



STROKE

NEWS

Aktuelle Literatur
zur Pathophysiologie
und Therapie
von
Schlaganfällen

ÖGSF

Österreichische Gesellschaft
für Schlaganfallforschung



1/2013

DEUTSCHE
SCHLAGANFALL-GESELLSCHAFT
German Stroke Society

STROKE-NEWS

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

18. Jahrgang, Nummer 1, Januar 2013, Auflage: 1400

Herausgeber und verantwortlich:

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

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

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

Autoren dieser Ausgabe:

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

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

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

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

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

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

Dr. F. Palm, Neurologie, Klinikum Ludwigshafen, Bremsenstr. 79, 67073 Ludwigshafen (FC)

PD Dr. N. Peters, Neurologische Universitätsklinik, Petersgraben 4, CH-4031 Basel (NP)

Dr. B. von Sarnowski, Neurologische Universitätsklinik, Ferdinand-Sauerbruch-Straße, 17475 Greifswald (BS)

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

Dr. R. Weber, Neurologie, Alfried-Krupp-Krankenhaus, Alfried-Krupp-Str. 21, 45131 Essen (RW)

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 sehr erfreuliche Mitteilung machen, dass dank der großzügigen Unterstützung der Fa. Boehringer-Ingelheim die Stroke News auch im Jahr 2013 weiter in der bekannten 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. Die jeweils aktuelle und die früheren Ausgaben finden Sie im Internet unter www.stroke-news.de/download.htm.

Essen, im März 2013



H. C. Diener

Inhaltsverzeichnis		Seite
1.	Epidemiologie	5
2.	Klinik	10
3.	Diagnostik	13
4.	Primärprävention	14
5.	Akuttherapie	18
6.	Sekundärprävention	21
7.	Blutungen	25
8.	Vaskuläre Demenz	31
9.	Verschiedenes	34

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

Die Benotung erfolgt nach folgenden Kriterien

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

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

Die Firmen haben keinen Einfluss auf den Inhalt genommen.

ISSN 1431-7780

Copyright 2013 Prof. H. C. Diener

1. Epidemiologie

***** Moore SC, Patel AV, Matthews CE, Berrington de Gonzales A, Park Y, Katki H, Linet M, Weiderpass E, Visvanathan K, Helzlsouer K, Thun M, Gapstur SM, Hartge P, Lee I. Leisure time physical activity of moderate to vigorous intensity and mortality: A large pooled cohort analysis. PLoS Med. 2012 Nov;9(11):e1001335**

Die Empfehlung zur Führung eines gesunden Lebensstils, welche seit längerem Eingang in aktuelle Leitlinien zur Primär- und Sekundärprävention des Schlaganfalls gefunden hat, beinhaltet auch eine regelmäßige sportliche Betätigung. Es ist im klinischen Alltag oft nicht leicht, Patienten hiervon zu überzeugen. Die vorliegende Auswertung versucht, gute Argumente hierfür zu geben. Es erfolgte die Analyse von gepoolten Daten zur körperlichen Aktivität und Sterblichkeit aus sechs großen Kohorten mit insgesamt 654.827 Teilnehmern, welche im Median über 10 Jahre nachuntersucht wurden. Im Untersuchungszeitraum ereigneten sich insgesamt 82.465 Todesfälle. Die Messung der körperlichen Freizeitaktivität erfolgte mit Hilfe sogenannter metabolischer Äquivalente (Energieumsatz während Aktivität/Grundumsatz), wobei 3 metabolische Äquivalente einem raschen Spaziergang entsprechen. Es zeigte sich, dass bereits eine geringe wöchentliche körperliche Betätigung (0,1-3,74 MET-h/Woche) im Vergleich zu keiner körperlichen Aktivität zu

einer Reduktion der Sterblichkeit von 19% sowie einer um 1,9 Jahre verlängerten Lebenserwartung führt. Bei einer Aktivität von 7,5-14,5 MET-h/Woche, was aktuellen Leitlinien entspricht (150-299 Minuten rasches Spazierengehen) wurde eine Reduktion der Sterblichkeit von 24% und eine um 2,5 Jahre verlängerte Lebenserwartung beobachtet. Der Zusammenhang zwischen Aktivitätslevel und zunehmender Lebenserwartung verlief hierbei gekrümmt mit hoher Zunahme der Lebenserwartung im unteren Aktivitätsbereich. Es ergaben sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede. Vielmehr zeigte sich diese Assoziation ausgeprägter bei farbigen Probanden, bei Probanden mit höherem Schulabschluss, bei ehemaligen Rauchern und bei Patienten mit der Diagnose einer Herzerkrankung. In einer Subgruppenanalyse zur Reduktion der Lebenserwartung in Abhängigkeit von Body-Mass-Index und körperlicher Aktivität zeigte sich unter anderem, dass fehlende körperliche Aktivität bei Probanden mit einem BMI>35 im Vergleich zu Normal-

gewichtigen mit hoher regelmäßiger körperlicher Aktivität zu einer Reduktion der Lebenserwartung von 7,2 Jahren führt.

Kommentar:

Im Rahmen der vorliegenden gepaarten Analyse wurde der Einfluss körperlicher Freizeitaktivität auf Mortalität und Lebenserwartung untersucht. Die Auswertung erfolgt übersichtlich und nachvollziehbar. Dennoch erscheint fragwürdig bzw. sollte zumindest kritisch angemerkt werden, ob sich alle mit einbezogenen Studien gerade auch unter Berücksichtigung des z.T. sehr unterschiedlichen

Studieninhalts hinsichtlich der körperlichen Bewegung mit Hilfe des sogenannten „metabolischen Äquivalents“ zusammenfassen lassen, um somit einen Zusammenhang von körperlicher Aktivität mit Mortalität und Lebenserwartung zu untersuchen. Positiv ist natürlich unter Berücksichtigung der hohen Fallzahlen anzumerken, dass eine Vielzahl von Subgruppenanalysen durchgeführt werden konnten. Leider existiert keine Analyse des Endpunktes Tod durch Schlaganfall. Insgesamt sind die meisten Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bekannt. (FP/AG)

***** Kappert K, Böhm M, Schmieder R, Schumacher H, Teo K, Yusuf S, Sleight P, Unger T; ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Impact of sex on cardiovascular outcome in patients at high cardiovascular risk: analysis of the Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE-Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease (TRANSCEND) and the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global End Point Trial (ONTARGET). Circulation 2012;126:934-941**

Ein möglicher Prädiktor für vaskuläre Ereignisse ist das Geschlecht. Leider werden in den meisten prospektiven Therapiestudien zur Behandlung von Hypertonie, Hypercholesterinämie oder zum Einsatz von Thrombozytenfunktionshemmern oder Antikoagulanzen deutlich weniger weibliche Patienten eingeschlossen. Die Autoren dieser Post-hoc-Subgruppenanalyse untersuchten daher, welchen Einfluss das Geschlecht in Präventionsstudien

zur Behandlung der Hypertonie hat. Sie nahmen dazu Daten aus der ONTARGET und der TRANSCEND Studie. In diesen Studien wurde Telmisartan, bzw. die Kombination von Telmisartan und Ramipril mit Placebo verglichen. In beiden Studien zusammen wurden 9.378 Frauen und 22.168 Männer aufgenommen. Die Ergebnisse wurden für andere Risikofaktoren wie Alter, Gewicht, sportliche Aktivität, Rauchen, Alkoholkonsum,

vaskuläre Krankheiten und Begleitmedikation korrigiert. Die Patienten wurden im Mittel über 56 Monate nachverfolgt. Verglichen mit Männern hatten Frauen ein 19% geringeres Risiko für den Endpunkt kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall oder Krankenhausaufnahme wegen Herzinsuffizienz. Es ergaben sich auch signifikant reduzierte Risiken um 17% für kardiovaskulären Tod und 22% für Myokardinfarkt. Schlaganfälle und Krankenhausaufnahme wegen Herzinsuffizienz waren statistisch nicht signifikant unterschiedlich.

Kommentar:

Diese wichtige Post-hoc-Analyse zeigt, dass das weibliche Geschlecht ganz offenbar das Risiko für vaskuläre Erkrankungen in Therapiestudien beeinflusst. So hatten Frauen in den beiden Antihypertensiva-Studien ein etwa 20% geringeres Risiko von vaskulären Ereignissen, insbesondere Myokardinfarkte. Daher sollten Therapiestudien in Zukunft bemüht sein, zumindest gleich viele Frauen wie Männer zu randomisieren. (HCD)

****** Hackam DG, Mrkobrada M. Selective serotonin reuptake inhibitors and brain hemorrhage. Neurology 2012;79:1862-1865**

Die vorliegende Metaanalyse untersucht, in wie weit eine antidepressive Langzeitherapie mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) das Risiko intrakranieller Blutungsereignisse erhöht. Für die Auswertung wurden ausschließlich (nicht randomisierte) Beobachtungsstudien herangezogen, in denen Patientenkollektive unter SSRI-Medikation mit Kontrollgruppen ohne SSRI Therapie verglichen wurden und u.a. auch nach einer möglichen Assoziation der SSRI Therapie mit Hirnblutungen gefahndet wurde. Die relevanten Publikationen wurden anhand einer umfangreichen Literatur-

recherche identifiziert und schlossen Kohortenstudien sowie Fall-Kontroll-Studien mit ein. Sowohl Studien mit und ohne multivariate Statistik wurden berücksichtigt. 16 Studien wurden in die finale Auswertung aufgenommen mit mehr als einer halben Million Fälle. Mit einem relativen Risiko von ca. 1.5 war die SSRI Therapie im Vergleich zu Placebo mit intrakraniellen und intracerebralen Blutungsereignissen assoziiert. Eine solche Assoziation ließ sich für Subarachnoidalblutungen nicht nachweisen. Eine SSRI Therapie zusätzlich zu einer bestehenden Antikoagulantientherapie erhöhte das Risiko einer

Hirnblutung im Vergleich zur Antikoagulantientherapie alleine. Mehrere der analysierten Studien legten außerdem nahe, dass das Risiko einer Hirnblutung insbesondere in der ersten Phase nach SSRI Exposition erhöht ist. Die Autoren konkludieren, dass das Risiko einer Hirnblutung unter SSRI Therapie erhöht ist. *Ein* zusätzlicher Patient mit einer Hirnblutung sei pro 10 000 mit SSRI behandelten Patienten im Zeitraum eines Jahres zu erwarten. Die Anwendung alternativer antidepressiver Therapiestrategien sei bei Patienten mit weiteren Risikofaktoren für Hirnblutungen zu empfehlen.

Kommentar:

Es ist bekannt, dass SSRI über eine Hemmung der Serotonin-Aufnahme in die Thrombozyten deren Funktion beeinflussen. In Bezug auf gastrointestinale Blutungsereignisse besteht in der Literatur wenig Zweifel, dass die SSRI Langzeit-Therapie zu einer Erhöhung des Risikos führt. Für anderweitige Blutungskomplikationen, so auch für Hirnblutungen, lagen hingegen bislang kaum valide Analysen vor. Die großen randomisierten Studien zur Effektivität der SSRI Therapie ließen aufgrund der (in Bezug auf den Endpunkt Hirnblutung) zu geringen Fallzahlen keine Abschätzung des Risikos komplikativer Hirnblutungen zu. Die vorliegende Metaanalyse ist insofern von

Bedeutung, als dass sie mehr als 500.000 Patienten aus Beobachtungsstudien akkumuliert, um erstmals eine auf einer soliden Datenbasis fußende Analyse zu ermöglichen. Aus dem Datensatz lässt sich als robustes Ergebnis ableiten, dass die SSRI Therapie im Vergleich zu Placebo mit einem um ca. 50% erhöhten Risiko für intrakranielle und intrazerebrale Blutungsereignisse einhergeht. Limitationen der vorliegenden Arbeit sind die Analyse ausschließlich nicht randomisierter Daten sowie die Heterogenität in Bezug auf die Größe der ausgewerteten Studien und auch in Bezug auf die erfassten Endpunkte. Die zuletzt genannten Mängel mindern die Vergleichbarkeit der akkumulierten Arbeiten.

