



# STROKE

## NEWS

Aktuelle Literatur  
zur Pathophysiologie  
und Therapie  
von  
Schlaganfällen

**ÖGSF**

Österreichische Gesellschaft  
für Schlaganfallforschung



1/2012

DEUTSCHE  
SCHLAGANFALL-GESELLSCHAFT  
German Stroke Society

# STROKE-NEWS

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

**17. Jahrgang, Nummer 1, März 2012, 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. P. Berlit, Neurologie, Alfried Krupp Krankenhaus, Alfried-Krupp-Straße 21, 45131 Essen (PB)

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

Frau C. Epple, Neurologie, Klinikum Frankfurt Höchst, Gotenstraße 6-8, 65929 Frankfurt (CE)

Prof. Dr. K. Fassbender, Neurologische Universitätsklinik, Kirrberger Str., D-66421 Homburg (KF)

PD Dr. C. Foerch, Neurologische Universitätsklinik, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt (CF)

Prof. Dr. E. Jüttler, Virchow-Klinikum der Charité, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin (EJ)

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

Prof. Dr. D. Sander, Krankenhaus Tutzing & Feldafing, Dr.-Appelhans-Weg 6, 82340 Feldafing (DS)

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

Prof. Dr. T. Steiner, Neurologie, Klinikum Frankfurt Höchst, Gotenstraße 6-8, 65929 Frankfurt (TS)

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

**Redaktion: Prof. Dr. C. Weimar**

Vorwort

Liebe Leserinnen und Leser der Stroke News,

ich kann Ihnen die außerordentlich erfreuliche Mitteilung machen, dass dank der großzügigen Unterstützung der Fa. Boehringer-Ingelheim ab dem Jahr 2012 die Stroke News wieder in alter Form erscheinen. Dank auch an die Fa. Bayer Vital in Leverkusen, die ebenfalls die Stroke News unterstützt. In bewährter Weise werden aktuelle Publikationen aus dem Bereich Schlaganfall von hochqualifizierten Referenten kritisch beleuchtet und die Bedeutung dieser Publikationen für den klinischen Alltag herausgearbeitet. Professor Weimar wird weiterhin die redaktionelle Betreuung der Stroke News übernehmen. Die jeweils aktuelle und die früheren Ausgaben finden Sie im Internet unter [www.stroke-news.de/download.htm](http://www.stroke-news.de/download.htm).

Essen, im Februar 2012



Prof. Dr. H.-C. Diener

Inhaltsverzeichnis	Seite
1. <b>Epidemiologie</b>	5
2. <b>Klinik</b>	6
3. <b>Primärprävention</b>	11
4. <b>Akuttherapie</b>	21
5. <b>Sekundärprävention</b>	23
6. <b>Blutungen</b>	32
7. <b>Bericht von der International Stroke Conference der American Heart Association und der American Stroke Association 2012</b>	39

Die vorherigen Stroke-News können über die Webpage [www.stroke-news.de](http://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. Epidemiologie

\*\*\*\* Larsson SC, Orsini N. Coffee consumption and risk of stroke: A dose-response meta-analysis of prospective studies. *Am J Epidemiol* 2011;174:993-1001

Die Autoren der vorliegenden Metaanalyse widmen sich der Frage, in wie weit ein Zusammenhang zwischen dem Konsum von Kaffee und dem Schlaganfallrisiko besteht. Insgesamt wurden Daten aus 11 prospektiven Studien zu diesem Thema mit knapp 500.000 Teilnehmern und 10.000 Schlaganfall-Indexereignissen ausgewertet. Die Mehrheit der Studien schloss Probanden ohne bekannte kardiovaskuläre Erkrankungen und ohne anamnestisch stattgehabten Schlaganfall ein. Im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne jeglichen Kaffee-Konsum fand sich in der Gruppe mit moderatem Kaffee-Genuss (3-4 Tassen/Tag) ein leicht erniedrigtes Schlaganfallrisiko (relatives Risiko 0.83 (95% CI 0.74-0.92)). Für den Genuss größerer Mengen Kaffee (8 Tassen/Tag) ließ sich kein Unterschied im Schlaganfallrisiko im Vergleich zur Kontrollgruppe mehr nachweisen. Die Autoren schlussfolgern, dass moderater Kaffeegenuss in geringem Umfang invers mit dem Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, assoziiert ist.

### **Kommentar:**

Diese Metaanalyse beschäftigt sich mit der spannenden Frage, in wie weit der Genuss von Kaffee als eines der meistkonsumierten Getränke weltweit zu einer Erhöhung oder Erniedrigung des Schlaganfallrisikos führt. Ein protektiver Effekt auf das Gefäßsystem ließe sich biochemisch vor allem durch die im Kaffee in größeren Mengen vorkommenden Phenolsäuren erklären, die stark antioxidative Eigenschaften besitzen. Andererseits führt Koffein zu einem erhöhten Blutdruck, der wiederum einen unabhängigen Risikofaktor für einen Schlaganfall darstellt. In einer kürzlich publizierten Metaanalyse fand sich moderater Kaffee-Konsum assoziiert mit einem erniedrigten Risiko, eine koronare Herzkrankheit zu erleiden. Zum Thema Kaffeegenuss und Schlaganfall stellt diese versiert durchgeführte Metaanalyse die erste dar. Eine Stärke der Arbeit ist sicherlich die Auswahl ausschließlich größerer prospektiver Studien mit längeren Nachbeobachtungszeiten (im Mittel 2 bis 24 Jahre), die ihrerseits wieder speziell auf die Detektion eines

Zusammenhangs zwischen Kaffeekonsum und Schlaganfallrisiko fokussiert waren und den Kaffeekonsum jeweils in mindestens drei verschiedene Mengenkategorien klassifizierten. Die Studien wurden in Europa, in den USA und in Japan durchgeführt und repräsentieren daher ein großes Spektrum an Kaffeekonsumern. Alle Quellstudien führten eine Adjustierung für potentiell interferierende Variablen („Confounders“) durch. Dennoch bleibt eine Limitierung sicherlich das Design der Quellstudien (Beobachtungsstudien und keine randomisierten Studien). Insbesondere könnte sich die in den Gruppen mit hohem Kaffeekonsum fehlende inverse Assoziation mit dem Schlaganfallrisiko durch residuelle „Confounders“

erklären, beispielsweise im Sinne einer ungesunden Lebensweise, die mit erhöhtem Kaffeekonsum verknüpft und für die bislang nicht adjustiert ist. Generell schwierig ist sicherlich auch die von den Teilnehmern angegebene Menge an konsumiertem Kaffee zu validieren. Außerdem wird nicht auf unterschiedliche Arten von Kaffee (z.B. entkoffeiniert) und unterschiedliche Zubereitungsarten eingegangen. Zusammenfassend liegt eine solide Metaanalyse zu einer spannenden Fragestellung vor. Wie auch die entsprechende Analyse aus dem kardiologischen Sektor zeigt die vorliegende Studie ein leicht erniedrigtes Risiko des vaskulären Endpunkts (in diesem Fall Schlaganfall) bei moderatem Kaffeekonsum. (CF)

## 2. Klinik

**\*\*\* Purroy F, Jimenez Caballero PE, Gorospe A, Torres MJ, Alvarez-Sabin J, Santamarina E, et al. Prediction of early stroke recurrence in transient ischemic attack patients from the promapa study: A comparison of prognostic risk scores. *Cerebrovasc Dis.* 2012;33:182-189**

Die rasche ätiologische Abklärung und Behandlung von Patienten mit TIA ist in anderen Gesundheitssystemen noch nicht bei allen Patienten unmittelbar bei der Erstvorstellung möglich. Daher empfehlen nationale Leitlinien in Großbritannien und Australien die Verwendung des

ABCD2 scores zur Abschätzung des nachfolgenden Schlaganfallrisikos und darauf basierend eine Priorisierung der diagnostischen und sekundärprophylaktischen Maßnahmen. Mithilfe einer einfachen Aufzählung der Variablen Alter ( $\geq 60$  Jahre = 1 Punkt), Blutdruck (systolisch  $\geq 140$

mmHg oder diastolisch  $\geq 90$  mmHg = 1 Punkt), klinische Symptome (Halbseitenlähmung = 2 Punkte, Sprachstörung ohne Lähmung = 1 Punkt), Symptombdauer ( $\geq 60$  min = 2 Punkte, 10-59 min = 1 Punkt), Diabetes mellitus (1 Punkt) kann hiermit eine Punktzahl von maximal 7 als Indikator des frühen Schlaganfallrisikos (bis 90 Tage) nach einer TIA berechnet werden. Es existieren darüber hinaus zusätzliche Varianten mit Variablen der MR-Bildgebung oder extrakraniellen Gefäßstatus, welche jedoch noch nicht ausführlich validiert wurden. In der 2010 publizierte ABCD3 Skala ist neben den Variablen des ABCD2 scores zusätzlich noch die Variable (innerhalb 1 Woche) vorausgehende TIA enthalten. In einer krankenhausbasierten Studie in 30 spanischen Schlaganfallzentren untersuchten die Autoren den prädiktiven Wert der ABCD, ABCD2, ABCD3 sowie weiterer Prognoseskalen (California Risk Score, Essen Stroke Risk Score and Stroke Prognosis Instrument II) für das Schlaganfall-Risiko nach einer TIA. Bei 1255 Patienten konnte eine TIA innerhalb von 48h von einem Neurologen diagnostiziert werden. Die Variablen aller Prognoseskalen wurden prospektiv erfasst und eine klinische Nachuntersuchung wurde nach 7 und 90 Tagen durchgeführt. Die Schlaganfallrate nach 7 Tagen lag bei 2,6% und nach 90 Tagen bei 3,8%. Von 1137 Patienten mit vollständigen

Daten konnten die Prognoseskalen und Ereignisraten verglichen werden. Nur mit Hilfe des ABCD3 score wurden hierbei überzufällig Schlaganfälle vorhergesagt, und zwar innerhalb der ersten 7 Tage mit einem AUC-Wert von 0,66 (KI 0,54-0,77) und innerhalb von 90 Tagen mit einem AUC-Wert von 0,61 (KI 0,52-0,70). Als einzelne Variablen waren nur eine vorausgehende TIA sowie eine makroangiopathische Ursache signifikante Prädiktoren für einen Schlaganfall innerhalb von 7 und 90 Tagen. Die Autoren folgern hieraus, dass keine der Skalen die klinisch-ärztliche Abklärung einer TIA ersetzen kann und der Gefäßbefund sowie eine vorausgehende TIA die wichtigsten Prädiktoren für das Schlaganfallrisiko darstellen.

#### **Kommentar:**

Diese Studie bestätigt das niedrige Schlaganfall-Risiko von stationär behandelten TIA Patienten, was eine Vorhersage mit Hilfe von Prognoseinstrumenten deutlich erschwert. Zudem sind einige dieser Skalen (Essen Stroke Risk Score and Stroke Prognosis Instrument II) für eine Vorhersage des langfristigen Rezidivrisikos nach Schlaganfall ausgelegt. Bei ambulant behandelten TIA Patienten in Großbritannien oder Kalifornien waren dagegen nicht nur die Schlaganfallraten deutlich höher sondern auch die Vorhersagewahr-

scheinlichkeit des ABCD2 Scores deutlich besser. Dies spricht dafür, dass Hochrisiko-Patienten in dieser Beobachtungsstudie erfolgreich abgeklärt und sekundärprophylaktisch behandelt wurden. Die Tatsache, dass eine makroangiopathische Ursache dennoch einen signifikanten Prädiktor für einen späteren Schlaganfall dar-

stellt, sollte Anlass geben die Therapieanstrengungen bei diesen Patienten weiter zu verbessern. Leider finden sich keine Angaben zur Latenz einer Gefäßintervention oder Häufigkeit einer dualen Thrombozytenfunktionshemmung bei diesen Patienten. (CW)

**\*\*\*\* Skali H, Parving HH, Parfrey PS, Burdmann EA, Lewis EF, Ivanovich P, Keithi-Reddy SR, McGill JB, McMurray JJ, Singh AK, Solomon SD, Uno H, Pfeffer MA; TREAT Investigators. Stroke in patients with type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, and anemia treated with Darbepoetin Alfa: the trial to reduce cardiovascular events with Aranesp therapy (TREAT) experience. *Circulation* 2011;124:2903-2908**

Die Stimulation der Erythropoese gehört zur Standardtherapie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und renaler Anämie. Epidemiologische Daten zeigen eine positive Assoziation zwischen einem niedrigem Hb-Wert und kardiovaskulären Ereignissen. Die TREAT Studie untersuchte zwischen 2005 und 2007 die Wirksamkeit von Darbepoetin in einem randomisierten, placebokontrollierten, doppel-blinden Design bei Patienten mit Diabetes, nicht-dialysepflichtiger chronischer Niereninsuffizienz und renaler Anämie (Hb <9 g/dl) bezüglich eines kombinierten kardiovaskulären Endpunktes (Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt, Herzversagen und Schlaganfall). Die Ergebnisse wurden 2009 publiziert und zeigten keinen signifikanten

Effekt der Behandlung mit Darbepoetin, jedoch einen signifikanten Anstieg in der Schlaganfallrate (5% versus 2,6%, hazard ratio 1,92). Die vorliegende Arbeit untersuchte mögliche Ursachen dieses Ergebnisses, indem Patienten mit und ohne Schlaganfall unter Darbepoetin-Therapie hinsichtlich über 30 Basisvariablen und 5 Parametern unter Therapie (Blutdruck, Hb, Thrombozytenzahl und Darbepoetin-Dosis) verglichen wurden. In einer multivariaten Analyse waren dabei nur ein vorangegangener Schlaganfall (OR 2,00) und die Behandlung mit Darbepoetin (OR 2,08) signifikante unabhängige Prädiktoren für einen Schlaganfall. In einer vorangegangenen Publikation war zudem ein Dosiseffekt gezeigt worden, wobei eine höhere Darbe-



poetin-Dosis mit einem noch höheren Schlaganfallrisiko (OR 2,3) assoziiert war.

