



# STROKE

## NEWS

Aktuelle Literatur  
zur Pathophysiologie  
und Therapie  
von  
Schlaganfällen

**ÖGSF**

Österreichische Gesellschaft  
für Schlaganfallforschung



1/2015

DEUTSCHE  
SCHLAGANFALL-GESELLSCHAFT  
German Stroke Society

# STROKE-NEWS

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

**20. Jahrgang, Nummer 1, April 2015, Auflage: 1400**

### Herausgeber und verantwortlich:

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

**Prof. Dr. M. Brainin, Neurologische Universitätsklinik, Alter Ziegelweg 10, A-3430 Tulln**

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

### Autoren dieser Ausgabe:

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

PD Dr. T. Döppner, Neurologische Universitätsklinik, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (TD)

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

Prof. Dr. H.-C. Koennecke, Neurologische Klinik, Landsberger Allee 49, 10249 Berlin (HCK)

Prof. Dr. H. Mattle, Neurologische Universitätsklinik, Inselspital, BHH B128, Freiburgstr. 10, CH-3010 Bern (MAT)

Prof. Dr. J. Röther, Neurologische Klinik, Paul-Ehrlich-Str. 1, 22763 Hamburg (JR)

Prof. Dr. W.-R. Schäbitz, Neurologische Klinik, Burgsteig 13, 33617 Bielefeld (WRS)

PD Dr. R. Weber, Neurologische Klinik, Alfred-Krupp-Str. 21, 45131 Essen (RW)

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

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

<b>Inhaltsverzeichnis</b>		<b>Seite</b>
<b>1.</b>	<b>Epidemiologie</b>	<b>4</b>
<b>2.</b>	<b>Pathophysiologie</b>	<b>6</b>
<b>3.</b>	<b>Klinik</b>	<b>13</b>
<b>4.</b>	<b>Primärprävention</b>	<b>20</b>
<b>5.</b>	<b>Sekundärprävention</b>	<b>25</b>
<b>6.</b>	<b>Blutungen</b>	<b>37</b>
<b>7.</b>	<b>Vaskuläre Demenz</b>	<b>43</b>
<b>8.</b>	<b>Verschiedenes</b>	<b>45</b>

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

**Die Firmen haben keinen Einfluss auf den Inhalt genommen.**

ISSN 1431-7780

Copyright 2015 Prof. H. C. Diener

## 1. Epidemiologie

### Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und klinisch stummen Infarkten

Eine Meta-Analyse von 11 Studien zeigt einen Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und klinisch stummen Infarkten.

**\*\*\* Kalantarian S, Ay H, Gollub RL, Lee H, Retzepe K, Mansour M, Ruskin JN. Association between atrial fibrillation and silent cerebral infarctions: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2014;161:650-658**

Vorhofflimmern erhöht das Risiko von ischämischen Insulten gegenüber Patienten im Sinusrhythmus um den Faktor 5. Allerdings ist nicht nur das Risiko klinisch manifester Schlaganfälle erhöht, sondern auch das Risiko von stummen Infarkten. Diese sind prognostisch wichtig, da sie zusammen mit einem erhöhten Risiko symptomatischer Insulte einhergehen und zusammen mit anderen wichtigen Prädiktoren für die Entwicklung einer vaskulären Demenz sind. Die Autoren vom Massachusetts General Hospital haben eine systematische Literaturrecherche und Meta-Analyse durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und klinisch stummen Hirninfarkten zu untersuchen. Sie fanden dabei 11 Studien mit 5.317 Patienten und einem mittleren Alter von 50 bis 83 Jahre. Wurden CT- und MR-Studien kombiniert, ergab sich bei asymptomatischen Personen mit Vorhofflimmern ein um den Faktor 2,62 signifikant erhöhtes Risiko klinisch stummer Infarkte.

Diese Assoziation war unabhängig davon, ob ein paroxysmales oder persistierendes Vorhofflimmern vorlag. 17 Studien untersuchten die Prävalenz von klinisch stummen Hirninfarkten. In MR-Studien betrug die Zahl klinisch stummer Infarkte bei Patienten mit Vorhofflimmern 40% und CT-Studien 22%.