Die Frage, ob und wenn ja welche klinische Konsequenz man aus der Publikation ziehen sollte, ist kontrovers zu diskutieren. Basierend auf pathophysiologischen Überlegungen und den in sich konsistenten Ergebnissen der vorliegenden Metaanalyse scheint zumindest die Vorgehensweise nachvollziehbar, bei Patienten mit anderweitig erhöhtem Risiko für Hirnblutungen auf Alternativen zu einer SSRI Therapie auszuweichen. (CF)

***** Davis D, Gregson J, Willeit P, Stephan B, Al-Shahi Salman R, Brayne C. Patent foramen ovale, ischemic stroke and migraine: systematic review and stratified meta-analysis of association studies. *Neuroepidemiology* 2013;40:56-67**

Es gibt viele Fall-Kontroll- und wenige populationsbezogene epidemiologische Studien, die den Zusammenhang zwischen kryptogenem Schlaganfall, offenem Foramen ovale und Migräne untersucht haben. Die Autoren aus Cambridge, Edinburgh und Innsbruck führten daher eine Meta-Analyse von 37 Studien durch. Die meisten dieser durchgeführten Meta-Analysen untersuchten nur ischämische Insulte unabhängig von der Ätiologie, hier konzentrierten sich die Autoren auf kryptogene Schlaganfälle. Die Autoren fanden zwei gute durchgeführte Kohortenstudien und 10 Fallkontroll-Studien bzgl. des Zusammenhangs von Migräne und Schlaganfall. Über alle Studien hinweg ergab sich ein Zusammenhang zwischen Migräne und Schlaganfall mit einem zweifach erhöhten Schlaganfallrisiko bei Patienten mit Migräne. Wurden nur Patienten mit einer Migräne mit Aura berücksichtigt, ergab sich ein 3-fach erhöhtes Schlaganfallrisiko. Für die meisten populationsbezogenen Studien ergab sich kein Zusammenhang zwischen offenem Foramen ovale und Schlaganfall. Dieser Zusammenhang ergab sich nur in Krankenhaus-basierenden Fall-Kontroll-Studien. Es ergab

sich auch kein signifikanter Zusammenhang zwischen offenem Foramen ovale und Migräne. Diese sehr sorgfältig durchgeführte Meta-Analyse ergibt keine Hinweise dafür, dass kryptogene ischämische Insulte oder Migräne mit einem offenen Foramen ovale assoziiert sind.

Kommentar:

Die Ergebnisse von randomisierten Therapiestudien unterstützen die hier durchgeführte Meta-Analyse. So war eine randomisierte Studie (MIST) zum Verschluss eines offenen Foramen ovale bei therapierefraktärer Migräne negativ. Auch die bisher durchgeführten drei prospektiven randomisierten Studien zum Schirmchenverschluss eines offenen Foramen ovale bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall waren bzgl. des primären Endpunktes negativ. Damit kann davon ausgegangen werden, dass in vielen Fällen ein offenes Foramen ovale ein Zufallsbefund ohne Krankheitswert ist. (HCD)

2. Klinik

Nimptsch U, Mansky T. Trends in der akutstationären Schlaganfallversorgung in Deutschland. Dtsch Ärztebl 2013;109:885-892

In ihrer deutschen Originalarbeit stellen die Autoren die Entwicklung der Schlaganfallbehandlung in Deutschland anhand von DRG Abrechnungsdaten zwischen 2005 und 2010 dar. Eingeschlossen wurden alle Patienten >19 Jahre mit der Hauptdiagnose Schlaganfall (I60-I64) ohne Verlegungen aus anderen Krankenhäusern. Die jährliche Anzahl der akutstationär behandelten Patienten lag zwischen 235.000 (2005) und 243.000 (2010), was nach Standardisierung auf die Bevölkerungsstruktur einer Hospitalisierungsrate von 357 bzw. 336 pro 100.000 Einwohner entspricht. Der Rückgang der Krankenhausbehandlung entfiel auf die älteren Jahrgänge, bei Männern >60 Jahre, bei Frauen >70 Jahre. Der Anteil der Komplexbehandlung nach OPS stieg in dieser Zeit von 15,1% auf 52,3%, der Anteil der systemischen Lyse von 2,4% auf 8,9%, und die Krankenhausmortalität sank von 11,9% auf 9,5%. Zwischen 2005 und 2010 stieg auch der Anteil der in neurologischen Abteilungen behandelten Patienten von 40,8% auf 54,1% und entsprechend sank der Anteil in Innerer Medizin (2010: 32,3%), Neuro-

chirurgie (2010: 1,8%), Intensivmedizin (2010: 4,5%) und sonstigen Fachdisziplinen (2010: 7,2%). Die Autoren schließen hieraus auf eine zunehmend spezifischere stationäre Versorgung des Schlaganfalls welche sich auch in einer reduzierten Mortalität widerspiegelt. Der Rückgang der Behandlungszahlen bei älteren Patienten ist möglicherweise auf eine verbesserte Primär- und Sekundärprophylaxe zurückzuführen.

Kommentar:

Landesweite Abrechnungsdaten können im Unterschied zu epidemiologischen und krankenhausbasierten Registern die Gesamtheit der stationären Schlaganfallbehandlung in Deutschland abbilden. Im Gegenzug sind einige Unschärfen bei der Diagnose von nicht näher bezeichneten Schlaganfällen (I64) sowie erstmaligen versus Rezidiv-Schlaganfällen in Kauf zu nehmen. Interessant ist neben dem Rückgang der Behandlungszahlen bei älteren Patienten auch der Rückgang sowohl der Subarachnoidalblutungen als auch der intracerebralen Blutungen, was vor allem auf eine bessere Bluthochdruckbe-

handlung hinweist. Aus neurologischer Sicht erfreulich ist vor allem die Steigerung der Versorgungsrate in neurologischen Kliniken, die allerdings noch weiteren Raum nach oben lässt. Die Zunahme der Komplexbehandlung sowie der systemischen Thrombolyse spiegelt ebenfalls die

Fortschritte in der Behandlung wider. Angesichts der kontinuierlichen Steigerung der selektiver Thrombolyse intrakranieller Gefäße auf zuletzt 0,61% aller Patienten ist ein Effektivitätsnachweis dieser spezifischen Behandlung erforderlich. (CW)

*** Saposnik G, Guzik AK, Reeves M, Ovbiagele B, Johnston SC. Stroke prognostication using age and NIH stroke scale: SPAN-100. Neurology 2013;80:21-28**

Alter und Schweregrad der neurologischen Ausfälle sind die wichtigsten Prädiktoren der funktionellen Unabhängigkeit nach ischämischem Schlaganfall. Der „Stroke Prognostication using Age and NIH Stroke Scale“ (SPAN) Index entsteht aus Addition dieser beiden Variablen, wobei ein Wert ≥ 100 ein schlechtes funktionelles Outcome wahrscheinlich macht. Die Autoren der vorliegenden Arbeit untersuchten dieses Prognoseinstrument in der NINDS Thrombolysestudie, welche 624 Patienten ohne Altersbeschränkung einschloss und 1995 publiziert wurde. Von den zwischen 1991 und 1994 eingeschlossenen Patienten hatten 62 (10%) einen SPAN Index ≥ 100 . Bei diesen Patienten kam es unter Thrombolyse verglichen mit Placebo signifikant häufiger zu einer intrakraniellen Blutung (42% versus 20%) und zu keinem signifikanten Behandlungseffekt

in Bezug auf eine funktionelle Unabhängigkeit (5,6% versus 3,9%). Ebenso ergab sich bei diesen Patienten kein signifikanter Unterschied mit und ohne systemische Thrombolyse in Bezug auf die sekundären Endpunkte der Studie, wobei jedoch ein konsistenter Trend zugunsten der systemischen Thrombolyse bestand. Die Autoren folgern hieraus, dass Schlaganfallpatienten mit einem SPAN Index ≥ 100 auch unter systemischer Thrombolyse ein ungünstiges Behandlungsergebnis haben und dies bei der Indikationsstellung berücksichtigt werden sollte.

Kommentar:

Die Quintessenz dieses Artikels lautet: Alte Patienten mit schweren Schlaganfallsymptomen haben in einer historischen klinischen Thrombolysestudie sowohl mit als auch ohne Thrombolyse ein ungünsti-

ges Behandlungsergebnis. Als Argument für eine zurückhaltende Indikationsstellung zur Thrombolyse wird dabei das deutliche erhöhte Blutungsrisiko gegenüber Placebo sowie das nur gering verbesserte Behandlungsergebnis unter systemischer Thrombolyse aufgeführt. Ob diese post-hoc Analyse auch 20 Jahre später noch zutreffend ist muss allerdings angesichts der mittlerweile gesammelten klinischen Erfahrungen und verbesserten Diagnosemethoden bezweifelt werden. Außerdem war die Gruppe der Patienten mit einem SPAN Index ≥ 100 mit N=62 viel zu klein, um reliable Aussagen zur Prognose zu

machen: wie viele Subgruppenanalysen ist auch diese daher schlicht unterpoweret. Die Autoren schließen wieder einmal mit der Feststellung, dass eine Bestätigung der Ergebnisse in größeren, aktuelleren Datensätzen erforderlich ist. Diese hätten die Autoren allerdings problemlos in der VISTA Datenbank durchführen können. Entsprechende Hinweise im Review-Verfahren wurden jedoch vom Editor ignoriert, so dass man sich wieder einmal fragen muß warum solch eine Publikation in *Neurology* gedruckt und von vielen Neurologen gelesen wird. (CW)

***** Ntaios G, Lambrou D, Michel P. Blood pressure changes in acute ischemic stroke and outcome with respect to stroke etiology. *Neurology* 2012;79:1440-1448**

Untersucht wird der Einfluß des Blutdrucks bei Aufnahme und nach 24 – 48 Stunden auf das funktionelle Ergebnis nach ischämischem Schlaganfall. Ein ungünstiges Ergebnis wurde definiert mit einem mRS Score > 2 . Aus der Datenbank der Universitätsklinik Lausanne wurden 791 Patienten mit vollständigem Datensatz eingeschlossen. Hypothese war, dass der Effekt des Blutdrucks auf das 3-Monats-Ergebnis von der Ätiologie abhängt. Blutdruck bei Aufnahme und Veränderung des Blutdrucks über die nachfolgenden 24-48 Stunden (Anstieg bzw. Abfall)

hatten weder beim lakunären noch beim arterio-arteriell embolischen Schlaganfall einen Einfluss auf das 3-Monats-Ergebnis. Hingegen hatte der Blutdruck einen signifikanten Effekt beim kardioembolischen Schlaganfall: Mit Zunahme des systolischen Blutdrucks bei Aufnahme (≤ 140 mm Hg vs. $140 - 160$ mm Hg vs. > 160 mm Hg) nahm der Anteil der Patienten mit einem ungünstigen 3-Monats-Ergebnis zu (34,8%; 95% CI 32,1-37,4% vs. 42,3%; 95% CI 39,3% - 45,3% vs. 52,4%, 95% CI 49,2% - 55,9%). Auch die Zunahme des Blutdrucks im weiteren Verlauf (nach

24-48 Stunden) war ein Prädiktor für ein ungünstiges 3-Monats-Ergebnis. In der Analyse wurde das 3-Monats-Ergebnis angepasst für eine Reihe weitere Einflussfaktoren wie demographische Daten, Klinik, Laborbefunde und Parameter der Bildgebung.