**Kommentar:**

Abgesehen von einigen Schwächen wie z.B. die teilweise kleinen Subpopulationen und die darin enthaltenen teilweise sehr kleinen Ereignisraten, ist die vorliegende Analyse methodisch einwandfrei durchgeführt. TREAT ist nicht die erste randomisierte Studie, die keinen Nutzen der Erythropoese-Stimulation für die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, sondern eher einen gegenteiligen Effekt zeigt: In der 1998 publizierten NHT Studie wurde zwar auch kein Unterschied im kombinierten kardiovaskulären Endpunkt, aber ein Trend zu höheren Myokardinfarkttraten im Behandlungsarm berichtet. Die 2006 fast zeitgleich publizierten Studien CHOIR und CREATE zeigten ebenfalls keine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse. In CHOIR war die relative Rate an kardiovaskulären Ereignissen sogar um 34% nicht-signifikant erhöht, die Studie wurde daher aus Sicherheitsbedenken bereits 2005 vorzeitig beendet. In beiden Studien waren Schlaganfälle ähnlich häufig und die Rate in beiden Behandlungsarmen etwa gleich hoch (2%). Erst im Juni 2011, 2 Jahre nach Vorliegen der Ergebnisse von TREAT, entschloss

sich die FDA, etwas strengere Warnhinweise für die Behandlung mit Erythropoese-stimulierenden Substanzen zu geben. Die Europäische Arzneimittelbehörde und der Gemeinsame Bundesausschuss in Deutschland reagierten ähnlich verhalten: „Alle Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffe sind in Deutschland zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz zugelassen...Durch randomisierte kontrollierte Studien (RCT) belegte Therapieziele sind ein Anstieg des Hämoglobin (Hb)-Wertes und eine Verringerung bzw. Vermeidung von Bluttransfusionen. Eine wesentliche Verbesserung der Lebensqualität konnte...bisher nicht eindeutig gezeigt werden...Bei Hämoglobinwerten <9 g/dl muss das Risiko vermehrt notwendiger Transfusionen gegenüber einem erhöhten Schlaganfallrisiko abgewogen werden.“

Aus Sicht des Schlaganfallbehandlers ist diese Stellungnahme schwer nachvollziehbar und muss sehr kritisch hinterfragt werden. (EJ)

**\*\*\*\*\* Middleton S, McElduff P, Ward J, Grimshaw JM, Dale S, D'Este C, Drury P, Griffiths R, Cheung NW, Quinn C, Evans M, Cadilhac D, Levi C; QASC Trialists Group. Implementation of evidence-based treatment protocols to manage fever, hyperglycaemia, and swallowing dysfunction in acute stroke (QASC): a cluster randomised controlled trial. Lancet. 2011;378:1699-1706**

In den letzten 20 Jahren wurde in vielen Ländern das Konzept der Stroke Unit zur Behandlung von Patienten mit akutem Schlaganfall implementiert. Aufgabe der Stroke Unit ist es nicht nur eine rasche Diagnose zu stellen und ggf. eine systemische Thrombolyse oder Thrombektomie durchzuführen, sondern auch Komplikationen zu vermeiden und bestimmte physiologische Parameter so eng wie möglich im Normbereich zu halten. Dafür gibt es in fast allen größeren Ländern entsprechende Leitlinien. Es besteht allerdings ein großer Unterschied ob Leitlinien geschrieben oder ob sie auch in die tägliche Praxis umgesetzt werden. Die Frage ob eine strukturierte Implementierung von Leitlinien die Prognose von Schlaganfall-Patienten verbessert, wurde jetzt in einer prospektiven Studie in Australien untersucht. In die Quality Acute Stroke Care (QASC) Studie wurden Stroke Units in New South Wales in Australien entweder einer Interventions- oder einer Kontrollgruppe zugeordnet. Die Methode entspricht einer einfachblinden Cluster-randomisierten kontrollierten Studie. Alle

teilnehmenden Stroke Units hatten unmittelbaren Zugang zur Bildgebung und erfüllten die formalen Kriterien für eine Schlaganfallstation. Eingeschlossen wurden Patienten im Alter über 18 Jahre, die einen ischämischen Insult oder eine intracerebrale Blutung hatten und die innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der Symptome auf der Stroke Unit aufgenommen wurden. In den Zentren mit einer aktiven Intervention wurden die Behandlungsprotokolle für erhöhte Körpertemperatur, Hyperglykämie und Schluckstörungen mit einem multidisziplinären Team erörtert und strukturiert implementiert. In den Schlaganfallstationen die als Kontrolle dienen, wurden lediglich die existierenden Leitlinien verteilt. In allen beteiligten Stroke Units wurden zunächst Patienten vor der Intervention erfasst und in einer zweiten Studienphase nach der Intervention. Endpunkte der Studien waren die modifizierte Rankin-Skala nach 90 Tagen, der Barthel Index und der SF-36. Zehn Stroke Units wurden der Interventionsgruppe und 9 der Kontrollgruppe zugeteilt. Für die

endgültige Analyse standen Ergebnisse von 1696 Patienten zur Verfügung, davon 687 vor der Intervention und 1009 nach der Intervention. Die Analyse zeigte, dass unabhängig von der Schwere eines Schlaganfalls Stroke Units in der Interventionsgruppe einen besseren Outcome hatten als Patienten in Stroke Units der Kontrollgruppe. So betrug der Anteil der Patienten mit einer modifizierten Rankin-Skala  $\geq 2$  nach 90 Tagen in der Interventionsgruppe 58% verglichen mit 42% in der Kontrollgruppe. Dieser Unterschied war statistisch signifikant, die Number needed to treat betrug 6,4. Es ergaben sich allerdings keine Unterschiede in der Sterblichkeit, in der Lebensqualität und beim Barthel Index.

### **Kommentar:**

Diese Studie aus Australien ist für den klinischen Alltag außerordentlich wichtig. Sie zeigt, dass es keineswegs reicht Leitlinien zu schreiben, sondern dass diese auch in die Behandlungsrealität umgesetzt werden müssen. Dies ist nicht allein die Aufgabe von Ärzten, sondern hier müssen Ärzte, Pflegepersonal, Physiotherapeuten, Schlucktherapeuten sowie Logopäden eng zusammenarbeiten. Die Studie zeigt eindrucksvoll, dass durch die strukturierte Implementierung bestehender Leitlinien die Prognose von Patienten auf Stroke Units deutlich verbessert werden kann. (HCD)

## **3. Primärprävention**

**Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, Sjöström CD, Karason K, Wedel H, Ahlin S, Anveden Å, Bengtsson C, Bergmark G, Bouchard C, Carlsson B, Dahlgren S, Karlsson J, Lindroos AK, Lönroth H, Narbro K, Näslund I, Olbers T, Svensson PA, Carlsson LM. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. JAMA 2012;307(1):56-65**

In den meisten epidemiologischen Studien ist Übergewicht ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse einschließlich Herzinfarkt und Schlaganfall. Allerdings gibt es nur relativ wenige Studien, die systematisch den Einfluss einer Gewichtsreduktion auf das Risiko

vaskulärer Ereignisse untersucht haben und diese haben zu widersprüchlichen Ergebnissen geführt. Das kann daraus resultieren, dass die Gewichtsabnahmen unter Diät und Sport nur relativ gering sind und sich deshalb keine großen Unterschiede in den Endpunkten ergeben. Derzeit

laufen noch zwei große prospektive kontrollierte Langzeitstudien, die den Zusammenhang zwischen Gewichtsabnahme und kardiovaskulären Endpunkten bei Diabetikern und bei übergewichtigen Personen untersuchen. Allerdings wird das noch einige Jahre dauern, bis die Ergebnisse dieser Studien bekannt sind. Operative Eingriffe zur Verkleinerung des Volumens des Magens sind seit vielen Jahren bei schwer übergewichtigen Patienten etabliert und führen in aller Regel zu einer signifikanten bis dramatischen Reduktion des Körpergewichts. Daher bietet es sich an, den Effekt dieser Operation auf kardiovaskuläre Ereignisse zu untersuchen. Es handelt sich um eine noch laufende nicht randomisierte prospektive kontrollierte Studie in Schweden. Es ist eine akademische Studie in die 4047 Patienten mit Übergewicht zwischen 1987 und 2001 eingeschlossen wurden. Als Kontrollen dienten 5335 gematchte Personen, die dasselbe Risikoprofil und Gewicht hatten. Einschlusskriterien für die Operation waren ein Alter zwischen 37 und 60 Jahren und ein Body-Mass-Index von mindestens 34 für Männer und 38 für Frauen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit Alkoholmissbrauch, psychiatrischen Erkrankungen oder einer Bulimie. In der Operationsgruppe erhielten 19% der Patienten ein Magenband, 68% eine Gastroplastie und 13% einen

Magenbypass. Die Personen der Kontrollgruppe erhielten Instruktionen zur Lebensführung und Diätpläne. Nachuntersuchungen und Datenerhebungen mit Fragebögen erfolgten nach 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 15 und 20 Jahren. Endpunkte waren u. a. Myokardinfarkte und Schlaganfälle sowie tödliche kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse. Zum Zeitpunkt der Datenauswertung war die mittlere Beobachtungszeit 14,7 Jahre. Die mittlere Reduktion des Körpergewichts nach 2, 10, 15 und 20 Jahren betrug 23%, 17%, 16% und 18% in der Gruppe der Patienten die operiert wurden und war unverändert in der Kontrollgruppe. Das Körpergewicht beim Einschluss in die Studie war allerdings kein Prädiktor für Myokardinfarkte und Schlaganfälle im Verlauf der Studie. Es kam zu 49 kardiovaskulären Todesfällen bei 2037 Patienten in der Kontrollgruppe und 28 kardiovaskulären Todesfällen bei 2010 Patienten in der Operationsgruppe. Dies entspricht einer Hazard Ratio von 0,56, einer relativen Risikoreduktion von 44%, die mit  $P=0,01$  signifikant war. Es kam zu 234 kardiovaskulären Ereignissen bei 2037 Patienten der Kontrollgruppe und 199 Ereignisse bei 2010 Patienten der Operationsgruppe. Dies entspricht einer Hazard Ratio von 0,83 einer relativen Risikominderung von 17% und das Ergebnis war signifikant. In der primären Analyse war die Operation

nicht in der Lage, tödliche Schlaganfälle zu reduzieren. Es wurde aber für Risikofaktoren zum Studieneinschluss korrigiert. Danach reduzierte die Operation sowohl das Risiko von tödlichen Schlaganfällen um 66% und nicht tödlichen Schlaganfällen um 44%. Beide Ergebnisse waren statistisch signifikant.

### **Kommentar:**

Die Ergebnisse dieser Studie sind in mehrfacher Hinsicht sehr relevant. Die Studie zeigt, dass eine deutliche Gewichtsreduktion um durchschnittlich 20% zu einer signifikanten und klinisch relevanten Reduktion kardiovaskulärer und zerebrovaskulärer Ereignisse führt. Die Studie zeigt aber auch eindrucksvoll, dass die üblichen Maßnahmen zur Gewichtsreduktion

wie Beratung und Diät offenbar völlig wirkungslos sind. Dies sollte Anlass sein, bei deutlich übergewichtigen Personen die erfolglos Diäten und Sport zur Gewichtsreduktion eingesetzt haben und motiviert sind, in Einzelfällen entsprechende operative Eingriffe durchzuführen. Wichtig sind hier auch Ergebnisse bildgebender Untersuchungen des Gehirns der letzten Jahre. Diese zeigen, dass bei schwer übergewichtigen Patienten angesichts von Essen dieselben Hirnstrukturen aktiviert werden, die auch bei Alkoholikern bei Exposition gegenüber Alkohol und bei Drogenabhängigen aktiviert werden. Die Erkenntnis hieraus ist, dass massives Übergewicht häufig durch Suchtverhalten generiert wird und nicht eine Charakterschwäche ist. (HCD)

**\*\*\*\* Wen CP, Wai JP, Tsai MK, Yang YC, Cheng TY, Lee MC, Chan HT, Tsao CK, Tsai SP, Wu X. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. Lancet 2011;378:1244-1253**

Es gibt in der Zwischenzeit viele Hinweise darauf, dass regelmäßige körperliche Betätigung das Risiko für vaskuläre Erkrankungen reduziert. Empfohlen werden 150 Minuten Aktivität pro Woche. Unbekannt ist bisher, ob auch körperliche Aktivität von weniger als 150 Minuten pro Woche vaskuläre Ereignisse und andere Todesursachen reduzieren

kann. Dies sollte daher in einer großen Studie in Taiwan untersucht werden. Es handelt sich um eine prospektive Kohortenstudie mit 416.175 Einwohnern, die in den Jahren von 1996 bis 2008 gescreent wurden. Im Schnitt wurden die 199.265 Männer und 216.910 Frauen über einen Zeitraum von 8 Jahren beobachtet. Die Betroffenen gaben mit Hilfe eines

Fragebogens an, wie häufig pro Woche sie sich körperlich betätigten bzw. Sport trieben. Aus den Angaben zur Intensität und Dauer der körperlichen Aktivität wurden die Patienten in 5 verschiedene Gruppen eingeteilt. Zusätzlich wurde noch unterschieden, ob die Aktivität sehr intensiv war. Endpunkte waren Sterblichkeit und Lebenserwartung. Verglichen mit Personen die sich körperlich nicht betätigen, führte bereits eine körperliche Aktivität von 92 Minuten pro Woche oder 15 Minuten pro Tag zu einer 14%igen Reduktion der Sterblichkeit und zu einer Verlängerung der Lebenserwartung um 3 Jahre. Zusätzliche 15 Minuten pro Tag körperliche Betätigung reduziert die Sterblichkeit um weitere 4% und die Sterblichkeit an malignen Tumoren um 1%. Diese Ergebnisse waren unabhängig von Altersgruppe und Geschlecht und ebenfalls unabhängig von kardiovaskulären Risikofaktoren.