#### **Kommentar:**

Diese Meta-Analyse belegt ein um den Faktor 2,6 erhöhtes Risiko klinisch stummer Hirninfarkte bei Patienten mit Vorhofflimmern. Erwartungsgemäß war die Detektionsrate bei Patienten, bei denen eine Kernspintomografie durchgeführt wurde, höher als bei Computertomografie. Die Beobachtungen sind relevant, da in Zukunft bei klinischen Studien zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern nicht nur nach klinisch manifesten ischämischen Insulten geschaut werden sollte, son-

dern auch ob neue klinisch stumme Infarkte aufgetreten sind. Daher wäre es sinnvoll, bei diesen Studien sowohl zum Zeitpunkt des Studienein-

schlusses wie am Ende der Studie eine Kernspintomografie durchzuführen. (HCD)

## **Epidemiologie von embolischen Schlaganfällen ungeklärter Ätiologie**

In einer Krankenhaus-Register-Studie in Athen hatten etwa 10% aller Patienten einen embolischen Schlaganfall ungeklärter Ätiologie (ESUS).

**\*\*\* Ntaios G, Papavasileiou V, Milionis H, Makaritsis K, Manios E, Spengos K, Michel P, Vemmos K. Embolic strokes of undetermined source in the athens stroke registry: a descriptive analysis. Stroke 2015;46:176-181**

Bei etwa 20 bis 25% aller Patienten mit einem ischämischen Insult lässt sich die Ursache des Schlaganfalls nicht klären. Diese Schlaganfälle wurden bisher als kryptogene Schlaganfälle bezeichnet. Der Terminus hat allerdings den Nachteil, dass auch bei Patienten, bei denen eine nicht ausreichende Diagnostik erfolgt, beispielsweise ein Langzeit-EKG um Vorhofflimmern auszuschließen, als kryptogen bezeichnet werden. Daher wurde zur Planung und Durchführung randomisierter Therapiestudien ein neues Konstrukt geschaffen, nämlich ESUS = Embolic Stroke of Undetermined Source. Diese Entität ist operational definiert, es handelte sich dabei um Patienten mit nicht-lakunären ischämischen Insulten, Ausschluss einer hämodynamisch relevanten Stenose oder eines Gefäßverschlusses auf der betroffenen Seite und Ausschluss einer kardialen Embo-

liequelle. Da im Moment randomisierte Therapiestudien für diese klinische Entität beginnen, wollten die Kollegen in Griechenland überprüfen, wie viel Prozent der Patienten, die in eine Stroke Unit eingewiesen werden, die operationalen Kriterien von ESUS erfüllen. Dazu analysierten sie im Athener Schlaganfallregister 2.735 Patienten mit ischämischen Insulten, die zwischen 1992 und 2011 stationär aufgenommen waren. Von diesen erfüllten 275, entsprechend 10%, die Kriterien von ESUS. Die meisten Patienten hatten mittelschwere Schlaganfälle. Die wesentlichen Risikofaktoren waren arterielle Hypertonie und eine Lipidstoffwechselstörung. Von potenziellen Ursachen wurde am häufigsten klinisch stummes Vorhofflimmern gefunden. Die Diagnose wurde entweder gestellt, wenn ein erneuter Schlaganfall aufgetreten war, oder bei

wiederholten EKG-Kontrollen.

**Kommentar:**

Diese Analyse der Athener Schlaganfalldatenbank zeigt, dass etwa 10% aller Patienten die operationalen Kriterien von Embolic Stroke of Undetermined Source erfüllen. Daher

müsste es möglich sein, in einem vertretbaren Zeitraum entsprechende Patienten in die derzeit laufenden Therapiestudien einzuschließen, bei denen eine orale Antikoagulation mit neuen Antikoagulanzen mit Thrombozytenfunktionshemmern verglichen wird. (HCD)

## 2. Pathophysiologie

### **Dipyridamol-induzierte Kopfschmerzen sind Marker für erhaltene Vasoreaktivität und somit geringeres Rezidivinfarkt-Risiko**

Kopfschmerzen sind eine häufige Nebenwirkung bei der Einnahme von Aspirin in Kombination mit extended-release Dipyridamol (ER-DP), die bei 6 bis 8% der Patienten zum Absetzen des Medikamentes führten. Interessanterweise waren es die Patienten mit ER-DP-induzierten Kopfschmerzen, die – auch wenn sie ASS + ER-DP absetzten - ein niedrigeres Rezidiv-Hirnininfarkt-Risiko aufwiesen. Die Autoren vermuten, dass Patienten, die Kopfschmerzen entwickelten, eine gut erhaltene Vasoreaktivität aufweisen, die sie vor weiteren Schlaganfällen schützt.

