereignisse in den ersten 7, 30 oder 90 Tagen bestehen. Die Personen hatten in der Regel einen ischämischen Schlaganfall mit geringer Behinderung erlitten (ca. 90% mit einem Rankin Skale Score 0-3 bei Aufnahme).

Keine der 1366 Personen erlitt in den ersten 90 Tagen eine intrazerebrale Blutung und auch die Zahl relevanter Blutungen lag unter 1% und war nicht unterschiedlich zwischen beiden Gruppen (0,89% bei ASS/DP vs. 0,58% bei Clopidogrel). Hier ist wich-

tig zu betonen, dass es sich um Personen mit „minor stroke“ handelte. Die Häufigkeit eines (weiteren) ischämischen Schlaganfalls im 90-Tage-Beobachtungszeitraum war gering (11 von 672, 1,64% unter ASS/DP vs. 20 von 688, 2,91% unter Clopidogrel) und zeigte tendenziell eine Überlegenheit für ASS/DP (OR (95%) 0,56; 0,26 – 1,18). In beiden Gruppen erlitten 2 Personen einen Myokardinfarkt.

Kommentar:

Die Subgruppen-Analyse dieser wichtigen Studie zur Sekundärprävention ergibt wenig neue Informationen. Klinisch wichtig sind die Angaben zur Sicherheit: Keine Person erlitt eine intrazerebrale Blutung im Beobachtungszeitraum von 90 Tagen. Die frühe Gabe von ASS/DP und von Clopidogrel (innerhalb von 72 Stunden nach Ereignisbeginn) ist daher bei Patienten mit einem „minor stroke“ sicher. Die Häufigkeit von weiteren ischämischen Ereignissen im Beobachtungszeitraum von 90 Tagen war insgesamt gering. Deutlich überwiegt die Zahl der zerebralen Ischämien im Vergleich zum Myokardinfarkt. Es gibt eine Reihe von Studien, in denen Patienten mit

TIA oder „minor stroke“ frühzeitig eine Kombination verschiedener Plättchenhemmer in der frühen Sekundärprävention erhielten (FASTER¹: Clopidogrel + ASS vs. ASS; EARLY²: ASS+DP vs. ASS). Die Meta-Analyse aus FASTER und EARLY sprach für eine Kombinationstherapie. Es bleiben aber die Ergebnisse der laufenden Studien (FASTER 2, TARDIS) abzuwarten, bevor eine Empfehlung für die

Praxis auf hoher Evidenzstufe gegeben werden kann. (WL)

Literatur:

1. Kennedy M, D'Hill M, Ryckborst K, Elisaziw M, Demchuk AM, Buchan AM. Lancet Neurol 2007; 6: 961-89
2. Dengler R, Diener HC, Schwartz A, Grond M, Schumacher H, Machnig T, Eschenfelder CC, Leonard J, Weissenborn K, Kastrup A, Haberl R. Lancet Neurol 2010;9:159-166

***** Smout J, Macdonald S, Weir G, Stansby G. Carotid artery stenting: relationship between experience and compliance rate. International Journal of Stroke 2010;5(12):477-482**

Die britische Gruppe aus Newcastle legt eine Literaturübersicht zur Abhängigkeit zwischen Erfahrung und Komplikationsrate beim Stenting der Arteria carotis interna vor. Dabei wurden Studien eingeschlossen, die über mehr als 100 Interventionen berichten. Die Literaturübersicht kommt zu dem Ergebnis, dass es zu einer signifikanten Reduktion in der kombinierten Stroke/Death Rate über die Zeit kommt. Die Autoren begründen dies zum einen mit Fortschritten in der Technologie aber auch in der pharmakologischen Begleitbehandlung und auch mit individuellen Lernkurven. Sie kommen zu dem Schluss, dass das Stenting der Arteria carotis interna ungefähr zwei Jahre Erfahrung braucht, bevor die Komplikationsrate unter 5% fällt.