**Kommentar:**

Diese Studie wurde in Taiwan durchgeführt und muss nicht notwendigerweise für Europäer gelten. Sie ist allerdings in vieler Hinsicht bemerkenswert:

1. Bereits 15 Minuten körperliche Aktivität am Tag senkt die Mortalität und verlängert die Lebenserwartung.

2. Es besteht eine fast lineare Beziehung zwischen Dauer und Intensität von körperliche Aktivität und Reduktion der Mortalität.
3. Durch körperliche Aktivität wird nicht nur wie zu erwarten, das Risiko von kardiovaskulären Erkrankungen reduziert, sondern überraschenderweise auch das Risiko fast aller malignen Tumoren.

Die Ergebnisse dieser Studie sollten unbedingt Einklang in Aufklärungsprogramme für die Bevölkerung finden. (HCD)

**\*\*\*\* Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, Wallentin L, Ezekowitz M, Reilly P, Eikelboom J; Brueckmann M; Yusuf S; Connolly SJ. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY trial. *Circulation*. 2012 Jan 3.**

**\*\* Uchino K., Hernandez A. V. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: Meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2012, Jan 9 doi:10.1001/archinternmed.2011.1666**

Dabigatran ist ein neuer direkter Thrombinantagonist, der in der Zwischenzeit zur Prävention tiefer Beinvenenthrombosen bei Knie- und Hüftgelenkersatz und zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern zugelassen ist. Bei der Prävention von tiefen Beinvenenthrombosen und Lungenembolien bei Patienten mit Hüftgelenkersatz oder Kniegelenkersatz ist Dabigatran mindestens genauso wirksam wie niedermolekulares Heparin. Bei Patienten mit Vorhofflimmern ist die hohe Dosis von 2 x 150 mg Dabigatran wirksamer als Warfarin und die niedrige Dosis von 2 x 110 mg Dabigatran genauso wirksam wie Warfarin in der Verhinderung von Schlaganfällen und systemischen Embolien (1). In der Originalpublikation der RE-LY Studie fand sich ein numerisch geringer, aber statistisch signifikanter Anstieg von Myokardinfarkten bei Patienten die mit Dabigatran im Vergleich zu Warfarin behandelt worden waren. Daher stellt sich die Frage, ob Dabigatran das Risiko von Myokard-

infarkten im Vergleich zu Warfarin erhöht. Die Studie von Hohnloser et al. ist eine Sekundärpublikation der RE-LY Studie, die sich spezifisch mit kardialen Endpunkten im Rahmen der RE-LY Studie beschäftigt. RE-LY war eine randomisierte Studie, in der 2 x 110 mg oder 2 x 150 mg Dabigatran mit Warfarin bei 18.113 Patienten mit Vorhofflimmern und mindestens einem Risikofaktor für Schlaganfälle untersucht wurde. Vordefinierte sekundäre Endpunkte waren Myokardinfarkte, stumme Herzinfarkte, instabile Angina pectoris, Herzstillstand, vaskuläre Todesfälle bedingt durch ein kardiales Ereignis, koronare Bypass-Operationen und perkutane koronare Interventionen. In der Subgruppenanalyse von Hohnloser et al. kam es bei 0,82% der Patienten pro Jahr zu einem Myokardinfarkt bei der niedrigen Dosis von Dabigatran und 0,81% pro Jahr bei der hohen Dosis verglichen mit 0,64% pro Jahr mit Warfarin. Dies entspricht einer Hazard Ratio von 1.29 mit einem P-Wert von 0,09 für die

niedrige Dosis und 0,12 für die hohe Dosis von Dabigatran. Jährliche Raten für den kombinierten Endpunkt von Myokardinfarkten, Angina pectoris, Herzstillstand und kardialen Tod waren 3,16% für die niedrige Dosis von Dabigatran, 3,33% für die hohe Dosis von Dabigatran und 3,41% für Warfarin. Dies entspricht einer Hazard Ratio von 0,93 für die niedrige Dosis und 0,98 für die hohe Dosis, die beide nicht signifikant waren. Die Ergebnisse waren konsistent und unabhängig davon, ob Patienten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bereits einen Myokardinfarkt oder eine koronare Herzerkrankung hatten. Die Meta-Analyse von Uchino und Hernandez umfasste 7 Studien (30.514 Patienten), davon zwei zur Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern, eine Studie bei tiefen Beinvenenthrombosen, eine Studie beim akuten Coronarsyndrom und 3 Studien zur Kurzzeitprophylaxe von tiefen Beinvenenthrombosen bei großen Gelenkersatz-Operationen. In den Vergleichsarmen wurde Warfarin, Enoxaparin oder Placebo gegeben. Myokardinfarkte traten unter Dabigatran bei 237 von 20.000 Patienten auf verglichen mit 83 von 10.514 bei den Kontrollen. Dies entspricht 1,19% vs. 0,79%. und einer Odds Ratio von 1,33, die mit einem P-Wert von 0,03 signifikant war. Die Sterblichkeit betrug 945 von 19.555 Patienten oder 4,83% mit Dabigatran

und 524 von 10.444 = 5,02% für Kontrollen, die Odds Ratio beträgt 0,89% die mit einem P-Wert von 0,04 zugunsten von Dabigatran signifikant war.

#### **Kommentar:**

Der Referent hat diesmal zwei Publikationen in einem Referat verarbeitet, da die beiden Publikationen scheinbar zu völlig widersprüchlichen Ergebnissen gekommen sind. In der Subgruppenanalyse der großen RELY Studie zeigte sich lediglich ein Trend für eine höhere Zahl von Myokardinfarkten unter der Einnahme von Dabigatran verglichen mit Warfarin, wobei sich kein statistisch signifikanter Unterschied fand. Die Meta-Analyse legt allerdings nahe, dass wenn man alle Studien zusammen nimmt, es doch ein erhöhtes Risiko von Myokardinfarkten unter Dabigatran verglichen mit Warfarin und anderen Antikoagulantien gibt. Bei der Meta-Analyse muss allerdings kritisch angemerkt werden, dass der Vergleich nicht bei allen Studien mit Warfarin erfolgte, sondern auch gegen niedermolekulares Heparin oder gegen eine Placebo-Behandlung. Letztendlich sind für Therapieempfehlungen immer nur die Ergebnisse großer randomisierter Studien zu betrachten, bei denen vordefinierte Endpunkte ausgewertet werden. Meta-Analysen sind nur dort aussagekräftig, wo die Patientenzahlen der Einzelstudien



nicht ausreichend sind, um gewisse Endpunkte zu evaluieren. Dies ungeachtet gibt es aber ganz offenbar einen Trend dahingehend, dass direkte Thrombinantagonisten etwas häufiger mit Myokardinfarkten assoziiert sind, als die Gabe von Warfarin. Dies war auch bereits in den beiden Studien mit Ximelagatran vs. Warfarin (SPORTIF III und V) beobachtet worden (2, 3). Ein ähnlicher Trend wurde bei den Faktor Xa-Antagonisten Rivaroxiban und Apixaban nicht beobachtet. Nun muss die Frage gestellt werden, welche praktischen Konsequenzen sich aus diesen Beobachtungen ergeben:

1. Es ist sehr unwahrscheinlich, dass direkte Thrombinantagonisten per se Myokardinfarkte auslösen, es ist wahrscheinlicher, dass Warfarin eine relativ gute Substanz zur Prävention von Myokardinfarkten ist und in früheren Studien in dieser Hinsicht sogar besser wirksam war als Acetylsalicylsäure.
2. Die absoluten Unterschiede sind außerordentlich gering. Berücksichtigt werden muss hier auch die Mortalität. Diese betrug in der RE-LY Studie bei akuten Myokardinfarkten 10%. Berechnet war nun das absolute Risiko unter der Gabe von Dabigatran an einem Myokardinfarkt zu versterben betrifft dies nur zwei zusätzliche Patienten von über 18.000 eingeschlossenen Patienten.

Demgegenüber muss das Risiko betrachtet werden, eine intracranielle Blutung zu erleiden. Hier ist das Risiko bei der Gabe von Dabigatran im Verhältnis zu Warfarin um 70% reduziert und auf diese Weise konnten in RE-LY Studie 19 bzw 21 Todesfälle in den Dabigatranbehandlungsgruppen im Vergleich zu Warfarin verhindert werden.

3. Besonders wichtig ist die Aussage aus der Subgruppenanalyse von RE-LY, dass es keine Unterschiede bei den kardialen Ereignissen gab, unabhängig davon ob die Patienten bereits herzkrank waren oder nicht. Daher ist eine bestehende koronare Herzkrankheit oder ein abgelaufener Myokardinfarkt keine Gegenanzeige gegen die Gabe von Dabigatran. (HCD)

#### Literatur:

1. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361:1139-51.
2. Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation

(SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362:1691-8.

3. Albers G, Diener H-C, Frison L, Grind M, Nevinson M, Partridge S,

et al. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *JAMA* 2005;293:690-8.

**\*\*\*\* Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, Joyner C, Alings M, Amerena J, Atar D, Avezum Á, Blomström P, Borggrefe M, Budaj A, Chen SA, Ching CK, Commerford P, Dans A, Davy JM, Delacrétaz E, Di Pasquale G, Diaz R, Dorian P, Flaker G, Golitsyn S, Gonzalez-Hermosillo A, Granger CB, Heidbüchel H, Kautzner J, Kim JS, Lanan F, Lewis BS, Merino JL, Morillo C, Murin J, Narasimhan C, Paolasso E, Parkhomenko A, Peters NS, Sim KH, Stiles MK, Tanomsup S, Toivonen L, Tomcsányi J, Torp-Pedersen C, Tse HF, Vardas P, Vinereanu D, Xavier D, Zhu J, Zhu JR, Baret-Cormel L, Weinling E, Staiger C, Yusuf S, Chrolavicius S, Afzal R, Hohnloser SH; PALLAS Investigators. Dronedaron in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(24):2268-2276**

Dronedaron ist ein neues Antiarrhythmikum mit Hilfe dessen bei Patienten mit Vorhofflimmern versucht werden soll, den Sinusrhythmus wiederherzustellen. In der ATHENA-Studie wurden 4628 Patienten mit intermittierendem Vorhofflimmern mit Dronedaron oder Placebo behandelt (1, 2). In der Studie führte Dronedaron zu einer Reduktion der Krankenhausaufnahmen wegen kardiovaskulärer Ereignisse oder Tod und reduzierte auch signifikant Schlaganfälle und akute Koronar-Syndrome. Daher sollte die Wirksamkeit von Dronedaron in einer anderen Hochrisiko-Population untersucht werden, nämlich bei Patienten mit permanentem Vorhofflimmern. In die PALLAS-Studie wurden Patienten aufgenommen, die mindestens 65 Jahre alt

waren und bei denen seit mindestens 6 Monaten permanentes Vorhofflimmern bestand. Außerdem mussten die Patienten Risikofaktoren für vaskuläre Ereignisse haben. In der Verumgruppe erhielten die Patienten 2 x 400 mg Dronedaron täglich, in der Kontrollgruppe Placebo. Während der Studie wurde die Leberfunktion sorgfältig überwacht. Der primäre Endpunkt war die Kombination aus Schlaganfall, Herzinfarkt, systemischer Embolie oder Tod durch kardiovaskuläre Ereignisse. Der zweite primäre Endpunkt war Krankenhauseinweisung wegen kardiovaskulärer Ereignisse oder Tod. Nachdem 3236 Patienten in die Studie aufgenommen waren, wurde diese vom Sicherheitskomitee vorzeitig abgebrochen. Der primäre Endpunkt

trat bei 43 Patienten in der Dronedaron-Gruppe und bei 19 in der Placebo-Gruppe auf, dies entspricht einer Hazard Ratio von 2,29 die statistisch signifikant war. Die Sterblichkeit durch kardiovaskuläre Ereignisse betrug 21 in der Dronedaron-Gruppe und 10 in der Placebo-Gruppe. Dies entspricht einer signifikanten Hazard Ratio von 2,11. Auch Todesfälle durch Arrhythmien waren unter Dronedaron signifikant häufiger. Schlaganfälle traten bei 23 Patienten in der Dronedaron-Gruppe und 10 in der Placebo-Gruppe auf. Die Hazard Ratio betrug 2,32 und war statistisch signifikant. Ein signifikanter Unterschied ergab sich auch zur Krankenhauseinweisung wegen Herzinsuffizienz mit 43 Patienten in der Dronedarongruppe und 24 in der Placebogruppe.

#### **Kommentar:**

Die PALLAS-Studie zeigt eindeutig, dass bei Patienten mit permanentem Vorhofflimmern Dronedaron zu einer Zunahme von vaskulären Ereignissen führt, was letztendlich zum vorzeitigen Studienabbruch führte. Im Gegensatz zur ATHENA-Studie war in der PALLAS-Studie auch die Häufigkeit von Schlaganfällen unter Dronedaron signifikant häufiger. Dies belegt, dass es nicht möglich ist, Ergebnisse bei bestimmten Patienten-Populationen wie mit intermittierendem Vorhofflimmern auf Patienten mit permanentem Vorhofflimmern zu

übertragen. In der ANDROMEDA-Studie hatte sich bereits gezeigt, dass Dronedaron die Prognose von Patienten mit Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz verschlechtert (3). Möglicherweise war auch das gesamte Studienkonzept nicht besonders originell, da bei Patienten mit permanentem Vorhofflimmern die Wahrscheinlichkeit sehr gering ist, dass diese Patienten wieder in den Sinusrhythmus wechseln. (HCD)

#### **Literatur:**

1. Connolly SJ, Crijns HJ, Torp-Pedersen C, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, et al. Analysis of stroke in ATHENA: a placebo-controlled, double-blind, parallel-arm trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg BID for the prevention of cardiovascular hospitalization or death from any cause in patients with atrial fibrillation/atrial flutter. *Circulation* 2009;120(13):1174-1180.
2. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360(7):668-678.
3. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gotzsche O, Levy S, Crijns H, et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008;358(25):2678-2687.

