



STROKE

NEWS

Aktuelle Literatur
zur Pathophysiologie
und Therapie
von
Schlaganfällen

ÖGSF

Österreichische Gesellschaft
für Schlaganfallforschung



1/2014

DEUTSCHE
SCHLAGANFALL-GESELLSCHAFT
German Stroke Society

STROKE-NEWS

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

19. Jahrgang, Nummer 1, März 2014, 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. Audebert, Neurologische Universitätsklinik, Benjamin Franklin, Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin (HA)

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

PD Dr. C. Foerch, Universitätsklinikum, Klinik für Neurologie, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt (CF)

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

PD Dr. K. Gröschel, Neurologische Universitätsklinik, Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz (KG)

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

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

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

Prof. Dr. G. Schroth, Institut für Neuroradiologie, Universität Bern, BHH C212, Freiburgstr. 4, CH-3010 Bern (GS)

PD Dr. O. Singer, Universitätsklinikum, Klinik für Neurologie, Schleusenweg 2-16, 60528 Frankfurt (OS)

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

Redaktion: Prof. Dr. C. Weimar

Inhaltsverzeichnis		Seite
1.	Epidemiologie	4
2.	Pathophysiologie	5
3.	Klinik	7
4.	Diagnostik	16
5.	Primärprävention	21
6.	Sekundärprävention	34
7.	Blutungen	40
8.	Rehabilitation	45
9.	Verschiedenes	47

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
 Bayer Vital, Leverkusen
 Boehringer-Ingelheim Österreich

Die Firmen haben keinen Einfluss auf den Inhalt genommen.

ISSN 1431-7780

Copyright 2014 Prof. H. C. Diener

1. Epidemiologie

Das Schlaganfallrisiko ist nach einer transienten globalen Amnesie nicht erhöht

Die transiente globale Amnesie (TGA) ist eine seltene Erkrankung, deren Ätiologie häufig von einigen Arbeitsgruppen vergleichbar mit einer transienten ischämischen Attacke (TIA) gesehen wird. Für Ärzte von besonderer klinischer Bedeutung ist, in wie weit sich das Re-Schlaganfallrisiko für beide Erkrankungen gleicht. Dann sollte eine vergleichbare zeitnahe umfassende Risikofaktorabklärung und Modifikation stattfinden, wie sie nach einer TIA notwendig ist, da hier das Re-Schlaganfallrisiko besonders erhöht ist. Dieser Fragestellung ging nun die Arbeitsgruppe um H. Kamel in Krankenkassendaten aus Kalifornien nach.

****** Mangla A, Navi BB, Layton K, Kamel H. Transient global amnesia and the risk of ischemic stroke. Stroke 2014;45:389-393**

Nach einer Validierung hinsichtlich der Diagnosesicherheit der ICD-9 Kriterien für eine TGA, wurden alle Patienten mit der primären Entlassdiagnose TGA aus den Notaufnahmen des Staates Kalifornien analysiert. Das Auftreten eines Schlaganfalles innerhalb des folgenden Jahres wurde als primärer Endpunkt ausgewertet. Als Kontrollgruppen dienten die Entlassdiagnosen TIA, epileptischer Anfall und Migräne. Innerhalb eines Jahre betrug die Schlaganfallrate für Patienten mit einer TGA (n=4299) 0,54% (95% CI: 0,36-0,81), mit Migräne (n=170400) 0,22% (95% CI: 0,20-0,25), mit epileptischen Anfällen

(n=71087) 0,90% (95% CI: 0,83-0,97) und mit TIA (n=115105) 4,72% (95% CI: 4,60-4,85). Nach einer Anpassung an demographische Daten und bekannte Schlaganfall-Risikofaktoren war das Schlaganfallrisiko nach TGA im Vergleich zur Migräne nicht erhöht und niedriger im Vergleich zu der Kontrollgruppe mit epileptischen Anfällen. Zusammenfassend zeigte sich kein erhöhtes Risiko für Re-Schlaganfälle nach einer TGA.

Kommentar:

Die Studie ist ein gutes Beispiel dafür, wie große Datenbanken genutzt werden können, um aus epidemiologischen Daten Rückschlüsse für die kli-

nische Praxis zu erhalten. Hier konnte klar gezeigt werden, dass eine TGA nicht mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko vergesellschaftet ist. In der Praxis bedeutet dies, dass keine umfassende und zeitnahe kardiovaskuläre Risikofaktorabklärung nach einer TGA zwingend erfolgen muss, wie sie nach einer TIA erfolgen sollte. Bei einer eindeutigen Klinik konnte so noch einmal mit solider Datenbasis die „Gutartigkeit“ der Erkrankung hinsichtlich eines möglichen Re-Schlaganfalles belegt wer-

den. Dies sollte genutzt werden, um insbesondere Angehörige bei der anfangs oft dramatischen Klinik beruhigen zu können. In Zweifelsfällen wird allerdings auch eine stationäre Aufnahme notwendig sein, da eine eindeutige klinische Abgrenzung von z.B. Ischämien im posterioren Stromgebiet, komplex-fokalen Anfällen, Intoxikationen oder dissoziativen Erkrankungen manchmal im Rahmen der Notaufnahmesituation nicht zuverlässig gelingt. (KG)

2. Pathophysiologie

Welche Dauer von Vorhofflimmern sagt Schlaganfälle voraus?

Eine gepoolte Analyse aus 5 prospektiven Studien bei Patienten mit Herzschrittmachern oder Defibrillatoren zeigte, dass eine Dauer von mehr als einer Stunde Vorhofflimmern am Tag mit einem signifikant erhöhten Schlaganfallrisiko einhergeht.

****** Boriani G, Glotzer TV, Santini M, West TM, De Melis M, Sepsi M, Gasparini M, Lewalter T, Camm JA, Singer DE. Device-detected atrial fibrillation and risk for stroke: an analysis of >10.000 patients from the SOS AF project (Stroke preventiON Strategies based on Atrial Fibrillation information from implanted devices). Eur Heart J 2014;35:508-516**

Vorhofflimmern ist ein Risikofaktor für Schlaganfälle. Das Risiko ist bei paroxysmalelem Vorhofflimmern genauso hoch, wie beim permanenten Vorhofflimmern. Bisher gibt es allerdings relativ wenige Daten die voraus-

sagen, welche Dauer von Vorhofflimmern pro Tag tatsächlich mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko einhergeht. Die Autoren führten daher eine gepoolte Analyse von 5 prospektiven Studien durch, in die Patienten

eingeschlossen wurden bei denen es möglich war, mit Hilfe eines implantierten Devices wie beispielsweise eines Herzschrittmachers oder eines Defibrillators Vorhofflimmern zu entdecken und die Dauer von Vorhofflimmern zu messen. Die Beobachtungsstudien mussten darüber hinaus klinische Endpunkte wie Schlaganfälle oder transiente ischämische Attacken (TIA) erfassen. Die Studie umfasste 10.016 Patienten mit einem mittleren Alter von 70 Jahren. Von diesen hatten 19% paroxysmales und 5% persistierendes Vorhofflimmern und 18% waren antikoaguliert. Die Beobachtungszeit umfasste im Schnitt 24 Monate. Der untere Cut-point der Erfassung von Vorhofflimmern war mindestens 1 Tag mit mindestens 5 Minuten Dauer von Vorhofflimmern. Die Autoren führten eine Regressionsanalyse durch und korrigierten die Ergebnisse für den CHADS₂ Score und die Einnahme von Antikoagulantien. Sie unterteilten die Dauer von Vorhofflimmern pro Tag willkürlich in eine Dauer von keinem Vorhofflimmern bis weniger als 5 Minuten, mehr als 5 Minuten bis 1 Stunde, Vorhofflimmern bis zu 6 Stunden, bis zu 12 Stunden, bis zu 23 Stunden und über 23 Stunden. Fast 60% der Patienten hatten eine Dauer des Vorhofflimmerns von weniger als 5 Minuten oder kein Vorhofflimmern. Hier betrug die Schlaganfallrate 0,24% pro Jahr. Ab einer Dauer des

Vorhofflimmerns von 1 Stunde war das Schlaganfallrisiko signifikant erhöht. Teilte man die 8.122 Patienten die nicht antikoaguliert waren in solche auf, bei denen Vorhofflimmern weniger und mehr als 1 Stunde dauerte, ergab sich eine Hazard Ratio für Schlaganfall von 2,09 und für Schlaganfall und TIA von 2,05. Beide waren statistisch signifikant.

Kommentar:

Diese große gepoolte Analyse zeigt, dass von den Patienten im Alter zwischen 60 und 75 Jahren, die einen Schrittmacher oder Defibrillator implantiert bekommen, im Schnitt 25% Vorhofflimmern entwickeln oder persistierendes Vorhofflimmern haben. Jede Form von Vorhofflimmern ging mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko einher, wobei eine kritische Grenze bei einer Dauer von Vorhofflimmern von mehr als einer Stunde am Tag besteht. Die Studie hatte eine lange Beobachtungszeit von 2 Jahren. Hier ist interessant zu beobachten, dass die erste Episode von Vorhofflimmern im Mittel 6 Monate nach Studieneinschluss beobachtet wurde. Diese Studie legt nahe, dass es durchaus Sinn macht, bei Patienten mit kardialen Erkrankungen zumindest im Abstand von 6 Monaten ein EKG zu schreiben um rechtzeitig zu erkennen, wenn diese Patienten Vorhofflimmern entwickeln. (HCD)

3. Klinik

Besteht ein neuroprotektiver Effekt der oralen Antikoagulantien bei Schlaganfall?

Eine populationsbasierte Studie aus Dänemark bestätigt einen geringeren Schweregrad sowie eine hierdurch reduzierte 30-Tages Mortalität bei Patienten mit Vorhofflimmern unter oraler Antikoagulation versus ohne Antikoagulation, welche einen Schlaganfall erleiden.

***** Johnsen SP, Svendsen ML, Hansen ML, Brandes A, Mehnert F, Husted SE. Preadmission oral anticoagulant treatment and clinical outcome among patients hospitalized with acute stroke and atrial fibrillation. A nationwide study. Stroke 2014;45:168-175**

Mehrere Krankenhausbasierte Studien konnten bei Schlaganfall-Patienten unter oraler Antikoagulation (OAK) zum Zeitpunkt des Schlaganfalls einen geringeren Schweregrad sowie ein besseres Outcome gegenüber Patienten ohne OAK nachweisen. In der hier ausgewerteten Schlaganfall-Datenbank werden alle stationär behandelten Schlaganfallpatienten in Dänemark verpflichtend erfasst. Die Autoren analysierten in diesem Register 11.356 akute Schlaganfall-Patienten mit Vorhofflimmern (entweder anamnestisch oder bei Aufnahme diagnostiziert) und verglichen hiervon mittels propensity score Analyse jeweils 2175 Patienten mit und ohne frühere Verschreibung einer OAK. Die Verschreibungsdaten wurden aus dem nationalen Register für verschrei-

bungspflichtige Medikamente entnommen und mit den Behandlungsdaten verlinkt. Die beiden Behandlungsgruppen zeigten sich im direkten Vergleich bezüglich soziodemographischer Charakteristika und Vorerkrankungen gut gematcht. Prädiktoren für eine Vorbehandlung mit OAK (bei 21,9% aller Patienten mit Vorhofflimmern) war insbesondere ein höherer CHA₂DS₂-VASC score sowie ein späterer (kalendrischer) Ereigniszeitpunkt. Patienten mit vorausgehender Verschreibung von OAK hatten insgesamt einen signifikant niedrigeren Schlaganfall-Schweregrad, sowie eine geringere 30-Tages Mortalität. Letztere war nach Adjustierung für den initialen Schweregrad in beiden Gruppen nicht unterschiedlich. Insbesondere Patien-

ten mit ischämischem Schlaganfall und einer INR>2 schienen von einer OAK zu profitieren. Dagegen hatten Patienten mit einer intracerebralen Blutung unter OAK eine höhere 30-Tages Mortalität. Neben der präventiven Wirkung führen OAK nach dieser explorativen Auswertung also auch zu weniger schweren Schlaganfällen.

Kommentar:

Dies ist die bislang größte retrospektive Auswertung zum Einfluß einer OAK auf den Schlaganfall-Schweregrad und die nachfolgende Prognose. Die Ergebnisse sind zwar keineswegs neu, jedoch ist die Studie sowohl die größte als auch die einzige

populationsbasierte Untersuchung, welche auch die letzten Zweifler (an der Primärprävention mit OAK bei Vorhofflimmern) beruhigen kann. Viel effektiver als der geringere Schlaganfall-Schweregrad ist allerdings die Prävention von (ischämischen) Schlaganfällen. Dies ist das eigentliche Ziel einer OAK, was mittlerweile mit neuen Antikoagulantien auch noch effektiver gelingt als mit Vitamin-K Antagonisten. Insofern ist die aufgeworfene Frage nach dem Schlaganfall-Schweregrad unter neuen Antikoagulantien auch eher akademisch und für die Prävention nicht wirklich relevant. (CW)

Antihypertensive Therapie bei Patienten mit akutem ischämischen Insult

Eine antihypertensive Therapie die darauf angelegt ist innerhalb der ersten 7 Tage nach ischämischen Insult den Blutdruck auf unter 140 mm Hg zu senken, ist bzgl. Sterblichkeit und schwerer Behinderung nicht besser wirksam als eine weniger aggressive Strategie mit späterem Einsetzen der antihypertensiven Behandlung.