Kommentar:

Das Ergebnis der Literatursuche überrascht nicht. Jeder der aktiv das Stenting der Arteria carotis interna betreibt weiß, dass es eine solche individuelle Lernkurve gibt. In der Radiologie ist dies unter anderem ablesbar an simplen Parametern wie z.B. Durchleuchtungszeit. Auch diese sinkt praktisch linear mit der Erfahrung und gleichzeitig sinkt die Komplikationsrate. Auf der anderen Seite ist dem aktiven Interventionalisten auch klar, dass die technologischen Weiterentwicklungen (Monorail-Systeme, weichere Führungskatheter usw.) einen ganz gehörigen Einfluss auf die sinkende Komplikationsrate haben. Dies gilt nicht nur für das Carotis-Stenting sondern auch für andere komplexere

Interventionen wie das Verschließen von Aneurysmen oder AV-Malformationen. Im Übrigen gilt das Gleiche auch für das Stenting der intrakraniellen Stenosen. Auch hier hat es in den letzten Jahren nicht nur einen individuellen Lernzuwachs gegeben, sondern auch ganz erhebliche Verbesserungen des Materials. Es ist deshalb auch ungleich schwieriger, im interventionellen Bereich multizentrische randomisierte Studien, wie beispielsweise in der Pharmakotherapie, aufzulegen und hinterher dann ein

valides Ergebnis zu haben. An unterschiedlichen Standorten sind immer Menschen mit unterschiedlichem Geschick tätig und technische Neuerungen sind in solchen Studien auch schwer abzubilden. Nichtsdestotrotz war es für das Carotis-Stenting nötig, solche Studien zu machen, und es wird auch für die intrakraniellen Stenosen nötig sein, nur muss man die Ergebnisse am Ende auch entsprechend kritisch würdigen. (MF)

**** Dippel DW, Maasland L, Halkes P, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Prevention with low-dose aspirin plus dipyridamole in patients with disabling stroke. Stroke 2010;41:2684-2686**

Sowohl in der ESPRIT als auch in der ESPS-2-Studie konnte eine Überlegenheit der Behandlung mit der Kombination aus ASS und Dipyridamol gegenüber einer alleinigen Behandlung mit ASS bei Patienten mit einer transitorischen Attacke oder eines ischämischen Schlaganfalls hinsichtlich des erneuten Auftretens eines Schlaganfalles oder anderer vaskulärer Ereignisse nachgewiesen werden. Jedoch fehlte bisher eine detaillierte Analyse über die Effektivität der Kombinationstherapie bei schwer betroffenen Patienten nach Schlaganfall. Aus diesem Grund erfolgte durch die Autoren eine Re-analyse der Daten aus beiden genannten klini-

schen Studien in Relation zum Behinderungsgrad bei Studieneinschluss. Der Behinderungsgrad wurde entsprechend der modifizierten Rankin Scale (mRS) klassifiziert. Für die Analyse stand für 5.700 Patienten ein kompletter Datensatz zur Verfügung. Darunter lag bei nur 7.5% (N = 426) der untersuchten Patienten ein mRS score >3 und nur bei 0,4% (N=21) ein mRS von >4 vor. Die Hazard Ratio lag für das Erreichen des kombinierten Endpunktes (vaskulärer Tod, nicht-tödlicher Schlaganfall, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder schwere Blutungskomplikation) unter einer Kombinationstherapie aus ASS und Dipyridamol bei 0,79 (95%-

Konfidenzintervall: 0,69 – 0,91). Die Subgruppenanalysen stratifiziert nach mRS ergaben eine Hazard Ratio zwischen 0,73 (bei mRS von 1) bis 0,96 (bei mRS von 3) für vaskuläre Ereignisse und zwischen 0,62 bis 0,96 für Schlaganfall. Eine sichere Einschätzung bzgl. der Therapie bei einen mRS von 5 war aufgrund der kleinen Patientenzahl nicht möglich, jedoch wird auch bei diesen schwer betroffenen Patienten ein protektiver Effekt suggeriert.