Kommentar:

Aus der vorliegenden Studie ergeben sich Hinweise, dass ein hoher Blutdruck bei Aufnahme und ein weiterer Anstieg des Blutdrucks innerhalb der folgenden 24 – 48 Stunden ein Prädiktor für ein ungünstiges Ergebnis sind. Dies gilt nur für den kardioembolischen Schlaganfall. Der Aufnahmeblutdruck wurde bereits sehr früh nach Ereignisbeginn gemessen (Median: 180 Minuten). Es ist bemerkenswert, dass die systolischen

Blutdruckwerte in der Frühphase des kardioembolischen Schlaganfalls häufig niedriger als 140 mm Hg sind. Die Autoren meinen, dass ein hoher Blutdruck beim kardioembolischen Schlaganfall das Risiko für eine hämorrhagische Transformation und für eine Ödembildung erhöht und damit ein ungünstiges 3-Monats-Ergebnis bedingt. Diese Hypothese wäre gut überprüfbar. Bei laufenden Therapie-Studien zum Akutmanagement der Hypertonie beim ischämischen Schlaganfall ist auf Basis der Daten sicherlich die Ätiologie zu berücksichtigen. Ab welchem Wert, in welchem Ausmaß und mit welcher Therapie der Blutdruck in der Akutsituation gesenkt werden soll, muss im Rahmen von Studien weiter untersucht werden. (WL)

3. Diagnostik

****** Miller DJ, Khan MA, Schultz LR, Simpson JR, Katramados AM, Russman AN, Mitsias PD. Outpatient cardiac telemetry detects a high rate of atrial fibrillation in cryptogenic stroke. J Neurol Sci 2013;324:57-61**

Bei bis zu 30% aller Patienten mit einem akuten ischämischen Insult oder einer TIA bleibt die Ätiologie ungeklärt. Diese Schlaganfälle werden als kryptogene Schlaganfälle bezeichnet. Es ist sehr wahrscheinlich, dass ein nicht unerheblicher Teil dieser Patienten unter paroxysmalem Vorhof-

flimmern leidet. Die Studie aus den Vereinigten Staaten ist eine retrospektive Analyse von Patienten bei denen nach einem kryptogenen Schlaganfall 30 Tage EKG-Daten aufgezeichnet wurden. Das verwendete Gerät ist in der Lage Herzrhythmusstörungen zu identifizieren und aufzuzeichnen. Die

Daten können dann über ein Telefon in einem Zentrum zur Auswertung übertragen werden. Die Studie schloss 156 Patienten ein. Bei 27 Patienten entsprechend 10,3% fand sich paroxysmales Vorhofflimmern. Die Häufigkeit von paroxysmalem Vorhofflimmern betrug 3,9% in den ersten 48 Stunden, 9,3% nach 7 Tagen, 15,1% nach 14 Tagen und 19,5% nach 21 Tagen. Prädiktoren in einer multivariaten Analyse waren weibliches Geschlecht, eine verringerte linksventrikuläre Ejektionsfraktion im Herz-Echo und schwerere Schlaganfälle.

Kommentar:

Diese relativ kleine retrospektive Studie zeigt, dass bei bis zu 1/5 aller Patienten mit kryptogenem Schlaganfall bei einem EKG-Monitoring über 30 Tage Vorhofflimmern entdeckt wird. Dies hat erhebliche Konsequenzen, da diese Patienten dann zur Schlaganfallprävention oral antikoaguliert werden. Wünschenswert sind allerdings prospektive Studien, die diese Fragestellung bei größeren Populationen untersuchen. (HCD)

4. Primärprävention

******* Sesso HD, Christen WG, Bubes V, Smith JP, MacFadyen J, Schwartz M, Manson JE, Glynn RJ, Buring JE, Gaziano JM. Multivitamins in the prevention of cardiovascular disease in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. JAMA;308:1751-1760**

Die Einnahme von einzelnen Vitaminen und Nahrungsergänzungsmitteln konnte bislang in randomisierten Studien keinen Effekt auf kardiovaskuläre Ereignisse zeigen. Für Multivitaminpräparate existierten jedoch bislang nur Beobachtungsstudien, welche zu widersprüchlichen Ergebnissen bezüglich einer prophylaktischen Wirksamkeit kamen. Als erste randomisierte Studie untersuchte die Physicians' Health Study II, ob die

kombinierte Einnahme eines Multivitaminpräparates einen Effekt auf das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen hat. Seit 1997 hatten 14641 amerikanische Ärzte im Alter >50 Jahre an der Studie teilgenommen. Das mittlere Alter lag initial bei 64 Jahren und 754 Patienten hatten bereits bei Studieneinschluß eine kardiovaskuläre Erkrankung in der Vorgeschichte. Bei Studienende lag das mediane Follow-up bei 11,2

Jahren. In dieser Zeit traten 1732 primäre Endpunkte (Myokardinfarkt, Schlaganfall, kardiovaskulärer Tod) auf. Es zeigte sich kein protektiver Effekt der Multivitamineinnahme auf den primären Endpunkt sowie dessen einzelne Ereignisse. Auch in Subgruppenanalysen von Teilnehmern mit und ohne eine kardiovaskuläre Erkrankung in der Vorgeschichte zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Somit konnte auch für ein Multivitaminpräparat kein protektiver Effekt auf kardiovaskuläre Ereignisse in einer relativ gesunden, älteren Population nachgewiesen werden.

Kommentar:

Diese exzellent durchgeführte Studie bestätigt frühere Metaanalysen zur prophylaktischen Vitamineinnahme, welche daher weiterhin nicht zur Prävention von kardiovaskulären Ereignissen in einer gesunden älteren Population empfohlen werden kann.

Allerdings zeigte sich in derselben Population ein zwar geringer, jedoch signifikanter Effekt auf die Prävention von malignen Erkrankungen, was die Debatte um eine prophylaktische Vitaminsubstitution weiterhin aufrecht erhalten dürfte. Ein möglicher Grund weshalb die aus der Grundlagenforschung bekannten vaskulär protektiven Effekte von Vitaminen nicht nachgewiesen werden konnten, ist möglicherweise der gute Gesundheitszustand der Teilnehmer. So waren nur 3,6 % Raucher und mehr als 60% gaben regelmäßige körperliche Aktivität ≥ 1 / Woche an. Auch die übrigen kardiovaskulären Risikofaktoren lagen weit unter den Werten von populationsbasierten Kohorten. Ob eine Vitaminsubstitution daher in einer Population der dritten Welt oder anderen sozial benachteiligten Menschen wirksam in der Verhinderung von kardiovaskulären Erkrankungen ist bleibt offen. (CW)

***** Chowdhury R, Stevens S, Gorman D, Pan A, Warnakula S, Chowdhury S, Ward H, Johnson L, Crowe F, Hu FB, Franco OH. Association between fish consumption, long chain omega 3 fatty acids, and risk of cerebrovascular disease: systematic review and meta-analysis. BMJ 2012;345:e6698**

Regelmäßiger Fischkonsum wird aufgrund seines Gehalts an langkettigen Omega-3-Fettsäuren in den Leitlinien zur kardiovaskulären Protektion empfohlen. Studien weisen darauf hin, dass die regelmäßige Supplementierung dieser Fette über zahlreiche

Mechanismen kardioprotektive Wirkungen entfalten könnte. Neuere große Studien zur Primär- und Sekundärprävention stellen die kardioprotektive Wirkung von Omega-3-Fettsäuren als Nahrungsergänzungsmittel wiederum in Frage. Ziel der

vorliegenden Metaanalyse war es zu klären, ob der Konsum von Fisch und Omega-3-Fettsäuren positive Effekte auf cerebrovaskuläre Morbidität hat. Hierzu wurden 21 prospektive Kohortenstudien, 14 prospektive Beobachtungsstudien und 12 randomisierte kontrollierte Studien mit einer Mindestbeobachtungszeit von einem Jahr entsprechend 794.000 Teilnehmern, 34.817 inzidenten cerebrovaskulären Ereignissen in einer Metaanalyse ausgewertet. Zusammengefasst war in der Normalbevölkerung ein höherer Fischkonsum dosisabhängig mit einem bis zu 12% geringeren relativen cerebrovaskulären Risiko assoziiert (0,88 (0,81-0,96)). Für fetthaltigen Fisch betrug das relative Risiko sogar nur 0,84 (0,72 – 0,98), wohingegen für Weißfisch kein Effekt bestand. Im Gegensatz dazu bestand durch die Einnahme von Omega-3-Fettsäuren als Nahrungsergänzungsmittel weder in der gesunden Normalbevölkerung noch in kardiovaskulär vorerkrankten Personengruppen ein cerebrovaskulär primär- oder sekundärpräventiver Effekt.

Kommentar:

In einer Zeit, in der sich die westliche Zivilisation zunehmend von Nahrungsergänzungsmitteln statt von gesund zubereiteten und vollwertigen Mahlzeiten Gesundheit erhofft, liefert diese Metaanalyse einen wertvollen Beitrag, um die Sinnhaftigkeit dieser

artifiziellen Ernährung zu reflektieren. Die Studie zeigt, dass der pure Konsum von Omega-3-Fettsäuren in Form von Nahrungsergänzungsmitteln keinen protektiven Effekt hat. Dagegen war ein höherer Fischkonsum, bei dem beispielsweise mit Vitaminen, Spurenelementen und essentiellen Aminosäuren weit mehr Inhaltsstoffe als nur Omega-3-Fettsäuren aufgenommen werden, mit einer moderaten aber signifikanten cerebrovaskulären Risikoreduktion assoziiert. Kritisch muss angemerkt werden, dass weitere potentiell cerebrovaskulär protektive Faktoren wie höherer sozioökonomischer Status und hieraus resultierendes gesundheitsbewussteres Verhalten nicht in der Metaanalyse berücksichtigt werden konnten. Wenngleich der Konsum von Fisch die cerebrovaskuläre Morbidität senken könnte, sollte meines Erachtens unter Berücksichtigung der hohen Anfälligkeit der Menschen für Esstrends und Diäten und der zunehmenden Überfischung der Weltmeere eine generelle Empfehlung zur Erhöhung des Fischkonsums nicht unreflektiert erfolgen. (BvS)

****** Lopes RD, Al-Khatib SM, Wallentin L, Yang H, Ansell J, Bahit MC, De Caterina R, Dorian P, Easton JD, Erol C, Ezekowitz JA, Gersh BJ, Granger CB, Hohnloser SH, Horowitz J, Hylek EM, McMurray JJ, Mohan P, Vinereanu D, Alexander JH. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:1749-1758**

ARISTOTLE war eine große randomisierte Studie mit 18.201 Patienten mit Vorhofflimmern, die in 39 Ländern durchgeführt wurde. Patienten mit vaskulären Risikofaktoren erhielten entweder 2 x 5 mg Apixaban täglich oder Warfarin mit einer Ziel-INR zwischen 2,0 und 3,0. Der primäre Endpunkt der Studie waren ein Schlaganfall und systemische Embolien. In dieser vordefinierten Subgruppenanalyse wurde untersucht, ob das Schlaganfall- oder Blutungsrisiko die Ergebnisse beeinflussen. Das Schlaganfallrisiko wurde mit dem CHADS₂ Score sowie CHA₂DS₂VAS_c gemessen und das Blutungsrisiko mit dem HAS-BLED Score. Die statistische Analyse erfolgte nach dem Intention-to-treat-Prinzip. Apixaban war signifikant wirksamer als Warfarin bzgl. des primären Endpunktes Schlaganfall und systemische Embolien. Dies war unabhängig vom Schlaganfallrisiko entweder gemessen mit dem CHADS₂ Score oder dem CHA₂DS₂VAS_c Score. Es ergab sich auch keine Interaktionen zwischen dem Blutungsrisiko gemessen, mit dem

HAS-BLED Score und der überlegenen Wirksamkeit von Apixaban über Warfarin. Die relative Risikoreduktion für intracraniale Blutungen war allerdings bei Patienten mit hohem HAS-BLED Score signifikant höher als bei Patienten mit niedrigem Blutungsrisiko.