He J, Zhang Y, Xu T, Zhao Q, Wang D, Chen CS, Tong W, Liu C, Xu T, Ju Z, Peng Y, Peng H, Li Q, Geng D, Zhang J, Li D, Zhang F, Guo L, Sun Y, Wang X, Cui Y, Li Y, Ma D, Yang G, Gao Y, Yuan X, Bazzano LA, Chen J; for the CATIS Investigators. Effects of immediate blood pressure reduction on death and major disability in patients with acute ischemic stroke: The CATIS randomized clinical trial. JAMA. 2013 Nov 17. doi: 10.1001/jama.2013.282543. PMID: 24240777

Die arterielle Hypertonie ist ein wichtiger Risikofaktor für den Schlaganfall. Eine Vielzahl von

Studien hat gezeigt, dass bei Patienten mit akutem Schlaganfall der Blutdruck häufig erhöht ist. Epidemiologische

Studien legen nahe, dass sowohl sehr niedrige wie sehr hohe Blutdruckwerte die Prognose verschlechtern. Die bisher durchgeführten Studien zur antihypertensiven Therapie in der Akut-Phase des Schlaganfalls ergaben kein positives Ergebnis, d. h. die Prognose der Patienten konnte durch eine aggressive blutdrucksenkende Therapie in der Akut-Phase des Schlaganfalls nicht verbessert werden. Dies gilt allerdings nur für cerebrale Ischämien und nicht für cerebrale Blutungen. Die chinesische Studie wollte untersuchen, ob eine moderate Blutdrucksenkung bei Patienten mit akutem ischämischen Insult und erhöhten Blutdruckwerten die Prognose verbessert. In die Studie wurden 2038 Patienten mit akutem ischämischen Insult eingeschlossen, bei denen der systolische Blutdruck bei Aufnahme über 140/90 mm Hg lag. In der Behandlungsgruppe sollte der systolische Blutdruck innerhalb der ersten 24 Stunden um 10% bis 25% gesenkt werden mit dem Ziel den systolischen Blutdruck innerhalb von 7 Tagen auf unter 140/90 mm Hg zu bekommen. In der Kontrollgruppe wurden die Antihypertensiva abgesetzt. Der primäre Endpunkt war die Kombination von Tod und schwerer Behinderung definiert als ein Wert auf der modifizierten Rankin Skala ≥ 3 nach 14 Tagen oder bei Entlassung aus dem Krankenhaus. Die Patienten waren im Mittel 62 Jahre alt und der

systolische Blutdruck bei Randomisierung lag im Mittel bei 165 mm Hg. Etwa die Hälfte der Patienten nahmen zum Zeitpunkt des Schlaganfalls Antihypertensiva ein. In der aktiven Behandlungsgruppe sank der systolische Blutdruck innerhalb von 24 Stunden von 166 mm Hg auf 144 mm Hg. Dies entspricht einer Reduktion von 12,7%. In der Kontrollgruppe sank der Blutdruck von 165 mm Hg auf 153 mm Hg. Dies entspricht einer Reduktion von 7,2%. Der Unterschied war statistisch signifikant. Sieben Tage nach Randomisierung betrug der mittlere systolische Blutdruck 137 mm Hg in der Antihypertensivgruppe und 146 mm Hg in der Kontrollgruppe. Für den primären Endpunkt gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied. Es traten 683 Ereignisse bei den Patienten auf, die antihypertensiv behandelt wurden und 681 Ereignisse in der Kontrollgruppe. Auch die anderen sekundären Endpunkte waren statistisch nicht unterschiedlich.

Kommentar:

Diese große chinesische Studie hat ein sehr ähnliches Ergebnis wie die meisten Studien die bisher zur Blutdrucksenkung bei Patienten mit akutem ischämischen Insult durchgeführt wurde. Das Ergebnis stimmt auch gut mit den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie überein. Nach dieser Leitlinie soll der Blutdruck nur bei Patienten

mit hypertensiven Krisen und ischämischem Insult aggressiv gesenkt werden. Ansonsten verbleibt genügend Zeit in aller Ruhe das optimale Antihypertensivum oder die antihypertensive Kombinationstherapie für einen Patienten auszuwählen. Es sollte auch nicht vergessen werden, dass sich bei vielen Patienten ohne vorbeste-

hende Hypertonie die erhöhten Blutdruckwerte nach einem akuten Schlaganfall von selbst normalisieren. Die chinesische Studie zeichnet sich durch eine große Patientenzahl aus. Einschränkend muss allerdings angemerkt werden, dass nicht sicher ist ob sich die Ergebnisse auch auf Kaukasier übertragen lassen. (HCD)

Wie detektiert man intermittierendes Vorhofflimmern nach ischämischem Schlaganfall?

Der Nachweis von Vorhofflimmern nach einem ischämischen Insult oder einer transienten ischämischen Attacke hängt von der Art des EKG-Monitorings und der Dauer des EKG-Monitorings ab. Im Mittel kann mit einer Detektionsrate von etwa 10% pro Jahr gerechnet werden.

******* Kishore A, Vail A, Majid A, Dawson J, Lees KR, Tyrrell PJ, Smith CJ. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. Stroke 2014;45:520-526**

Zwischen 20 und 25% aller ischämischen Insulte und transienten ischämischen Attacken sind durch kardiale Embolien bedingt, wobei der Löwenanteil durch Vorhofflimmern ausgelöst ist. Eine Reihe von Patienten hat paroxysmales Vorhofflimmern, das häufig nicht entdeckt wird, da es nur kurz anhält und asymptomatisch ist. Dies gilt insbesondere für Patienten mit kryptogenem Schlaganfall. Die Detektionsrate von neu aufgetretenem Vorhofflimmern innerhalb der ersten 24 Stunden nach einer TIA oder einem Schlaganfall durch Holter-Monitoring oder am Monitor auf der Stroke Unit

beträgt zwischen 2 und 6%. Die Autoren aus Glasgow haben eine systematische Literaturrecherche und eine Meta-Analyse durchgeführt um herauszufinden, wie hoch die Detektionsrate von klinisch stummem paroxysmalem Vorhofflimmern bei Patienten nach TIA oder ischämischem Insult ist in Abhängigkeit von der verwendeten Methode und der Dauer der EKG-Registrierung. Insgesamt wurden 32 Studien mit insgesamt 5.830 Patienten in die Analyse aufgenommen. Das mittlere Alter der Patienten betrug 68 Jahre und 42% waren Frauen. Über alle Studien hin-

weg war die Detektionsrate von neuem Vorhofflimmern 11,5%. Nimmt man alle Patienten, betrug die Detektionsrate 6,2% und bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall 16%. Bei längerem Monitoring steigt die Detektionsrate um etwa 2 bis 4% für jeweils 24 Stunden längeres Monitoring innerhalb der ersten 7 Tage. Looprecorder die über 30 Tage aufzeichnen hatten eine Detektionsrate von 12%. Die mittlere Zeit zwischen dem ischämischen cerebralen Ereignis und dem Auftreten von neuem Vorhofflimmern war extrem variabel.

Kommentar:

Diese Meta-Analyse zeigt eine sehr starke Variabilität der Detektionsrate für neu aufgetretenes Vorhofflimmern bei Patienten mit ischämischem Insult oder TIA. Erwartungsgemäß ist die Detektionsrate bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall deutlich höher als in einem unselektionierten Patientenkollektiv. Die bisher beste Studie zu dieser Thematik, die CRYSTAL-AF Studie mit einem implantierbarem EKG-Recorder, war zum Zeitpunkt der Meta-Analyse noch nicht kommuniziert worden. In dieser großen prospektiven randomisierten Studie lag die Detektionsrate für neu aufgetretenes Vorhofflimmern bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall bei 10% pro Jahr. Die Entdeckung von neu aufgetretenem Vorhofflimmern hat erhebliche thera-

peutische Konsequenzen, weil diese Patienten dann in aller Regel antikoaguliert werden. (HCD)

Stentretreiver mit Aspiration verbessert die Rekanalisationsrate und das klinische Ergebnis nach akutem Schlaganfall

Die Entfernung eines Thrombus en bloc ohne Verschleppung von Fragmenten in die Kollateralzirkulation ist Ziel der endovasalen Schlaganfallbehandlung. Die Extraktion des Thrombus mit einem Stentretreiver ist schneller und erfolgreicher, wenn sie bei unterbrochenem Blutfluss (Flow Arrest) und/oder Aspiration durch einen Ballon- Führungs-Katheter (BFK) erfolgt.

****** Nguyen TN, Malisch T, Castonguay AC, Gupta R, Sun CH, Martin CO, Holloway WE, Mueller-Kronast N, English JD, Linfante I, Dabus G, Marden FA, Bozorgchami H, Xavier A, Rai AT, Froehler MT, Badruddin A, Taqi M, Abraham MG, Janardhan V, Shaltoni H, Novakovic R, Yoo AJ, Abou-Chebl A, Chen PR, Britz GW, Kaushal R, Nanda A, Issa MA, Masoud H, Nogueira RG, Norbash AM, Zaidat OO. Balloon guide catheter improves revascularization and clinical outcomes with the Solitaire device: analysis of the North American Solitaire Acute Stroke Registry. Stroke 2014;45:141-145**

Die Autoren haben retrospektiv die Daten von 354 akuten Schlaganfällen ausgewertet, die vom März 2012 bis Februar 2013 in 24 Zentren der USA endovasal mit dem Stentretreiver „Solitär“ behandelt wurden. In 338 Fällen war dokumentiert, ob der Eingriff durch einen Ballon Führungskatheter Katheter (BFK) erfolgte, durch den bei Entfernung des Solitär simultan Blut aspiriert werden konnte: das war bei 149 Eingriffen (44%) der Fall. Der Gruppenvergleich ergab, dass mit BFK der Eingriff kürzer dauerte (120 versus 160 Minuten), die Rekanalisationsrate besser war (TICI 3: 54 versus 33 %), seltener zusätzliche endovasale Techniken eingesetzt werden mussten (20% versus 29%) und die klinischen Ergebnisse

drei Monate später in der BFK Gruppe signifikant besser waren (52% versus 36%).

Kommentar:

Im Gegensatz zum Herzinfarkt ist beim Hirninfarkt das Hirngefäß am Ort des Verschlusses in der Regel nicht arteriosklerotisch verändert und der Verschluss durch einen singulären Thrombus verursacht. Instrumente die von erfahrenen Stroke-Zentren nicht mehr eingesetzt wurden (z.B. Merci-Retriever) hatten zur Folge, dass dieser singuläre Thrombus fragmentiert und in distale Gefäßterritorien verschleppt wurde. Dieser iatrogene Verschluss der Kollateralen ist schwierig nachzuweisen, wenn nicht sorgfältig untersucht und dokumentiert wird,

und in der Regel wird diese Komplikation (denn darum handelt es sich) als Folge des Schlaganfalles selbst interpretiert. Von den Stentretreivern hatte man erwartet, dass dies nicht passiert. Dies ist nur zum Teil richtig, wie diese Arbeit zeigt. Sie belegt, dass die unsachgemässe Handhabung des Solitär Stents eine Komplikationsrate von über 15% nach sich zieht - denn das ist der Unterschied im klinischen Outcome der BFK und non-BFK Gruppen. Bei sachgemässer Anwendung des Stentretreivers kann ein Thrombus im Hirnkreislauf fast immer mobilisiert werden, was aber nicht heisst, dass er auch entfernt ist. Sachgemäss heisst, dass durch moderne Bildgebung (Dünnschicht CT, späte CT Aufnahmen nach KM Gabe, SWI - MR) vor dem Eingriff bekannt ist, wo der Thrombus liegt, wie lange er ist und wie die Gefässe hinter dem Verschluss beschaffen sind. Nur wenn der Retriever nach Passage des Verschlusses distal des Thrombus entfaltet wird tritt er in seiner gesamten Länge mit dem Thrombus in Kontakt. Die Mobilisation erfolgt also nicht punktuell, was zu Fragmentation und Kompression von Thrombusanteilen in Seitenäste führt, sondern durch gleichmässige Kraftübertragung aller Maschen des Stents entlang der gesamten Ausdehnung des Thrombus. Art und Ausmass der Elastizität des Thrombus und seine Verbindung zu

den Maschen des Stents sind nicht bekannt wenn der Stent zurückgenommen wird. Erfolgt die Rücknahme gegen den Blutfluss - (der wegen der Rekanalisation infolge Hyperperfusion sehr hoch sein kann), so besteht das Risiko einer Abspaltung von Teilen des Thrombus und damit Verschleppung in jetzt geöffnete distale Gefässäste oder gar in andere, bisher nicht betroffene Gefässterritorien. Diese iatrogenen Thrombembolien werden als schwere Komplikation jedes elektiven Interventionellen Neuroradiologischen Eingriffes gewertet - in der Schlaganfallbehandlung wurden sie jedoch bisher leider ignoriert und als Teil der Grunderkrankung gewertet. Sie sind jedoch Ursache der miserablen klinischen Ergebnisse der Merci- und Penumbra Trials und der scheinbar überraschenden Resultate von IMS3, Rescue und Synthesis, wo ausschliesslich oder vorwiegend Thrombus fragmentierende Techniken eingesetzt wurden. Nachteil der Arbeit ist, dass die Daten von den einzelnen Zentren vor Ort ausgewertet wurden und nicht bekannt ist, ob und wie und vor allem wo der Ballon eingesetzt wurde. So ist es z.B. weitaus effektiver, wenn der Ballon Katheter nahe an der Schädelbasis plziert und dort aspiriert wird, weil hier die A. carotis am Knochen fixiert ist und nicht kollabiert, so dass der aspiratorische Unterdruck bis in distale Äste wirkt.

Auch über Komplikationen durch und mit dem Ballon (Spasmen, Dissektionen) wird nicht berichtet. Dass die Eingriffsdauer bei Verwendung des Ballon-Katheters kürzer war, überrascht nur auf den ersten Blick. Das Einwechseln des Ballon-Katheters erfordert Zusatzschritte die Zeit in Anspruch nehmen, jedoch Erfahrung und genaue Materialkenntnisse erfordern. Die Erklärung liegt wohl darin, dass die erfahrenen Zentren BFK verwendet haben – weil sie eben Erfahrung hatten - und erfahrene Teams schneller und besser arbeiten. Hinzu kommt, dass die Eingriffe in obiger Studie nicht durch eine state of the art Bildgebung geplant wurden, die in führenden Schlaganfallzentren vor allem darin besteht, dass die Gefäße vor und nach

dem Verschluss und der Thrombus selbst dargestellt und vermessen werden. Darauf basierend können von interventionellen Expertenteams optimale Techniken und Instrumente eingesetzt werden, was beinhaltet dass im Einzelfall durchaus auf einen BFK verzichtet und statt dessen über einen distalen Access-Katheter vor Ort aspiriert wird. Diese Technik kommt vor allem bei der Basilaristhrombose zum Einsatz, wo man ansonsten beide Vertebralarterien mittels Ballon verschliessen müsste, was enorm zeitaufwändig, gefährlich und technisch oft nicht machbar ist. Dass die Autoren Basilaristhrombosen in die retrospektive Auswertung einbezogen haben macht daher wenig Sinn und zeigt uns, dass auch diese Daten sorgfältig und kritisch zu interpretieren sind. (GS)

Systemische Thrombolyse auch bei leichten Schlaganfällen ?

Eine große Registerstudie aus Österreich kommt mittels gematchtem Vergleich zwischen lysierten und nicht lysierten Patienten zu dem Schluß, dass eine systemische Thrombolyse auch bei lediglich leichten Schlaganfallsymptomen Vorteile bringt.