Kommentar:

Zunächst wird in der Begründung für die Arbeit nicht klar, warum der Behinderungsgrad nach einem Schlaganfall zu unterschiedlichen Effekten zweier Strategien zur Plättchenhemmung bzgl. vaskulärer Rezidivraten führen soll. Eine reduzierte Lebenserwartung wird bei der Ereignisrate pro Beobachtungsjahr bereits berücksichtigt. Zwar treten vaskuläre Komplikationen bei schwer betroffenen Patienten häufiger auf, warum die relative Risikoreduktion aber unterschiedlich sein soll, wird nicht begründet.

Die Post-hoc Analyse der ESPRIT- und ESPS-2- Daten suggeriert einen positiven Effekt der Kombinationstherapie aus ASS plus Dipyridamol gegenüber einer Monotherapie mit ASS bei Patienten mit schwerer Behinderung zum Zeitpunkt des Therapiebeginns. Beim genaueren

Hinsehen fällt auf, dass in der ESPRIT-Studie Patienten mit Baseline-mRS>3 ausgeschlossen waren, die Subgruppen mit mRS von 4 und 5 also ausschließlich aus der ESPS-2-Studie stammen können. Das Pooling der beiden Studien erhöht also lediglich die - in ESPS-2 ohnehin relativ hohen - Patientenzahlen in den mRS-Gruppen 0-3. In der vorgelegten Analyse war nur in den Subgruppen mRS=1 (Schlaganfall und vaskuläre Ereignisse) und mRS=2 (nur bei Schlaganfall) die Hazard Ratio für die Kombinationstherapie signifikant reduziert. Auffallend ist auch, dass in der Einleitung als Studienziel eine Nachanalyse der verschiedenen mRS-Subkategorien genannt wird. In den Ergebnissen wird dann aber vor allem konstatiert, dass die Daten einen protektiven Effekt der Kombinationstherapie bei mRS von 5 nahelegen. Dies erscheint bei einer Fallzahl von lediglich 21 Patienten in dieser Subkategorie zu gewagt. Letztlich leidet die Arbeit an den Limitationen aller Post-Hoc Subgruppen-Analysen. Um einen möglichen Effekt in einer Subgruppe zu untersuchen, müssen die in der Power-Kalkulation berechneten Patientenzahlen auf so kleine Gruppen aufgeteilt werden, dass deren Einzelergebnisse statistisch kaum mehr eine Aussage erlauben. (ZIE/HJA)

***** Galan P, Kesse-Guyot E, Czernichow S, Briancon S, Blacher J, Hercberg S; for the SU.FOL.OM3 Collaborative Group. Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010;341:c6273

Eine Reihe von Fall-Kontrollstudien und prospektiven Beobachtungsstudien ergaben Hinweise darauf, dass sowohl B-Vitamine, Folsäure wie auch Omega-3-Fettsäuren das Risiko kardiovaskulärer Krankheiten reduzieren können. B-Vitamine und Folsäure senken auch erhöhtes Homocystein, einen Biomarker für Herzinfarkt und Schlaganfall. In der Zwischenzeit gibt es eine ganze Reihe von prospektiven, randomisierten, placebokontrollierten Studien in der Primär- und Sekundärprävention von Herzinfarkt und Schlaganfall, die keine Wirkung von B-Vitaminen und Folsäure auf die Reduktion vaskulärer Ereignisse gezeigt haben. Allerdings wurden bisher noch nicht in größerem Umfang Omega-3-Fettsäuren und die Kombination von B-Vitaminen und Omega-3-Fettsäuren untersucht. Es handelt sich um eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie mit einem faktoriellen Design. Die Studie wurde in Frankreich bei 417 Kardiologen, Neurologen und Hausärzten durchgeführt. Insgesamt wurden 2501 Patienten mit Myokardinfarkt, instabiler Angina pectoris oder ischämischem Insult aufgenommen. Die Behandlung erfolgte mit Folsäure, Vitamin B6 und Vitamin

B12 bzw. Placebo. In der jeweils anderen Behandlungsgruppe erhielten die Patienten entweder 600 mg Omega-3-Fettsäuren oder Placebo. Die mittlere Beobachtungsdauer betrug 4,7 Jahre. Der primäre Endpunkt waren schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse definiert als nicht tödlicher Myokardinfarkt, Schlaganfall oder vaskulärer Tod.