**\*\*\*\* Davidai G, Cotton D, Gorelick P, Bath PMW, Lipton RB, Sacco R, Diener HC. Dipyridamole-induced headache and lower recurrence risk in secondary prevention of ischaemic stroke: a post hoc analysis. European Journal of Neurology 2014;21:1311-1317**

Die Kombination von ASS+ER-DP war in der ESPS-2 Studie der alleinigen Gabe von Aspirin überlegen. Ein Problem war allerdings die Kopfschmerzrate, die in der PRoFESS-Studie etwa ein Drittel betrug (3076/10055) und zu einer Abbruchrate von 8% (ESPS-2) bzw. 5,9% (PRoFESS) führte. Die Autoren

untersuchten das Rezidiv-Hirnininfarkt-Risiko in der ESPS-2 - und der PRoFESS -Studie von Patienten mit und ohne Kopfschmerzen. Mit 8,2% war das Rezidiv-Hirnininfarkt-Risiko der Patienten mit Kopfschmerzen in der PRoFESS-Studie während der 2,5 jährigen Studienzeit signifikant geringer als mit 9,4% bei den Patienten

ohne Kopfschmerzen (HR 0.85, 95% CI, 0.73-0.98; P=0,03). Auch bei Patienten, die ASS+ER-DP aufgrund von Kopfschmerzen innerhalb der ersten 90 Behandlungstage absetzten, betrug das Rezidiv-Hirnininfarkt-Risiko 5% versus 9,2% bei den Patienten, die die Medikation fortführten (HR 0.52, 95% CI, 0.35-0.77; P=0,0001). Ähnliche –nicht signifikante - Untersuchungsergebnisse wurden für die ESPS-2-Studie erhoben. Die Autoren schlussfolgern, dass Patienten, die unter Einnahme von ASS+ER-DP in der PRoFESS- und der ESPS-2-Studie Kopfschmerzen entwickelten, eine besser erhaltene Vasoreaktivität aufweisen, die sie vor Rezidiv-Hirnininfarkten schützt – auch ohne DP, denn ASS nahmen die meisten dieser Patienten ein.

**Kommentar:**

Die Studie ist interessant, da sie zum Verständnis der Schlaganfall-Pathophysiologie und auch zum Verständnis der Wirkweise von DP beiträgt. Die Hypothese lautet: Wer gesunde, reaktionsfreudige Gefäße aufweist, hat ein höheres Risiko für einen DP-assoziierten Kopfschmerz und somit ein geringeres Risiko für einen Rezidiv-Schlaganfall. Vermutlich wird der DP-induzierte Kopfschmerz ähnlich wie bei der Migräne durch eine Dilatation der zerebralen Gefäße, vermittelt über erhöhte cGMP-Konzentrationen, mediiert. Dass der Mechanismus ähn-

lich zu dem der Migräne ist, wird auch dadurch unterstützt, dass Patienten der PRoFESS-Studie, die ASS-ER-DP einnahmen, eine höhere Wahrscheinlichkeit einer Migräne-Vorgeschichte (19% versus Patienten ohne DP-induzierten Kopfschmerz 10%) aufwiesen. Auch die Beobachtung, dass Raucher, die eine eingeschränkte Vasoreaktivität aufweisen, ein höheres Rezidiv-Hirnininfarkt-Risiko aufwiesen, stützt die Hypothese. (JR)

## **Schlaganfall bei Vorhofflimmern zeitlich nicht mit Flimmerepisode assoziiert**

Patienten mit kurzen Episoden von Vorhofflimmern (pAF) haben ein hohes Risiko einen zukünftigen ischämischen Schlaganfall zu erleiden. Die pathophysiologische Überlegung hierbei ist, dass sich während der Flimmerepisoden Thromben im linken Vorhof bilden können, die dann einen ischämischen Schlaganfall / periphere Embolie auslösen können. Eine Phase von pAF müsste daher in einem zeitlichen Zusammenhang mit einem neu aufgetretenen Schlaganfall stehen, was anhand der Daten der ASSERT-Studie nun versucht wurde nachzuweisen.

**\*\*\*\* Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR, Morillo CA, Capucci A, Muto C, Lau CP, Van Gelder IC, Hohnloser SH, Carlson M, Fain E, Nakamya J, Mairesse GH, Halytska M, Deng WQ, Israel CW, Healey JS; ASSERT Investigators. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation* 2014;27:2094-2099**

In der ASSERT-Studie wurden 2580 Patienten prospektiv nachuntersucht, die einen 2-Kammer-Herzschrittmacher oder Defibrillator implantiert bekommen hatten, und bei denen kein Vorhofflimmern bekannt war. Mit beiden Systemen lässt sich mittels einer Detektionssonde sehr genau die elektrische Aktivität im linken Vorhof messen. Eine Vorhoffschlagrate von >190/min über einen Zeitraum von > 6 Minuten wurde als pAF definiert. Die Patienten wurden hinsichtlich des Auftretens von Schlaganfällen und systemischen Embolien prospektiv über einen Zeitraum von 2,5 Jahren untersucht. In der Studie wurde der Zusammenhang von insg. 51 embolischen Ereignissen zu den Auftretenszeitpunkten von pAF analysiert.