*** Greisenegger S, Seyfang L, Kiechl S, Lang W, Ferrari J. Thrombolysis in patients with mild stroke: Results from the austrian stroke unit registry. Stroke 2014;45:765-769**

Patienten mit leichten Schlaganfallsymptomen, definiert auf der National Institutes of Health Stroke Skala (NIH-SS) mit Werten von 5 oder darunter waren in bisherigen randomisierten Thrombolyse Studien unterre-

präsentiert und hatten keinen Vorteil gegenüber Patienten mit Placebo Behandlung gezeigt. Das österreichische Schlaganfall Register umfasst derzeit 35 Zentren, welche seit 2003 über 50.000 Patienten mit akutem

ischämischen Schlaganfall dokumentiert haben. Hiervon waren 7509 Patienten systemisch mit rtPA lysiert worden, davon 2109 mit einem NIH-SS ≤ 5 . Von diesen lag bei 813 eine Nachbeobachtung mit Erhebung des Funktionsstatus auf der modifizierten Rankin Skala (mRS) vor und 445 Patienten konnten mit einem Patienten ohne Thrombolyse aber gematcht für Alter, Geschlecht und Schlaganfall-Schweregrad auf der NIH-SS verglichen werden. Die übrigen baseline Charakteristika sind so verblüffend identisch, dass wohl eher ein Druckfehler vorliegen muss. Allerdings waren lysierte Patienten sehr viel früher nach Symptombeginn in der Klinik als nicht-lysierte Patienten (80 vs. 175 min). Lysierte Patienten mit einem NIH-SS von 4 oder 5 hatten nach 3 Monaten einen signifikant besseren Funktionsstatus mit einer number needed to treat für einen guten Funktionszustand zwischen 8 und 14. Mit zunehmendem Schweregrad konnte in der übrigen Population sogar noch ein größerer Nutzen nachgewiesen werden. Die Autoren räumen allerdings ein, dass ein bias by indication nicht ausgeschlossen werden kann und die Studie daher nur als Basis für eine randomisierte Studie dienen kann.

Kommentar:

Diese Schlussfolgerung droht wie immer bei sehr großen Beobachtungsstudien zu möglichen Therapie-

effekten unterzugehen. Tatsächlich kann man auch mit Matching für alle erhobenen Variablen nie die Selektion der behandelnden Ärzte korrigieren, die ja aufgrund ihrer Erfahrung eine Lyse indiziert oder nicht indiziert haben. Auch eine (hier nicht durchgeführte) propensity score Analyse hätte dies nur ansatzweise abbilden können. Ein weiterer Schwachpunkt ist die Verwendung der (nicht-linearen und auch nicht stetigen) NIH-SS als Matching Kriterium. Jeder Neurologe weiß aus Erfahrung, dass der Summenwert dieser Skala wenig über die Vergleichbarkeit unterschiedlicher neurologischer Defizite aussagt, zumal auch die Korrelation mit dem verwendeten Endpunkt, der mRS nach 3 Monaten, nur mäßig ist. Es werden hier also unzutreffende Annahmen bezüglich der Vergleichbarkeit unterschiedlich schwer betroffener Patienten gemacht. Zuletzt könnte selbst der Spontanverlauf der früher aufgenommenen lysierten Patienten einen Teil des Gruppenunterschiedes erklären. Beachtenswert ist alleine das Risiko von Nebenwirkungen unter Thrombolyse, insbesondere einer symptomatischen intrakraniellen Blutung (2,5 % vs 0%). Alles in allem sollte diese Analyse also keinen Einfluß auf die bestehende Praxis haben. (CW)

4. Diagnostik

Kollateralen entscheiden über das Schicksal der Penumbra.

Aus dem klinischen Alltag ist bekannt, dass bei Patienten mit Verschlüssen großer intrakranieller Arterien trotz ähnlichen Rekanalisationszeitfenstern die klinischen Ergebnisse stark variieren können. Diese gut gemachte monozentrische Studie belegt, dass das Ausmaß von Gefäßkollateralen maßgeblich die Geschwindigkeit der Infarktentwicklung bestimmt.

****** Jung S, Gilgen M, Slotboom J, El-Koussy M, Zubler C, Kiefer C, Luedi R, Mono ML, Heldner MR, Weck A, Mordasini P, Schroth G, Mattle HP, Arnold M, Gralla J, Fischer U. Factors that determine penumbral tissue loss in acute ischaemic stroke. Brain 2013;136:3554-3560**

Unbestritten ist, dass es beim akuten Schlaganfall zu einem zeitabhängigen Größenwachstum des Infarktes kommt. Unklar bleibt jedoch, welche Faktoren die interindividuellen Unterschiede in der zeitlichen Entwicklung beim Übergang der Penumbra (=minderperfundiertes, jedoch prinzipiell noch rettbares Hirngewebe) in Infarktgewebe determinieren. Die hier vorliegende Studie aus Bern untersuchte retrospektiv bei 44 Patienten, die sowohl vor als auch nach einem endovaskulären Therapieversuch aufgrund eines akuten Verschlusses proximaler Anteile (M1-, M2-Segment) der A. cerebri media eine MRT incl. Perfusions- und Diffusionswichtung erhalten haben, welche Faktoren die Penumbra bzw. deren Übergang in infarziertes Gewebe bestimmen. Das Ausmaß der

Penumbra wurde auf den perfusionsgewichteten MRT-Bildern mit zwei verschiedenen Methoden bestimmt (Tmax >6 sec bzw. time to peak >4 sec), die Größe der diffusionsgewichteten Läsion wurde als Infarktkern definiert. Die Quantifizierung der Kollateralen erfolgte mit Hilfe eines 4-stufigen Scores anhand der konventionellen Angiographien vor dem endovaskulären Eingriff.

Zeit ohne relevanten Einfluß auf Infarktwachstum

Es wurden zwei Faktoren, das Ausmaß der Rekanalisation sowie der Grad der Kollateralversorgung bzw. die Wechselwirkung dieser beiden Variablen identifiziert, die hauptsächlich die Geschwindigkeit des Übergangs der Penumbra in Infarktgewebe

determinieren. Liegt eine sehr schlechte Kollateralversorgung vor, ist die Geschwindigkeit des Penumbra-„Unterganges“ deutlich schneller, liegen sehr gut ausgeprägte Kollateralen vor, kommt es zu einem deutlich langsameren Untergang der Penumbra. Die Zeit bis zur Rekanalisation bestimmte nicht signifikant den Grad der Penumbraabnahme.

Kommentar:

Diese gut durchgeführte Analyse legt überzeugend nahe, dass das individuelle Ausmaß der Kollateralversorgung im ischämischen Gewebe neben dem Grad der Rekanalisation maßgeblich die Geschwindigkeit der Infarktentwicklung bestimmt. Sie ist ein wei-

terer Beleg dafür, dass insbesondere bei Verschlüssen großer intrakranieller Gefäße eine individualisierte „gewebebasierte“ Therapieentscheidung sinnvoller ist als eine Orientierung an starren Zeitfenstern, die sich zwar im Gruppenvergleich als effektiv herausgestellt haben, naturgemäß jedoch nicht die erhebliche interindividuelle Variabilität berücksichtigen können. Einschränkend muss auf das kleine und hoch selektionierte Patientenkollektiv dieser Studie hingewiesen werden, auch ist die Verwendung von DWI-Läsionen zur Quantifizierung der finalen Infarktgröße umstritten. Die Ergebnisse bedürfen einer Bestätigung in unabhängigen Patientenkollektiven. (OCS)

Edoxaban vs. Warfarin zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern.

Beide Dosierungen von Edoxaban sind im Vergleich zu Warfarin bei Patienten mit Vorhofflimmern zur Reduktion von Schlaganfällen und systemischen Embolien nicht unterlegen. Edoxaban führt zu einer signifikanten Reduktion von Blutungskomplikationen und der kardiovaskulären Sterblichkeit.

********* **Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Špinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2013;369(22):2093-2104**

Patienten mit Vorhofflimmern haben ein sehr hohes Schlaganfallrisiko.

Dies kann durch eine orale Antikoagulation dramatisch reduziert

werden. In der Zwischenzeit sind drei neue orale Antikoagulantien, nämlich Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern zugelassen. Edoxaban ist ein weiterer Faktor Xa-Hemmer, der jetzt in der großen ENGAGE Studie mit Warfarin bei Patienten mit Vorhofflimmern verglichen wurde. Es handelt sich um eine randomisierte doppelblinde Studie mit 21.105 Patienten mit einem mittelhohen bis hohen Risiko eines Schlaganfalls bei Vorhofflimmern. Die Patienten wurden in 3 Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe erhielt 60 mg Edoxaban 1 x täglich, die zweite Gruppe 30 mg Edoxaban 1 x täglich und die dritte Gruppe wurde mit Warfarin antikoaguliert mit einer Ziel-INR von 2,0 bis 3,0. Der primäre Endpunkt war Schlaganfall oder systemische Embolien. Statistisch gesehen wurde Edoxaban zunächst bzgl. Nichtunterlegenheit gegenüber Warfarin getestet. Der primäre Sicherheitsendpunkt waren schwerwiegende Blutungskomplikationen. Die Patienten waren im Mittel 72 Jahre alt und 38% waren Frauen. Die häufigsten Risikofaktoren waren arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz und Alter über 75 Jahre. 75% der Patienten hatten einen CHADS₂ Score von ≤ 3 . Die Edoxaban-Dosis wurde bei einem Viertel der Patienten reduziert, bei denen entweder eine Kreatinin-Clearance von ≤ 50 ml/min.

vorlag, ein Körpergewicht unter 60 kg oder die Einnahme von Verapamil oder Chinidin. Bei diesen Patienten wurde die 60 mg Dosis von Edoxaban auf 30 mg reduziert und die 30 mg Dosis auf 15 mg.

Während der durchschnittlichen 2,8-jährigen Behandlungszeit betrug die jährliche Rate des primären Endpunktes 1,5% mit Warfarin und 1,18% mit der hohen Dosis von Edoxaban. Dies entspricht einer Risikoreduktion von 21% die in der modifizierten Intention-to-treat Analyse statistisch signifikant war. Die Zahl der Ereignisse betrug 232 in der Warfarin-Gruppe und 182 in der Gruppe die 60 mg Edoxaban täglich erhielt. Für die niedrigere Dosis von Edoxaban ergab sich eine 7%ige Risikoerhöhung, die statistisch nicht signifikant war. Die Zahl der Ereignisse betrug 232 mit Warfarin und 253 mit der niedrigen Dosis von Edoxaban. In der Intention-to-treat Analyse ergab sich allerdings nur ein statistischer Trend zugunsten der hohen Dosis von Edoxaban. Die Rate schwerwiegender Blutungen pro Jahr betrug 3,43% für Warfarin vs. 2,75% mit der hohen Dosis von Edoxaban und 1,61% mit der niedrigen Dosis. Dies entspricht einer Risikoreduktion von 20% bzw. 53%. Die Sterblichkeit war unter Edoxaban signifikant reduziert. Die jährlichen Todesraten durch kardiovaskuläre Ursachen betragen 3,17% vs. 2,74% und 2,71%.

Dies entspricht einer Risikoreduktion von 14% bzw. 15%. Die Zahl ischämischer Insulte wurde nicht reduziert. Unter der niedrigen Dosis von Edoxaban kam es sogar zu signifikant mehr ischämischen Insulten als unter einer Therapie mit Warfarin. Die Zahl von intrakraniellen Blutungen war unter Edoxaban signifikant reduziert.

Kommentar:

Betrachtet man alle bisherigen Studienergebnisse zusammen, zeigt sich, dass die beiden Faktor Xa-Antagonisten (Edoxaban, Rivaroxaban) die einmal täglich gegeben werden, einer Behandlung mit Warfarin nicht unterlegen sind,

während Apixaban und Dabigatran, die zweimal täglich gegeben werden, bzgl. der Reduktion von Schlaganfällen und systemischen Embolien Warfarin überlegen sind. Zwei der neuen Antikoagulantien reduzieren signifikant die Mortalität, nämlich Apixaban und Edoxaban. Für den klinischen Alltag wird Edoxaban eine wichtige Rolle spielen bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko, da diese Substanz für die Reduktion von schwerwiegenden Blutungen ein gutes Profil hat. Wo der Stellenwert der niedrigen Dosis von Edoxaban liegen wird, ist im Moment nicht abzusehen, da die niedrige Dosis von Edoxaban ischämische Insulte nicht ausreichend verhindert. (HCD)

Erhöht sich die Detektionsrate vom klinisch stummen Vorhofflimmern bei Patienten mit ischämischem Insult durch 72-Stunden-EKG Holter-Monitoring?

Ein 72-Stunden-EKG-Monitoring bei Patienten mit TIA oder ischämischem Insult führt zu einer deutlich höheren Detektionsrate für klinisch stummes Vorhofflimmern als das Standard 24-Stunden-EKG.

****** Grond M, Jauss M, Hamann G, Stark E, Veltkamp R, Nabavi D, Horn M, Weimar C, Köhrmann M, Wachter R, Rosin L, Kirchhof P. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke. Stroke 2013;44(12):3357-3364**

Vorhofflimmern ist ein wichtiger Risikofaktor für Schlaganfälle. In der klinischen Routine wird auf Stroke Units das EKG für 72 Stunden abgeleitet um klinisch stummes

Vorhofflimmern zu erfassen. Dabei liegt die mittlere Detektionsrate für klinisch stummes paroxysmales Vorhofflimmern bei 5 bis 10%. Die vorliegende Studie untersuchte, ob

durch ein längeres EKG-Monitoring die Detektionsrate für Vorhofflimmern ansteigt. Die Studie wurde an neun Stroke Units in Deutschland durchgeführt. Eingeschlossen wurden 1135 Patienten nach Schlaganfall oder TIA bei denen kein Vorhofflimmern bekannt war. Bei allen Patienten wurde ein 72-Stunden Holter-EKG abgeleitet und die Detektionsrate für Vorhofflimmern nach 24 und 72 Stunden ausgewertet. Die Patienten waren im Mittel 67 Jahre alt, 45% waren Frauen und 29% hatten eine TIA erlitten. Die Detektionsrate für paroxysmales Vorhofflimmern betrug 4,3% nach 72 Stunden. Dies entspricht 49 von 1135 Patienten. Die Detektionsrate innerhalb der ersten 24 Stunden betrug 2,6%, hierbei handelt es sich um 29 Patienten. Die Zahl der Patienten die ein 72-Stunden-EKG erhalten müssten um einmal Vorhofflimmern zu entdecken, betrug 55.

Kommentar:

Die vorliegende Studie ist die größte bisher durchgeführte Studie bezüglich Detektionsraten von Vorhofflimmern bei Patienten nach TIA und Schlaganfall. Die Studie zeichnet sich dadurch aus, dass die Evaluation der abgeleiteten EKGs verblindet und unabhängig von den Studienzentren erfolgte. Das Ergebnis, dass ein 72-Stunden-EKG Holter-Monitoring die Detektionsrate gegenüber 24-Stunden-

Monitoring fast verdoppelt, hat sicher klinische Relevanz. Die Konsequenz des neu entdeckten Vorhofflimmerns ist bei den meisten Patienten die Initiierung einer oralen Antikoagulation. Patienten mit klinisch stummem Vorhofflimmern waren älter und hatten schwerere Schlaganfälle als Patienten im Sinusrhythmus. Eine weitere Alternative ist die Integration von Software in das EKG-Monitoring auf Stroke Units das automatisch Vorhofflimmern erkennt. Da die minimale Aufenthaltszeit auf einer Stroke Unit üblicherweise 72 Stunden ist, wären hier die Bedingungen der Studie erfüllt. (HCD)

5. Primärprävention

Vergleich der Einnahme von Dabigatran oder Warfarin

Die Beibehaltung der Medikamenten-Einnahme bei Patienten mit Vorhofflimmern war für Dabigatran besser als für Warfarin.