Patienten, die B-Vitamine und Folsäure erhielten zeigten eine 19%ige Reduktion ihrer Homocystein-Spiegel im Serum. In der Verumgruppe erreichten 75 Patienten den Endpunkt, in der Placebogruppe 82 Patienten. Dies entspricht einer Hazard-Ratio von 0,90, die nicht signifikant war. Eine Behandlung mit Omega-3-Fettsäuren erhöhte die Plasmakonzentration dieser Substanzen im Vergleich zu Placebo um 37%. Aber auch diese Therapie hatte keinen Einfluss auf schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse. Die entsprechenden Zahlen betragen 81 versus 76 mit einer Hazard-Ratio von 1,08.

Kommentar:

Diese wichtige prospektive, placebokontrollierte Studie fügt sich nahtlos in die Ergebnisse vieler anderer Studien ein, die in den letzten Jahren

durchgeführt wurden. Zusammengefasst zeigt keine dieser Studien, dass die Substitution von B-Vitaminen und Folsäure vaskuläre Ereignisse verhindern kann. Hier wurde nur zum ersten Mal gezeigt, dass auch Omega-3-Fettsäuren und die Kombination von Omega-3-Fettsäuren mit B-Vitaminen

nicht wirksam sind. Die Unwirksamkeit des Substitutionsansatzes ist jetzt ausreichend sowohl in der Primär- wie in der Sekundärprävention belegt. Daher gibt es keine Rechtfertigung diese Substanzen zur Prävention vaskulärer Ereignisse einzusetzen. (HCD)

6. Blutungen

***** Arima H, Anderson CS, Wang JG, Huang Y, Heeley E, Neal B, Woodward M, Skulina C, Parsons MW, Peng B, Tao QL, Li YC, Jiang JD, Tai LW, Zhang JL, Xu E, Cheng Y, Morgenstern LB, Chalmers J; for the Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial Investigators. Lower treatment blood pressure is associated with greatest reduction in hematoma growth after acute intracerebral hemorrhage. Hypertension 2010;56:852-858**

Der wichtigste Risikofaktor für eine cerebrale Blutung ist die arterielle Hypertonie. Darüber hinaus haben fast 80% aller Patienten mit cerebralen Blutungen bei der Aufnahme im Krankenhaus erhöhte Blutdruckwerte. Bisher gibt es kaum Daten aus randomisierten Studien, die klären konnten, ob und wie rasch erhöhte Blutdruckwerte bei Patienten mit cerebralen Blutungen reduziert werden sollen. Die INTERACT-Studie war eine randomisierte Pilotstudie, die zeigte, dass eine forcierte Blutdrucksenkung bei Patienten mit cerebralen Blutungen möglich ist, gut toleriert wird und die Größenzunahme der Blutung reduziert

(1). Für die vorliegende Sekundäranalyse sollte geklärt werden, inwieweit das Erreichen bestimmter systolischer Blutdruckgrenzwerte die Größenzunahme der Blutung beeinflusst. Die Studie, die in China, Südkorea und Australien durchgeführt wurde, rekrutierte 404 Patienten, die eine computertomografisch bewiesene cerebrale Blutung hatten. Einschlusskriterium waren systolische Blutdruckwerte zwischen 150 und 220 mmHg. Die Therapie musste innerhalb von 6 Stunden einsetzen. Die Patienten wurden randomisiert. Die eine Hälfte der Patienten wurde so behandelt, dass ein systolischer Ziel-