Lediglich bei der Hälfte dieser Patienten (n=26) konnte mind. eine Episode von pAF beobachtet werden, wovon 18 vor einem Schlaganfall aufgetreten waren (8 traten nach dem Schlaganfall auf). Lediglich 4 (15%) wurden hiervon in einem zeitlichen Zusammenhang mit dem Schlaganfall gesehen, was als Auftreten der pAF Episode innerhalb von 30 Tagen vorher definiert wurde, bei 14 Patienten lag die pAF Episode länger als 30 Tage zurück. Interessant hierbei ist, dass die Dauer der pAF Episode bei den 4 Patienten deutlich unter 48 Stunden lag, was als minimale Zeitdauer angesehen wird, in der sich Thromben im Vorhof bilden könnten. Die Autoren schließen hieraus, dass der Hauptmechanismus, in dem



pAF zu embolischen Schlaganfällen führt, doch komplexer sein dürfte als gemeinhin angenommen. Diskutiert werden hier z.B. endotheliale Schädigungen, eine prolongierte Phase des „atrial stunnings“, getriggerte Entzündungsprozesse oder eine Hyperkoagulabilität, welche bereits durch kurze Phasen von pAF getriggert werden könnten.

**Kommentar:**

Die Ergebnisse dieser Analyse sind für unser pathophysiologisches Verständnis bezüglich Assoziation von pAF und Schlaganfällen wichtig und verdeutlichen, dass ein detektiertes VHF nicht zwangsläufig mit einem direkt folgenden embolischen Schlaganfall assoziiert sein muss. Berücksichtigt werden sollte allerdings, dass es sich bei diesem Kollektiv eher um „Herz“- denn um typische Schlaganfallpatienten handelt. Interessant wäre noch eine Analyse der Klinik der aufgetretenen Schlaganfälle gewesen (Größe? NIH-SS? Stromgebiet? Lakune?), denn per Definition wurden diese in der ASSERT-Studie alle einer kardioembolischen Genese zugeordnet, was sicher nicht der Fall sein gewesen dürfte und was diese Analyse auch bestätigt. Da auch in dieser Studie mal wieder auch extrem kurze Phasen von pAF mit einem höheren Schlaganfallrisiko assoziiert waren, lohnt es sich intensiv hiernach zu suchen. Detektionszeiten von „nur“ 24h Holter-EKG in der diagnostischen

Abklärung eines Schlaganfalles werden sicherlich bald der Vergangenheit angehören. Was wir nun brauchen, ist eine klinische Endpunktstudie, die eine Reduktion der Schlaganfall Rezidivrate durch Langzeitmonitoring nachweist. (KG)

## **Autologe Transplantation mononukleärer Stammzellen des Knochenmarks (BMSC) zur Behandlung des ischämischen Schlaganfalls**

In einer multizentrischen Phase-II Studie an 120 Patienten werden Effekte einer autologen intravenösen BMSC Transplantation im Hinblick auf neurologische Erholung und Infarktvolumen bis zu 180 Tage lang untersucht. Dies ist die erste randomisierte Studie zu Therapiesicherheit und Effekten einer Transplantation mit BMSC, nachdem nicht-randomisierte Pilotstudien vereinzelt positive Ergebnisse erzielten.

**\*\*\* Prasad K, Sharma A, Garg A, Mohanty S, Bhatnagar S, Johri S, Singh KK, Nair V, Sarkar RS, Gorthi SP, Hassan KM, Prabhakar S, Marwaha N, Khandelwal N, Misra UK, Kalita J, Nityanand S; InveST Study Group. Intravenous autologous bone marrow mononuclear stem cell therapy for ischemic stroke: a multicentric, randomized trial. Stroke 2014;45(12):3618-3624**