Kommentar:

Die Wirksamkeit von Warfarin ist abhängig von dem Schlaganfallrisiko, d. h. je höher das Schlaganfallrisiko um so höher ist der therapeutische Nutzen einer oralen Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten. Dieses Prinzip gilt nicht, wenn es um den Vergleich zwischen Apixaban und Warfarin geht. Für alle hier untersuchten Endpunkte und schwerwiegende Blutungskomplikationen war Apixaban unabhängig vom Risiko Warfarin überlegen. Es gibt daher keine Untergruppe von Patienten, die offenbar mehr von Warfarin als von Apixaban profitieren würden. (HCD)

****** Fox BD, Kahn SR, Langleben D, Eisenberg MJ, Shimony A. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants for treatment of acute venous thromboembolism: direct and adjusted indirect meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2012;345:e7498**

Die neuen Antikoagulanzen Rivaroxaban, Dabigatran, Ximelagatran und Apixaban wurden in mehreren Studien zur Behandlung von akuten venösen Thromboembolien untersucht. Die Autoren aus Kanada führten eine Meta-Analyse von 9 Studien durch mit insgesamt 16.701 Patienten. Der primäre Endpunkt der Meta-Analyse waren erneute akute venöse Thromboembolien. Über alle Studien hinweg ergaben sich keine Unterschiede zwischen den neuen Antikoagulanzen und Warfarin. Bezüglich schwerwiegender Blutungskomplikationen reduzierte lediglich die Behandlung mit Rivaroxaban das Blutungsrisiko im Vergleich zu Warfarin. Auch bzgl. der Mortalität ergaben sich keine Unterschiede. In einem adjustierten Vergleich zeigen

sich dann keine Unterschiede zwischen den einzelnen Antikoagulanzen bzgl. schwerwiegender Blutungen.

Kommentar:

Diese große Meta-Analyse zeigt, dass die neuen Antikoagulanzen im Prinzip alle genauso wirksam sind bei Patienten mit akuten venösen Thromboembolien wie Warfarin. Die neuen Antikoagulanzen sind aber deutlich komfortabler in der Einnahme und es werden keine Gerinnungskontrollen notwendig. Für Rivaroxaban ergab sich eine signifikante Reduktion schwerwiegender Blutungskomplikationen. Ximelagatran ist nicht mehr verfügbar, da es wegen Leberschäden vom Markt genommen wurde. (HCD)

5. Akuttherapie

*** Wang Q, Chen C, Chen XY, Han JH, Soo Y, Leung TW, Mok V, Wong KSL.: Low-molecular-weight heparin and early neurologic deterioration in acute stroke caused by large artery occlusive disease. Arch Neurol 2012;69:1454-1460**

Es handelt sich hier um eine post-hoc Analyse der nicht verblindeten FISS-tris Studie (Fraxiparin in stroke study

for the treatment of ischemic stroke). Die ursprüngliche Studie hat es letztlich nie über die Veröffentlichung des

Designs und Veröffentlichungen von Abstracts hinaus geschafft. Umso erstaunlicher diese post-hoc Analyse. Der durchaus pfiffige Ansatz der Kollegen aus Hong-Kong war es die Patienten mit Makroangiopathie gesondert zu betrachten und so zu untersuchen, ob in dieser Gruppe das Auftreten einer frühen neurologischen Verschlechterung (END= early neurological deterioration) durch niedermolekulares Heparin (LMWH) im Vergleich zu ASS zu beeinflussen war. Letztlich konnten unter den 603 Teilnehmern der ursprünglichen Studie 353 Patienten mit Makroangiopathie identifiziert werden. Von diesen erhielten 180 Patienten Fraxiparin und 173 ASS. Die Eingangskriterien waren neurologische Symptome eines ischämischen Hirninfarktes innerhalb von 48 h und Gabe von Fraxiparin oder ASS für 10 Tage und dann ASS für ein halbes Jahr. Ein END Ereignis konnte sich aus einem ERIS (early recurrent ischemic stroke), einem SICH (symptomatic intracerebral hemorrhage) oder einem progressive stroke entwickeln. Die Ergebnisse zeigen, dass 12 der 180 Patienten (6,7%) der Heparin-behandelten Patienten in den 10 Tagen eine END entwickelten, aber 24 der 173 (13,9%) der ASS-Behandelten. Die Risikoreduktion eines ENDS durch die Gabe von Heparin war mit einer absoluten Risikoreduktion von 7,2% und einer relativen von 56%

(95% CI 8 - 79%) signifikant. Insbesondere die Schlaganfallprogression wurde von 12,7% unter ASS auf 5% unter Heparin signifikant reduziert. Die anderen Ereignisse wurden nicht signifikant verändert (ERIS 1,1% vs 0,6%, SICH 0,6 vs 1,2%, 2,2 vs 2,9% intrazerebrale Blutungen jeder Art). END Ereignisse waren mit der 6 Monatsprognose assoziiert. Die Autoren schlussfolgern, dass der Einsatz von LMWH in den ersten 10 Tagen nach einem Hirninfarkt mit weniger END Ereignissen bei guter Sicherheit verknüpft sei.

Kommentar:

Manchmal wundert man sich, wie es bestimmte Publikationen durch einen Reviewprozeß geschafft haben. Diese post-hoc Analyse eines unterdimensionierten, unpublizierten und unverblindeten Trials ist solch ein Beispiel. Im Vergleich post-hoc von 180 LMWH (low molecular weight heparin) Behandelten vermutlich makroangiopathischen Hirninfarktpatienten mit 173 ASS behandelten kann man in meinen Augen gar nichts schlussfolgern. Auf keinen Fall sollte diese unterdimensionierte Studie zu einer Renaissance der in Deutschland früher so beliebten Heparintherapie führen. Alle Evidenz spricht dagegen! Interessanterweise hatten auch die ASS Patienten ohne END Ereignis eine deutlich höhere Rate von modified Rankin Werten nach 6 Monaten

von 0-2 verglichen mit den Heparinpatienten. So fanden sich 46% gute Verläufe unter ASS und nur 37% unter Heparin. Bei den END Patienten hatten 92% unter Heparin und 88% unter ASS einen modified Rankin Wert von 0-2 nach 6 Monaten. Dies bestätigt, dass Heparin keinen wesent-

lichen Vorteil gegen ASS hat. Die geringe Zahl von Blutungen unter Heparin (1 SICH) kann als Zufall verstanden werden. Den Autoren kann zur Ehrenrettung attestiert werden, dass sie wesentliche Limitationen ihrer Studie selbst in der Diskussion erwähnen. (GFH)

****** Mishra NK, Ahmed N, Davalos A, Iversen HK, Melo T, Soinnie L, Wahlgren N, Lees KR for the SITS and VISTA collaborators. Thrombolysis outcomes in acute ischemic stroke patients with prior stroke and diabetes mellitus. Neurology 2011;77:1886-1872**

Die Zulassung der systemischen Thrombolyse mit rt-PA erfolgte mit Einschränkungen. Eine Einschränkung betraf Patienten mit ischämischem Schlaganfall in der Anamnese und Diabetes mellitus als Begleitkrankheit. Diese Personen waren daher auch bei ECASS III ausgeschlossen. Auf Basis von SITS-ISTR (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke – International Stroke Thrombolysis Register) und VISTA (Vital International Stroke Trials Archive) wurden Patienten verglichen, die entweder eine Thrombolyse erhielten oder nicht und die Diabetes mellitus (n = 5354), einen ischämischen Schlaganfall in der Anamnese (n= 4986) oder beides (n= 1136) hatten. Nach Alter und Schweregrad bei Aufnahme korrigierte 3-Monats-Ergebnisse (mRS) waren signifikant günstiger für Patienten mit Throm-

bolyse im Vergleich zu Patienten ohne Thrombolyse, und zwar für alle untersuchten Gruppen: ohne Diabetes, mit Diabetes mellitus (OR 1,45; 95% CI 1,30-1,62), ohne Schlaganfall in der Anamnese, mit Schlaganfall in der Anamnese (OR 1,55; 95% CI 1,40-1,72) und mit beidem (Diabetes mellitus und Schlaganfall in der Anamnese; OR 1,23; 95% CI 0,996-1,52).

Kommentar:

Diese Daten sind ein Argument gegen die Einschränkung der europäischen Zulassung der Thrombolyse bei Patienten mit Diabetes mellitus und ischämischem Schlaganfall in der Anamnese. Es handelt sich natürlich nicht um Ergebnisse einer randomisierten Studie, aber die große Datenmenge und die konservative Statistik unterstützen die Aussage. Bemerkenswert ist, dass der Nutzen

der Thrombolyse im Hinblick auf eine Verbesserung des 3-Monats-Ergebnisses mit und ohne Diabetes mellitus vergleichbar groß war. Es gab immer wieder Hinweise in der Literatur, dass das Vorhandensein eines Diabetes

mellitus die Wirksamkeit der systemischen Thrombolyse mit rt-PA reduzieren könnte bzw. dass die Rekanalisationsrate bei Vorhandensein eines Diabetes mellitus geringer ist. (WL)

6. Sekundärprävention

****** Rasmussen LH, Larsen TB, Graungaard T, Skjøth F, Lip GY. Primary and secondary prevention with new oral anticoagulant drugs for stroke prevention in atrial fibrillation: indirect comparison analysis. BMJ 2012;345:e7097**

Patienten mit Vorhofflimmern haben ein deutlich erhöhtes Schlaganfallrisiko. Dieses kann durch eine orale Antikoagulation signifikant gesenkt werden. In den letzten Jahren wurden drei große Studien zu den neuen Antikoagulanzen Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban durchgeführt und publiziert. Die Autoren aus Dänemark und Großbritannien führten eine Meta-Analyse und indirekte Vergleichsstudie der Daten durch, die für die Sekundärprävention des Schlaganfalls in diesen Populationen zur Verfügung stehen. Dabigatran wurde in 2 Dosierungen, nämlich 2 x 110 und 2 x 150 mg untersucht, Rivaroxaban in einer Dosis von 1 x 20 mg und Apixaban in einer Dosis von 2 x 5 mg. Für die meisten der primären und sekundären Wirksamkeitseindpunkte und Blutungskomplikationen

ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den neuen Antikoagulanzen. Beim Vergleich von der niedrigen Dosis Dabigatran, Apixaban und Rivaroxaban mit Warfarin ergaben sich signifikante Risikoreduktionen zugunsten der neuen Antikoagulanzen für cerebrale Blutungen/hämorrhagische Schlaganfälle, schwerwiegende Blutungskomplikationen und intracranielle Blutung. Wurden die hohe Dosis von Dabigatran + Apixaban + Rivaroxaban mit Warfarin verglichen, ergab sich eine signifikante Reduktion zugunsten der neuen Antikoagulanzen für Schlaganfälle und systemische Embolien, für cerebrale Blutungen/hämorrhagische Schlaganfälle, und für intracranielle Blutungen. Beim indirekten Vergleich von Apixaban und der niedrigen Dosis von Dabigatran

ergaben sich keine Unterschiede, wurde die niedrige Dosis von Dabigatran mit Rivaroxaban verglichen ergaben sich für hämorrhagische Schlaganfälle, intracranielle Blutungen und schwere Blutungen geringere Häufigkeiten für die niedrige Dosis von Dabigatran. Beim Vergleich von Apixaban mit der hohen Dosis von Dabigatran, ergab sich ein Trend für mehr Myokardinfarkte unter Dabigatran. Beim Vergleich von Dabigatran in hoher Dosis vs. Rivaroxaban zeigten sich unter Rivaroxaban signifikant mehr Blutungskomplikationen. Beim Vergleich von Apixaban und Rivaroxaban ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Kommentar:

Da es keine direkten Vergleichsstudien zu den neuen Antikoagulanzen gibt und diese mit hoher Wahrscheinlichkeit auch nie durchgeführt werden, ist man bei der Wahl der neuen Antikoagulanzen auf indirekte Vergleiche angewiesen. Die Publikation konzentriert sich auf die Daten der Sekundärprävention. Die wichtigste Information für den Kliniker ist hier, dass nur ganz minimale Unterschiede zwischen den neuen oralen Antikoagulanzen bestehen. Wichtig ist allerdings die Meta-Analyse der neuen Antikoagulanzen, da sie zusammengefasst eine bessere Wirksamkeit bzgl. Schlaganfallprävention und eine geringere Rate von intracraniellen Blutungen und parenchymatösen Blutungen aufweisen. (HCD)

******* Collet JP, Cuisset T, Rangé G, Cayla G, Elhadad S, Pouillot C, Henry P, Motreff P, Carrié D, Boueri Z, Belle L, Van Belle E, Rousseau H, Aubry P, Monségu J, Sabouret P, O'Connor SA, Abtan J, Kerneis M, Saint-Etienne C, Barthélémy O, Beygui F, Silvain J, Vicaut E, Montalescot G; ARCTIC Investigators. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. N Engl J Med 2012;367:2100-2109**

Bis zu einem Drittel der mit den Thrombozytenfunktionshemmern Aspirin und dem Thienopyridin Clopidogrel behandelten Patienten mit vaskulären Erkrankungen weisen in in-vitro Labortests eine ungenügende Wirkung der medikamentösen Thrombozytenfunktionshemmung auf.