Blutdruck von 140 mmHg oder niedriger erreicht wurde. Die Patienten in der Kontrollgruppe wurden nach dem üblichen Standard des entsprechenden Krankenhauses behandelt. Primäres Zielkriterium war die Größenzunahme der cerebralen Blutung im Kontroll-CT nach 24 Stunden. Von den 404 in die Studie eingeschlossenen Patienten standen bei 346 nach 24 Stunden Kontroll-CTs zur Verfügung. Die Patienten waren im Schnitt zwischen 59 und 64 Jahre alt und bei zwei Drittel der Betroffenen handelt es sich um Männer. Etwa drei Viertel hatten eine Vorgeschichte mit einer Hypertonie und etwa 10% hatten bereits zuvor eine cerebrale Blutung erlitten. Es gab keinen statistischen Zusammenhang zwischen der Höhe des systolischen Blutdrucks bei Studieneinschluss und der Zunahme des Blutungsvolumens. Es gab allerdings einen linearen Zusammenhang zwischen dem systolischen Blutdruck nach 24-Stunden und der Größenzunahme der Blutung. Systolische Blutdruckwerte korrelierten nicht nur mit der Größenzunahme der Blutung sondern auch mit dem Blutungsvolumen. So betrug dieses 9,5 ml für Blutdruckwerte unter 144 mmHg, 10,1 ml bei Blutdruckwerten zwischen 144 und 158 mmHg und 11,3 ml bei Blutdrücken über 159 mmHg.

Kommentar:

INTERACT war eine Pilotstudie mit einem Surrogatparameter, nämlich der Reduktion der Größenzunahme einer cerebralen Blutung unter antihypertensiver Therapie. Aus anderen Studien ist bekannt, dass die Größe einer Blutung und die Größenzunahme in den ersten 24 Stunden die wichtigsten Prädiktoren für einen schlechten Outcome sind neben initialem NIHSS-Score und Alter. Die Studie war allerdings als Pilotstudie zu klein, um auch einen Einfluss auf den klinischen Outcome zu zeigen. Dies wird erst möglich sein, wenn die derzeit laufende große INTERACT-II-Studie abgeschlossen ist. (HCD)

Literatur:

1. Anderson CS, Huang Y, Wang JG, Arima H, Neal B, Peng B, et al. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. *Lancet Neurol* 2008;7(5):391-399

***** Majeed A, Kim YK, Roberts RS, Holmström M, Schulman S. Optimal timing of resumption of warfarin after intracranial hemorrhage. Stroke 2010;41:2860-2866

Ein klinisch häufiges Problem tritt bei Patienten auf, die wegen Vorhofflimmern oral antikoaguliert werden und dann eine cerebrale Blutung erleiden. Grundsätzlich ist bisher nicht entschieden, ob bei diesen Patienten wegen der erhöhten Blutungsgefahr überhaupt wieder eine orale Antikoagulation durchgeführt werden soll. Wenn dies bejaht wird, unter anderem bei Fällen in denen das Risiko eines ischämischen Insultes höher einzustufen ist als das Risiko einer erneuten Blutung, ist ungeklärt wann die orale Antikoagulation wieder beginnen sollte. Die Autoren aus Schweden und Kanada haben für die hier vorliegende retrospektive Kohortenstudie die Krankengeschichten von 2869 konsekutiven Patienten analysiert bei denen durch Bildgebung eine intrakranielle Blutung nachgewiesen worden war. Anschließend wurde das Risiko einer erneuten intrakraniellen Blutung oder eines ischämischen Insultes mit und ohne Wiederaufnahme der oralen Antikoagulation mit Warfarin berechnet. Ausgeschlossen wurden Patienten, die die erste Woche nicht überlebten. Für die Analyse standen 234 Patienten zur Verfügung, die zum Zeitpunkt ihrer Blutung oral antikoaguliert