***** Zalesak M, Siu K, Francis K, Yu C, Alvrtsyan H, Rao Y, Walker D, Sander S, Miyasato G, Matchar D, Sanchez H. Higher persistence in newly diagnosed nonvalvular atrial fibrillation patients treated with dabigatran versus warfarin. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2013;6:567-574**

Die effektivste Schlaganfall-Prophylaxe bei Patienten mit Vorhofflimmern ist eine orale Antikoagulation entweder mit Vitamin K Antagonisten oder direkten oralen Antikoagulantien wie Dabigatran. Die Medikamenten-Compliance und Adhärenz für Warfarin ist schlecht, da regelmäßige Gerinnungskontrollen notwendig sind und es eine Vielzahl von Interaktionen mit Nahrungsmitteln und anderen Medikamenten gibt. Die amerikanische Publikation wertete Krankenakten von Patienten aus, die über das amerikanische Verteidigungsministerium versichert sind. Der Zeitraum lag zwischen Oktober 2010 und Juni 2012. Erfasst wurden nur Patienten mit neudiagnostiziertem Vorhofflimmern, die bisher unbehandelt waren. Auf diese Weise wurden 1775 Patienten identifiziert die mit Warfarin behandelt wurden und 3370 die mit der hohen Dosis von Dabigatran

behandelt wurden. Durch Propensity Score-Matching wurden 1745 vergleichbare Patientenpaare identifiziert. Dann wurde mit Hilfe einer statistischen Analyse bestimmt, welche Faktoren mit einer Beibehaltung der Medikamente assoziiert waren. Erlaubt war eine Behandlungslücke von 60 Tagen. Nach 6 und 12 Monaten war die Adhärenz für Dabigatran mit 72% und 63% signifikant höher als für Warfarin mit 53% und 39%. Prädiktoren für eine geringe Adhärenz war ein geringes Schlaganfallrisiko gemessen mit dem CHADS₂ Score und ein erhöhtes Blutungsrisiko.

Kommentar:

Adhärenz und Compliance sind wichtige Faktoren in der medikamentösen Therapie. Ein Patient mit Vorhofflimmern der seine orale Antikoagulation beendet, ist nicht mehr ausreichend vor einem

Schlaganfall geschützt. Historische Studien hatten bereits für viele Länder gezeigt, dass die Medikamentenpersistenz mit Vitamin K Antagonisten sehr schlecht ist und nach 2 bis 3 Jahren mehr als die Hälfte aller Patienten die orale Antikoagulation abgesetzt hat. Die häufigsten Gründe sind die lästig empfundenen regelmäßigen INR-Kontrollen und Blutungskomplikationen. Da die regelmäßigen INR-Kontrollen entfallen, konnte vermutet werden dass die Persistenz unter Dabigatran höher ist

als unter Warfarin. Dies konnte durch die vorliegende Studie in den Vereinigten Staaten bewiesen werden. Ein Nachteil der Studienmethodik ist, dass nicht erfasst werden konnte, warum die Patienten die orale Antikoagulation beendeten und ob dies auf Wunsch des Patienten geschah oder vom Arzt angeordnet war. Erwartungsgemäß war die Medikamentenpersistenz bei Patienten mit niedrigem Schlaganfallrisiko geringer. (HCD)

Orale Antikoagulation vs. Thrombozytenfunktionshemmer bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Sinusrhythmus

Das Risiko von Tod, Herzinfarkt, Hospitalisierung, intracranielle Blutungen und schwerwiegenden generalisierten Blutungen unterscheidet sich bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Sinusrhythmus nicht unter einer oralen Antikoagulation mit Warfarin versus Thrombozytenfunktionshemmern.

****** Liew AY, Eikelboom JW, Connolly SJ, O' Donnell M, Hart RG. Efficacy and safety of warfarin vs. antiplatelet therapy in patients with systolic heart failure and sinus rhythm: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Stroke 2014;9:199-206**

Herzinsuffizienz ist ein unabhängiger Risikofaktor für ischämische Insulte. Dies gilt auch für Patienten, die im Rahmen einer Herzinsuffizienz kein Vorhofflimmern haben. Die bisherige Studienlage zur optimalen Schlaganfallprävention in dieser Patientenpopulation ist relativ mager. Die Autoren aus Kanada haben daher eine systematische Literaturrecherche und

eine Meta-Analyse der vorliegenden randomisierten kontrollierten Studien durchgeführt. Sie fanden dabei 4 randomisierte Studien, bei denen Warfarin mit einer Behandlung mit Thrombozytenfunktionshemmern verglichen wurde. Die Studien umfassten insgesamt 4.187 Patienten. Untersuchte Endpunkte waren ischämischer Insult (n = 117) Sterblichkeit

(n = 877), Myokardinfarkt (n = 118), Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (n = 798), schwerwiegende Blutungskomplikationen (n = 164). Warfarin führte zu einer 51%igen Risikoreduktion für ischämische Insulte verglichen mit einer Behandlung mit Thrombozytenfunktionshemmern. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Für Sterblichkeit, Herzinfarkt und Krankenhausaufnahme wegen Herzinsuffizienz ergaben sich keine Unterschiede. Das Risiko schwerwiegender Blutungskomplikationen lag unter Warfarin bei 5,6% vs. Thrombozytenfunktionshemmern bei 2,6% und damit signifikant erhöht.

Kommentar:

Diese Meta-Analyse zeigt, dass eine Behandlung mit oralen Antikoagulantien bei Patienten mit Herzinsuffizienz im Sinusrhythmus zwar das Risiko von ischämischen Insulten reduziert, aber zu einer signifikanten Erhöhung von schwerwiegenden Blutungskomplikationen führt. Ob dies auch für die neuen Antikoagulantien gilt, ist bisher nicht untersucht. (HCD)

Literaturempfehlung

Den Lesern der Stroke News wird die Lektüre der hervorragenden folgenden Übersichtsarbeit nahegelegt: Hankey GJ. Secondary stroke prevention. *Lancet Neurol* 2014;13:178-194

Gewichtsreduktion lohnt (zumindest bei VHF-Patienten)

Adipositas kann durch eine Vergrößerung des Vorhofs, eine systemische Entzündung, eine diastolische Dysfunktion und andere Mechanismen zu Herzrhythmusstörungen beitragen. Im Rahmen einer Interventionsstudie wurde untersucht, inwieweit sich eine Gewichtsreduktion bei adipösen Patienten mit symptomatischem Vorhofflimmern auf Symptomschwere und Dauer der VHF-Episoden auswirkt.

***** Abed HS, Wittert GA, Leong DP, Shirazi MG, Bahrami B, Middeldorp ME, Lorimer MF, Lau DH, Antic NA, Brooks AG, Abhayaratna WP, Kalman JM, Sanders P. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310(19):2050-2060**

Insgesamt wurden für diese monozen- trische Studie 150 Patienten (Intervention:75 Kontrolle:75) zwischen 21 und 75 Jahren mit sympto-

matischem VHF sowie einem BMI>27 randomisiert. In beiden Studienarmen erfolgte eine leitliniengerechte Therapie kardiovaskulärer Risiko-

faktoren (art. Hypertonie, D. mellitus, Hyperlipidämie, Rauchen, Alkoholkonsum sowie Schlaf-Apnoe). Patienten in der Interventionsgruppe erhielten zusätzlich ein Programm zur intensiven Gewichtsreduktion (Ernährungsumstellung, vermehrte Bewegung), die Kontrollgruppe eine Lebensstilberatung. Die Ärzte waren für die Gruppenzugehörigkeit verblindet. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 15 Monaten zeigte sich in der Interventionsgruppe eine signifikant deutlichere Reduktion des Körpergewichts (14.3 kg vs. 3.6 kg; $P < 0.001$). Dieses war begleitet von einer deutlicheren Reduktion der Symptomschwere des Vorhofflimmerns gemessen mit Hilfe des Atrial fibrillation symptom severity scores (primärer Endpunkt) (8.4 vs. 1.7; $p < 0.001$). Gleichzeitig war im LZ-EKG über sieben Tage nach 12 Monaten in der Interventionsgruppe ein deutlicher Rückgang der VHF-Episoden (2.5 vs. 0; $p = 0.01$) sowie der VHF-Gesamtzeit (Abnahme um 692 Minuten vs. Zunahme um 419 Minuten) zu verzeichnen. Echokardiographisch konnte ein deutlicher Rückgang der Vorhofgröße gezeigt werden (3.5 cm^2 vs. 1.9 cm^2 ; $p = 0.02$). Gleichzeitig konnte in der Interventionsgruppe eine bessere Einstellung der kardiovaskulären Risikofaktoren registriert werden. Die Autoren schlussfolgern, dass eine intensivierete Gewichtsreduktion bei

adipösen AF-Patienten zu einer Verbesserung der Symptomschwere bei Vorhofflimmern führt.

Kommentar:

Die Ergebnisse dieser Arbeit erscheinen einleuchtend. Beeindruckend ist, dass eine Gewichtsreduktion nicht nur zu einer Reduktion der Symptomausprägung bei VHF führt, sondern auch die Zeiten mit VHF reduziert werden und strukturelle Verbesserungen am Herzen zu beobachten sind. Die Gewichtsreduktion bewirkte wie erwartet auch eine stärkere Verbesserung bei zahlreichen Risikofaktoren in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (Blutdruck, Triglyzeride, Insulin- und CRP-Spiegel). Die Arbeit lässt allerdings offen, ob der Effekt auf das Vorhofflimmern weitgehend oder ausschließlich durch diese Veränderungen bei den Risikofaktoren bewirkt wird oder ob die Gewichtsreduktion eine unabhängige eigene Wirkung besitzt. Die Bedeutung einer Gewichtsreduktion in der kardiovaskulären Prävention wird durch diese kleine Interventionsstudie jedoch klar betont. (FP/AG)

Meta-Analyse der neuen oralen Antikoagulantien im Vergleich zu Warfarin bei Patienten mit Vorhofflimmern

Dies ist die erste Meta-Analyse, die alle vier neuen oralen Antikoagulantien bei Patienten mit Vorhofflimmern für die Prävention von Schlaganfall und systemischen Embolien im Vergleich zu Warfarin analysiert. Die Ergebnisse zeigen eine Überlegenheit der neuen Antikoagulantien für den kombinierten Endpunkt aus Schlaganfall und systemischer Embolie, für die Reduktion hämorrhagischer Schlaganfälle und eine Reduktion der Mortalität. Nicht signifikant reduziert sind ischämische Insulte und Myokardinfarkte. Die neuen oralen Antikoagulantien haben ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen.

******* Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet 2014;383(9921):955-962**

Patienten mit Vorhofflimmern haben ein 5-fach erhöhtes Risiko einen ischämischen Insult zu erleiden verglichen mit Patienten im Sinusrhythmus. Dieses Risiko kann bei optimaler Antikoagulation mit Vitamin K Antagonisten wie Warfarin und einer INR zwischen 2,0 und 3,0 um 60 bis 70% reduziert werden. Allerdings haben Vitamin K Antagonisten eine Vielzahl von Nachteilen. Dies erklärt warum nur etwa die Hälfte aller Patienten mit Vorhofflimmern, bei denen eine Indikation zur oralen Antikoagulation besteht, wirklich antikoaguliert wird. Die neuen direkten oralen Antikoagulantien haben gegenüber Warfarin den Vorteil, dass sie in einer fixen Dosis gegeben werden die keine

regelmäßige Überwachung der Gerinnung notwendig macht, keine Interaktion mit Nahrungsmitteln und nur wenige Interaktionen mit anderen Medikamenten zu haben und aufgrund der kürzeren Halbwertszeiten rasch an- und abzufluten. Die neuen oralen Antikoagulantien Apixaban, Dabigatran, Edoxaban und Rivaroxaban wurden in vier großen Phase III-Studien, jeweils mit Warfarin verglichen. Die neueste Meta-Analyse schließt auch die Ergebnisse für Edoxaban ein. Es handelt sich um eine Meta-Analyse der RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE und ENGAGE AF-TIMI Studien. Insgesamt schlossen diese Studien 71.683 Teilnehmer ein. Verglichen wurden die neuen Antikoagulantien

mit Warfarin. Der primäre Endpunkt war Schlaganfall und systemische Embolien. Weitere Endpunkte im Rahmen der Meta-Analyse waren ischämischer Insult, hämorrhagischer Schlaganfall, Gesamtsterblichkeit, Herzinfarkt, schwerwiegende Blutungskomplikationen, intrakranielle Blutungen und gastrointestinale Blutungen. Es wurden jeweils das relative Risiko und 95% Konfidenzintervalle berechnet. 42.411 Studienteilnehmer erhielten ein neues Antikoagulanz und 29.272 Teilnehmer erhielten Warfarin. Die neuen Antikoagulantien reduzierten im Vergleich zu Warfarin das Risiko eines Schlaganfalls oder einer systemischen Embolie um 19%. Für die einzelnen Substanzen betragen die relativen Risikominderungen jeweils 12% für Edoxaban und Rivaroxaban, 20% für Apixaban und 35% für Dabigatran. Bei Dabigatran und Edoxaban wurden jeweils die höheren Dosierungen von 2 x 150 vs. 1 x 60 mg täglich berücksichtigt. Die gepoolte Analyse zeigt eine 8%ige Risikoreduktion für ischämische Insulte, die ebenso wenig signifikant war wie die 3%ige Risikoreduktion für Myokardinfarkte. Statistisch signifikant reduziert war auch das Risiko für hämorrhagische Schlaganfälle mit 51% und für die Gesamtsterblichkeit mit 10%. Intrakranielle Blutungen waren um 52% reduziert und das Risiko gastrointestinaler Blutungen war um 25% erhöht, beides war statistisch sig-

nifikant. Bei den schwerwiegenden Blutungskomplikationen schneiden Apixaban und Edoxaban besser ab als Dabigatran und Rivaroxaban. Die Subgruppenanalysen zeigten keine Unterschiede für den primären Endpunkt bezogen auf Alter, Geschlecht, Diabetes, vorhergehender Schlaganfall, TIA, Nierenfunktions-CHADS₂-Score, Zeit im therapeutischen Bereich (TTR) und ob die Personen bereits Erfahrungen mit Vitamin K Antagonisten hatten.

Kommentar:

Diese große Meta-Analyse beweist die Vorteile der neuen Antikoagulantien im Vergleich zu Warfarin in der Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern. Dabei scheint es nicht relevant zu sein, ob die Medikamente einmal oder zweimal täglich gegeben werden, was die Blutungskomplikationen angeht. Die Wirksamkeit scheint allerdings bei Medikamenten die zweimal am Tag gegeben werden (Dabigatran, Apixaban), höher zu sein als bei Medikamenten die einmal täglich gegeben werden (Edoxaban, Rivaroxaban). Dies kann allerdings auch ein Dosis-Effekt sein. Besonders relevant sind die durchgehende Reduktion intrakranieller Blutungen und parenchymatöser Hirnblutungen mit den neuen Substanzen. Der leichte Anstieg gastrointestinaler Blutungen ist demgegenüber weniger dramatisch, da die Sterblichkeit bei großen gas-

traintestinalen Blutungen 3 bis 4% beträgt und bei intrakraniellen Blutungen 40%. Interessant ist die Beobachtung der Meta-Analyse, dass

es keine Untergruppen gibt, die besonders von Warfarin im Vergleich zu neuen oralen Antikoagulantien profitieren. (HCD)

Führt die langfristige Vitamin B Einnahme mit dem Ziel der Senkung des Homocystein-Spiegels im Blut zu einer Reduktion des Schlaganfall-Risikos?