**\*\*\*\*\* Hankey GJ. Nutrition and the risk of stroke. Lancet Neurol 2011;11:66-81**

Der Autor aus Australien hat eine hervorragende und sehr lesenswerte Übersichtsarbeit zum Einfluss von Ernährungsfaktoren auf das Schlaganfallrisiko verfasst. Die zahlreichen Ergebnisse können hier nur stichwortartig referiert werden. Untergewicht ist bei Erwachsenen kein Risikofaktor für Schlaganfälle. Übergewicht ist eindeutig ein Risikofaktor für den Schlaganfall, dabei steigt das Risiko mit jedem Punkt des Body-Mass-Index um relativ 6%. Zu den Nahrungsergänzungstoffen gibt es die folgenden Ergebnisse:

1. Antioxidantien: die Gabe von Antioxidantien erhöht das Risiko an kardiovaskulären Erkrankungen zu versterben.
2. Vitamin A: Vitamin A hatte bei 82.483 Studienteilnehmern keinen Einfluss auf das Schlaganfallrisiko, erhöhte aber die Gesamtmortalität bei 138.113 Studienteilnehmern.
3. Vitamin C: Vitamin C reduziert weder das Schlaganfallrisiko noch das kardiovaskuläre Risiko.
4. Vitamin E: Vitamin E hat in einer Meta-Analyse mit 116.567 Individuen keinen Einfluss auf das Schlaganfallrisiko, erhöht aber signifikant das Risiko von cerebralen Blutungen.
5. B Vitamine: B Vitamine und Folsäure reduzieren das Schlaganfallrisiko nicht. Das gilt auch für Patienten mit hohen Homocystein-Spiegeln.
6. Vitamin D: Ein Vitamin D-Mangel führt zur arteriellen Hypertonie und beschleunigt die Arteriosklerose. Randomisierte Studien mit Substitution von Vitamin D zeigen allerdings keinen Einfluss auf kardiovaskuläre Ereignisse.
7. Elektrolyte: die Einnahme von 5 g Kochsalz pro Tag führt zu einer 23%igen Risikosteigerung für Schlaganfälle. Die Reduktion der Salzaufnahme um 2 g pro Tag reduziert kardiovaskuläre Ereignisse um 20%. Ein Nahrungszusatz mit 1 g Kalium pro Tag reduziert das Schlaganfallrisiko um 11%. Die Substitution von Kalzium hat keinen Einfluss auf Schlaganfälle, kann aber das Risiko für Myokardinfarkte erhöhen.
8. Ernährung: weder die Gesamtnahrungsaufnahme von Fetten, wie auch gesättigter Fettsäuren erhöhen das Schlaganfallrisiko. Ungesättigte Fettsäuren können das Risiko von kardiovaskulären Ereignissen um 8% reduzieren, reduzieren aber nicht das Risiko des Schlaganfalls. Hohe Anteile von Carboanhydrasen in der

Ernährung führen zu erhöhten Blutzuckerwerten und erhöhtem Körpergewicht. Dies erklärt die erhöhte Mortalität bei Schlaganfällen. Die Aufnahme von Nahrungsmitteln mit hohem Proteingehalt hat keinen Einfluss auf das Schlaganfallrisiko.

#### **Kommentar:**

Diese wirklich wichtige Übersichtsarbeit hat 3 wesentliche Konsequenzen für den klinischen Alltag:

Patienten sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass es überhaupt keinen Sinn macht Vitamine und Mineralstoffe zu substituieren, da diese Substitution entweder nicht wirksam ist, oder sogar das Risiko von kardio- und cerebrovaskulären Ereignissen erhöht.

Ein sehr wichtiger, eindeutiger und leicht zu behandelnder Risikofaktor ist die Salzaufnahme. Erhöhter Salzkonsum führt über erhöhte Blutdruckwerte zu einem erhöhten Schlaganfallrisiko. Hier könnten durch relativ einfache Maßnahmen wie beispielsweise die Reduktion des Salzgehaltes in prozessierten Nahrungsmitteln erhebliche Risikoreduktionen erreicht werden.

Ein wichtiger und potentiell behandelbarer Risikofaktor ist Übergewicht. Leider zeigen aber große Interventionsstudien, dass die Therapieerfolge von Diät und Sport bei der Behandlung von Übergewicht leider noch schlechter sind, als die Behandlungsergebnisse bei Hypertonie, Diabetes mellitus und Hypercholesterinämie. (HCD)

## **4. Akuttherapie**

**\* Qureshi AI, Chaudhry SA, Hassan AE, Zacharatos H, Rodriguez GJ, Suri MF, Lakshminarayan K, Ezzeddine MA. Thrombolytic treatment of patients with acute ischemic stroke related to underlying arterial dissection in the United States. Arch Neurol 2011;68(12):1536-1542**

Dissektionen machen etwa 1% aller ischämischen Insulte aus. Bisher gibt es keine guten prospektiven Daten, die den Nutzen einer systemischen Thrombolyse mit Gewebe-Plasminogenaktivator bei Dissektion hirnversorgender Arterien belegt hätten. Eine amerikanische Arbeitsgruppe hat jetzt

die Nationwide Inpatient Sample (NIS) analysiert. Die NIS ist eine große Datenbank in den Vereinigten Staaten in die etwa 20% aller Patienten aufgenommen werden, die in Krankenhäusern in den Vereinigten Staaten behandelt werden. In der Datenbank befinden sich im Moment

5 Millionen Krankenhausaufenthalte und Daten von 1000 Krankenhäusern. Für die Jahre 2005 bis 2008 identifizierten die Autoren 2.964.253 Patienten ohne Dissektion mit ischämischem Insult die nicht mit Thrombolyse behandelt wurden. 7.374 Patienten hatten eine Dissektion und wurden nicht lysiert. Bei den Patienten die mit rt-PA behandelt wurden, hatten 47.411 einen ischämischen Insult ohne Dissektion und 488 eine Dissektion. Das mittlere Alter in der Gruppe ohne Dissektion die lysiert wurde, betrug 69 Jahre und in der Gruppe mit Dissektion die lysiert wurde, 50 Jahre. Erfasst wurde die Mortalität im Krankenhaus und mittelschwere oder schwere Behinderungsgrade bei der Entlassung aus dem Krankenhaus. Die Häufigkeit intracranieller Blutungen war mit 6,9% vs. 6,4% für Patienten mit und ohne Dissektion die lysiert wurden, identisch. Wurde für Alter, Geschlecht, Hypertonie, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz korrigiert, waren Patienten mit Dissektionen deutlich schwerer betroffen, als Patienten ohne Dissektion. Die Tatsache, ob die Patienten lysiert wurden oder nicht, spielte aber für den Outcome vermeintlich keine Rolle.

**Kommentar:**

Diese Publikation ist ein typisches Beispiel wie Studien-Analysen zur Behandlungsoption nicht durchgeführt werden sollten. Große Register haben zwar große Patientenzahlen, haben aber gleichzeitig den schwerwiegenden Nachteil, dass die Patienten in unterschiedlichen klinischen Untergruppen und Behandlungsgruppen ganz unterschiedliche Risikoprofile haben, die auch nicht ohne weiteres durch multivariate statistische Analysen ausgeglichen werden können. Die Autoren gehen beispielsweise fast gar nicht auf die Tatsache ein, dass bei 32% der Patienten mit Dissektion eine Thrombektomie oder eine intraarterielle Gabe von rt-PA erfolgte und bei 32% ein Stent extracraniell platziert wurde. Vernünftige Aussagen zu Nutzen und Risiko der systemischen Thrombolyse bei Dissektion, kann daher nur aus anderen Datenbanken kommen, in denen die klinischen Kriterien, die Risikofaktoren und der Outcome nach 3 Monaten prospektiv erfasst werden. (HCD)

## 5. Sekundärprävention

**\*\* Lopes RD, Shah BR, Olson DM, Zhao X, Pan W, Bushnell CD, Peterson ED. Antithrombotic therapy use at discharge and 1 year in patients with atrial fibrillation and acute stroke: results from the AVAIL Registry. Stroke. 2011;42:3477-3483**

Das AVAIL-Register (Adherence eValuation After Ischemic Stroke Longitudinal) sammelt prospektive, nicht-randomisierte Daten zur post-stationären Medikation von Patienten, die wegen eines Hirninfarktes oder TIA behandelt worden waren. Dieses Register wurde in Zusammenarbeit mit der American Heart Association und der American Stroke Association als Teil des „Get with the guidelines“ Programms etabliert. Von 676 Krankenhäusern, die sich an diesem Programm beteiligten, nahmen 106 an AVAIL teil. Zwischen Juli 2006 und Juli 2008 wurden 2.804 Patienten eingeschlossen; in die vorliegende Analyse gingen 2.460 Patienten ein. Von diesen hatten 11,8% (291) ein Vorhofflimmern. Bei Entlassung wurden 87% mit Warfarin, 43% mit ASS und 6,5% mit Clopidogrel behandelt. Ein erheblicher Anteil von 36,8% war mit einer dualen Therapie aus Warfarin und einem Thrombozytenaggregationshemmer (TAH) behandelt worden und ein Anteil von 6,5% nur mit einem TAH. Es gab keinen Unterschied in der antithrombotischen

Sekundärprävention bei Entlassung zwischen Patienten mit einem NIHSS>8 und solchen mit weniger schweren Schlaganfällen. Nach 12 Monaten war der Anteil von Patienten mit einer oralen Antikoagulation auf 77,7% abgesunken. Bei 45 Patienten (17,8%), die bei Entlassung antikoaguliert waren, war dies bis zur 1-Jahreskontrolle gestoppt worden; bei 18 von 38 bei Entlassung nicht antikoagulierten, war dies bis zur 1-Jahreskontrolle initiiert worden. Die Autoren weisen auf einen Zusammenhang zwischen dem CHADS<sub>2</sub>-Score und der Antikoagulationsquote hin, mit einer Abnahme ab einem Wert von 3. In der Analyse der Faktoren, die mit einer Antikoagulation nach 12 Monaten assoziiert waren, zeigte nur ein männliches Geschlecht einen Einfluss mit einer Odds-Ratio von 2,27 (95%CI 1,22-4,35) im Vergleich zu Frauen. In ihrer Schlussfolgerung weisen die Autoren darauf hin, dass die Antikoagulationsquote bei Entlassung hoch war, allerdings im Verlauf eines Jahres absank. Die Beobachtungen, dass der CHADS<sub>2</sub>-

Score und das Geschlecht Einfluss auf die Einleitung oder Persistenz der Antikoagulation hätten, würde Raum für künftige Verbesserungen geben.

**Kommentar:**

Diese Arbeit zeigt mal wieder die Grenzen von eigentlich gut gemeinten Registern. 2.800 Patienten aus 106 Krankenhäusern in 2 Jahren; selbst wenn nicht alle Krankenhäuser von Anfang an mitmachen, ist das eine erstaunlich (erschreckend) niedrige Zahl, die in etwa der Anzahl von Schlaganfallpatienten eines deutschen Schlaganfallzentrums in diesem Zeitraum entspricht. Damit müssen natürlich Zweifel an der Repräsentativität der Daten aufkommen. Positiv hervorzuheben sind allerdings die Vollständigkeit des Ein-Jahres Follow-ups mit einer Quote von fast 95%, was für ein multizentrisches Register natürlich sehr gut ist. Medizinisch schwer zu erklären ist der hohe Anteil von mehr als einem Drittel von dual antithrombotisch (Warfarin plus ASS oder Clopidogrel) behandelten Patienten. Eine hinreichende Erklärung für diese Verordnungspraxis, die sich im Übri-

gen über das erste Jahr kaum änderte, liefern die Autoren nicht. Am problematischsten finde ich allerdings die Analyse zum Einfluss des CHADS<sub>2</sub>-Scores. In der Publikation wird eine Grafik gezeigt, die den relativen Anteil von antikoagulierten Patienten pro Punktwert zeigt; dieser nimmt von 91% bei einem Wert von 3 auf 85% bei einem Wert von 4 bis zu 50% bei einem von 6 ab. Leider erfolgt an keiner Stelle eine statistische Auswertung dieser Zahlen. Auch dem Leser ist eine solche nicht möglich, da die Absolutzahlen in dem Manuskript nicht genannt sind. Ich zweifle stark an, dass bei einer Gesamtzahl von 291 Patienten verteilt auf fünf Gruppen tatsächlich ein statistisch haltbarer Unterschied ermittelt werden kann. Jedenfalls sollte man ohne eine statistisch haltbare Untermauerung nicht solche Schlussfolgerungen ziehen, wie es die Autoren gemacht haben. Es wundert mich, dass eine Zeitschrift wie „Stroke“ solches zugelassen hat; hier hat offensichtlich ein ungenügender Review-Prozess zu der Annahme dieser Publikation beigetragen. (PR)

**\*\*\*\* Ovbiagele B, Diener HC, Yusuf S, Martin RH, Cotton D, Vinisko R, Donnan GA, Bath PM. Level of systolic blood pressure within the normal range and risk of recurrent stroke. JAMA;306:2137-2144**

Trotz zahlreicher Daten, die einen engen Zusammenhang zwischen Blutdruck und Schlaganfallrisiko bele-

gen, fehlen randomisierte und kontrollierte Studien zum optimalen Zielblutdruck in der Primär- und



Sekundärprävention des Schlaganfalls [1]. In der vorliegenden Post-hoc Analyse der PROFESS-Studie wurde daher der Zusammenhang zwischen Schlaganfallrezidivrisiko (primärer Endpunkt) und mittlerem systolischem Blutdruck (SBD) bei 20330 Patienten mit einem nicht-kardioembolisch bedingten Hirninfarkt und einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 2,5 Jahren analysiert. Die Patienten wurden in 5 Blutdruckkategorien eingeteilt: sehr niedrig-normal (< 120 mm Hg), niedrig-normal (120-<130 mm Hg), hoch-normal (130-<140 mm Hg), erhöht (140-<150 mm Hg) und deutlich erhöhter Blutdruck ( $\geq$  150 mm Hg). Die niedrigste Rezidivrate fand sich in der hoch-normalen Gruppe (6,8%), während alle anderen RR-Gruppen höhere Rezidivraten zeigten. Im Vergleich zu Patienten mit hochnormalem SBD lag das adjustierte Risiko sowohl in der sehr niedrig-normalen Gruppe (HR 1,29; 95% KI 1,07-1,56) als auch in den Gruppen mit erhöhtem SBD (140-<150 mm Hg: HR 1,29; 95% KI 1,07-1,41;  $\geq$  150 mm Hg: HR 2,08; 95% KI: 1,83-2,37) signifikant höher. Ein ähnlicher Zusammenhang fand sich auch für den sekundären Endpunkt (Schlaganfall, Myokardinfarkt oder vaskulärer Tod). Weitere Analysen ergaben, dass Patienten > 75 Jahre mit niedrigem SBD ein erhöhtes Risiko zeigen und das der J-förmige Zusammenhang zwischen SBD und Ereignisrate in den

ersten 180 Tagen nach dem Indexereignis besonders deutlich war.