In prospektiven Beobachtungsstudien zeigten diese Patienten eine erhöhte Rate an erneuten vaskulären Ereignissen. Eine der aktuell kontrovers diskutierten Fragen ist, ob eine in-vitro nachgewiesene Aspirin- und Clopidogrel-Resistenz durch eine individualisierte Behandlungsstrategie zu

einer geringeren Re-Ereignisrate führen kann. In der vorliegenden offenen ARCTIC-Studie aus Frankreich wurden insgesamt 2440 KHK-Patienten (mittleres Alter 63 Jahre; 27% davon mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Hebung) randomisiert, bei denen eine Implantation eines kardialen drug-eluting Stents geplant war. Bei allen Patienten war vor dem Eingriff eine loading-dose mit Thienopyridinen empfohlen worden. In der sog. Monitoring-Gruppe wurde der VerifyNow-Test für Aspirin und Clopidogrel eingesetzt und sowohl vor der Stent-Implantation als auch 2-4 Wochen nach der Stent-Implantation wiederholt. Wenn dieser Test vor der Stentimplantation eine hohe Plättchenreaktivität unter Aspirin anzeigte wurde in der Monitoring-Gruppe intravenöses Aspirin eingesetzt, bei einer hohen Plättchenreaktivität unter Clopidogrel wurde eine zusätzliche hohe Clopidogrel-(600mg) oder Prasugrel-(60mg) loading dose und eine nachfolgende erhöhte tägliche Clopidogreldosis von 150mg/d oder 10mg/d Prasugrel eingesetzt. Wenn zum zweiten Testzeitpunkt nach 14-30 Tagen unter Clopidogrel weiterhin eine hohe Plättchenreaktivität nachweisbar wurde entweder mit 10 mg Prasugrel weiterbehandelt oder die Clopidogreldosis um 75 mg/d erhöht. Patienten mit einer sehr niedrigen Plättchenaktivität (90%-ige Hem-

mung), die zuvor Clopidogrel 150mg/d erhalten hatten, wurden auf 75mg/d Clopidogrel „deeskaliert“, und Patienten mit einer adäquaten Reaktion wurden unverändert weiter behandelt. Bei den Patienten in der Kontrollgruppe wurde kein Plättchenfunktionstest eingesetzt und die Wahl der TFH-Strategie nicht vorgegeben. In der Monitoring-Gruppe wiesen 34,5% der Patienten vor Stent-Implantation eine hohe Plättchenreaktivität unter Clopidogrel und 7,6% unter Aspirin auf. 2-4 Wochen später wiesen nur noch 15,6% der Patienten unter Clopidogrel eine hohe Plättchenreaktivität auf. Der primäre kombinierte Endpunkt (Tod, Herzinfarkt, In-Stent-Thrombose, Schlaganfall oder akute Revaskularisation) trat nach 1 Jahr follow-up bei 34,6% der Patienten in der Monitoring-Gruppe und 31,1% in der Kontrollgruppe auf (hazard ratio 1,13; 95% KI 0,98-1,29; $p=0,1$). Auch für alle sekundären Endpunkt inkl. den Endpunkten In-Stent-Thrombose/-akute Revaskularisation oder Schlaganfall/TIA fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungsgruppen. Auch die Anzahl schwerwiegender Blutungen unterschied sich nicht signifikant zwischen beiden Gruppen (2,3% in der Monitoring-Gruppe vs. 3,3% in der Kontrollgruppe, hazard ratio 0,70; 95% KI 0,43-1,14).

Kommentar:

Diese methodisch hochwertige, große prospektive kardiologische Studie ist auch für Neurologen außerordentlich wichtig und lesenswert, da sie erneut den Wert einer auf den Ergebnissen einer in-vitro erhobenen Plättchenfunktionstestung individualisierten Therapie infrage stellt. Bisher hat keine große randomisierte Studie zeigen können, dass durch eine solche Plättchenfunktionstestung klinische Ereignisse verhindert werden können. Die Datenlage bei Schlaganfall/TIA-Patienten ist leider deutlich schlechter, aber auch hier gibt es bisher keinen Nachweis, dass eine auf Plättchenfunktionstestung basierende Therapie rationale klinische Ereignisse verhindern kann- wie kürzlich schon in den Stroke News referiert wurde [1]. Natürlich werden jetzt wieder Kommentare kommen, dass der VerifyNow-Test nicht der richtige Test war, aber andere Tests schneiden nur unwesentlich besser ab [2]. Aus diesem Grund sollten wir weiterhin unsere Thrombozytenfunktionshemmung (ASS oder ASS/Dipyridamol oder Clopidogrel) bei Patienten mit einem nicht-kardioembolischen Schlaganfall aufgrund des individuellen Rezidivrisikos auswählen und unsere Wahl nicht aufgrund irgendeines in-vitro erhobenen Plättchenfunktionstestes treffen. Wir wissen zurzeit leider einfach nicht, ob sich Rezidiv-Schlaganfall bei diesen Patienten durch eine

Änderung des Thrombozytenfunktionshemmers verhindern lassen. Viel wichtiger ist eine erneute sorgfältige ätiologische Abklärung, ob nicht doch ein kardioembolischer Schlaganfall vorliegt. (RW).

Literatur:

- [1] Depta JP et al. Stroke. 2012; 43: 2376-2381
- [2] Breet NJ et al. JAMA. 2010; 303:754-762

7. Blutungen

******* Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH, Hansen CM, Karasoy D, Kristensen SL, Køber L, Torp-Pedersen C, Gislason GH, Hansen ML. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. Circulation 2012;126:1185-1193**

Bei Patienten mit akutem Koronar-Syndrom und insbesondere bei Patienten mit Stent-Implantation wird in der Regel je nach verwendetem Stent eine 3-fach Therapie mit Acetylsalicylsäure, Clopidogrel und Warfarin empfohlen, wenn die Patienten gleichzeitig Vorhofflimmern haben. Diese Kombination führt aber zu einem nicht unerheblichen Blutungsrisiko. Die Autoren analysierten Daten aus dem nationalen Krankenregister in Dänemark. Erfasst wurden 11.480 Patienten mit einem mittleren Alter von 75 Jahren aus den Jahren 2000 bis 2009 bei denen ein akutes Koronar-Syndrom vorlag oder bei denen eine perkutane Koronar-Intervention durchgeführt wurde. Alle Patienten hatten auch Vorhofflimmern. Der primäre Endpunkt der Analyse waren tödliche oder nicht tödliche schwerwiegende Blutungen. Von den Patienten hatten 3388 eine Monotherapie mit Aspirin, 768 eine Monotherapie mit Clopidogrel und 848 mit Vitamin K Antagonisten. 3144

Patienten erhielten Aspirin und Clopidogrel, 1310 Aspirin und Vitamin K Antagonisten sowie 527 Clopidogrel und Vitamin K Antagonisten, 1495 Patienten erhielten die 3-fach -Therapie. 1/4 der Patienten hatten einen HAS-BLED Score von ≥ 3 . Berechnet wurde das Blutungsrisiko für die Zeitintervalle 0 bis 29 Tage nach Therapiebeginn, 30 bis 89 Tage, 90 bis 179 Tage und 180 bis 360 Tage. In den ersten 90 Tagen war das Risiko tödlicher oder schwerwiegenden Blutungen bei 3-fach -Therapie gegenüber Monotherapie um den Faktor 2,12 bzw. 2,35 signifikant erhöht. In diesem Zeitraum war auch das Risiko bei Kombination eines Vitamin K Antagonisten mit Aspirin oder Clopidogrel um den Faktor 1,6 bis 2,4 erhöht. Ähnliche Risikoerhöhungen ergaben sich für eine duale Plättchenhemmung. Kein erhöhtes Risiko ergab sich für die Behandlung mit Vitamin K Antagonisten als Monotherapie. Im Laufe der Beobachtungszeit ging die

Häufigkeit von schwerwiegenden Blutungen zurück.

Kommentar:

Diese große und eindrucksvolle Studie zeigt, dass kurz nach einem Myokardinfarkt bzw. einer perkutanen Koronarintervention ein erhebliches Blutungsrisiko besteht, wenn Patienten Vorhofflimmern haben und

entweder mit einer 3-fach -Therapie, der Kombination von Vitamin K Antagonisten und einem Thrombozytenfunktionshemmer oder zwei Thrombozytenfunktionshemmern behandelt werden. Deshalb ist eine sorgfältige Abwägung von Nutzen und Risiko von besonderer Bedeutung. (HCD)

***** Martini SR, Flaherty ML, Brown WM, Haverbusch M, Comeau ME, Sauerbeck LR, Kissela BM, Deka R, Kleindorfer DO, Moomaw CJ, Broderick JP, Langenfeld CD, Woo D. Risk factors for intracerebral hemorrhage differ according to hemorrhage location. Neurology 2012;79:22975-2282**

Intracerebrale Blutungen (ICB) machen weltweit 20% aller Schlaganfälle aus. Verschiedene Autoren vertreten die Hypothese, dass sich die Risikofaktoren für ICB bezüglich der Blutungslokalisierung unterscheiden. Die „Genetic and Environmental Risk Factors in Hemorrhagic Stroke (GERFHS)“ Studie untersuchte den Einfluss verschiedener Risikofaktoren bezüglich der Entstehung intracerebraler Blutungen in einer prospektiven Fall-Kontroll Studie im Raum Greater Cincinnati/Northern Kentucky (1,3 Mio Einwohner, davon 16% schwarz) zwischen Dezember 1997 und Dezember 2006. Es wurden 597 Fälle mit ICB und 1548 Kontrollen identifiziert. Einschlusskriterien waren eine

erstmalige spontane intracerebrale Blutung, Alter>18 Jahre, Wohnort im Umkreis von 50 Meilen der Universität von Cincinnati und Ereignis innerhalb der letzten 90 Tage. Ausgeschlossen wurden Patienten, die nicht der weißen oder afroamerikanischen Ethnizität angehören, traumatische Blutungen, SABs oder ICBs bedingt durch strukturelle Veränderungen. Neurologen unterschieden mittels Bildgebung zwischen lobären und nicht-lobären Blutungen (tiefe Blutungen, d.h. Stammganglien-, Capsula interna- und Thalamus-Blutungen, cerebelläre und Hirnstamm-Blutungen). Bezogen auf alle Blutungen zeigte sich, dass ICB-Patienten häufiger einen Hypertonus in der Vorgeschichte hatten, unter