Die Frage inwieweit die Reduktion des Homocystein-Spiegels durch Vitamin B Supplementierung zu einer Minderung des Risikos vaskulärer Ereignisse führt wird seit Jahren kontrovers diskutiert. Es liegen mehrere negative Metaanalysen vor, Subgruppenanalysen deuten allerdings eine mögliche Reduktion von Schlaganfällen an.

***** Ji Y, Tan S, Xu Y, Chandra A, Shi C, Song B, Qin J, Gao Y. Vitamin B supplementation, homocysteine levels, and the risk of cerebrovascular disease. *Neurology* 2013;81:1-10**

Die vorliegende Metaanalyse hat sich zum Ziel gesetzt, die Effekte einer Senkung des Homocysteinspiegels im Blut durch die Gabe von B Vitaminen in der Primär- und Sekundärprävention zerebrovaskulärer Erkrankungen zu untersuchen. In die finale Analyse wurden 14 bis zum Jahr 2012 publizierte, randomisierte und kontrollierte Studien mit insgesamt über 50.000 Teilnehmern eingeschlossen. Die Nachbeobachtungszeit in den einzelnen Studien musste mindestens 6 Monate betragen und das Auftreten eines Schlaganfalls musste ein vordefinierter Studienendpunkt sein. Die Intervention führte zu einer Senkung des Homocysteinspiegels von 3-10 µmol/l im Vergleich zur Kontrollgruppe. Es ergab sich in der

Gesamtanalyse eine relative Risikoreduktion von 7% in der mit B Vitaminen behandelten Gruppe, das Signifikanzniveau wurde gerade eben erreicht. In Subgruppen, die nach Prävention (primär, sekundär) und nach der Art des aufgetretenen Schlaganfalls (Hirnfarkt, Hirnblutung) stratifiziert wurden, zeigten sich indes keine Unterschiede. In Subgruppen mit langer Nachbeobachtungszeit, bei Teilnehmern ohne (zusätzliche) Folatsubstitution über die Nahrung und bei Probanden mit Blutdruck-Werten >130mmHg hingegen führte die Vitamin B Supplementierung zu einer knapp signifikanten Reduktion des Schlaganfallrisikos.

Kommentar:

Die Arbeit setzt die lange Reihe von Studien und Metaanalysen zu diesem kontrovers diskutierten Thema fort. Legitimiert wird die Analyse u.a. durch den Einschluss von neueren Daten aus kürzlich publizierten Studien, die in früheren Metaanalysen noch nicht berücksichtigt wurden. Überraschend ist zunächst, dass im Gegensatz zu vormals publizierten Metaanalysen ein „positives“ Gesamtergebnis erzielt werden konnte, die Vitamin B Behandlung also das Schlaganfallrisiko signifikant zu reduzieren scheint.

Bei genauer Betrachtung fällt allerdings auf, dass der beobachtete Effekt an der Grenze des Signifikanzniveaus

liegt ($p=0.04$, OR 0.93, 95% Konfidenzintervall 0.86-1.00). Sowohl die „gepoolte“ Analyse der rezent publizierten Studien (die „neu“ an der Metaanalyse sind) für sich genommen als auch die Auswertung bzgl. anderer vaskulärer Endpunkte wie TIA und Herzinfarkt ergaben keinen signifikanten Vorteil der Vitamin B Supplementierung. Auch eine Abhängigkeit des Effektes von der Dosierung der Vitamin B Substitution, der Höhe des Homocysteinspiegels bei Studieneinschluss und der erzielten Senkung des Homocysteinspiegels konnte nicht gezeigt werden – obgleich dies konzeptionell eigentlich zu erwarten wäre. (CF)

Statine und Hirnblutungen- eine “never-ending story”?

Seit den großen Studien zum Einsatz von Statinen bei KHK und Herzinfarkt, ist eine gewisse Häufung von Hirnblutungen unter Statingabe aufgefallen. Es gab in der Heart Protection Study und der SPARCL Studie, den beiden großen Studien zum Statineinsatz bei Patienten mit zerebrovaskulären Erkrankungen, keine Hinweise für eine Zunahme von Hirnblutungen. Diese neue Übersichtsarbeit untersuchte nun den Einfluss einer Statingabe auf die Folgen einer spontanen intrazerebralen Blutung.

**** Lei C, Wu B, Liu M, Chen Y. Association between statin use and intracerebral hemorrhage: a systemic review and meta-analysis. Eur J Neurol 2014;21(2):192-198**

Dieser systematische Review schloss 12 Studien ein, die den Effekt einer vorherigen Statingabe auf die Prognose einer spontanen intrazere-

bralen Blutung (ICB) untersuchten. Hierfür wurden 1652 ICB Patienten mit einer Statingabe mit 5309 ICB Patienten ohne ein Statin verglichen.

Eine Metaanalyse aus 11 der 12 Studien zum Thema der Letalität ergab keinen Einfluss der Statingabe auf die Letalität im Krankenhaus oder nach 30 Tagen. Die 90-Tage Sterblichkeit wurde durch die Statingabe vor der intrazerebralen Blutungen aber signifikant reduziert (OR 0,72, 95% CI 0,59-0,88). Das funktionelle Outcome wurde mittels mRS ermittelt und hier fanden sich keine Einflüsse durch die Statingabe. Volumenveränderungen der intrazerebralen Blutungen wurden ebenfalls nicht durch die Statingabe bedingt. Die Autoren schlussfolgern, dass Patienten die vor einer ICB ein Statin erhalten haben kein erhöhtes Risiko für Tod oder schwere Behinderung nach einer spontanen intrazerebralen Blutung haben.

Kommentar:

Die Schlussfolgerungen der Metaanalyse sind eindeutig, Statingabe bedeutet keinesfalls eine Prognoseverschlechterung, wenn es darunter zu einer ICB kommt. Mehr kann man aus diesen Daten kaum herauslesen. Die Heterogenität der Studien war außerordentlich groß, die Gruppe mit Statineinnahme war älter und hatte mehr Komorbiditäten und v.a. eine höhere Rate an antithrombotischen Begleittherapien. Man müsste hier eine höhere Blutungsrate erwarten und fragen, ob die fehlende höhere Blutungsrate nicht schon als Erfolg zu werten ist. Damit ist klar, der prakti-

sche Nutzen dieser Metaanalyse ist beschränkt und Handlungsempfehlungen lassen sich nicht ableiten. (GFH)

Blutungsrisiko unter gleichzeitiger Einnahme von Acetylsalicylsäure und oralen Antikoagulantien bei Patienten mit Vorhofflimmern.

Patienten mit Vorhofflimmern, die mit oralen Antikoagulantien behandelt werden, haben ein signifikant erhöhtes Blutungsrisiko wenn sie gleichzeitig mit Acetylsalicylsäure behandelt werden.

***** Steinberg BA, Kim S, Piccini JP, Fonarow GC, Lopes RD, Thomas L, Ezekowitz MD, Ansell J, Kowey P, Singer DE, Gersh B, Mahaffey KW, Hylek E, Go AS, Chang P, Peterson ED; ORBIT-AF Investigators and Patients. Use and associated risks of concomitant aspirin therapy with oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation: insights from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) Registry. Circulation 2013;128:721-728**

Die wirksamste Schlaganfallvorbeugung bei Patienten mit Vorhofflimmern ist eine orale Antikoagulation mit Vitamin K Antagonisten wie Warfarin. Eine nicht unerhebliche Zahl von Patienten wird zusätzlich mit Thrombozytenfunktionshemmern behandelt. Darunter befinden sich sowohl Patienten mit nachgewiesenen arteriosklerotischen Erkrankungen wie einer koronaren Herzerkrankung, TIA oder ischämischem Insult, aber auch Patienten die im Rahmen der Primärprävention mit Thrombozytenfunktionshemmern behandelt werden. In den Vereinigten Staaten wurde jetzt ein großes prospektives Register initiiert, in dem unter anderem untersucht werden sollte, welche Konsequenzen die Zugabe von Acetylsalicylsäure auf das Blutungsrisiko bei Patienten hat, die mit oralen Antikoagulantien behandelt werden. Das Outcomes Registry

for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) schloss in den Vereinigten Staaten zwischen Juni 2010 und August 2011 10.126 Patienten mit Vorhofflimmern ein. Für die Analyse standen 7347 Patienten zur Verfügung, die mit oralen Antikoagulantien behandelt wurden. Der primäre Endpunkt der Studie war die Rate von schwerwiegenden Blutungen, Krankenhausaufnahmen, ischämischen Ereignissen und der Sterblichkeit innerhalb von 6 Monaten. 35% der Patienten, dies entspricht 2543, erhielten eine Kombination einer oralen Antikoagulation mit Acetylsalicylsäure. Erwartungsgemäß war die Komorbidität bei Patienten höher, die die Kombinationstherapie erhielten. Interessant ist die Beobachtung, dass 40% der Patienten die die Kombinationstherapie erhielten in der Vorgeschichte keine arteriosk-

lerotische Erkrankung hatten. Die Rate von schwerwiegenden Blutungskomplikationen und Krankenhausaufnahmen wegen Blutungen, war mit einer Hazard Ratio von 1,53 bzw. 1,52 signifikant höher unter einer Kombinationstherapie als unter einer Monotherapie mit oralen Antikoagulantien. Ischämische Ereignisse waren selten und es ergaben sich keine Unterschiede in der Häufigkeit von Herzinfarkten, Schlaganfällen, TIA oder der Mortalität.

Kommentar:

Diese Studie zeigt dass die Zugabe von Thrombozytenfunktionshemmern (z.B. Aspirin) bei Patienten mit Vorhofflimmern keinen therapeuti-

schen Nutzen für die Reduktion ischämischer Ereignisse mit sich bringt, sondern lediglich das Blutungsrisiko erhöht. Diese Aussage gilt nicht für Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom und Patienten, bei denen ein Stent implantiert wurde. Bemerkenswert ist die Beobachtung, dass 40% aller Patienten, die eine Kombinationstherapie erhielten, weder eine koronare Herzerkrankung, noch eine cerebrale Durchblutungsstörung hatten. Das Vermeiden der Kombinationstherapie von oralen Antikoagulantien mit Thrombozytenfunktionshemmern ist daher eine wichtige Aufgabe in der Schulung von Ärzten und Patienten. (HCD)

Nutzen der Radiofrequenzablation bei Patienten mit symptomatischem paroxysmalen Vorhofflimmern

Bei Patienten mit symptomatischem paroxysmalen Vorhofflimmern ist eine Radiofrequenzablation einer antiarrhythmischen medikamentösen Therapie überlegen. Allerdings sind die Rezidivraten in beiden Behandlungsgruppen erstaunlich hoch.

****** Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, Kuck KH, Nair GM, Champagne J, Sterns LD, Beresh H, Healey JS, Natale A; RAAFT-2 Investigators. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. JAMA 2014;311(7):692-699**

Bei Patienten mit symptomatischem paroxysmalen Vorhofflimmern, d. h. Symptomen wie Palpitationen, Engegefühl, Luftnot oder geringer

körperlicher Belastbarkeit, wird als Primärtherapie eine medikamentöse Therapie mit Antiarrhythmika empfohlen. Wenn diese versagt, wird

üblicherweise eine Radiofrequenz-Katheterablation der großen Lungenvenen empfohlen. Die kanadische Arbeitsgruppe wollte untersuchen, ob der Kathetereingriff auch als Primär-Therapie in Betracht kommt. Es handelt sich um eine randomisierte Studie, in die 127 neu-diagnostizierte Patienten mit symptomatischem paroxysmalem Vorhofflimmern eingeschlossen wurden. Die Patienten wurden in Europa und Nordamerika rekrutiert und wurden entweder in eine Gruppe mit antiarrhythmischer Therapie oder Ablation randomisiert. Die Studie rekrutierte zwischen 2006 und 2010. Die Patienten wurden über 24 Monate weiterverfolgt. Der primäre Endpunkt war der Zeitpunkt zu dem zum ersten Mal erneut Vorhofflimmern mit einer Dauer von über 30 Sekunden auftrat, wobei es nicht wesentlich war, ob das Vorhofflimmern symptomatisch oder asymptomatisch war. Der Nachweis des Vorhofflimmerns konnte durch ein normales EKG oder ein Holter-Monitoring diagnostiziert werden. Der sekundäre Endpunkt der Studie war das Auftreten von symptomatischem Vorhofflimmern und die Lebensqualität. Wenn eine antiarrhythmische medikamentöse Therapie nach 90 Tagen nicht wirksam war, konnte der Patient in die Ablationsgruppe wechseln.

61 Patienten wurden in die Anti-Arrhythmika-Gruppe und 66 in die

Ablationsgruppe randomisiert. Das mittlere Alter der Patienten betrug 55 Jahre und jeweils die Hälfte war männlich und weiblich. Bei etwa 1/3 der Patienten war in der Vergangenheit eine elektrische Kardioversion vorgenommen worden. Zwischen 20 und 35% der Patienten waren oral antikoaguliert. Der primäre Endpunkt, d. h. das erneute Auftreten von Vorhofflimmern innerhalb von 24 Monaten trat bei 44 Patienten in der Anti-Arrhythmika-Gruppe und bei 36 Patienten in der Ablationsgruppe auf. Dies entspricht 72% und 55%. Die Hazard-Ratio betrug 0,56 und war mit einem p-Wert von 0,02 signifikant. Erneutes symptomatisches Vorhofflimmern trat bei 59% in der medikamentösen Gruppe und 47% in der Ablationsgruppe auf. Dies entspricht einer Hazard-Ratio von 0,56, die ebenfalls signifikant war. Todesfälle und Schlaganfälle traten nicht auf. In der Ablationsgruppe kam es bei 4 Patienten zu einer Perikardtamponade. Die Lebensqualität war zwischen den beiden Behandlungsgruppen nicht unterschiedlich.