waren. 177 Patienten hatten die erste Woche überlebt, bei 45 wurde zu einem späteren Zeitpunkt wieder mit Warfarin antikoaguliert, bei 87 nicht. Im Mittel wurden die Patienten über 69 Wochen beobachtet. Der mittlere Zeitraum in dem die Antikoagulation wieder initiiert wurde betrug 5,6 Wochen. Die Hazard Ratio für eine erneute intrakranielle Blutung bei erneuter Einnahme von Warfarin betrug 5,6 und für einen ischämischen Insult 0,11. In einem prospektiven Modell wurde berechnet, dass der ideale Zeitpunkt zur Wiederaufnahme einer Antikoagulation mit Warfarin zwischen 10 und 30 Wochen liegt.

Kommentar:

Obwohl es sich bei der vorliegenden Studie um eine retrospektive Studie handelt ist sie numerisch die bisher größte, die das Nutzen-Risiko-verhältnis einer erneuten Antikoagulation bei Patienten mit Vorhofflimmern untersucht. Erwartungsgemäß war die erneute Antikoagulation mit einem erhöhten Risiko einer erneuten intrakraniellen Blutung assoziiert. Auf der anderen Seite verhindert die Antikoagulation auch 90% aller ischämischen Insulte. Für die praktische Umsetzung der Sekundär-

prävention ist daher ein Zeitpunkt von 8 bis 10 Wochen nach einer cerebralen

Blutung ein guter Zeitpunkt, um diese wieder aufzunehmen. (HCD)

7. Vaskuläre Demenz

******* Anderson C, Teo K, Gao P, Arima H, Dans A, Unger T, Commerford P, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, Paolasso E, Holwerda N, Chazova I, Binbrek A, Young J, Yusuf S; for the ONTARGET and TRANSCEND Investigators. Renin-angiotensin system blockade and cognitive function in patients at high risk of cardiovascular disease: analysis of data from the ONTARGET and TRANSCEND studies. Lancet Neurol 2011;10:43-53**

Vaskuläre Faktoren spielen eine sehr wichtige Rolle bei der Entwicklung kognitiver Störungen und der Demenz. Dies gilt nicht nur für die vaskuläre Demenz sondern wie in der Zwischenzeit zunehmend klar wird auch für die Alzheimersche Erkrankung. Zweifelsfrei könnten sowohl ACE-Hemmer wie Sartane die Häufigkeit vaskulärer Ereignisse in der Primär- und Sekundärprävention verhindern. Substanzen die ins Renin-Angiotensin-System angreifen haben aber jenseits der blutdrucksenkenden Wirkung auch entzündungshemmende, antiproliferative und antioxidative Wirkungen. Daher lag es nahe die Frage zu untersuchen, ob diese Substanzen die Entwicklung und das Fortschreiten kognitiver Störungen bei Patienten mit vaskulären Risikofaktoren verhindern können. Die ONTARGET-Studie untersuchte in einem doppelblinden, randomisier-

ten Design bei Patienten mit vaskulären Risikofaktoren eine Monotherapie mit dem ACE-Hemmer Ramipril, eine Monotherapie mit dem Angiotensin-Rezeptorblocker Telmisartan und die Kombination der beiden Substanzen für die Reduktion vaskulärer Endpunkte. An dieser Studie nahmen 25.620 Patienten teil. In der TRANSCEND-Studie wurde bei 5.026 Teilnehmern Telmisartan mit Placebo verglichen. Die Teilnehmer der TRANSCEND-Studie hatten einen ACE-Hemmer wegen Nebenwirkungen nicht vertragen. Vordefinierte sekundäre Endpunkte waren kognitive Funktionen. Diese waren definiert als eine vom lokalen Studienarzt berichtete Demenz, als Wert von ≤ 23 auf der Mini-Mental State Examination (MMSE) und eine Verschlechterung des MMSE von ≥ 3 Punkten verglichen mit der Baseline. Über eine durchschnittliche Behand-

lungsdauer von 56 Monaten traten kognitive Störungen bei 8% der Patienten in der Ramipril-Gruppe auf, bei 7% in der Telmisartan-Gruppe und 8% unter der Kombinationstherapie. Eine Verschlechterung kognitiver Funktionen ergab sich bei jeweils 17% der Patienten. In der TRANSCEND-Studie kam es bei jeweils 9% der Patienten zu kognitiven Störungen in der Telmisartan- und Placebo-Gruppe. Die entsprechenden Zahlen für eine Verschlechterung kognitiver Funktionen waren 17% für Telmisartan und 16% für Placebo.