#### **Kommentar:**

Diese wichtige Post-hoc Analyse der PROFESS-Daten untersuchte detailliert den Zusammenhang zwischen SBD, Rezidivrisiko sowie vaskulären Ereignissen und konnte zeigen, dass Patienten in den ersten 2,5 Jahren nach einem nicht-kardioembolisch bedingten Hirninfarkt und einem mittleren SBD zwischen 130-140 mm Hg das geringste Risiko aufweisen. Dieses stieg sowohl bei niedrigerem als auch höherem mittleren SBD an, so dass die Ergebnisse auf eine offensichtlich auch in der Sekundärprävention des Schlaganfalls bestehende J-förmige Assoziation zwischen SBD und vaskulärem Risiko hindeuten. Ein ähnlicher Zusammenhang wurde auch für andere vaskuläre Hochrisikopatienten beschrieben [2] und hatte zur Folge, dass die kürzlich angepassten Blutdruck-Grenzwerte wieder moderater definiert wurden [3]. Ob die in den meisten Leitlinien zur Sekundärprävention des Schlaganfalls ausgesprochene Empfehlung eines Zielblutdruckes von 120/80 mm Hg aufgrund dieser Ergebnisse - insbesondere in den ersten 2 Jahren nach einem Hirninfarkt - noch gerechtfertigt ist, ist fraglich und sollte in einer kontrollierten Studie überprüft werden. Bei der Interpretation der Ergebnisse muss einschränkend berücksichtigt werden,

dass es sich 1) um eine Post-hoc-Analyse einer randomisierten Medikamentenstudie handelt; 2) dass die Patienten frühzeitig nach dem Schlaganfall randomisiert wurden und 3) dass die Nachbeobachtungszeit im Mittel nur 2,5 Jahre betrug, so dass über die Langzeitriskoreduktion keine Aussagen getroffen werden können. Aufgrund dieser Einschränkungen kann die Studie in erster Linie als Hypothesen-generierend angesehen werden.

#### Literatur:

1. Hachinski V, Donnan GA, Gorelick PB et al. Stroke: working

toward a prioritized world agenda. Stroke 2010;41:1084–1099

2. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg Em et al. Thigh blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. JAMA 2010;304:61-68
3. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. J Hypertens 2009;27:2121–2158

**\*\* Bushnell CD, Olson DM, Zhao X, Pan W, Zimmer LO, Goldstein LB, Alberts MJ, Fagan SC, Fonarow GC, Johnston SC, Kidwell C, Labresh KA, Ovbiagele B, Schwamm L, Peterson ED. Secondary preventive medication persistence and adherence 1 year after stroke. Neurology 2011;77:1182-1190**

Das Eponym AVAIL steht für adherence evaluation after ischemic stroke longitudinal registry. In der vorgelegten Arbeit wurden 2457 Patienten einer Gruppe von insgesamt 2880 Patienten mit Hirninfarkt oder TIA (88,4%) ein Jahr nach Entlassung aus dem Krankenhaus interviewt bezüglich der Weiterbehandlung mit verordneter gerinnungsaktiver Medikation bzw. Medikamenten zur Behandlung nachgewiesener Gefäßrisikofaktoren. Von den interviewten Patienten nahmen 65,9% unverändert die Medika-

mente wie bei Entlassung verordnet ein. 86,6% der Patienten erhielten zwar z. T. andere Medikamente, welche aber der empfohlenen Vorgehensweise bei Entlassung entsprachen. Ein Drittel aller Patienten in der vorgelegten Studie nahm zumindest einen Teil der verordneten Präparate nicht weiter ein. Einen Einfluss auf das Fortführen der empfohlenen Medikation hatten die Zahl der verordneten Medikamente, das Einkommen des Patienten, der Kontakt zum Hausarzt und Hintergrundwissen über die Indikation

der Medikamente und ihre Nebenwirkungen.

**Kommentar:**

Sowohl in den USA als auch in Europa ist das Risiko von Rezidiven nach einem erstmaligen Hirninfarkt bzw. einer TIA hoch. Dieses Risiko wird reduziert durch das Einhalten einer individuell angepassten Sekundärprävention mit gerinnungsaktiver Medikation und die Korrektur bestehender Gefäßrisikofaktoren. Typische Gründe für das Absetzen einer Medikation, die während einer Stroke Unit-Behandlung empfohlen wurde, sind neben Nebenwirkungen das mangelnde Wissen über die Wirkung der Präparate, eine schlechte Kommunikation zwischen Patient und Hausarzt bzw. Klinik und Hausarzt, aber auch Kostengesichtspunkte. Die vorgelegte Arbeit zeigt sehr schön, dass in der Tat diese Ursachen auch in den USA eine Rolle spielen: wenn die Patienten über Nebenwirkungen und

Wirkmechanismus der Präparate informiert sind, nicht zu viele Präparate gleichzeitig einnehmen müssen und regelmäßige Hausarzttermine haben, kann davon ausgegangen werden, dass die empfohlene Medikation ein Jahr nach der Entlassung auch weiter eingenommen wird. Wenn die soziale und finanzielle Situation des Patienten schlecht ist, ist das Risiko höher, dass eine entsprechende Medikation nicht weiter eingenommen wird. Die Tatsache, dass immerhin ein Drittel aller Patienten in der vorgelegten Studie zumindest einen Teil der verordneten Präparate nicht weiter eingenommen hat, stellt einen Hinweis darauf dar, dass diesen Faktoren besondere Bedeutung in der Patientenversorgung zukommt. Ideal wäre zumindest in größeren zeitlichen Abständen die Anbindung der Patienten an neurovaskuläre Zentren, welche die Medikation überwachen. (PB)

**\*\*\*\*\* Powers WJ, Clarke WR, Grubb RL Jr, Videen TO, Adams HP Jr, Derdeyn CP; COSS Investigators. Extracranial-intracranial bypass surgery for stroke prevention in hemodynamic cerebral ischemia: the Carotid Occlusion Surgery Study randomized trial. JAMA 2011;306:1983-1992**

Ein Verschluss der A. carotis interna liegt bei etwa 10% aller Patienten mit TIA und bei etwa 20% aller Patienten vor die einen ischämischen Insult im Carotisstromgebiet erleiden. Ein

Großteil dieser Insulte ist hämodynamisch bedingt. Im Jahr 1985 war eine erste randomisierte Studie durchgeführt worden, in die 808 Patienten mit symptomatischem

Carotisverschluss eingeschlossen worden waren. Die Studie war negativ (1). Es wurde damals kritisiert, dass in die Studie nicht nur Patienten aufgenommen wurden bei denen ein hämodynamisches Defizit belegt worden war. In der Zwischenzeit gibt es eine Vielzahl von modernen Methoden, mit denen die hämodynamische Kompromittierung einer Hirnhälfte bei Carotisverschluß nachgewiesen werden kann. Die Carotid Occlusion Surgery Study (COSS) war eine randomisierte Studie, die in den Vereinigten Staaten und Canada zwischen 2002 und 2010 durchgeführt wurde. Die Studie selbst war offen, die Endpunkte wurden verblindet adjudiziert. An der Studie nahmen 49 klinische Zentren und 18 Zentren mit Positronen-Emissions-Tomographie teil. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem ischämischen Insult bei angiographisch nachgewiesenem Verschluss der A. carotis interna und einer hämodynamischen Kompromittierung belegt über eine ipsilaterale erhöhte Sauerstoffextraktionsfraktion in der Positronen-Emissions-Tomographie. In die Studie wurden 195 Patienten eingeschlossen von denen 97 eine extra-/intracraniale Bypass-Operation erhielten und 98 konservativ behandelt wurden. Die Beobachtungszeit betrug 2 Jahre. Endpunkte waren die Kombination von Schlaganfall und Tod innerhalb der ersten 30 Tage nach Operation und

ipsilaterale ischämische Insulte innerhalb von 2 Jahren nach der Randomisierung. Für die konservativ behandelte Gruppe waren die Endpunkte: alle Schlaganfälle und Todesfälle innerhalb von 30 Tagen nach der Randomisierung und ipsilaterale ischämische Insulte innerhalb von 2 Jahren nach der Randomisierung.

Das Sicherheitskomitee brach die Studie im Jahr 2010 ab, da eine Intention-to-treat Analyse gezeigt hatte, dass es keinerlei Chancen gab, dass die Studie zugunsten der Bypass-Operationen ausgehen könnte. Die 2-Jahresrate für den primären Endpunkt war 21% für die operative Gruppe und 22,7% für die konservativ behandelte Gruppe. Dies entsprach jeweils 20 Ereignissen in der jeweiligen Therapiegruppe. Die 30 Tage-Rate für ipsilateralen ischämischen Insult betragen 14/97 entsprechend 14,4% in der operativen Gruppe und 2/98 entspricht 2,0% in der nicht operierten Gruppe entsprechend einer absoluten Differenz von 12,4% die statistisch signifikant war.

#### **Kommentar:**

Durch diese zweite große randomisierte Studie dürfte jetzt der extra-/intracraniale Bypass endgültig als therapeutische Option beerdigt werden. Die amerikanische/kanadische Studie hat sich besondere Mühe gegeben, durch Positronen-Emissions-Tomographie Patienten zu identi-

fizieren, bei denen eine hämodynamische Kompromittierung der betroffenen Hirnhälfte besteht. Trotz dieser optimalen Patientenauswahl ergab sich kein Unterschied zwischen der Operation und der konservativen Therapie. Dies lag überwiegend daran, dass es in den ersten 30 Tagen nach Operation bei überraschend vielen Patienten die operiert wurden, zu einem Re-Insult kam und die Re-Insult-Rate in der konservativ behandelten Gruppe sehr niedrig war. Diese Studie passt sehr gut zu einer ganzen Reihe von anderen Studien, die in den

letzten Jahren beendet wurden und jeweils eine Gleichwertigkeit oder Überlegenheit einer optimalen konservativen Therapie gegenüber einer interventionellen oder operativen Therapie zeigten. (HCD)

#### Literatur:

1. The ECIC Bypass Study Group. Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial. *N Engl J Med* 1985;313:1191-1200

**\* Itabashi R, Mori E, Furui E, Sato S, Yazawa Y, Fujiwara S. Combination oral antiplatelet therapy may increase the risk of hemorrhagic complications in patients with acute ischemic stroke caused by large artery disease. *Thromb Res* 2011;128:541-546**

Patienten mit einem frischen ischämischen Insult oder einer transienten ischämischen Attacke haben in den ersten 7 Tagen nach dem Ereignis ein besonders hohes Risiko einen erneuten Schlaganfall zu erleiden. Daher wird von vielen Schlaganfall-Experten für diesen Zeitraum eine Kombinationstherapie verschiedener Thrombozytenfunktionshemmer propagiert. In Langzeit-Studien (MATCH, CARESS) war die Kombination von Aspirin und Clopidogrel einer Behandlung mit einer Monotherapie mit Clopidogrel oder Aspirin nicht unterlegen aber wies höhere Raten an Blutungs-

komplifikationen auf. Die japanischen Autoren untersuchten die Frage des Nutzen und Risikos einer Kombinationstherapie mit Thrombozytenfunktionshemmern bei Patienten mit einer cerebralen Makroangiopathie, da sie unterstellten, dass hier Thrombozytenfunktionshemmer den höchsten Nutzen haben müssten. Für die Studie wurden 1.335 konsekutive Patienten mit ischämischem Insult oder TIA untersucht. Von diesen hatten 167 eine mehr als 50%ige Stenose oder einen Gefäßverschluss und bei allen Patienten wurde die Behandlung mit Thrombozytenfunktionshemmern

innerhalb von 48 Stunden begonnen. Blutungskomplikationen wurden prospektiv erfasst. 59 Patienten wurden mit einer Monotherapie behandelt, davon fast alle mit Aspirin. Bei 108 Patienten wurde eine Kombinationstherapie bevorzugt mit Aspirin und Clopidogrel begonnen. Insgesamt traten 14 Blutungskomplikationen auf, von denen 3 schwerwiegend waren. 3 der Blutungskomplikationen und alle schwerwiegenden Blutungskomplikationen traten in der Gruppe der Patienten auf, die eine Kombination von Thrombozytenfunktionshemmern erhielt. Eine multivariate logistische Registrationsanalyse ergab 2 Prädiktoren für Blutungskomplikationen, nämlich das Alter und eine Kombinationstherapie mit Thrombozytenfunktionshemmern.