Therapie mit Warfarin standen (Warfarin erhöhte das Blutungsrisiko um das 3-4 fache), einen Verwandten ersten Grades mit ICB hatten, einen ischämischen Hirninfarkt in der Vorgeschichte, eine schlechtere Schulbildung und einen APOE ϵ 2 oder ϵ 4 Genotyp hatten. Im Vergleich zur Kontrolle war eine Hypercholesterinämie seltener, ferner zeigte sich eine protektive Assoziation bezüglich eines moderaten Alkoholkonsums (weniger als 2 Drinks/Tag). Zwischen schwerem Alkoholkonsum und ICBs fand sich keine Assoziation. Unabhängige Risikofaktoren für lobäre ICBs waren Warfarin-Therapie, ischämischer Hirninfarkt in der Anamnese, niedriges Bildungsniveau (repräsentiert durch einen Schulabschluss niedriger als High school) und APOE ϵ 2- oder ϵ 4-Genotyp. Die Fälle von nicht-lobären Blutungen zeigten ein gehäuftes Auftreten von Hypertonie, Warfarin-Therapie, Verwandte ersten Grades mit ICB, ischämischen Hirninfarkten in der Anamnese und schlechtes Bildungsniveau. Hypercholesterinämie war bei den nicht-lobären Blutungen seltener. Eine Stratifizierung der Risikofaktoren bei nicht-lobären ICBs nach der Ethnizität ergab ein der Hypertonie zurechenbares ICB-Risiko von 75,4% bei schwarzen und 40,1% bei weißen Patienten. Bei lobären Blutungen zeigte sich kein vermehrtes Auftreten einer Hypertonie in der

Vorgeschichte. Ein niedriger Bildungsstand (weniger als High School Abschluss) zeigte bei lobären und nicht-lobären Blutungen ein zweifach erhöhtes Risiko für das Auftreten von ICBs. Dies wurde durch den über die Bildung reflektierten niedrigeren sozioökonomischen Status und geringeren Zugang zur Gesundheitsvorsorge erklärt. Es zeigte sich keine Assoziation zwischen Rauchen und erhöhtem ICB Risiko. Ebenso fand sich bei beiden Blutungslokalisationen keine Assoziation zwischen einer Statin-Therapie und dem Auftreten einer ICB. Hypercholesterinämie war seltener bei nicht-lobären ICB Fällen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Autoren schlussfolgern, dass die in zahlreichen Studien beschriebene protektive Assoziation zwischen Hypercholesterinämie und allen ICBs durch die nicht-lobären ICBs getragen wird und postulieren, die Hypercholesterinämie spiele eine wichtigere Rolle bei der Erhaltung der tiefen penetrierenden Arteriolen, da niedrige Cholesterinwerte mit einer erhöhten Gefäßfragilität in Verbindung gebracht werden. APOE Allele ϵ 2 und ϵ 4 wurden in zahlreichen Studien als Risikofaktor für eine Amyloidangiopathie (und damit für lobäre Blutungen) gezeigt. Auch in dieser Studie zeigte sich eine Assoziation der APOE-Allele mit lobären ICBs.

Kommentar:

Die Studie bestätigt teils bekannte Risikofaktoren bezüglich ICB. Trotz der langen Laufzeit ist die Fallzahl relativ klein. Die Erkenntnis, dass keine Assoziation zwischen Statineinnahme und ICB (lobär und nichtlobär) gefunden wurde widerspricht den Ergebnissen anderer Studien. So zeigte eine mathematische Analyse von Westover et al. ein erhöhtes Risiko für eine Rezidivblutung nach lobärer ICB durch eine Statintherapie [1]. Auch die SPARCL Studie zeigte ein erhöhtes ICB Risiko unter Statintherapie. Den Statinen wurde eine antithrombotische und fibrinolytische Wirkung als mögliche Ursache hierfür zugeschrieben. Die Beziehung zwischen Statinen und ICBs ist weiterhin ungeklärt. Neu ist die Erkenntnis, dass moderater Alkoholkonsum in dieser Studie einen protektiven Effekt zu haben scheint. Diese Assoziation war nach Stratifizierung nach ICB-Lokalisation (lobär/nichtlobär) jedoch nicht länger signifikant, was von den Autoren durch die kleinere Fallzahl erklärt wird. Dieses Ergebnis widerspricht der Erkenntnis von Casolla et al, welche eine Assoziation zwischen schwerem Alkohol Konsum (>300g Alkohol/Tag) und dem Auftreten von ICBs bei jungen Patienten (60 Jahre) zeigte [2]. Die zugrunde liegende Vaskulopathie blieb auch hier unklar, es wurde jedoch eine Korrelation mit arterieller Hypertonie

beobachtet und eine Small-Vessel-Erkrankung ursächlich vermutet. Aufgrund der unklaren Definition des Alkoholkonsums ist ein Vergleich verschiedener Studien häufig schwierig. Hinzu kommt, dass –wie hier- die Angaben aus Fragebögen stammen. Erfahrungsgemäß werden hierbei die Alkoholmengen üblicherweise untertrieben. Die Rolle des Alkohols als Risikofaktor für ICBs scheint daher weiterhin ungeklärt. (CE/TS)

Literatur:

- [1] Westover MB, MT B, Eckman MH, Greenberg SM. Statin Use Following Intracerebral Hemorrhage: A Decision Analysis. Arch Neurol 2011;68:573-579
- [2] Casolla B, Dequatre-Ponchelle N, Rossi C. Heavy alcohol intake and intracerebral hemorrhage: characteristics and effect on outcome. Neurology 2012;79:1109-15.

Flaker GC, Eikelboom JW, Shestakovska O, Connolly SJ, Kaatz S, Budaj A, Husted S, Yusuf S, Lip GY, Hart RG. Bleeding during treatment with aspirin versus apixaban in patients with atrial fibrillation unsuitable for warfarin: The apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment (AVERROES) trial. Stroke 2012;43:3291-3297

Die AVERROES Studie randomisierte 5.599 Patienten mit Vorhofflimmern auf Apixaban oder Aspirin. Eingeschlossen wurden Patienten die entweder keine Vitamin K-Antagonisten einnehmen wollten oder bei denen der behandelnde Arzt der Meinung war, dass sie Kontraindikationen für Vitamin K-Antagonisten hatten. Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, da Apixaban hochsignifikant wirksamer war als Acetylsalicylsäure. Die jetzt publizierte prädefinierte Analyse untersuchte die Blutungskomplikationen. Diese betragen 3,8% pro Jahr für Aspirin und 4,5% pro Jahr für Apixaban, der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Das Risiko von Blutungskomplikationen nahm mit dem CHADS₂ Score zu. Es gab nur zwei Prädiktoren für Blutungen, nämlich die zusätzliche Einnahme von Aspirin außerhalb der Studie und Nasenbluten. Diese Prädiktoren galten aber sowohl für Aspirin wie für Apixaban. Auch die Lokalisation der Blutungen unterschied sich nicht zwischen Apixaban und Aspirin.

Kommentar:

Diese vordefinierte Analyse der AVERROES Studie zeigt, dass es keinerlei Unterschiede in der Lokalisation und Schwere von Blutungskomplikationen zwischen Apixaban und Aspirin gibt. Dies und die deutlich höhere Wirksamkeit von Apixaban erklärt, warum die meisten neuen Therapieleitlinien den Einsatz von Aspirin bei Patienten mit Vorhofflimmern nicht mehr empfehlen. (HCD)

******* Gomes T, Mamdani MM, Holbrook AM, Paterson JM, Hellings C, Juurlink DN. Rates of hemorrhage during warfarin therapy for atrial fibrillation. CMAJ 2013;185:E121-7**

Eine orale Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten wie Warfarin war lange Zeit die wirksamste Methode um kardioembolische Schlaganfälle bei Patienten mit Vorhofflimmern zu verhindern. Vitamin K-Antagonisten führen aber zu einem erhöhten Risiko schwerwiegender Blutungskomplikationen. In den randomisierten Studien, in denen Warfarin untersucht wurde, handelte es sich meistens um relativ junge Patienten, die nicht mit den Patienten im klinischen Alltag vergleichbar sind. Die kanadischen Autoren führten eine populationsbezogene Kohorten-Studie aller Einwohner von Ontario in Kanada im Alter über 66 Jahre durch, die wegen Vorhofflimmern mit Warfarin behandelt wurden. Der Untersuchungszeitraum erstreckte sich vom 01. April 1997 bis zum 31. März 2008. Schwerwiegende Blutungen wurden als solche Blutungen definiert, die zu einer Krankenhausaufnahme führten. Es wurden die Blutungskomplikationen insgesamt erfasst sowie das Blutungsrisiko stratifiziert nach dem Schlaganfallrisiko, welches mit dem CHADS₂ Score erfasst wurde. In die Studie wurden 125.195 Patienten mit Vorhofflimmern aufgenommen, die im Untersuchungszeit-

raum die Einnahme von Warfarin begannen. Die Patienten waren im Mittel 77 Jahre alt und je zur Hälfte Männer und Frauen. Zwanzig Prozent der Patienten nahmen zusätzlich zu Warfarin Acetylsalicylsäure ein. Über den gesamten Beobachtungszeitraum war das Risiko von Blutungskomplikationen 3,8% pro Jahr. Während der ersten 30 Tage der Einnahme von Warfarin war das Blutungsrisiko mit 11,8% Personenjahren am höchsten. Ein weiterer Prädiktor für Blutungskomplikationen war ein Wert von mehr als 4 Punkten auf dem CHADS₂ Score. Während des durchschnittlichen 5-Jahres Follow up wurden 10.840 Patienten, dies entspricht 8,7% wegen Blutungen im Krankenhaus stationär aufgenommen. Von diesen Patienten verstarben 18% im Krankenhaus. Mit 36% waren untere gastrointestinale Blutungen am häufigsten gefolgt von oberen Gastrointestinalblutungen mit 26%.

Kommentar:

Diese populationsbezogene Studie zeigt, dass die Raten von Blutungskomplikationen unter Warfarin im klinischen Alltag offenbar deutlich höher sind, als in den klinischen Studien die in den letzten Jahren durchgeführt

wurden. In den Studien mit den neuen Antikoagulanzen lag das Risiko schwerwiegender Blutungskomplikationen zwischen 1% und 3% pro Jahr. Dies mag unter anderem daran liegen, dass die Patienten mit 70 Jahren im Mittel deutlich jünger waren, als in der hier beschriebenen Population und dass möglicherweise

auch andere Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie besser kontrolliert war. Die hier beschriebenen Ergebnisse sind sehr wichtig, insbesondere unter dem Aspekt, dass es unter 2 x 110 mg Dabigatran und 2 x 5 mg Apixaban zu signifikant weniger Blutungskomplikationen kommt als unter Warfarin. (HCD)

8. Vaskuläre Demenz

******* Jacova C, Pearce LA, Costello R, McClure LA, Holliday SL, Hart RG, Benavente OR. Cognitive impairment in lacunar strokes: the SPS3 trial. Ann Neurol 2012;72:351-362**

Etwa 25% aller Schlaganfälle sind durch lakunäre Insulte bedingt. Multiple lakunäre Infarkte gehen häufig mit kognitiven Einschränkungen oder einer vaskulären Demenz einher. Die SPS3 Studie war eine große Therapiestudie in der der Einsatz von Kombinationstherapien (Dabigatran/Hemipressin) vs. Monotherapie (Dabigatran) bei Patienten mit lakunären Infarkten untersucht wurde. 1636 Teilnehmer an der Studie hatten Englisch als Muttersprache und wurden im Rahmen dieser Subgruppenanalyse neuropsychologisch bei Studieneinschluss untersucht. Bei allen Patienten wurde eine Batterie von neuropsychologischen Tests durchgeführt. Insgesamt hatten viele

Patienten kognitive Einschränkungen, die insbesondere das Kurzzeitgedächtnis und die Wortflüchtigkeit betrafen. 47% der Patienten erfüllten die Kriterien für mild cognitive impairment. Prädiktoren für mild cognitive impairment in dieser Population waren männliches Geschlecht, höheres Lebensalter, geringere Ausbildung und schwerere Schlaganfälle.