Kommentar:

Die Studie aus Nordamerika und Europa ist die erste randomisierte Studie, die in der Primär-Therapie bei Patienten mit symptomatischem Vorhofflimmern die Radiofrequenz-ablation mit der medikamentösen antiarrhythmischen Therapie vergle-

icht. Die Patientenzahl ist relativ gering. Trotzdem reichen die Patientenzahlen aus, um eine signifikante Überlegenheit der Katheterablation gegenüber der medikamentösen Therapie zu belegen. Erstaunlich ist allerdings für beide Therapiegruppen die hohe Rezidivrate innerhalb von 2 Jahren, die dann im Zweifelsfall bei den Patienten die bereits abladiert wurden, eine erneute Ablation notwendig machen würden. Die

Aussage der Studie wird dadurch beeinträchtigt, dass fast die Hälfte aller Patienten in der medikamentösen Gruppe innerhalb eines Jahres in die Ablationsgruppe wechselten. Ob es auf lange Sicht wirklich eine Überlegenheit der Katheterablation gibt müsste in weiteren Studien mit deutlich höherer Fallzahl und längerer Beobachtungszeit untersucht werden. (HCD)

Koffeinkonsum und das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen

Koffeinhaltige Getränke werden weltweit konsumiert. Seit dem Jahr 2000 gibt es eine Vielzahl von neuen epidemiologischen, Fall-Kontroll- und randomisierten Studien zu möglichem Einfluss von Koffein auf kardiovaskuläre Erkrankungen. Dieser Zusammenhang wurde jetzt nochmal in einer großen Meta-Analyse untersucht. Geringer bis mittlerer Koffeinkonsum schützt offenbar vor koronarer Herzerkrankung und Schlaganfall. Hoher Koffeinkonsum führt nicht zu einem erhöhten Risiko.

******* Ding M, Bhupathiraju SN, Satija A, van Dam RM, Hu FB. Long-term coffee consumption and risk of cardiovascular disease: a systematic review and a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Circulation* 2014;129:643-659**

Die Autoren führten eine systematische Literaturrecherche zu Koffeinkonsum, koronarer Herzerkrankung, Schlaganfall, Herzinsuffizienz und kardiovaskulärer Sterblichkeit durch. Sie fanden 36 Studien mit 1.279.801 Teilnehmern und 36.352 kardiovaskulären Ereignissen. Die Patienten wurden in 4 Gruppen eingeteilt. Patienten ohne Koffeinkonsum,

Patienten mit einem Median von 5 Tassen am Tag, Patienten mit einem Median von 3,5 Tassen Kaffee pro Tag und Patienten mit 1,5 Tassen pro Tag. Das relative Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses betrug 0,95 für die höchste Kategorie, 0,85 für die mittlere Kategorie und 0,89 für die untere Kategorie. Die Ergebnisse waren für die mittlere und untere

Kategorie signifikant. Betrachtete man die einzelnen Kategorien getrennt, ergab sich ein signifikanter Zusammenhang für den Endpunkt koronarer Herzerkrankung und Schlaganfall.

Kommentar:

Diese Meta-Analyse mit einer riesigen Patientenzahl beantwortet eine von vielen Patienten gestellte Frage, nämlich, ob es durch den Konsum von koffeinhaltigen Getränken zu einem erhöhten Risiko von kardiovaskulären

Ereignissen kommt. Dies könnte theoretisch der Fall sein, wenn man unterstellt, dass Koffein den Blutdruck erhöht und möglicherweise auch zu einem erhöhten Cholesterin führt. Die Ergebnisse der Meta-Analyse zeigen aber eindeutig, dass dies nicht der Fall ist, so dass Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko nicht vom Konsum von Kaffee abgeraten werden muss. (HCD)

6. Sekundärprävention

Welche Patienten könnten nach einem Schlaganfall von einem PFO-Verschluss profitieren?

Ein offenes Foramen ovale wird häufig bei jüngeren Schlaganfallpatienten als mögliche Ursache einer paradoxen Embolie diskutiert. In der vorliegenden Analyse soll anhand eines zu ermittelnden Punktwertes abgeschätzt werden, welche Patientensubgruppen von einem prophylaktischen PFO-Verschluss profitieren könnten.

***** Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, Mas JL, Serena J, Homma S, Di Angelantonio E, Di Tullio MR, Lutz JS, Elkind MS, Griffith J, Jaigobin C, Mattle HP, Michel P, Mono ML, Nedeltchev K, Papetti F, Thaler DE. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology* 2013;81:619-625**

In der vorliegenden Studie wird untersucht, inwieweit ein gefundenes PFO nach einem kryptogenen Schlaganfall für diesen und weitere folgende Schlaganfälle verantwortlich gemacht werden kann. Mit den gepoolten Daten

von 12 verschiedenen Studien wurden mittels eines mathematischen Modells klinische Variablen berechnet, mit denen das PFO mit hoher Wahrscheinlichkeit für den Schlaganfall verantwortlich gemacht werden

kann. Hierzu gehören neben einem jüngeren Alter ein kortikaler Schlaganfall in der Bildgebung und die Abwesenheit folgender traditioneller Schlaganfall-Risikofaktoren: Diabetes mellitus, arterielle Hypertension, Rauchen und ein früherer Schlaganfall oder transitorisch ischämische Attacke in der Vorgeschichte. Mittels einer hieraus erstellten 10-Punkte Skala konnte die Wahrscheinlichkeit der Detektion eines PFO während der Abklärung eines kryptogenen Schlaganfalls und die Wahrscheinlichkeit, dass dieses für die Ischämie verantwortlich sein könnte, abgeschätzt werden. Darüber hinaus erfolgte eine Vorhersage des 2-Jahres Re-Schlaganfall-Risikos (zwischen 2 und 20%), welches sich reziprok zu der erreichten Punktzahl verhält: Je höher die Wahrscheinlichkeit eines Schlaganfall-assoziierten PFOs, je niedriger war das berechnete Re-Schlaganfall-Risiko.

Kommentar:

In der hier vorgestellten Analyse zeigte sich nicht ganz unerwartet, dass insbesondere bei jüngeren Patienten mit einem kryptogenen Schlaganfall, die wenig klassische Risikofaktoren haben, ein PFO für den Schlaganfall verantwortlich sein könnte. Die Schwierigkeit, mit der die Analyse hier zu kämpfen hat, ist die heterogene Studienlage zu dieser Thematik: so war insbesondere die Definition eines

„kryptogenen“ Schlaganfalles über alle Studien hinweg heterogen, was die gemeinsame Analyse dieser Daten kompliziert. Die Tatsache, dass die Re-Schlaganfallrate insbesondere bei den Patienten reduziert ist, bei denen ein PFO gemäß dem errechneten Punktwert für den Schlaganfall verantwortlich gemacht werden könnte, erleichtert in der klinischen Praxis nicht die Therapiefindung, da gerade bei einem geringem Re-Schlaganfallrisiko ein interventioneller Eingriff besonders abgewogen werden sollte. Vielleicht helfen uns diese Daten jedoch in der besseren Konzeption zukünftiger Studien. Insbesondere die Nachbeobachtungszeit scheint bei den letzten randomisierten Studien zu diesem Thema zu kurz gewählt worden sein. Nach der aktuellen Datenlage kann auch mit Hilfe des hier errechneten Punktwertes keine generelle Empfehlung eines PFO-Verschlusses nach einem kryptogenen Schlaganfall gegeben werden. (KG)

Duale Plättchenhemmung bei Patienten mit lakunären Infarkten und Rezidiv unter Acetylsalicylsäure ist einer Monotherapie nicht überlegen

Auch lakunäre Infarkt-Patienten, bei denen das Ereignis unter Acetylsalicylsäure auftrat, profitieren nicht von einer kombinierten Thrombozytenaggregation um weitere vaskuläre Ereignisse zu verhindern.

****** Côté R, Zhang Y, Hart RG, McClure LA, Anderson DC, Talbert RL, Benavente OR. ASA failure: Does the combination ASA/clopidogrel confer better long-term vascular protection? *Neurology* 2014;82:382-389**

In der Kardiologie gibt es eindeutige Belege, dass beim akuten Koronarsyndrom zumindest in der Kurzzeitprophylaxe die Kombination von Acetylsalicylsäure und Clopidogrel einer Monotherapie mit Acetylsalicylsäure überlegen ist. Diese Fragestellung wurde in mehreren Studien in der Neurologie beim akuten ischämischen Insult und bei Patienten mit TIA untersucht. Die MATCH und die CHARISMA Studie zeigten aber eindeutig, dass die Kombination von Aspirin und Clopidogrel einer Monotherapie mit Clopidogrel oder Acetylsalicylsäure für die Rezidivprophylaxe von ischämischen Insulten nicht überlegen ist, aber ein erhöhtes Blutungsrisiko hat. Die SPS3 Studie war eine große randomisierte Studie bei Patienten mit lakunärem Schlaganfall, die ebenfalls die Kombination von Clopidogrel und Acetylsalicylsäure mit Acetylsalicylsäure-Monotherapie verglich. Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, als sich zeigte, dass kein therapeutis-

cher Unterschied bestand und die Kombination ein erhöhtes Blutungsrisiko hatte. Die hier berichtete Subgruppenanalyse sollte die Frage beantworten, ob Patienten bei denen es unter einer Therapie mit Acetylsalicylsäure zu einem lakunären Schlaganfall kam, evtl. von der Kombinationstherapie profitieren.

Es handelt sich um eine Post-hoc Analyse der SPS3 Studie. 838 Patienten hatten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses ihren lakunären Infarkt unter einer Therapie mit Acetylsalicylsäure erlitten. Die Randomisierung erfolgte auf eine Kombinationstherapie von 325 mg Acetylsalicylsäure pro Tag und Clopidogrel 75 mg pro Tag verglichen mit einer Monotherapie mit 325 mg Acetylsalicylsäure pro Tag. Der primäre Endpunkt beinhaltete erneute Schlaganfälle und schwerwiegende Blutungskomplikationen. Die Patienten wurden über 3,5 Jahre verfolgt. Sie waren im Mittel 66 Jahre alt und hatten das typische Risikoprofil von

Schlaganfall-Patienten. Die Patienten die ihren Schlaganfall unter einer Therapie mit Acetylsalicylsäure erlitten hatten, hatten ein signifikant erhöhtes Risiko gegenüber Patienten, die zum Zeitpunkt ihres qualifizierten Ereignisses keine Acetylsalicylsäure eingenommen hatten. Das Risiko eines erneuten Schlaganfalls über 3,5 Jahre betrug 3,1% für die Kombinationstherapie-Gruppe und 3,3% pro Jahr für die Monotherapie-Gruppe mit Acetylsalicylsäure. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Es ergaben sich auch keine Unterschiede für ischämische Insulte und cerebrale Blutungen. Das Risiko für gastrointestinale Blutungen war allerdings in der Gruppe mit dualer Plättchenhemmung signifikant erhöht.

Kommentar:

Mit dieser Subgruppenanalyse der SPS3 Studie zeigt sich eindeutig, dass auch eine Gruppe von Therapieversagern unter Acetylsalicylsäure und lakunärem Infarkt nicht von einer dualen plättchenhemmenden Prophylaxe profitiert. Wie in der Hauptstudie ist das Risiko erneuter ischämischer Insulte nicht reduziert und das Risiko schwerwiegender gastrointestinaler Blutungen mit der Kombinationstherapie erhöht. Die Frage ob dies auch in der Kurzzeitprophylaxe in den ersten 3 Monaten zutrifft wird im Moment in der großen randomisierten POINT-Studie untersucht. (HCD)

Doppelte Plättchenhemmung mit Clopidogrel und ASS um Schlaganfälle zu verhindern – doch nicht nur für Chinesen geeignet ?

Die Kombination von Clopidogrel und ASS (C+A) könnte effektiver in der Prävention primärer und sekundärer Schlaganfälle sein als ein Medikament alleine. Das ist trotz MATCH und CHARISMA jetzt auch nochmal mit einer Metaanalyse der Daten vieler (kardiologischer) Studien untersucht worden, die ADP Rezeptor Antagonisten verwendeten (exklusive Ticlopidin). Hier zeichnet sich ein Nutzen in der Gesamtpopulation mit Gefäßrisikoprofil aber auch in der Sekundärprävention nach TIA/Schlaganfall ab ohne erhöhtes Blutungsrisiko im Vergleich C+A gegen A, nicht aber gegen andere Kombinationen (Ticagrelor oder Prasugrel) oder C alleine.

***** Gouya G, Arrich J, Wolzt M, Huber K, Verheugt FW, Gurbel PA, Pirker-Kees A, Siller-Matula JM. Antiplatelet treatment for prevention of cerebrovascular events in patients with vascular diseases: A systematic review and meta-analysis. Stroke 2014;45:492-503**

Gouya und Kollegen haben eine systematische Metaanalyse verschiedener TFH Regimes zur Primär- und Sekundärprävention von Schlaganfällen durchgeführt, dabei wurden 22 Studien mit insgesamt 173.371 Patienten identifiziert. Zu den darunter uns vaskulären Neurologen bekannten Studien gehören CAPRIE, MATCH, CHARISMA, CARESS, CHANCE, FASTER, and SPS-3. Doppelte TFH mit C+A reduzierte das RR für Schlaganfall um 20% (RR=0.80; 95% KI 0.73-0.88; P<0.0001), für Ischämien oder TIA um 23% (RR=0.77; 95% KI 0.69-0.85; P<0.0001) ohne das Risiko für intrakranielle Blutungen zu erhöhen. Für die Sekundärprävention betrug die RR von C+A versus A 24% (RR=0.76;

95% KI 0.68-0.86; P<0.0001). Ticagrelor + ASS, Prasugrel + ASS oder Clopidogrel alleine verminderten das Schlaganfallrisiko nicht (im Vergleich zu C+A). Die Autoren schlussfolgern, dass eine doppelte TFH mit Clopidogrel und ASS sowohl bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren als auch bei Patienten mit Zustand nach Ischämie oder TIA vor Schlaganfällen schützt und das ohne eine Erhöhung des intrakraniellen Blutungsrisikos.

Kommentar:

Es wundert einen ja schon, dass die Autoren schreiben, ein systematischer Review der doppelten TFH mit Clopidogrel und ASS existiere bisher nicht. Die Aussage in der

Schlussfolgerung kann man in keinem Fall so stehen lassen. Die Studienlage ist für den Einsatz der doppelten Plättchenhemmung bei akuten kardialen Erkrankungen ziemlich klar, hier muss kürzer (STEMI) oder länger (PTCA mit BMS oder DES) behandelt werden. Alle Daten bei neurologischen Patienten sprechen dafür, dass die doppelte TFH mit C+A einen geringen Effekt hat und ein höheres intrakranielles Blutungsrisiko bedingt, wobei das eine Funktion des Alters und der Therapiedauer ist. Demgegenüber ist der Nutzen gegenüber C oder A alleine nur in Subpopulationen vorhanden, die früh und kurz (6 Wochen bis 3 Monate, FASTER und CHANCE) und in der Sekundärprävention (CHARISMA) behandelt wurden.