**Kommentar:**

Diese kleine Studie scheint auf den ersten Blick zu belegen, was bereits andere Studien in der Vergangenheit gezeigt hatten, dass nämlich eine frühe Initiierung einer Kombination von Thrombozytenfunktionshemmern gegenüber einer Monotherapie zu vermehrten Blutungskomplikationen führt. Die Studie wird allerdings aus einem anderen Grund referiert. Bei genauerer Durchsicht der Publikation ergibt sich, dass fast alle Patienten in der Akutphase mit einem GPIIb/IIIa Antagonisten (Argatroban) behandelt worden waren, einem sehr potenten

Thrombozytenfunktionshemmer, dessen Wirksamkeit zum einen nicht belegt ist und von dem bekannt ist, dass prospektive Studien in der Akutphase des Schlaganfalls wegen erhöhter Blutungsraten abgebrochen werden musste. Die Autoren erwähnen mit keinem Wort, dass sie fast alle Patienten mit einer nicht zugelassenen und nachgewiesenermaßen gefährlichen Substanz behandelt haben. Für die Analyse der Studie ist dies wichtig, da hier der kombinierte Effekt eines GPIIb/IIIa Antagonisten mit anderen Thrombozytenfunktionshemmern evaluiert werden muss. Die Frage ob die frühe Gabe einer Kombinationstherapie einer Monotherapie nach TIA oder ischämischem Insult überlegen ist, wird derzeit in der großen randomisierten POINT Studie untersucht, in der Aspirin und Clopidogrel mit einer Aspirin Monotherapie verglichen werden. (HCD)

**\*\*\* Lee M, Saver JL, Hong KS, Hao Q, Chow J, Ovbiagele B. Renin-Angiotensin system modulators modestly reduce vascular risk in persons with prior stroke. Stroke 2012;43(1):113-119**

Die arterielle Hypertonie ist ein sehr wichtiger Risikofaktor für Schlaganfälle und durch eine Behandlung mit Antihypertensiva kann das Schlaganfallrisiko erheblich reduziert werden. Die meisten Studien zur Prävention des Schlaganfalls wurden allerdings in der Primärprävention durchgeführt. Seit vielen Jahren sind ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptor-Blocker (Sartane) im Einsatz, wobei immer wieder unterstellt wurde, dass diese Substanzen anderen Antihypertensiva in der Schlaganfallprävention zumindest ebenbürtig, wenn nicht überlegen sind. Die vorliegende Publikation ist eine Meta-Analyse bei der untersucht wurde, inwieweit ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptor-Blocker bei Patienten die bereits einen Schlaganfall erlitten haben, weitere Schlaganfälle und vaskuläre Ereignisse reduzieren können. Zu diesem Zweck wurden 8 randomisierte Studien mit 29.667 Teilnehmern ausgewertet. Die meisten Studien verglichen die Renin-Angiotensin-Modulatoren mit Placebo bzw. mit Kalziumantagonisten. Die kleinste der ausgewerteten Studien hatte 194 Teilnehmer, die PROFESS Studie war die größte Studie mit 20.332 Teilnehmern. Der Blutdruck beim Studienbeginn lag zwischen 144

und 174 mm Hg systolisch, die mittlere Beobachtungszeit reichte von 2 1/2 bis 5 Jahren. Nimmt man alle Studien zusammen, zeigt eine Behandlung mit ACE-Hemmern oder Sartanen bei Patienten mit vorausgegangenem Schlaganfall oder TIA ein um 9% reduziertes Risiko für schwerwiegende vaskuläre Ereignisse. Dieses Ergebnis war mit einem P-Wert von 0,001 statistisch signifikant. Die Number needed to treat beträgt 71. Für erneute Schlaganfälle beträgt das relative Risiko 0,93 (Risikoreduktion 7%) mit einem P-Wert von 0,03 und einer Number needed to treat von 143. Bezüglich der Sterblichkeit bestanden keine Unterschiede zwischen den Substanzen die das Renin-Angiotensin-System beeinflussen und Placebo bzw. Kontrollen. Drei Studien verglichen ACE-Hemmer und Sartane mit Kalziumantagonisten, hier ergaben sich keine Unterschiede für primäre und sekundäre vaskuläre Endpunkte. Zusammengefasst zeigt diese Meta-Analyse, dass Sartane und ACE-Hemmer für das Risiko vaskuläre Ereignisse bei Personen mit Schlaganfall und TIA signifikant reduzieren. Der absolute Behandlungsunterschied ist allerdings gering.

**Kommentar:**

Diese große Meta-Analyse zeigt, dass Angiotensin-Rezeptor-Blocker und Sartane im Vergleich zu Placebo bzw. Kalziumantagonisten zu einer statistisch signifikanten, aber in absoluten Zahlen relativ geringen Reduktion vaskulärer Ereignisse in der Sekundärprävention nach Schlaganfall und TIA führen. Diese Ergebnisse beruhen ganz überwiegend darauf, dass Patienten die mit Hypertonie in neueren Studien rekrutiert werden bereits meist relativ gut behandelt werden, so dass der zusätzliche Nutzen von neuen Antihypertensiva nur schwer zu belegen ist. Darüber hinaus haben Patienten in modernen

Sekundärpräventionsstudien relativ geringe Ereignisraten, da auch andere Risikofaktoren wie Hypercholesterinämie oder Diabetes mellitus relativ gut behandelt werden. Die Studie hat Konsequenzen für den klinischen Alltag. ACE-Hemmer und insbesondere Sartane werden besser toleriert als Diuretika und Betablocker und es kommt bei diesen Substanzen signifikant seltener zum Behandlungsabbruch als bei den oben genannten Antihypertensiva. Da nun eine ganze Reihe von Sartanen generisch wird, dürften in Zukunft auch die Behandlungskosten keine wesentliche Rolle mehr spielen. (HCD)

## 6. Blutungen

**\*\*\*\* Lauer A, Cianchetti FA, Van Cott EM, Schlunk F, Schulz E, Pfeilschifter W, Steinmetz H, Schaffer CB, Lo EH, Foerch C. Anticoagulation with the oral direct thrombin inhibitor dabigatran does not enlarge hematoma volume in experimental intracerebral hemorrhage. Circulation 2011;124:1654-1662**

Die Antikoagulation mit den Vitamin K-Antagonisten Marcumar/ Warfarin ist mit erhöhter Neigung zu intrazerebralen Blutungen assoziiert. In diesem Zusammenhang verglichen Lauer et al., in ihrer tierexperimentellen Arbeit den Effekt des direkten Thrombin-Antagonisten, Dabigatran-Etexilate, auf die mögliche Vergrößerung einer

intrazerebralen Blutung mit dem des Warfarins. In 2 verschiedenen murinen Modellen der intrazerebralen Blutung, 1) Coagulase-induzierten intrazerebralen Gefäßschädigung und 2) der Laser-vermittelten Ruptur kleinerer Hirngefäße, konnte gleichermaßen gezeigt werden, dass die Vorbehandlung mit Dabigatran in ver-



schiedenen Dosen zu keiner signifikanten Zunahme der zerebralen Blutung führt, während die Warfarin-Vorbehandlung diese ungünstige Komplikation aufwies. Dieser Befund weist auf eine höhere Sicherheit von Dabigatran hinsichtlich der Neigung zu Hirnblutungen hin. Als Erklärung für diesen Befund führten die Autoren aus, dass bei der selektiven Hemmung von Faktor 2 durch Dabigatran (anstelle der Hemmung auch von Faktor 7 und 10) die Fähigkeit zur Clotbildung partiell noch erhalten sein könnte, was im gewissen Ausmaß eine Selbstlimitierung einer Blutung zuließe.

#### **Kommentar:**

Zusammenfassend gibt diese interessante und wichtige Arbeit Hinweise auf eine, im Vergleich zu Warfarin, reduzierte Neigung von Thrombin-Antagonisten auf Blutungsneigung,

was mit den ersten Beobachtungen in klinischen Studien korreliert und weiter geprüft werden sollte. Offene Fragen sind 1) ob wirklich eine äquivalente therapeutische Einstellung der verschiedenen Antikoagulantien im Tierexperiment erreicht wurde, da die Analyse der Marker der Gerinnung und die der Hämatomentwicklung in verschiedenen Gruppen stattfand (abgesehen davon, dass die laborchemische Prüfung der wirklich erreichten Dabigatrankonzentration problematisch ist), 2) ob die Beobachtungen im Gehirn von 12-16 Monate alten Mäusen die Reaktionsweise des älteren menschlichen Hirngewebes reflektiert und 3) ob es sich bei diesen Beobachtungen um Klasseneffekte handelt, da annehmbar ist, dass die weiteren neuen Thrombinantagonisten ähnlich günstige Effekte aufweisen. (KF)

**\*\*\* Li N, Wang Y, Wang W, Ma L, Xue J, Weissborn K, Dengler R, Worthmann H, Wang DZ, Gao P, Liu L, Wang Y, Zhao X. Contrast extravasation on computed tomography angiography predicts clinical outcome in primary intracerebral hemorrhage, a prospective study of 139 cases. Stroke 2011;42:3441-3446**

Spontane intracerebrale Blutungen (ICB) haben bezogen auf den Grad der Behinderung nach dem Schlaganfall und die Mortalitätsrate eine schlechtere Prognose als ischämische Schlaganfälle. Die Hämatomausbreitung wurde als eine der wichtigsten Determinanten einer frühen neurologi-

sehen Verschlechterung und eines schlechten klinischen Outcomes identifiziert. Eine intensive Blutdruckkontrolle kann möglicherweise einer Hämatomausbreitung vorbeugen und das klinische Outcome verbessern.[1,2] Dennoch fehlt weiterhin eine Methode zur verlässlichen

Identifikation von Patienten mit einem hohen Risiko für ein schlechtes Outcome. In mehreren retrospektiven Studien deutete sich an, dass eine Kontrastmittel-Extravasation in der CT-Angiographie ein wesentlicher Prädiktor für die Hämatomausbreitung und Mortalität darstellt. Na Li und Kollegen der Neurologie in Beijing untersuchten in einer prospektiven Studie, ob ein Kontrastmittelaustritt in der Multidetector CT Angiographie (MDCTA) bei akuten spontanen ICBs ein effektiver Prädiktor für die Vorhersage von Hochrisiko-Patienten mit schlechtem klinischen Outcome ist. Bei 160 Patienten mit ICB, die innerhalb von 6 Stunden nach Symptombeginn aufgenommen wurden, erfolgte bei Aufnahme ein natives CCT und eine MDCTA. Nach 24 Stunden wurde ein Verlaufs CCT ohne Kontrastmittel (KM) durchgeführt. Das klinische Outcome wurde anhand des modified Rankin Scores (mRS) bei Entlassung und nach 90 Tagen beurteilt. Als ein schlechtes Outcome wurde ein mRS von  $>2$  definiert. Eine Zunahme des Hämatomvolumens um  $>33\%$  oder 12,5ml wurde als Hämatomausbreitung gewertet. In die Endauswertung wurden insgesamt 139 (95 Männer, 44 Frauen) Patienten mit ICB einbezogen. Das mittlere Alter lag bei 56 Jahren. Der mittlere NIHSS bei Aufnahme betrug 11, der mediane GCS 14. Die Blutungen waren bei 118 Patienten (84,9%) in der tiefen grauen

Substanz lokalisiert, bei 12 (8,6%) lobär und 9 (6,5%) infratentoriell. 52 (37,4%) hatten eine intraventrikuläre Blutung (IVB). Das mittlere Hämatomvolumen betrug 14,6 ml und das mittlere intraventrikuläre Bluvolumen betrug 4,1 ml. Eine Hämatomausbreitung wurde bei 32 Patienten (23,2%) gesehen. Eine KM-Extravasation wurde bei 30 Patienten (21,6%) beobachtet. Das Vorliegen einer KM-Extravasation war mit folgenden Outcomeparametern signifikant assoziiert;

- erhöhte Hämatomausbreitung ( $P<0,0001$ , (Sensitivität: 71,9%, Spezifität 94,3%, positiver prädiktiver Wert (PPV): 79,3%, negativer prädiktiver Wert (NPV): 91,7%),
- erhöhte Krankenhausmortalität ( $P=0,008$ ), Sensitivität: 60,0%, Spezifität 81,4%, PPV: 20,0%, NPV: 96,3%)
- verlängerter Krankenhausaufenthalt ( $P=0,006$ ),
- schlechtes Outcome bei Entlassung ( $P=0,025$ , Sensitivität: 26,2%, Spezifität 91,7%, PPV: 90,0%, NPV: 30,3%)
- schlechtes Outcome nach drei Monaten ( $P<0,0001$ ,Sensitivität: 36,1%, Spezifität 94,0%, PPV: 86,7%, NPV: 57,8%)
- erhöhte Mortalität nach drei Monaten ( $p=0,009$ , Sensitivität: 50,0%, Spezifität 82,1%, PPV: 26,7%, NPV: 92,7%).

Die KM-Extravasation stand in keinem Bezug zur Lokalisation des Hämatoms oder dem Vorliegen bzw. dem Volumen einer intraventrikulären Blutung. Die Autoren hoffen die KM-Extravasation könne zur Selektion von Patienten mit Indikation für eine hämostatische Therapie benutzt werden.