Kommentar:

Diese Studie ist sehr wichtig, da sie zeigt, dass fast die Hälfte aller Patienten mit lakunären Infarkten unter kognitiven Einschränkungen leiden. Dies wird erfahrungsgemäß auf der Stroke Unit übersehen, da es sich meist um geringe Defizite handelt, die auch häufig nur fremdanamnestic zu

erheben sind. Es wird interessant sein zu sehen, ob die in der Studie eingesetzten Therapien einen Einfluss auf die Entwicklung oder das Fort-

schreiten neuropsychologischer Ausfälle in dieser Population haben. (HCD)

****** Schmidt R, Berghold A, Jokinen H, Gouw AA, van der Flier WM, Barkhof F, Scheltens P, Petrovic K, Madureira S, Verdelho A, Ferro JM, Waldemar G, Wallin A, Wahlund LO, Poggesi A, Pantoni L, Inzitari D, Fazekas F, Erkinjuntti T. White matter lesion progression in LADIS: frequency, clinical effects, and sample size calculations. Stroke 2012;43:2643-2647**

Die zerebrale Mikroangiopathie ist eine häufige Ursache ischämischer Schlaganfälle sowie vaskulär bedingter kognitiver Störungen bis hin zur Ausbildung einer manifesten Demenz. Bildgebend finden sich typische Marklagerveränderungen im Sinne einer ischämischen Leukenzephalopathie. Von grossem Interesse ist die Frage, inwiefern der Befund einer solchen Leukenzephalopathie kausal mit dem klinischen Bild vaskulärer kognitiver Störungen und deren Progression über die Zeit zusammenhängt bzw. zumindest assoziiert ist. Dieses ist nicht zuletzt für potentielle Therapiestudien von Bedeutung, in denen bildgebende Parameter ggf. als Surrogat Marker dienen können. In der vorliegenden Arbeit untersuchen die Autoren in einer Kohorte der LADIS-Studie (Leukoaraiosis and Disability Study) über einen dreijährigen Zeitraum die longitudinale Progression von ischämischen, mikroan-

giopathischen Marklagerläsionen (white matter lesions/WML) und deren Assoziation mit der Progression kognitiver Parameter. Insgesamt 394 Teilnehmende der LADIS-Studie (mittleres Alter 73.1 ± 5.0 Jahre) erhielten zu den Zeitpunkten 0 und 3 Jahre jeweils eine standardisierte cranielle MRT-Untersuchung zur Erfassung der WML-Progression (visuelle Rotterdam Progression Scale, FLAIR-Wichtung) sowie eine detaillierte kognitive Testung (VADAS-cog und Testung von Exekutivfunktionen).

Es fand sich bei etwa 74% der Probanden eine Progression der WML über den dreijährigen Zeitraum, insbesondere bei hoher Läsionslast bei Baseline. Die Progression weist somit offenbar einen beschleunigten Verlauf auf. Auch zeigte sich eine Zunahme der kognitiven Störungen im Verlauf. Es zeigte sich in der Gesamtkohorte ein Zusammenhang der longitudinalen

WML-Progression mit kognitiver Verschlechterung: die WML-Progression war mit kognitiver Verschlechterung über die Zeit signifikant assoziiert. Kalkulationen zur Grösse von Studiengruppen (sample-size) für potentielle Therapiestudien zeigten, dass die Verwendung des Bildgebungsparameters WML zu einer deutlichen Reduktion der Studiengruppen im Vergleich zu klinischen/kognitiven Parametern führen kann.

Kommentar:

Die Studie leistet einen schönen Beitrag zum Thema Mikroangiopathie und vaskuläre kognitive Störungen und erweitert unser Verständnis hierzu. So findet sich in dieser gut definierten und charakterisierten Population longitudinal eine Assoziation der Progression der Leukenzephalopathie und kognitiver Einschränkungen (Daten hierzu sind bis heute nicht konklusiv). Die verwendete kognitive Testung umfasste eine detaillierte, auf vaskuläre kognitive Störungen ausgerichtete Testbatterie, insbesondere auch Exekutivfunktionen betreffend. Gerade diese stellten sich – in Einklang mit bisherigen Daten – als wahrscheinlich bester klinischer Endpunkt für potentielle Studien dar. Darüber hinaus liefert die Studie zudem noch praktische Aspekte für zukünftige Studien: die MR-Bildgebung kann Fallzahlschätzungen

deutlich reduzieren und somit – vor dem Hintergrund der longitudinalen Assoziation mit kognitiven Parametern – potentiell als Surrogat Marker fungieren. Einige Aspekte der Studie sind kritisch zu diskutieren und bleiben noch offen: es wurden keine Personen mit einer manifesten Demenz eingeschlossen. Die Frage, ob die Ergebnisse also auch für die subkortikale vaskuläre Demenz Gültigkeit haben, ist nicht zu beantworten. Offen bleibt auch, warum die Assoziation WML-Kognition in der Gesamtgruppe, nicht aber der Untergruppe mit höherer Läsionslast zutrifft. Zudem ist auffallend und nicht abschliessend erklärbar, dass sich – nachdem die Baseline-Läsionslast als Prädiktor identifiziert war – ein uneinheitliches Bild der kognitiven Verschlechterung je nach Ausmass der Läsionslast zeigte. Hieraus ergeben sich somit wieder weitere spannende und interessante Fragen für die Zukunft. (NP)

9. Verschiedenes

****** Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, Mister R, Gallus A, Ockelford P, Gibbs H, Hague W, Xavier D, Diaz R, Kirby A, Simes J; ASPIRE Investigators. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. N Engl J Med 2012;367:2039-2041**

Gängige Lehrbuchkenntnis ist, dass orale Antikoagulanzen zur Prophylaxe von venösen Thromboembolien wirksam sind und Thrombozytenfunktionshemmer zur Prophylaxe von arterio-arteriellen Embolien. Ob Acetylsalicylsäure auch im venösen System wirkt, ist bisher nicht gut untersucht. In die ASPIRE Studie wurden 822 Patienten mit venösen Thromboembolien oder Lungenembolien eingeschlossen nachdem die initiale Behandlung mit Antikoagulanzen abgeschlossen war. Dann wurden die Patienten entweder auf 100 mg Acetylsalicylsäure oder Placebo randomisiert und für 4 Jahre nachbeobachtet. Der primäre Endpunkt waren erneute venöse Thromboembolien und der sekundäre Endpunkt die Häufigkeit venöser Thromboembolien, Myokardinfarkte, Schlaganfälle oder kardiovaskuläre Todesfälle. Die Patienten waren im Mittel 55 Jahre alt und hatten überwiegend tiefe Beinvenenthrombosen. Bei den meisten Patienten war eine Antikoagulation über einen Zeitraum von 6 bis 12 Monaten durchgeführt

worden. Diese bestand bei dem Löwenanteil der Patienten aus niedermolekularem Heparin in der Akutphase und Warfarin in der Langzeittherapie.

Während einer medianen Beobachtungszeit von 37,2 Monaten kam es bei 73 von 411 Patienten in der Placebo-Gruppe und 57 von 411 Patienten in der Aspirin-Gruppe zu einem erneuten venösen thromboembolischen Ereignis. Dies entspricht einer Risikoreduktion zugunsten von Aspirin von 26%, die mit einem p-Wert von 0,09 nicht signifikant war. Aspirin führte allerdings zu einer signifikanten Reduktion von 2 vordefinierten sekundären Endpunkten, nämlich zu einer 34%igen Reduktion von venösen Thromboembolien, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulären Todesfällen und einer 33%igen Reduktion von venösen Thromboembolien, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Tod oder schweren Blutungskomplikationen. Schwerwiegende Blutungskomplikationen waren zwischen Placebo und Aspirin nicht unterschiedlich.

Kommentar:

Die ASPIRE Studie ändert ganz offensichtlich Lehrbuchwissen, die Studie ergab einen starken Trend dahingehend, daß Acetylsalicylsäure auch erneute venöse Thromboembolien verhindern kann. Die Autoren führten eine vorgeplante Meta-Analyse mit einer zweiten Studie durch, die Aspirin im Vergleich zu Warfarin bei Patienten mit venösen Thromboembolien untersuchte, die WARFASA Studie. Nimmt man beide Studien zusammen, kommt es zu einer 32%igen signifikanten

Reduktion von venösen Thromboembolien, zu einer 34%igen Reduktion von vaskulären Ereignissen und einer nicht signifikanten Zunahme von schwerwiegenden Blutungskomplikationen um 47%. Das Ergebnis der beiden Studien ist wichtig, da sie darauf hinweisen, dass nach Ablauf einer oralen Antikoagulation nach tiefen Beinvenenthrombosen oder Lungenembolien eine Langzeitbehandlung mit Acetylsalicylsäure erfolgen sollte. (HCD)

Bericht von der International Stroke Conference 2013

Vom 6. – 9. Februar 2013 fand die International Stroke Conference der American Heart Association in Hawaii statt. Im Gegensatz zu früheren Jahren war die Teilnehmerzahl deutlich geringer, was sehr wahrscheinlich an der großen Entfernung nach Europa lag. Im Mittelpunkt des Kongresses standen Studien zur Thrombektomie, die in dieser Ausgabe der Stroke News auch noch ausführlicher und detaillierter besprochen werden.

Die IMS III-Studie wurde über einen Zeitraum von fast 10 Jahren durchgeführt (1). Eingeschlossen wurden Patienten mit ischämischem Insult, bei denen es möglich war, innerhalb von 3 Stunden eine systemische intravenöse Thrombolyse mit rt-PA durchzu-

führen. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten entweder zusätzlich zu rt-PA eine endovaskuläre Therapie oder ausschließlich rt-PA. Der primäre Endpunkt der Studie war ein Wert auf der modifizierten Rankin-Skala von 2 oder weniger nach 90 Tagen. Zu Beginn der Studie wurde die interventionelle Therapie mit intraarterieller Gabe von rt-PA über einen Minikatheter durchgeführt. Im weiteren Verlauf kamen dann der MERCI-Retriever, das Penumbra-System und der Solitaire-Stent-Retriever zum Einsatz. Die Patienten waren im Mittel 68 Jahre alt und der mediane Schweregrad auf der NIHSS-Skala betrug 16. Die Studie wurde vom Sicherheitskomitee vorzei-

tig abgebrochen, da es keine Hinweise darauf gab, dass eine Therapie der anderen überlegen wäre. Zu diesem Zeitpunkt waren 656 Patienten eingeschlossen, von denen 434 die endovaskuläre Therapie und 222 rt-PA allein erhielten. Einen guten Outcome hatten 40,8 Prozent der Patienten mit endovaskulärer Therapie und 38,7 Prozent mit rt-PA als Monotherapie. Es ergaben sich auch keine Unterschiede in der Mortalität, die bei 20% lag. Symptomatische intrazerebrale Blutungen innerhalb von 30 Stunden nach der Gabe von rt-PA traten bei 6,2 bzw. 5,9 % der Patienten auf. In einer vordefinierten Subgruppenanalyse wurde untersucht, welchen Einfluss die Zeit bis zur Intervention auf das Ergebnis der Studie hat. In diesen Teil der Studie wurden die 76 % der Patienten eingeschlossen, bei denen sich eine Reperfusion des intracranialen Abschnitts der A. carotis interna bzw. des M1- oder M2-Segments der A. cerebri media fand. Erwähnenswert ist hier, dass durchschnittlich 120 min. vergingen bis zum Beginn der Behandlung mit rt-PA und über 200 min. bis zum Beginn der Intervention. Es ergab sich ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Therapieerfolg und Beginn der entsprechenden Therapie. Eine Verzögerung um 30 min. für die Reperfusion war mit einer 14 %-igen relativen Risikoreduktion verbunden, einen guten Outcome zu erreichen.