Dass C besser als A für den kombinierten Endpunkt, aber nicht in der Sekundärprävention ist, wussten wir schon aus CAPRIE, dafür braucht es die zusätzlichen 1000 Patienten aus WATCH nicht. Ein weiteres Problem ist die Vermengung verschiedener Kollektive, v.a. was Komorbiditäten und Alter anbetrifft, das verzerrt die Aussage hinsichtlich der Sicherheit der Kombination, zumal die P-Werte undadjustiert sind. Da hilft es nur begrenzt, dass eine „random effects“ und eine „fixed effects“ Vergleichsanalyse keine Unterschiede ergab. Außerdem gehen in die Sicherheitsanalyse alle Patienten ein,

also auch die lower risk kardiologischen Patienten, das ist irreführend. Die Einzelstudien greifen hier ganz klar, Ticagrelor plus ASS macht mehr Blutungen als C+A, das ist glaubhaft. Bezüglich der Sekundärpophylaxe sind die Patienten im Wesentlichen aus CHANCE (N=5200), CHARISMA (N=4200) und SPS3 (N=3000). SPS-3 war negativ, CHANCE gilt für Chinesen in CHINA und CHARISMA ergab Trends in der Sekundärprävention, MATCH zeigte eine Zunahme der Blutungen nach etwa 3 Monaten Therapiedauer. Nach diesen Arbeiten ist der Weg geebnet für einen direkten randomisierten Vergleich der frühen Sekundärprävention mit C+A versus A bei TIA und Schlaganfall für einen kurzen begrenzten Zeitraum bis zu maximal 3 Monaten. Diese Studie ist die POINT Studie, die vor kurzem mit der Rekrutierung begonnen hat. Patienten sollten hier eingeschlossen werden, oder im Rahmen eines individuellen Heilversuches nach gründlicher Aufklärung für einen begrenzten Zeitraum mit C+A behandelt werden. Die Gefahr hier ist in der täglichen Erfahrung reflektiert, dass Patienten, denen wir eine doppelte TFH ansetzen, diese ambulant auch ad infinitum weiter verordnet bekommen. Fazit: Diese Analyse verändert mein tägliches Handeln sicher nicht !! (PDS)

7. Blutungen

Behandlung und Konsequenzen schwerwiegender Blutungskomplikationen unter einer Therapie mit Dabigatran oder Warfarin

Kommt es unter einer oralen Antikoagulation zu einer schwerwiegenden Blutungskomplikation, haben Patienten die mit Dabigatran behandelt werden einen kürzeren Aufenthalt auf der Intensivstation und es besteht ein Trend für eine reduzierte Mortalität verglichen mit Warfarin. Bei einer Vorbehandlung mit Dabigatran werden allerdings mehr Bluttransfusionen benötigt.

***** Majeed A, Hwang HG, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Wallentin L, Brueckmann M, Fraessdorf M, Yusuf S, Schulman S. Management and outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin. *Circulation* 2013;128:2325-2332**

Eine orale Antikoagulation ist die wirksamste Methode um Schlaganfälle und systemische Embolien bei Patienten mit Vorhofflimmern zu verhindern. Allerdings besteht bei allen Antikoagulantien das Risiko schwerwiegender Blutungskomplikationen. Für Vitamin K Antagonisten steht ein stark verzögert wirkendes Antidot in Form von Vitamin K zur Verfügung. Ob dies wirklich Auswirkungen auf die Prognose einer schwerwiegenden Blutung hat, wurde jetzt in einer Analyse schwerwiegender Blutungen aus 5 Studien untersucht, in denen Dabigatran mit Warfarin verglichen wurden. Es handelte sich um 4 Studien zur Prophylaxe und Therapie tiefer Beinvenenthrombosen und die RE-LY Studie zur Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern. Insgesamt wurden

27.419 Patienten erfasst, die über einen Zeitraum von 6 bis 36 Monaten behandelt wurden. Es kam zu 1121 schwerwiegenden Blutungskomplikationen bei 1034 Patienten. Prädiktoren für eine Blutungskomplikation unter Dabigatran verglichen mit Warfarin waren höheres Lebensalter, schlechtere Nierenfunktion, die gleichzeitige Einnahme von Acetylsalicylsäure oder die Einnahme von nicht-steroidalen Antirheumatika. Die 30 Tage-Sterblichkeit betrug bei Patienten die Dabigatran einnahmen 9,1% und unter Warfarin 13%. Dies führt zu einer Odds-Ratio von 0,68 mit einem P-Wert von 0,057. Betrachtet man die Therapie der schwerwiegenden Blutungskomplikationen, erhielten 61% der Patienten die unter Dabigatran bluteten, eine Blut-

transfusion verglichen mit 42% unter Warfarin. Patienten die unter Dabigatran bluteten, verblieben im Schnitt 1,6 Nächte auf der Intensivstation, Patienten die mit Warfarin behandelt wurden im Schnitt 2,7 Nächte.

Kommentar:

Diese Auswertung von 5 Studien zeigt, dass die Prognose von Patienten die unter Dabigatran eine schwerwiegende Blutungskomplikation erleiden, tendenziell besser ist als unter Warfarin, obwohl es derzeit für Dabigatran noch kein Antidot gibt. Die Auswertung der Risikofaktoren zeigt, dass nach Möglichkeit eine gleichzeitige Behandlung mit Dabigatran und Thrombozytenfunktionshemmern oder nicht-steroidalen Antirheumatika

vermieden werden sollte. Die Studie zeigt auch die Wichtigkeit der Dosisreduktion von Dabigatran bei eingeschränkter Nierenfunktion. Die wahrscheinlichste Erklärung warum die Prognose von Dabigatran induzierten schwerwiegenden Blutungskomplikationen besser ist als unter Warfarin, ist die kurze Halbwertszeit, so dass sich das Gerinnungssystem in aller Regel innerhalb von 24 Stunden wieder normalisiert. Die Unterschiede zwischen Dabigatran und Warfarin werden noch deutlich dramatischer werden, wenn demnächst ein spezifisches Antidot für Dabigatran zur Behandlung von Patienten mit Blutungskomplikationen zur Verfügung steht. (HCD)

Soll eine orale Antikoagulation nach einer Warfarin-induzierten cerebralen Blutung bei Patienten mit Vorhofflimmern wieder begonnen werden?

Bei Patienten mit Basalganglienblutung und hohem Risiko für einen ischämischen Insult kann erwogen werden, nach einem Sicherheitsabstand von 10 Wochen, eine orale Antikoagulation erneut durchzuführen.

***** Paciaroni M, Agnelli G. Should oral anticoagulants be restarted after warfarin-associated cerebral haemorrhage in patients with atrial fibrillation? *Thromb Haemost* 2014;111:14-18**

Bis zu 1% aller Patienten, die mit Warfarin oder Phenprocoumon oral antikoaguliert werden erleiden pro Jahr eine intracerebrale Blutung. Die

Sterblichkeit dieser Blutungen liegt zwischen 40 und 50%. Nach einer solchen Blutung besteht das Dilemma, dass ohne eine orale Antikoagulation

häufig ein hohes Risiko für einen ischämischen Insult besteht und bei erneuter Antikoagulation das Risiko einer erneuten intracerebralen Blutung. Die Autoren haben hier die verfügbare Literatur zu der Frage zusammengestellt, ob eine erneute Antikoagulation nach einer Antikoagulation nach einer Antikoagulation induzierten intracerebralen Blutung bei Patienten mit hohem CHADS₂ Score möglich ist.

Hier ist es wichtig zu unterscheiden, zwischen Basalganglienblutungen und Lobärhämatom. Patienten mit Lobärhämatom haben eindeutig ein erhöhtes Risiko einer erneuten Blutung, wenn sie erneut antikoaguliert werden. Dies könnte daran liegen, dass ein Teil dieser Patienten eine cerebrale Mikroangiopathie oder eine Amyloidangiopathie hat, die mit einem besonders hohen Blutungsrisiko einhergehen. Leider gibt es nur sehr wenige retrospektive Untersuchungen, die das Risiko einer erneuten Blutung bei Wiederaufnahme der oralen Antikoagulation mit Warfarin untersucht haben. Nimmt man diese Studien zusammen, ist das Risiko einer erneuten Blutung unter Warfarin bei Lobärblutungen 5-mal höher als bei Basalganglienblutungen. Für die Entscheidung ob eine erneute Antikoagulation möglich ist, sollte der CHADS₂ oder CHADS_sDS_sVasc Score herangezogen werden. Liegt der CHADS Score über 4 und der CHADS₂DS₂Vasc Score über 5 ist

wahrscheinlich das Risiko eines erneuten ischämischen Insultes höher, als das Risiko einer erneuten Blutung. Eine ausgeprägte Mikroangiopathie ist sehr wahrscheinlich eine Kontraindikation für eine erneute orale Antikoagulation. Ob dies auch für den Nachweis von Mikroblutungen in der Kernspintomographie gilt, ist bisher nicht gut untersucht. Unbekannt ist auch der ideale Zeitpunkt zum Start einer erneuten oralen Antikoagulation nach intracerebraler Blutung. Empfohlen wird von den Autoren eine Zeitspanne von 10 Wochen.

Kommentar:

Leider gibt es zur Frage ob und wann eine orale Antikoagulation nach cerebraler Blutung re-initiiert werden kann, keine guten Daten. Da das Risiko einer intracerebralen Blutung unter neuen Antikoagulationen signifikant geringer ist als bei Vitamin K Antagonisten, sollte, wenn überhaupt erneut antikoaguliert wird, immer ein neues Antikoagulation zum Einsatz kommen. In Kürze wird ein großes prospektives Register in Deutschland beginnen, in dem Patienten die eine intracerebrale Blutung unter Antikoagulation erlitten haben, prospektiv verfolgt werden. Dann gibt es hoffentlich mehr Daten zu der Frage ob und wann eine erneute Antikoagulation bei Patienten mit Vorhofflimmern und intracerebralen Blutungen erfolgen kann. (HCD)

Verschluss des linken Vorhofohres bei Patienten mit Vorhofflimmern nach intracranieller Blutung

In einer kleinen Pilotstudie war der interventionelle Verschluss des linken Vorhofohrs bei Patienten mit Vorhofflimmern nach intracranieller Blutung sicher und machbar.

***** Horstmann S, Zugck C, Krumsdorf U, Rizo T, Rauch G, Geis N, Hardt S, Veltkamp R. Left atrial appendage occlusion in atrial fibrillation after intracranial hemorrhage. Neurology 2014;82:135-138**

Normalerweise ist eine intracranielle Blutung eine Kontraindikation für eine orale Antikoagulation bei Patienten mit Vorhofflimmern. Eine Option bei diesen Patienten wäre der interventionelle Verschluss des linken Vorhofohres. Die Arbeitsgruppe aus Heidelberg berichtet über ihre ersten Erfahrungen mit dem Amplatzer Device. In einer kleinen prospektiven Beobachtungsstudie wurde der Eingriff bei 20 Patienten durchgeführt. Bei den meisten lag entweder eine arterielle Hypertonie vor oder die Blutung ereignete sich unter einer oralen Antikoagulation. Der CHADS₂DS₂Vasc Score betrug im Mittel 4,5 und der HAS-Bled Score 4,7. Das jährliche Risiko eines Schlaganfalls betrug 4 bis 6,7% und das jährliche Risiko von schwerwiegenden Blutungskomplikationen 8,7 bis 12,5%. Bei keinem der Patienten kam es während der Intervention zu einer Komplikation. In

einer Beobachtungszeit von 13,6 Monaten gab es weder eine cerebrale Ischämie noch einen hämorrhagischen Schlaganfall.

Kommentar:

Diese kleine monozentrische Beobachtungsstudie zeigt, dass ein Vorhofohrverschluss bei Patienten mit Vorhofflimmern nach intracranieller Blutung mit hoher Sicherheit durchgeführt werden kann. Wünschenswert wäre jetzt eine große randomisierte Studie, die die Überlegenheit dieser Methode gegenüber einer Wiederaufnahme der Behandlung mit Antikoagulantien in einer großen Population untersucht. (HCD)

Lokalisation intracerebraler Blutungen bei antithrombotischer Therapie

Bei Patienten die orale Antikoagulantien einnehmen, kommt es häufiger zu lobären Blutungen. Bei Thrombozytenfunktionshemmern treten sowohl lobäre wie Stammganglienblutungen auf.

****** Pezzini A, Grassi M, Paciaroni M, Zini A, Silvestrelli G, Del Zotto E, Caso V, Dell'acqua ML, Giossi A, Volonghi I, Simone AM, Lanari A, Costa P, Poli L, Morotti A, De Giuli V, Pepe D, Gamba M, Ciccone A, Ritelli M, Colombi M, Agnelli G, Padovani A; Multicenter Study on Cerebral Hemorrhage in Italy (MUCH-Italy) Investigators. Antithrombotic medications and the etiology of intracerebral hemorrhage: MUCH-Italy. Neurology 2014;82:529-553**

Sowohl unter Einnahme von Thrombozytenfunktionshemmern, aber besonders unter oraler Antikoagulation kann es zu intracerebralen Blutungen kommen. Die Häufigkeit liegt unter Thrombozytenfunktionshemmern bei etwa 0,2% pro Jahr, unter oralen Antikoagulantien insbesondere mit Warfarin bei etwa 0,5% pro Jahr. Bisher ist allerdings nicht gut untersucht worden, ob es unter unterschiedlichen antithrombotischen Therapien zu unterschiedlichen Lokalisationen cerebraler Blutungen kommt. Die MUCH-Italy Studie ist ein prospektives Register in Italien, in das Patienten mit intracerebralen Blutungen konsekutiv aufgenommen werden. Im Rahmen des Registers werden auch Risikofaktoren und Begleitmedikation erfasst. Für die hier publizierte Analyse standen 870 Patienten mit intracerebralen Blutungen zur Verfügung. Sie waren

im Mittel 72 Jahre alt und 56% waren Männer. 313 Patienten, dies entspricht 36% hatten lobäre Blutungen und 557, entsprechend 64% hatten Stammganglienblutungen. Dreihundert Patienten, dies entspricht 34,5% waren zum Zeitpunkt der Blutung mit Antithrombotika behandelt, davon 223, entsprechend 25,6% mit Thrombozytenfunktionshemmern und 77, entsprechend 8,8% mit oralen Antikoagulantien. Patienten die mit oralen Antikoagulantien vorbehandelt waren, waren signifikant älter, hatten mehr vaskuläre Risikofaktoren und in 2/3 der Fälle Vorhofflimmern. Die Wahrscheinlichkeit einer intracerebralen Blutung bei Patienten die Thrombozytenfunktionshemmer einnahmen war abhängig vom Alter und dem Vorliegen einer arteriellen Hypertonie. Es gab keinen Zusammenhang zwischen der Einnahme von Thrombozytenfunktionshemmern und

der Lokalisation von Hirnblutungen. Bei Patienten, die orale Antikoagulantien einnahmen, war die Blutung signifikant häufiger lobär als im Marklager lokalisiert. Die Lokalisation der Blutung hing auch eindeutig von der INR ab: wenn die INR über 3 betrug, waren 70% der Blutungen lobär und 30% im Marklager.