**Kommentar:**

Diese prospektive Studie zeigt, dass eine KM-Extravasation als Zeichen einer aktiven Blutung mit einer Hämatomausbreitung und mit verlängertem Klinikaufenthalt, erhöhter Mortalität nach drei Monaten und einer erhöhten Behinderung (mRS>2) bei Entlassung und nach 90 Tagen korreliert. Die Ergebnisse legen nahe, dass eine KM-Extravasation in der MDCTA ein entscheidender und unabhängiger Prädiktor für das klinische Outcome nach primärer ICB ist, gefolgt vom Vorliegen einer intraventrikulären Blutung und dem initialen Hämatomvolumen als weitere Prädiktoren. Bis vor kurzem lag lediglich die kleine Fallstudie mit 39 Patienten von Wada und Mitarbeitern vor.[3] Dem auf der ISC vorgestellten Abstract der PREDICT-Studie ist zu entnehmen, dass die Prävalenz (27%) des Spot Signs (SpS) signifikant positiv mit dem Hämatomvolumen korreliert [4]. Inwieweit die Ergebnisse der drei Untersuchungen vergleichbar sind, bleibt unklar, weil Li und

Mitarbeiter sich bei der Definition der KM-Extravasation zwar auf den Spot Sign Score beziehen,[5] in der Arbeit aber keine Angaben dazu gemacht werden, in welcher Verteilung die KM-Extravasation in Bezug auf den SPS-Score auftraten. Es findet sich lediglich die Angabe, dass alle Korrelation zwischen KM-Extravasation, SpS-Score und klinischen Outcomes nicht signifikant waren. In der klinischen Routine wird eine ergänzende radiologische Diagnostik wie eine CTA bei Patienten mit einer spontanen ICB meist nur bei atypischen Blutungen wie Lobärblutungen gefordert[6]. Demzufolge zeigten die retrospektiven Studien zur KM-Extravasation eine unverhältnismässig hohe Prozentzahl (57%-85%) von primären Lobärblutungen.[3,7-9] Im Gegenteil dazu finden sich bei der vorliegenden Studie in Übereinstimmung mit der geläufigen Häufigkeitsverteilung bei spontanen ICBs die meisten Blutungen in den Basalganglien, dem Thalamus und dem Nucleus caudatus. Verglichen mit den retrospektiven Studien fand sich jedoch kein signifikanter Unterschied der Prävalenz von KM-Extravasation bei verschiedenen Hämatomlokalisation. Leider macht die Studie keine Aussage darüber, ob bei Blutungen unter Antikoagulantien die KM-Extravasation ebenso zur Risikostratifizierung geeignet ist, da unter den untersuchten Patienten keiner

antikoaguliert war. Gerade hier würde jedoch eine Risikoabschätzung bezüglich der Hämtomvergrößerung helfen. Ein weiterer Aspekt sollte nicht unerwähnt bleiben: Die Tatsache, dass sich in manchen Studien weniger KM-Extravasation zeigt kann auch daran liegen, dass die Scanner „zu schnell“ sind. Dadurch wird der KM-Austritt praktisch verpasst. Eine Scanner-Verzögerung, sofern bei einzelnen Gerätetypen möglich, sollte deshalb erwogen werden, wenn es um die Frage nach einer KM-Extravasation bei ICBs geht. Die KM-Extravasation als neuer Prädiktor für das klinische Outcome zeigt zwar eine höhere Signifikanz als die Prädiktoren Hämatomvolumen oder Ausdehnung einer intraventrikulären Blutung, erfordern jedoch auch eine initiale KM Gabe mit entsprechenden Risiken. Die Gefahren einer KM Gabe sind möglicherweise aber niedriger einzuschätzen [10] als der Nutzen durch eine verbesserte Vorhersage des Outcomes und der Mortalität. Zwar sollten alle Patienten unabhängig vom Nachweis einer KM-Extravasation in der CTA intensiv überwacht werden und eine schnelle antihypertensive und gegebenenfalls hämostyptische Therapie eingeleitet werden. Es ist aber sicher sinnvoll bei Patienten mit KM-Extravasation, den Blutdruck strikter einzustellen und wachsamer bezüglich einer Nachblutung zu sein, bis eine endgültige Bestätigung des prognosti-

schen Wertes der KM-Etxtravasation in Studien mit grösseren Fallzahlen bestätigt wurde. (CE/TS)

#### **Literatur:**

1. Anderson CS, Huang Y, Wang JG, et al. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. *Lancet Neurol* 2008;7:391-399
2. Qureshi AI, ATACH investigators. Antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage. *Crit Care Med* 2010;38:637-648
3. Wada R, Aviv RI, Fox AJ, et al. CT angiography „spot sign“ predicts hematoma expansion in acute intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2007;38:1257-1262
4. Dowlatsahi D, Aviv R, Luna Rodriguez D, et al. Abstract 100: Small Intracerebral Hematomas Have A Low Spot Sign Prevalence And Are Unlikely To Expand. *Stroke* 2012;42:Abstract 100
5. Delgado Almandoz JE, Yoo AJ, Stone MJ, et al. Systematic characterization of the computed tomography angiography spot sign in primary intracerebral hemorrhage identifies patients at highest risk for hematoma expansion: the spot sign score. *Stroke* 2009;40:2994-3000
6. Morgenstern LB, Hemphill JC, 3rd, Anderson C, et al. Guidelines for the Management of Spon-

- taneous Intracerebral Hemorrhage. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2010;41:2108-2129
7. Delgado Almandoz JE, Yoo AJ, Stone MJ, et al. The spot sign score in primary intracerebral hemorrhage identifies patients at highest risk of in-hospital mortality and poor outcome among survivors. *Stroke* 2010;41:54-60
  8. Evans A, Demchuk A, Symons SP, et al. The spot sign is more com-
  - mon in the absence of multiple prior microbleeds. *Stroke* 2010;41:2210-2217
  9. Gazzola S, Aviv RI, Gladstone DJ, et al. Vascular and nonvascular mimics of the CT angiography „spot sign“ in patients with secondary intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2008;39:1177-1183
  10. Oleinik A, Romero JM, Schwab K, et al. CT angiography for intracerebral hemorrhage does not increase risk of acute nephropathy. *Stroke* 2009;40:2393-2397

**\*\*\* Biffi A, Battey TW, Ayres AM, Cortellini L, Schwab K, Gilson AJ, Rost NS, Viswanathan A, Goldstein JN, Greenberg SM, Rosand J. Warfarin-related intraventricular hemorrhage: imaging and outcome. *Neurology* 2011;77:1840-1846**

Spontane intracerebrale Blutungen haben eine schlechte Prognose, diese hängt u.a. von dem initialen Volumen der Blutung ab und der Frage, ob die Blutung in die Ventrikel eingebrochen ist. Intracerebrale Blutungen unter Antikoagulantien haben eine noch deutlich schlechtere Prognose mit einer doppelt so hohen Sterblichkeit, wie Blutungen bei Patienten die zum Zeitpunkt der Blutung keine Antikoagulantien einnehmen. Die Arbeitsgruppe aus Boston wollte untersuchen, ob die deutlich schlechtere Prognose bei Patienten, die mit oralen Antikoagulantien behandelt

werden, auch für intraventrikuläre Blutungen gilt. Die Arbeit stützt sich auf eine retrospektive Auswertung von prospektiv gesammelten cerebralen Blutungen des Massachusetts General Hospital aus dem Jahr 1999 bis 2009. Es handelte sich um 1879 intracerebrale Blutungen von denen 796 lobär waren, 865 im Marklager, 153 im Cerebellum, 15 mit multiplen Lokalisationen und 50 primär intraventrikuläre Blutungen. Bei allen Patienten wurde das Volumen der intracerebralen und intraventrikulären Blutung gemessen und im Verlauf festgestellt, ob die Blutung um mehr

als 33% oder mehr als 6 ml zunahm bzw. ob das Volumen des intraventrikulären Bluts um mehr als 2 ml zunahm. Der klinische Outcome wurde nach 90 Tagen mit der modifizierten Rankin-Skala oder der Glasgow Outcome-Skala bestimmt. Die Auswertung aller Patienten zeigte, dass es bei 819, dies entspricht 44% der Patienten, zu intraventrikulären Blutanteilen gekommen war. 479 der Patienten, dies entspricht 26%, waren zum Zeitpunkt der Blutung mit Warfarin behandelt worden. Die Einnahme von Warfarin war mit dem Risiko intraventrikulärer Blutungen, dem Volumen der intraventrikulären Blutanteile und einer Ausbreitung des Blutvolumens in den Ventrikeln assoziiert. Dabei gab es einen linearen Bezug zwischen ansteigenden INR-Werten und der Größe der Blutung. Patienten die zum Zeitpunkt des Schlaganfalls Warfarin eingenommen hatten, hatten eine um 64% geringere Wahrscheinlichkeit eines guten Outcomes.

**Kommentar:**

Diese retrospektive Studie mit relativ hohen Fallzahlen belegt eindeutig die schlechtere Prognose von intracerebralen Blutungen bei Patienten die mit Warfarin antikoaguliert sind. Dies trifft auch auf intraventrikuläre Blutungen zu. Die schlechte Prognose erklärt sich durch das größere Blutvolumen bei Aufnahme in die

Klinik und auch den deutlich höheren Anteil von Patienten, bei denen Blut in die Ventrikel eingebrochen war. Im Zusammenhang mit den neuen Antikoagulantien Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban konnte eindrucksvoll gezeigt werden, dass bei der Behandlung von Patienten mit Vorhofflimmern das Risiko von intracerebralen Blutungen mit diesen neuen Antikoagulantien um 60%-80% abnimmt. Damit kann eine der am meisten gefürchteten Komplikationen der Antikoagulation hochsignifikant reduziert werden. (HCD)

## 7. Bericht von der International Stroke Conference der American Heart Association und der American Stroke Association 2012

Vom 1.2. bis 3.2.2012 fand in New Orleans die International Stroke Conference der American Heart Association und der American Stroke Association statt. Im folgenden werden die wichtigsten Ergebnisse der dort vorgestellten Studien referiert.

**Neue Stentriever auf dem Vormarsch. Das TREVO System zeigt in einer Pilotstudie vielversprechende Sicherheits- und Effektivitätsdaten, SOLITAIRE ist bei der Behandlung von akuten Schlaganfällen dem MERCI-Retriever überlegen.**

G. Wahlgren stellte die Ergebnisse der TREVO Pilotstudie vor. TREVO untersuchte bei 60 Patienten den Einsatz eines neuen Stentriever Systems. Der primäre Endpunkt war eine Rekanalisation TICI 2a oder besser, klinische Outcomes waren sekundäre Endpunkte. Die Patienten waren im Mittel 65 Jahre alt, hatten einen mittleren NIHSS von 18 und zu ca 20% ACI-, 60% M1-, 10% M2- und 10% Basilarisverschlüsse. 75% der Patienten wurden im 4.5 h Fenster (Symptombeginn bis Punktion in Leiste) eingeschlossen und 25% zwischen 4.5 und 8 h. 60% erhielten IV rt-

PA, 10% IA rt-PA. Nach Adjudikation durch das Core Lab lag die Rekanalisationsrate bei 78%. Nach SITS-MOST Definition traten 5% sICB auf, eine davon device-related (Perforation). An Tag 90 hatten 68% eine >10 Punkte Verbesserung auf der NIHSS, 48% erreichten einen mRS score von 0-1 und 55% von 0-2 bei einer 20%igen Mortalität. Diese Daten sind deutlich besser als die Daten aus den Merci-Studien und Registern, was zum einen an der Technologie zum anderen aber auch an dem frühen Zeitfenster liegen dürfte.

J. L. Saver stellte die Ergebnisse der SWIFT-Studie vor. Diese Studie verglich einen selbst expandierenden Stent-Retriever (SOLITAIRE) mit dem MERCI-Retriever-System bei Patienten mit akutem ischämischen Insult. Es handelte sich um eine multi-zentrische randomisierte Studie mit verblindeter Evaluation der Endpunkte. Eingeschlossen wurden Patienten im Alter zwischen 22 und 85 Jahren mit einem NIHSS zwischen 8 und 29. Die Patienten konnten bis zu 8 Stunden nach Beginn der Symptomatik eingeschlossen werden. Patienten, bei denen die intravenöse Thrombolyse mit Gewebeplasminogenaktivator (rt-PA) nicht

gewirkt hatte, konnten ebenfalls eingeschlossen werden. Behandelt wurden intracraniale Verschlüsse der A. carotis interna, M1- und M2-Verschlüsse sowie Verschlüsse der A. basilaris und der A. vertebralis. Der primäre Endpunkt war eine Wiederherstellung des Blutflusses ohne symptomatische intracraniale Blutung. Die Studie wurde nach einem Jahr vorzeitig vom Sicherheitskomitee abgebrochen, nachdem 113 Patienten eingeschlossen worden waren. SOLITAIRE führte zu einer Wiederöffnung des verschlossenen Gefäßes bei 61% der Patienten, MERCI nur zu einer Wiederöffnung bei 24% der Fälle. Die Sterblichkeit betrug bei SOLITAIRE 17,2% und beim MERCI-Device 38,2%. Zwei Prozent der mit SOLITAIRE behandelten Patienten hatten eine symptomatische Blutung ins Gehirn verglichen mit 11% mit dem MERCI-Device. Die Zeit zwischen Beginn der Symptomatik und der Intervention betrug 4,9 Stunden für das SOLITAIRE-System und 5,3 Stunden für MERCI. Diese randomisierte Studie zeigt, was in Deutschland bereits gängige klinische Praxis ist, dass nämlich das SOLITAIRE-Device dem MERCI-Device deutlich überlegen ist. Geplant ist jetzt eine randomisierte Studie, in der das SOLITAIRE-Device mit intravenöser und intraarterieller Gabe von rt-PA bei Patienten mit Verschlüssen der A. cerebri media untersucht wird.