Die zweite Thrombektomie-Studie war die sog. SYNTHESIS-Studie (2). Diese Studie wurde in Italien durchgeführt. Eingeschlossen wurden 372 Patienten, die innerhalb von 4,5 Stunden behandelt wurden. Die Patienten erhielten entweder eine endovaskuläre Therapie mit intraarterieller Gabe von rt-PA oder Behandlung mit dem MERCI-Device oder intravenöse rt-PA. Primärer Endpunkt war ein Wert auf der modifizierten Rankin-Skala von 0 und 1. Je 181 Patienten erhielten die jeweils zugeordnete Therapie. Die mediane Zeit vom Schlaganfallbeginn bis zum Beginn der Therapie betrug 3,75 Stunden für die endovaskuläre Therapie und 2,75 Stunden für die intravenöse rt-PA-Therapie. Nach 90 Tagen hatten 30,4 bzw. 34,8 % der Patienten einen guten Outcome. Tödliche und nichttödliche symptomatische intracraniale Blutungen innerhalb von 7 Tagen traten in beiden Gruppen bei 6 % der Patienten auf. In dieser Studie war allerdings kein Nachweis eines Gefäßverschlusses vor Randomisierung erforderlich. Die dritte Studie war die sog. MR-Rescue-Studie, die in einem randomisierten Design untersuchte, ob der Nachweis einer Penumbra in der Bildgebung mit CT oder MR den Erfolg oder Misserfolg einer Rekanalisierung bei mechanischer Embolektomie oder systemischer Gabe von rt-PA voraussetzt (3).

Eingeschlossen wurden Patienten innerhalb von 8 Stunden nach einem Mediainfarkt: 118 Patienten mit einem mittleren Alter von 65 Jahren. Die mittlere Zeit bis zum Einschluss in die Studie betrug 5,5 Stunden. 58 % der Patienten hatten den Nachweis einer Penumbra. Die Rekanalisierungsrate mit dem MERCI-Device und dem Penumbra-System betrug 67 %. Die 90-Tage-Mortalität betrug 21 % und die Rate symptomatischer intracranialer Blutungen betrug 4 %. Bezüglich des funktionellen Outcomes bestand kein Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen.

Nimmt man die Ergebnisse dieser drei randomisierten Studien zusammen, gibt es auf den ersten Blick keine Rechtfertigung mehr, eine endovaskuläre Therapie bei Patienten mit akutem ischämischem Insult und intracraniellem Verschluss der A. carotis interna oder dem M1- bzw. M2-Segment der A. cerebri media durchzuführen. Es muss allerdings kritisch angemerkt werden, dass alle drei Studien schwerwiegende methodische Probleme hatten. Alle Studien erstreckten sich über einen Zeitraum von 10 Jahren. Die Zeit bis zum Therapiebeginn war inakzeptabel lang und es wurden ganz überwiegend Devices der ersten Generation benutzt, was auch erklärt, warum die Rekanalisierungsraten nur bei durchschnittlich 60 % liegen. Dessen ungeachtet kann aber im Moment nur die einzige Konsequenz

sein, dass alle Patienten, bei denen eine Thrombektomie erwogen wird, in die gerade beginnenden randomisierten Studien eingeschlossen werden, bei denen moderne Stent-Retriever in Kombination mit rt-PA gegen eine rt-PA-Monotherapie verglichen werden.

Die EMBRACE-Studie wurde in Kanada durchgeführt und schloss Patienten mit kryptogenem Schlaganfall ein, bei denen ein Vorhofflimmern und eine andere Schlaganfallursache ausgeschlossen worden waren. Die Patienten wurden randomisiert und es wurde entweder über 30 Tage das EKG mit einem Event-Recorder abgeleitet oder es wurden zwei 24-Stunden-Holter-Monitorings durchgeführt. Randomisiert wurden 572 Patienten im mittleren Alter von 73 Jahren. Zweidrittel der Patienten hatten einen ischämischen Insult erlitten, die anderen eine TIA. Bei der zweimaligen Ableitung eines 24-Stunden-EKGs fanden sich bei 3 % der Patienten innerhalb von 90 Tagen Vorhofflimmern von über 30 sec. und bei 2 % Vorhofflimmern von über 2,5 min. Beim kontinuierlichen Monitoring betrug die entsprechenden Zahlen 16 und 10 %. Die Unterschiede waren statistisch signifikant. Die meisten Perioden von paroxysmalem Vorhofflimmern wurden in den ersten zwei Wochen entdeckt. Die Diagnostik führte auch zu einer Änderung der Therapie und es

wurden deutlich mehr Patienten in der kontinuierlichen Monitor-Gruppe mit Vitamin K-Antagonisten antikoaguliert. Diese Studie zeigt eindrucksvoll, dass offenbar doch eine erhebliche Zahl von Patienten mit kryptogenem Schlaganfall unerkanntes paroxysmales Vorhofflimmern hat. Welche Methode zur Identifizierung des paroxysmalen Vorhofflimmerns die beste ist, ist allerdings im Moment noch ungeklärt. Idealerweise sollte jetzt so schnell wie möglich eine Studie an Patienten mit kryptogenem Schlaganfall durchgeführt werden, bei denen die Behandlung mit einem neuen Antikoagulum mit Thrombozytenfunktionshemmern verglichen wird. Wäre diese Studie positiv, ergäbe sich keine Notwendigkeit mehr, Langzeit-EKGs durchzuführen.

Die RESPECT-Studie beschäftigte sich mit dem PFO-Verschluss bei Patienten mit offenem Foramen ovale und kryptogenem Schlaganfall. Bei 499 Patienten wurde ein PFO-Verschluss mit dem Amplatzer-Device durchgeführt, bei 481 erfolgte die alleinige konservative Therapie. Diese umfasste alternativ Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, Warfarin oder die Kombination von Aspirin und Dipyridamol. Für die Gesamtstudie ergab sich ein Trend aber kein signifikanter Unterschied zugunsten des PFO-Verschlusses. In der Device-Gruppe traten 9 Schlaganfälle auf, in der konservativen Therapiegruppe 16.

Dies bedingte eine 51 %-ige Risikoreduktion. Patienten, die profitierten, waren solche mit einem großen PFO, einem atrialen Septumaneurysma und kortikalen Infarkten. Die RESPECT-Studie hat ein viel moderneres Device mit geringeren Komplikationsraten als die CLOSURE-Studie verwendet. Nimmt man die Resultate mit der kleineren PC-Studie aus der Schweiz zusammen, ergibt sich doch ein positiver Trend für den PFO-Verschluss. Im Moment wäre aber die Empfehlung, analog den Therapieempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie einen PFO-Verschluss nur bei Patienten mit Rezidivinsult, großem PFO und Vorhofseptum-Aneurysma durchzuführen.

Zwei große Studien wurden vorgestellt, die sich mit der Schlaganfallprävention beschäftigen. Die SPS 3-Studie untersuchte u. a. den Nutzen einer aggressiven Blutdrucksenkung von unter 130 mm Hg gegenüber einer moderaten Blutdrucksenkung zwischen 130 und 140 mm Hg bei Patienten mit lakunärem Schlaganfall. Die Studie umfasste 3000 Patienten mit einem mittleren Alter von 63 Jahren. Tatsächlich gelang es über einen Zeitraum von über 8 Jahren eine Differenz beim systolischen Blutdruck um 11 mm Hg zu erreichen. Für alle Schlaganfälle zusammen ergab sich eine 19 %-ige Risikoreduktion für Schlaganfälle und

Blutungen, die statistisch nicht signifikant war. Wurde allerdings die Gruppe der Patienten mit intrazerebralen Blutungen betrachtet, ergab sich hier eine signifikante fast 70 %-ige Risikoreduktion. Zusammengefasst zeigt die Studie, dass eine aggressivere Blutdrucksenkung bei Patienten mit lakunären Infarkten in erster Linie Hirnblutungen verhindert.

Die zweite Studie war die chinesische CHANCE-Studie. In diese Studie wurden Patienten innerhalb von 24 Stunden nach einer TIA oder einem leichten Schlaganfall eingeschlossen. In der einen Therapiegruppe erhielten die Patienten eine loading dose von 300 mg Clopidogrel gefolgt von 75 mg am Tag in Kombination mit Aspirin für 21 Tage mit einer weiteren Monotherapie von Clopidogrel über 90 Tage im Vergleich zu einer Aspirin-Monotherapie. Der primäre Endpunkt war die Zahl von neuen ischämischen und hämorrhagischen Insulten innerhalb von 90 Tagen. Die Patienten aus China waren im Mittel 62 Jahre alt und bei 72 % lag ein leichter Schlaganfall vor. Die Behandlung mit zwei Thrombozytenfunktionshemmern führte zu einer 32 %-igen relativen Risikoreduktion, die statistisch signifikant war. Die Kombination aus Schlaganfall, Herzinfarkt und vaskulärem Tod wurde um 31 % reduziert, was ebenfalls signifikant war. Blutungskomplikationen, Myokardinfarkte und kardiovaskuläre Todesfälle

waren nicht unterschiedlich. Dies galt auch für schwerwiegende Blutungskomplikationen.

Diese Studie zeigt eindrucksvoll, was durch kleinere Studien und Metaanalysen bereits bekannt war (4), dass nämlich offenbar eine kurzzeitige duale Plättchenhemmung mit Aspirin und Clopidogrel das Rezidivrisiko in der Frühphase nach einer TIA und einem leichten Schlaganfall reduziert. Der Hauptunterschied in der Wirksamkeit wurde in den ersten 7 Tagen beobachtet. Mit diesem Therapiekonzept wurde eine höhere Wirksamkeit und bei Beendigung der Therapie nach 2 – 3 Wochen auch eine vertretbare Blutungsrate erreicht. Bevor diese Daten auf europäische Patienten übertragen werden, sollte noch das Ergebnis der amerikanischen POINT-Studie abgewartet werden.

Im Bereich großer neuroprotektiver Studien gab es wieder einmal frustrierende Ergebnisse. Die große MACSI-Studie, die einen membranaktivierten Zink-Chelator untersuchte und 446 Patienten einschloss, wurde nach einer Interims-Analyse vom Sicherheitskomitee beendet, da sich keine Wirksamkeit abzeichnete.

Für die nähere Zukunft der Schlaganfallbehandlung ist die größte Herausforderung, die Wirksamkeit der Thrombektomie mit modernen Devices im Vergleich zur systemischen rt-PA-Gabe zu verifizieren. Nach Vorliegen der Ergebnisse der

POINT-Studie werden wir wissen, ob tatsächlich eine kurzfristige duale Plättchenhemmung, sei es mit Aspirin plus Clopidogrel oder Aspirin plus Dipyridamol, das Rezidivrisiko bei Patienten mit TIA oder leichtem Schlaganfall reduziert. (HCD)

Literatur:

1. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med*. Epub 2013/02/09.
2. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. Epub 2013/02/08.
3. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med*. Epub 2013/02/12.
4. Weber R, Brenck J, Diener HC. Antiplatelet therapy in cerebrovascular disorders. *Handb Exp Pharmacol*. Epub 2012/08/25.



ÖGSF

**Österreichische Gesellschaft
für Schlaganfallforschung**



**DEUTSCHE
SCHLAGANFALL-GESELLSCHAFT**
German Stroke Society