Kommentar:

Für den behandelnden Arzt sind die Ergebnisse dieser Analyse frustrierend. Als Kliniker waren wir immer davon ausgegangen, dass eine antihypertensive Therapie insbesondere mit Sartanen Auswirkungen auf die Entwicklung oder die Progredienz kognitiver Störungen haben sollte.

Das war leider nicht der Fall. Die Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen der PROfESS-Studie überein in der bei einer 2-jährigen Behandlungsdauer ebenfalls keine Überlegenheit von Telmisartan über Placebo gefunden wurde. Die Autoren führten auch eine Metaanalyse aller Studien durch, die bisher mit Antihypertensiva durchgeführt wurden und welche die kognitiven Funktionen untersuchten. Auch die Metaanalyse ergab keine Auswirkung der antihypertensiven Therapie auf die Entwicklung kognitiver Störungen. Zusammengefasst zeigt diese Subgruppenanalyse und die Metaanalyse, dass ACE-Hemmer und Sartane zwar signifikant die Häufigkeit vaskulärer Ereignisse reduzieren aber über einen Behandlungszeitraum von 2 bis 5 Jahren nicht in der Lage sind die Entwicklung und das Fortschreiten kognitiver Störungen zu verhindern. (HCD)

****** Erickson KI, Raji CA, Lopez OL, Becker JT, Rosano C, Newman AB, Gach HM, Thompson PM, Ho AJ, Kuller LH. Physical activity predicts gray matter volume in late adulthood. Neurology 2010;75:1415-1422**

Es handelt sich hier um einen Teil der Cardiovascular Health Study. Im Rahmen dieser Studie wurde untersucht, ob körperliche Bewegung einen Einfluss auf das Volumen der grauen Substanz im späten Erwachsenenalter hat. Im Detail wurde in dieser

Untersuchung versucht zu evaluieren, ob körperliche Bewegung mit einem größeren Volumen der grauen Substanz nach einem Neun-Jahres-Follow-up-Intervall verbunden ist, ob es einen Schwellenwert gibt für körperliche Aktivität im Sinne der Menge

des Laufens welche benötigt wird um die graue Substanz zu retten und ob eine vermehrte Menge graue Substanz mit einem reduzierten Risiko für eine kognitive Verschlechterung 13 Jahre nach der Evaluation der körperlichen Aktivität verbunden war. Diese Untersuchung wurde an 299 im Mittel 78-jährigen Erwachsenen der Cardiovascular Health Cognition Study durchgeführt. Die körperliche Bewegung wurde quantifiziert mit der Zahl der Blocks, die man im Laufe einer Woche zu Fuß zurückgelegt hat. Dies ist sicherlich für Deutschland eine ungewöhnliche Einheit, aber in amerikanischen Großstädten ein auch bei Medizinern beliebtes Maß, wie lange der Patient ohne auszuruhen gehen kann. Mit einem hoch auflösenden MRT wurde neun Jahre nach Bestimmung der mittleren körperlichen Aktivität eine Hirnvolumenbestimmung der grauen und weißen Substanz, der weißen Substanzhyperintensitäten, der Ventrikelgröße und anderer Variablen durchgeführt. 13 Jahre nach der Baseline-Untersuchung erfolgte eine neuropsychologische Untersuchung im Hinblick auf kognitive Verschlechterung. Die Gehstrecke lag in dieser Gruppe zwischen 0 bis 300 Blocks in der Woche, im Mittelwert wurden 56 Blocks mit einer Standardabweichung von 69,7 pro Woche gegangen. Vermehrte Bewegung war ein Prädiktor für ein größeres Volumen