Nachdenklich stimmt bei SWIFT, dass ein zu validierendes device an einem nicht validierten device getestet wird. Darüberhinaus waren die vom Interventionalisten berichteten Rekanalisationsdaten bei beiden Studien um 10-15% höher als nach Adjudikation durch ein Core Lab. Das illustriert wieder einmal die Wichtigkeit der Datenvalidierung, -adjudikation und guter Audits, wobei die Rekanalisationsraten mit den Stentretreibern im Vergleich zu 20% bei IV Lyse eine wirkliche Weiterentwicklung für die Thrombektomie beim akuten Schlaganfall darstellen.

**Post Hoc Analysen der SAMMPRIS Studie: PTA und Stenting mit dem Wingspan System ist auch bei Hochrisikopatienten dem „best medical treatment“ (BMT) unterlegen.**

SAMMPRIS wurde vorzeitig gestoppt wegen höherer Schlaganfallraten und Mortalität im aktiven Behandlungssarm (PTA/Stent versus bestes konservatives Management). In der Post Hoc Analyse wurde nun analysiert, ob eine Prämedikation mit Antithrombotika (64% der Studienpatienten) einen modifizierenden Effekt auf den Endpunkt hatte (Schlaganfall und Tod bis Tag 30). In Kürze waren die Ergebnisse nahezu identisch zur Gesamtpopulation mit 12.1% Endpunktereignissen unter BMT ver-



sus 21.5% unter Stent/PTA. Wider Erwarten war dieser Unterschied in der Ereignisrate noch höher bei den Patienten, die unter BMT ein Rezidiv erlitten hatten – eigentlich die ursprüngliche Zielgruppe der Wingspan-Stent Zulassungsstudie: 14.3% vs 35.3%. Somit ist die PTA mit Wingspan-Stent aus primär- und sekundärpräventiver Sicht bei intrakraniellen Stenosen nicht mehr indiziert, auch wenn es unter antithrombotischer Therapie zu einem Rezidiv kommt.

### **DEFUSE 2 – Schlaganfall-MRT basierte Neuro-Intervention**

G. Albers präsentierte die DEFUSE 2 Studie, in der untersucht wurde, ob mit einem automatisierten Auswertungsprogramm (RAPID) prospektiv MR-Profile identifiziert werden können, die das klinische und radiologische Outcome nach endovaskulärer Therapie vorhersagen. 138 Patienten wurden mit einem Schlaganfall-MRT Protokoll gescreent, 104 (Alter 66J, NIHSS 16, IV rt-PA 53%, DWI 15ml, PWI 79ml, TFSO bis Pünktion 5.9h) wurden nach dem MRT mit dem MERCI device behandelt und postprozedural sowie nach 5 Tagen erneut gescannt. Das Target Mismatch wurde definiert als  $DWI < 70\text{ml}$ ,  $PWI (T_{max} > 6\text{s}) / DWI \text{ ratio} > 1.8$ , Reperfusion als  $> 50\%$  PWI Rückbildung oder angiographische (DSA)  $TICI \ 2\text{b-}3$

Rekanalisation. Patienten mit einem geeigneten Mismatch hatten bei Reperfusion 39%, bei Nicht-Reperfusion 41% Infarktwachstum ( $p=0.003$ ), während bei fehlendem Mismatch unter Reperfusion ein Wachstum von 56% vs 11% ( $p=0.5$ ) auftrat. DWI Reversibilität trat praktisch nicht auf und 70% der PWI-Anteile über  $T_{max} > 6\text{s}$  waren bei fehlender Reperfusion an Tag 5 infarziert. DEFUSE 2 stärkt zwar den Stellenwert der MRT Bildgebung, aber insgesamt aus Sicht der Therapie betrachtet waren die Ergebnisse nach MERCI fast identisch zu den Registerdaten mit unabhängigem Outcome und das obwohl im MR ungeeignete Patienten ( $N=28$ ) schon a priori ausgeschlossen wurden, was in der Praxis sicher nicht unbedingt passiert wäre.

### **Sekundärprävention kleiner subcorticaler Schlaganfälle (SPS 3)**

25% aller Hirninfarkte sind lakunär. Bisher gab es außer der MATCH-Studie keine Studie, die speziell diese Art der Hirninfarkte in der Sekundärprävention untersucht hätte. Die SPS 3-Studie war eine randomisierte multizentrische Studie, die in 8 Ländern durchgeführt wurde und bei der Patienten mit kleinen subcorticalen Infarkten in der Kernspintomographie ohne Carotisstenose und ohne kardiale Emboliequelle in einer

faktoriellen Studie zwei verschiedenen Behandlungsarmen zugeordnet wurden. Im ersten Studienarm wurde Acetylsalicylsäure 325 mg am Tag als Monotherapie mit 325 mg Aspirin plus 75 mg Clopidogrel verglichen. Im zweiten Studienarm wurde eine normale Blutdruckeinstellung von 130/149 mm Hg mit einer intensiven Blutdruckeinstellung von <130 mm Hg verglichen. Die Studie schloss 3.020 Patienten ein. Im Juni 2011 wurde der Studienarm mit den Thrombozytenfunktionshemmern vom Sicherheitskomitee gestoppt. Zu diesem Zeitpunkt hatten 2,5% der Patienten in der Monotherapiegruppe und 5,5% der Patienten in der Kombinationsgruppe schwerwiegende Blutungskomplikationen erlitten. Dieser Unterschied war signifikant. Es ergab sich auch eine signifikante Differenz in der Sterblichkeit von 4,1 versus 5,8%. Bezüglich erneuter Schlaganfälle ergab sich kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Nach MATCH und CHARISMA ist dies jetzt die dritte Studie, die keine Überlegenheit einer Kombinationstherapie von Acetylsalicylsäure und Clopidogrel zeigt sondern lediglich ein erhöhtes Risiko schwerwiegender Blutungskomplikationen. Daher sollte diese Kombination in der Sekundärprävention des Schlaganfalls keine Anwendung finden.

### **AX 200 bei der Behandlung akuter Schlaganfälle**

Prof. Ringelstein aus Münster stellte die Ergebnisse der AXIS-2-Studie vor. AX 200 ist ein Granulozytenkoloniestimulierender Faktor (G-CSF), der in Tierexperimenten neuroprotektive Eigenschaften hat. In einer ersten Dosisfindungsstudie hatten sich keine schwerwiegenden Nebenwirkungen gezeigt. In der jetzt durchgeführten Phase 2-Studie wurden 328 Patienten mit Schlaganfällen im Media-Territorium innerhalb von 9 Stunden nach Beginn der Symptomatik eingeschlossen. Die Patienten hatten einen NIH-Wert zwischen 6 und 22, Alter zwischen 18 und 85 und eine initiale Größe des Infarktes in der diffusionsgewichteten Kernspintomographie von über 15 cm<sup>3</sup>. Patienten, die lysiert worden waren, konnten in die Studie eingeschlossen werden. 90 Tage nach der Behandlung ergab sich kein Unterschied in der modifizierten Rankin-Skala zwischen den beiden Behandlungsarmen (AX 200 versus Placebo). Nach 90 Tagen ergab sich auch kein Unterschied in der Schwere der neurologischen Ausfälle gemessen mit der NIHSS-Skala.

Mit der AXIS-2-Studie ist eine weitere vielversprechende Substanz zur Neuroprotektion beim akuten ischämischen Insult als unwirksam nachgewiesen. Damit ist nach mehr als 60 Studien mit Neuroprotektiva, die alle

negativ waren, langsam ein Ende dieses Therapieansatzes beim akuten ischämischen Insult abzusehen.

### **Orale Antikoagulation oder Acetylsalicylsäure bei Patienten mit Herzinsuffizienz?**

Patienten mit Herzinsuffizienz haben auch ohne Vorhofflimmern ein erhöhtes Risiko für ischämische Insulte. Die WARCEF-Studie wollte daher untersuchen, ob Schlaganfälle in dieser Patientenpopulation besser durch eine orale Antikoagulation mit Warfarin oder durch Acetylsalicylsäure verhindert werden können. Die Studie schloss 2.305 Patienten mit Herzinsuffizienz ein. Die Patientinnen waren im Durchschnitt 61 Jahre alt und hatten eine Ejektionsfraktion von unter 35%. Die mittlere Beobachtungszeit betrug 3,5 Jahre, die Gesamtbeobachtungszeit 6 Jahre. Die Patienten erhielten entweder 325 mg Acetylsalicylsäure am Tag oder Warfarin. Der primäre Endpunkt war Tod, ischämischer Insult oder intracerebrale Blutung. Dieser Endpunkt trat bei 7,47% der Patienten auf, die Warfarin erhielten, und bei 7,39% der Patienten, die Acetylsalicylsäure erhielten. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Schwerwiegende Blutungskomplikationen traten bei 1,8% der Patienten unter Warfarin auf und 0,9% der Patienten unter Acetylsalicylsäure. Dieser

Unterschied war zugunsten von Acetylsalicylsäure signifikant. Diese Studie, die sehr schwer durchzuführen war, zeigt, dass es bei Patienten mit Herzinsuffizienz ausreicht, eine Schlaganfallprävention mit Acetylsalicylsäure durchzuführen.

### **Restenoserate nach Carotisoperation oder Stenting**

Die CREST-Studie war eine große randomisierte Studie in den Vereinigten Staaten, bei der Patienten mit symptomatischen und asymptomatischen Stenosen der A. carotis interna entweder operiert oder gestentet wurden. Zwischen den 1.086 Patienten, die gestentet wurden, und 1.105 Patienten, die operiert wurden, ergab sich kein Unterschied in den Komplikationsraten und in der Schlaganfallrate nach 2 Jahren. Die jetzt vorgestellte Subgruppenanalyse untersuchte Restenoseraten nach 2 Jahren. Diese waren mit jeweils 5,8% nach dem Stenting und nach der Operation gleich häufig. Ein Internaverschluss trat bei 0,3% der Patienten nach Stenting und 0,5% nach Operation auf. Bei 20 Patienten nach Stent und 23 nach Operation musste ein zweiter Eingriff durchgeführt werden. Frauen hatten eine doppelt so hohe Restenoserate wie Männer und Patienten mit Diabetes mellitus und hohen Blutfetten hatten ebenfalls ein erhöhtes Risiko einer Restenose.

Patienten, die Restenosen entwickelten, hatten ein vierfach erhöhtes Schlaganfallrisiko gegenüber Patienten, bei denen keine Restenose auftrat. Die Ergebnisse dieser Studie sind etwas abweichend von denen anderer Studien, die Operation und Stenting verglichen haben. Die meisten anderen Studien hatten eine Überlegenheit der Operation gefunden und auch eine geringere Restenoserate nach der Operation. Besonders wichtig wird es sein, die langfristigen Restenoseraten zu beobachten.

### **Apixaban in der Sekundärprävention des Schlaganfalls bei Patienten mit Vorhofflimmern und TIA oder Schlaganfall wirksamer als Acetylsalicylsäure**

Apixaban, einer neuer Faktor Xa-Antagonist, war in der AVERROES-Studie, die 5.599 Patienten mit Vorhofflimmern einschloss, signifikant wirksamer als Aspirin in der Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien als die Gabe von Acetylsalicylsäure. Wir präsentieren jetzt eine Analyse der 764 Patienten in der Studie, die bereits eine TIA oder einen Schlaganfall hatten. In der Behandlungsgruppe, die Apixaban erhielt, traten 9 ischämische Insulte auf verglichen mit 27 in der Gruppe, die Acetylsalicylsäure erhielt. Zerebrale Blutungen traten einmal unter Apixaban und viermal unter

Aspirin auf. Diese Ergebnisse lassen sich übersetzen als eine number-needed-to-treat von 17, um einen Schlaganfall mit Apixaban versus Aspirin zu verhindern, verglichen mit 67 bei Patienten ohne vorausgegangene TIA oder Schlaganfall. Damit zeigt sich, dass Apixaban 2 x 5 mg in der Sekundärprävention des Schlaganfalls bei Vorhofflimmern Acetylsalicylsäure so weitgehend überlegen ist ohne zu erhöhten Blutungskomplikationen zu führen, dass Acetylsalicylsäure in Zukunft nicht mehr eingesetzt werden sollte.

### **Rivaroxaban reduziert bei Patienten mit Vorhofflimmern das Risiko von intrazerebralen Blutungen.**

Die ROCKET AF-Studie hatte gezeigt, dass eine Behandlung mit Rivaroxaban 20 mg täglich gegenüber einer oralen Antikoagulation mit Warfarin bei Patienten mit Vorhofflimmern mindestens genauso gut wirksam ist und in der Per Protokoll-Analyse wirksamer ist in der Verhinderung von Schlaganfällen und systemischen Embolien. In dieser Subgruppen-Analyse wurden die Patienten untersucht, bei denen es zu einer zerebralen Blutung, der am meisten befürchteten Komplikation einer oralen Antikoagulation, kam. Unter Rivaroxaban war dieses Risiko um 34% gegenüber Warfarin reduziert.

Der Unterschied war statistisch signifikant. Weitere Risikofaktoren für ein erhöhtes Risiko für intracranielle Blutungen hatten Afroamerikaner und Asiaten im Vergleich zu Kaukasiern, ältere Patienten, Patienten mit vorausgegangener TIA oder Schlaganfall, Patienten mit niedrigem Albumin und Patienten mit Thrombozytopenie. Die gleichzeitige Gabe von Acetylsalicylsäure und/oder Clopidogrel erhöhte das Risiko intracranieller Blutungen, wobei dies sowohl für Rivaroxaban wie für Warfarin galt. Diese Subgruppen-Analyse zeigt wie für die beiden anderen neuen Antikoagulantien Apixaban und Dabigatran, dass alle neuen Antikoagulantien das Risiko von intrazerebralen und intracraniellen Blutungen signifikant reduzieren. (PS, HCD)





---

---



---

**ÖGSF**

**Österreichische Gesellschaft  
für Schlaganfallforschung**



---

---

**DEUTSCHE  
SCHLAGANFALL-GESELLSCHAFT**  
German Stroke Society

---

---