Kommentar:

Diese prospektive Studie zeigt, dass Thrombozytenfunktionshemmer keinen Einfluss auf die Lokalisation einer intraparenchymalen Hirnblutung

haben. Dies würde dafür sprechen, dass eine Mikroangiopathie hier eine relativ geringe Rolle spielt, da die Blutungen häufiger im Marklager vorkommen sollten. Dies ist bei der Einnahme von oralen Antikoagulantien nicht der Fall. Hier sind lobäre Blutungen häufiger, was einen möglichen Zusammenhang mit einer beginnenden Amyloidangiopathie bei den betroffenen Patienten ergeben könnte. Es wird interessant sein zu sehen, wo in den einzelnen Studien mit neuen Antikoagulantien, die cerebralen Blutungen lokalisiert sind. (HCD)

8. Rehabilitation

Korrelation von Behinderung und Lebensqualität nach Schlaganfall

Die Effekte spezifischer Behandlungen beim Schlaganfall werden in Studien meist mit Scores bezüglich neurologischer Defizite oder Behinderung gemessen. Diese wichtige und gut strukturierte Arbeit untersucht, inwieweit die üblichen Scores mit der aus Patientensicht vielleicht wichtigeren Lebensqualität korrelieren.

****** Ali M, Fulton R, Quinn T, Brady M. on behalf of the VISTA Collaboration. How well do standard stroke outcome measures reflect quality of life? A retrospective analysis of clinical trial data. Stroke 2013;44:3161-3165**

Klassischerweise werden in Schlaganfallstudien die Behandlungsergebnisse durch Messinstrumente evaluiert, die sich auf die neurologischen Defizite (z. B. NIHSS), Behinderung

(z. B. Barthel-Index) oder Handicap (z. B. modifizierte Rankin Skala) beziehen. Angesichts der hohen Varianz der subjektiv empfundenen Einschränkungen bei relativ objektiv

messbaren Funktionseinschränkungen stellt sich die Frage, ob patientenzentrierte Outcome-Parameter wie Lebensqualität nicht vorrangig untersucht werden sollten. Hierfür stehen validierte Messinstrumente (z. B. European Quality of Life Scale [EQ-5D] oder Stroke Impact Scale [SIS]) zur Verfügung. Die Autoren haben anhand des Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA) untersucht, inwieweit die Lebensqualität mit den genannten klassischen Outcome-Scores korreliert. Daneben haben sie auch untersucht, inwieweit es zu erheblichen Diskrepanzen (z. B. sehr gutes funktionelles Outcome bei gleichzeitig schlechter Lebensqualität oder schlechtes funktionelles Ergebnis bei guter Lebensqualität) kommt. Die gemessene Lebensqualität hatte eine stärkere Assoziation mit dem modified Rankin Score, wenn sie von dem Patienten selbst erhoben wurden. Dagegen zeigte sich die von Angehörigen oder Pflegenden erhobenen Einschätzungen zur Lebensqualität stärker mit dem Barthel-Index korreliert. Insgesamt konnte die modified Rankin Scale besser die Variationen in den Lebensqualitätsmessungen erklären als der NIHSS oder der Barthel-Index. Dabei zeigten sich auch weniger Diskrepanzen bezüglich sehr guter oder sehr schlechter Ergebnisse in den unterschiedlichen Domänen. Die Autoren schließen, dass die modified

Rankin Scale offensichtlich stärker die Perspektive bzw. die Wahrnehmung der Schlaganfallbetroffenen selbst widerspiegelt als dies beim NIHSS oder Barthel-Index der Fall ist. Dies unterstützt die Empfehlung, die modified Rankin Scale als primären Outcome-Parameter in kontrollierten Interventionsstudien zu verwenden.

Kommentar:

Diese Arbeit behandelt eine wichtige Problematik, werden doch immer wieder die Ergebnisse großer Studien bezüglich der tatsächlichen Beeinträchtigung der betroffenen Patienten in Frage gestellt. Nicht verwunderlich ist, dass die modified Rankin Scale sehr gut mit der von den Betroffenen selbst berichteten Lebensqualität übereinstimmt, da beim mRS auch Kommunikationsdefizite und schwer fassbare Einschränkungen wie emotionale Störungen implizit miterfasst werden. Interessant ist, dass die Einschätzung der Lebensqualität durch Angehörige und Pflegende stärker mit dem Barthel-Index korreliert, der per se eher als Messinstrument der Pflegebedürftigkeit entwickelt wurde. Unkommentiert bleibt das Problem vieler Studien, dass die Erhebung der Lebensqualität insgesamt schwerer durchzuführen ist als die der klassischen Outcome-Scores und höhere Missing-Raten beobachtet werden. Dies gilt insbesondere für Beo-

bachtungsstudien, die auch Patienten mit vorbestehender Kommunikationsstörung oder Pflegebedürftigkeit einschließen. Beruhigend bleibt, dass auch das patientenzentrier-

te Behandlungsergebnis Lebensqualität eng mit der modified Rankin Scale korreliert und die Ergebnisse der bisherigen Studien damit auch aus dieser Sicht valide erscheinen. (HJA)

9. Verschiedenes

Bericht von der International Stroke Conference 2014

Die International Stroke Conference der American Heart Association und der American Stroke Association fand im Februar 2014 in San Diego statt. Die Organisatoren behaupten, dass sich über 4000 Teilnehmer registriert hatten. Davon war allerdings bei den meisten Sitzungen wenig zu spüren. Bei vielen der Sitzungen fanden sich neben den Vorsitzenden und Rednern etwa 20 bis 30 Zuhörer. Im Vergleich zu früheren Jahren war die Qualität der vorgetragenen Studien überwiegend schlecht und selbst eine der Sitzungen mit late breaking news war angesichts der verheerenden Qualität der vorgestellten Studien nur schwer erträglich.

Chamorro aus Barcelona stellte eine randomisierte multizentrische doppelblinde Studie mit 411 Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall vor, die in Katalonien durchgeführt wurde. In der Studie wurde die Frage untersucht, ob Harnsäure neuroprotektiv wirksam ist. Bei den Patienten, die alle innerhalb von 4,5 Stunden mit

einer systemischen Thrombolyse behandelt wurden, erfolgte entweder die Gabe von Harnsäure (IV) oder Placebo. Die Studie verfehlte den primären Endpunkt nämlich einen Wert auf der modifizierten Rankin-Skala von 0 und 1. Die Studie war für einen sekundären Endpunkt positiv. Die Patientenzahl ist allerdings viel zu niedrig, um eine echte Wirksamkeit der Infusion von Harnsäure als neuroprotektive Therapie zu belegen.

Einer der wenigen Lichtblicke war die Metaanalyse zur systemischen Thrombolyse beim akuten ischämischen Insult vorgetragen von J. Emberson aus Oxford. Hier handelt es sich um eine individuelle Patientendaten-basierte Metaanalyse aller Studien mit rt-PA versus Placebo. Die Metaanalyse umfasste 6756 Patienten. Endpunkt war ein Wert auf der modifizierten Rankin-Skala zwischen 0 und 1 zwischen 3 und 6 Monate. Ein guter Outcome ergab sich bei Patienten unter 80 Jahren für 39 % unter rt-PA und 34 % unter Placebo. Bei über 80-Jährigen betragen die Zahlen 18 % versus 13 %.

Erwartungsgemäß hing der Behandlungserfolg von dem Zeitunterschied bis zum Beginn der Behandlung ab. Die besten Therapieergebnisse wurden erzielt bei einer Behandlung unter 3 Stunden mit 33 % versus 23 %. Die Schwere des initialen Schlaganfalls spielte für den Behandlungserfolg keine Rolle. Die Rate tödlicher Blutungen innerhalb von 7 Tagen betrug 2,7 % unter rt-PA und 0,4 % unter Placebo. Die Sterblichkeit nach 90 Tagen betrug 17,9 % versus 16,5 %. Die Metaanalyse ist nicht wirklich neu, sie zeigt aber eindrucksvoll, dass auch Patienten über 80 Jahre von der Thrombolyse profitieren. Erwartungsgemäß ist der Behandlungserfolg umso besser, je früher behandelt wird. O. Benavente stellte die Kognitionsdaten der SPS 3-Studie vor. Die SPS 3-Studie untersuchte in einem faktoriellen Design bei Patienten mit lakunärem Schlaganfall die Wirkung von Aspirin versus Aspirin plus Clopidogrel und die Wirksamkeit einer aggressiven gegenüber einer weniger aggressiven Blutdruck-senkenden Therapie. Im Rahmen der Studie wurde bei allen Patienten zu Beginn sowie jeweils nach einem Jahr Behandlungsdauer eine Evaluation der Kognition durchgeführt. Angesichts der relativ kurzen Behandlungsdauer ist es nicht verwunderlich, dass sich zwar über alle Patienten hinweg eine leichte Abnahme kognitiver Funktionen zeigte, sich aber kein

Unterschied zwischen den einzelnen Therapiegruppen nachweisen ließ.

W. Ziai aus Baltimore stellte die ersten Sicherheitsdaten der CLEAR III-Studie vor. Dies ist eine randomisierte multizentrische Placebo-kontrollierte Studie, bei der Patienten mit intraventrikulären Blutungen entweder mit rt-PA oder Placebo über eine externe Ventrikeldrainage behandelt werden. Für den Effektivitätspunkt ist der Einschluss von 500 Patienten notwendig. Im Rahmen des Studienprotokolls war vorgesehen, dass nach 250 Patienten verblindet eine Sicherheits-evaluation stattfindet. Diese ergab innerhalb von 72 Stunden 1,2 % symptomatische intrazerebrale Blutungen, 2 % bakterielle Ventrikulitiden, 5,2 % nicht bakterielle Ventrikulitiden und eine Mortalität von 12,4 % nach 30 Tagen. Diese Zahlen rechtfertigen nach Ansicht des Sicherheitskomitees, dass die Studie zu Ende rekrutiert.

Ein ganz origineller Beitrag kam von dem Altmeister des Ultraschalls, Spence aus London/Ontario. Er führte eine prospektive Studie an 340 Patienten mit kryptogenem Schlaganfall durch und verglich die transkraniale Dopplersonographie mit Luftbläschen mit der klassischen Echokardiographie. Dabei zeigte sich, dass die transkraniale Dopplersonographie in der Detektion eines Rechts-/Links-Shunts der Echokardiographie signifikant überlegen ist. Mit Hilfe des TCD wurden bei

15,4 % der Patienten Shunts entdeckt, die der Echokardiographie entgingen. Die wichtigste und wohl auch einzig positive Studie war die CRYSTAL AF-Studie. Diese Studie randomisierte Patienten mit kryptogenem Schlaganfall, bei denen entweder ein Reveal-EKG-Monitoring-Device implantiert wurde oder die in einer Routine-Überwachungsgruppe betreut wurden. Primärer Endpunkt der Studie war der Nachweis von Vorhofflimmern innerhalb der ersten 6 Monate nach der Randomisierung. Mit dem Monitoring-Device zeigte sich bei 8,9 % der Patienten innerhalb der ersten 6 Monate der Nachweis von Vorhofflimmern verglichen mit 1,4 % in der Kontrollgruppe. Nach 12 Monaten betragen die Zahlen 12,4 % versus 2 % und nach 36 Monaten 30 % versus 3 %. Diese Studie zeigt, dass intensives EKG-Monitoring bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall eine hohe Zahl von Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern identifiziert. Die Konsequenz war, dass fast alle Patienten, bei denen Vorhofflimmern entdeckt wurde, antikoaguliert wurden.

Zusammengefasst kann den Lesern der Stroke News nur empfohlen werden, den Europäischen Schlaganfall-Kongress zu besuchen, der eine deutlich höhere Qualität hat als die International Stroke Conference in den USA. Zusätzlich abschreckend dürfte die Tatsache sein, dass der nächste

Kongress 2015 in Nashville stattfindet. (HCD)

Akademisch-industrieller runder Tisch (STAIR): Schlaganfallbehandlung mit Thrombektomie

Es besteht eine dringende Notwendigkeit gut geplanter und durchgeführter Studien zum Nutzen der Thrombektomie beim akuten ischämischen Insult.

****** Saver JL, Jovin TG, Smith WS, Albers GW, Baron JC, Boltze J, Broderick JP, Davis LA, Demchuk AM, DeSena S, Fiehler J, Gorelick PB, Hacke W, Holt B, Jahan R, Jing H, Khatri P, Kidwell CS, Lees KR, Lev MH, Liebeskind DS, Luby M, Lyden P, Megerian JT, Mocco J, Muir KW, Rowley HA, Ruedy RM, Savitz SI, Sipelis VJ, Shimp SK 3rd, Wechsler LR, Wintermark M, Wu O, Yavagal DR, Yoo AJ; STAIR VIII Consortium. Stroke treatment academic industry roundtable: research priorities in the assessment of neurothrombectomy devices. Stroke 2013;44(12):3596-3601**

Seit vielen Jahren gibt es jährlich einen runden Tisch mit Teilnehmern aus der akademischen medizinischen Welt und der Industrie. Im Rahmen dieser runden Tische wurden Empfehlungen zur Durchführung von klinischen Studien mit Neuroprotectiva, der Durchführung von Tierexperimenten, Studien zur Thrombolyse und jetzt zur Thrombektomie veranstaltet. Bei der Sitzung im Jahr 2013 wurde das Thema Thrombektomie beim akuten ischämischen Insult aufgegriffen. Es besteht kein Zweifel daran, dass mit den neuen Thrombektomie-Kathetern höhere Rekanalisierungsraten als mit den traditionellen Kathetern erreicht werden. Prinzipiell können 3 Arten von Patienten in die klinischen Studien eingeschlossen werden:

Patienten die sich für eine systemische

Thrombolyse eignen, Patienten mit Kontraindikation für eine systemische Thrombolyse und Patienten mit Wake up-Schlaganfällen.

Grundvoraussetzung für den Einschluss in diese Studien ist der Nachweis eines distalen Verschlusses der A. carotis interna oder eines proximalen Verschlusses der A. cerebri media mit Hilfe einer CT oder MR-Angiographie. Die größten Erfolgsaussichten haben Studien, bei denen die systemische Thrombolyse mit einer systemischen Thrombolyse in Kombination mit einer Thrombektomie verglichen wird. Wünschenswert wäre auch die bildgebende Darstellung einer Penumbra. Hier muss allerdings der vermehrte Zeitaufwand gegen den reduzierten therapeutischen Nutzen durch ein längeres Zeitfenster abgewogen werden.

Kommentar:

Dies ist ein wichtiges Grundsatzpapier für die Planung und Durchführung von randomisierten Studien zur Thrombektomie beim akuten ischämischen Insult. Die wichtigste Aussage ist, dass für einen möglichen Erfolg der Thrombektomie nach drei negativen Studien nach Möglichkeit alle infrage kommenden Patienten in die derzeit laufenden randomisierten Studien eingeschlossen werden. Wenn dies nicht gelingt und der Nachweis der Wirksamkeit in den nächsten 3 Jahren nicht belegt wird, steht diese wichtige Therapieoption für die Behandlung des akuten Schlaganfalls nicht mehr zur Verfügung. (HCD)



ÖGSF

**Österreichische Gesellschaft
für Schlaganfallforschung**



**DEUTSCHE
SCHLAGANFALL-GESELLSCHAFT**
German Stroke Society