der frontalen, okzipitalen, endorhinalen und hippocampalen kortikalen Regionen neun Jahre nach der Evaluation. Ein Schwellenwert konnte mit 72 Blocks in der Woche festgestellt werden. Ab diesem Schwellenwert kam es nicht zu einer zusätzlichen Volumenzunahme. Eine größere Volumenmasse graue Substanz reduzierte das Risiko einer kognitiven Beeinträchtigung nach 13 Jahren um den Faktor 2. Die Autoren kommen zu der Schlussfolgerung, dass Laufen mit einer Zunahme der grauen Substanz verbunden ist und diese Zunahme der grauen Substanz eine kognitive Reserve darstellt, die einer kognitiven Beeinträchtigung vorbeugt.

Kommentar:

Dies ist eine extrem wertvolle und interessante Studie zur Frage, wie man Demenzen langfristig vorbeugen kann. Bisher existierten kurzfristige Untersuchungen, die zeigten, dass körperliche Aktivität mit einer Zunahme von Hirngewebe und einer kognitiven Verbesserung verbunden war. Länger als sechs Monate waren diese Studien aber nie angelegt. Dies ist die erste wirkliche Langzeitstudie. Das Problem der Studie ist die hohe Verlustrate der Patienten, ursprünglich waren 1989 bis 1990 1479 Patienten in diese Studie aufgenommen worden, von denen 924 1992 bis 1994 ein erstes MRT und 1998 bis 1999 ein zweites MRT bekamen und dann 299

Patienten noch 13 Jahre kognitiv verlaufs kontrolliert wurden. Natürlich ist über so eine Langzeitstudie eine hohe Drop-out-Rate von Patienten zu erwarten, diese ist aber in Bezug auf eine Patientenselektion verdächtig, das heißt nur die kognitiv gesunden oder körperlich besonders fitten machen weiter mit, so dass sich die Zahl der kognitiv Reduzierten oder körperlich Inaktiven reduziert. Die technischen Methoden der Messung der Hirnrindendicke in verschiedenen Regionen sowie die dabei entwickelten Protokolle sind vorbildlich und sicher nicht zu kritisieren. Trotz der oben ausgeführten Einschränkungen ist die Studie wertvoll, weil sie einen extrem langen Zeitraum abdeckt, der auch klinisch relevant und klinisch bedeutungsvoll ist. Man kann festhalten, dass alleiniges Laufen (hier ist Gehen gemeint) schon ausreicht, um zu einer Hirnvolumenvermehrung im Bereich der grauen Substanz zu führen und dies verbessert die Chance um den Faktor 2, keinen kognitiven Abbau zu erleiden. Dies sind harte Meilensteine, die a) als Hinweise für Patienten hilfreich sind und b) zum Verständnis der Entwicklung von Demenzen weiter beitragen. Man würde sich ähnlich gut gemachte Studien auch für andere Einflussgrößen wünschen. Die Studie hat für uns in Deutschland natürlich besondere Limitationen. Der große Bereich der Fortbewegung zwischen 0 bis zu 300 Blocks in der Woche wäre

bei uns sicherlich anders aufgesplittet. Außerdem ist die Einheit eines Häuserblocks bei uns wenig praktikabel, da deutsche Städte weniger quadratisch genormt und in der Regel nicht blockweise aufgebaut sind. Der Threshold von 72 Blocks entspricht einer Gesamtgehstrecke von circa sieben bis zehn Kilometern in der Woche. Das ist sicherlich auch für nicht mehr ganz rüstige ältere Mitbürger eine Strecke, die gut bewältigt werden kann. Wir sollten also unsere Patienten anregen, diese Gehstrecke in ein Minimalprogramm der körperlichen Fitness aufzunehmen. (GHF)

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