Diese randomisierte, an fünf indischen Zentren durchgeführte Phase-II Studie untersuchte systematisch den therapeutischen Effekt einer Transplantation von BMSC nach subakut-ischämischem Schlaganfall. Primäre Endpunkte waren Ergebnisse des Barthel-Index sowie der modifizierten Rankin-Skala (mRS) 180 Tage nach stattgehabtem Insult. Sekundäre Endpunkte waren Effekte auf Infarktgröße und Bewertung im Hinblick auf die *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) an den Tagen 90 und 180. Sicherheitsaspekte bezogen sich insbesondere auf eine vermehrte Anreicherung von  $^{18}\text{F}$ Fluordesoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ -2-FDG) in der Positronen-Emissions-Tomographie in einem Verlauf von bis zu 365 Tagen. Es erhielten 58 Patienten

eine intravenöse mittlere Dosis von  $280.75 \times 10^6$  Zellen an einem Median von 18.5 Tagen nach stattgehabtem Schlaganfall. Im Vergleich zur Kontrollgruppe (keine Therapie) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Barthel-Index, MRS, NIHSS und Infarktgröße über einen Beobachtungszeitraum von 180 Tagen. Ebenso ließen sich keine erhöhten Anreicherungen von  $^{18}\text{F}$ -2-FDG in der BMSC-Gruppe nachweisen. Die Autoren folgern, dass die Applikation von BMSC nach subakutem Schlaganfall zwar sicher zu sein scheint, dabei jedoch keinen therapeutischen Nutzen darstellt.

### **Kommentar:**

Diese erstmals randomisierte Studie zum Thema Sicherheit und

Effektivität von BMSC zur Behandlung des ischämischen Schlaganfall zeigt entsprechend ihres Studiendesigns keine positiven Effekte zugunsten einer BMSC-Therapie. Allerdings ergeben sich in dieser Studie deutliche Einschränkungen, die von den Autoren zudem selbst hervorgebracht werden. Neben einer niedrigen statistischen Power und der fehlenden Kontrollbehandlung aufgrund ethischer Vorgaben sind vor allem Zeitpunkt der Transplantation und Zelldosis zu diskutieren. Wenngleich tierexperimentelle Daten vereinzelt eine neurologische Erholung auch bei einer Transplantation von BMSC bis zu 30 Tage nach dem Schlaganfall nahe legen, scheint für die Reduktion des Gewebeschadens eine frühe Transplantation zwingend

zu sein. Experimentelle Daten legen zwar nahe, dass BMSC-induzierte Neuroprotektion vielmehr parakrinen Mechanismen denn genuinem Zellersatz schuldet, dennoch ist eine suffizient hohe Zahl an zu transplantierenden Zellen essenziell. Dies umso mehr als dass >50% der transplantierten Zellen allein in der Lunge verbleiben. Die gewählte Zelldosis ist mit  $280.75 \times 10^6$  Zellen im Vergleich zu einer von den Autoren zuvor durchgeführten Studie niedrig. Studien an Nagern verwenden zudem umgerechnet Dosen in einem Bereich von  $40 \times 10^6$  / kg Körpergewicht. Weitere randomisierte Studien sind also in Folge dessen vonnöten, um das therapeutische Potential von BMSC näher zu beurteilen. (TD)

### **Transkraniale Lasertherapie beim akuten Schlaganfall nicht wirksam**

Die transkranielle Lasertherapie ist bei Patienten mit akutem ischämischem Insult nicht wirksam.

**\*\*\*\* Hacke W, Schellinger PD, Albers GW, Bornstein NM, Dahlof BL, Fulton R, Kasner SE, Shuaib A, Richieri SP, Dilly SG, Zivin J, Lees KR; NEST 3 Committees and Investigators. Transcranial laser therapy in acute stroke treatment: results of neurothera effectiveness and safety trial 3, a phase III clinical end point device trial. Stroke 2014;45:3187-3193**

Bisher gibt es außer der systemischen Thrombolyse mit rt-PA in einem Zeitfenster von 4,5 Stunden und der Behandlung von Patienten auf einer Stroke Unit keine wissenschaftlich

belegte Therapie des akuten ischämischen Insultes. Mehr als 150 Studien zur neuroprotektiven Therapie sind bisher negativ verlaufen. Die transkranielle Lasertherapie benutzt Laser-

Emissionen im Nah-Infrarotbereich. Dieser Ansatz war in Tierexperimenten neuroprotektiv wirksam. In einer Phase II Studie mit 660 Patienten ergab sich ein positiver Trend für diese Therapie (1). Dies sollte in einer größeren Phase III Studie belegt werden. In die NEST 3 Studie sollten ursprünglich 1000 Patienten eingeschlossen werden mit einem akuten ischämischen Insult und innerhalb von 24 Stunden entweder mit der transcraniellen Lasertherapie oder mit einer Schein-Therapie behandelt werden. Die Studie wurde vom Data Monitoring Committee abgebrochen, nachdem Ergebnisse von 566 Patienten vorlagen. Die Interimsanalyse legte nahe, dass auch bei einer höheren Patientenzahl kein therapeutischer Effekt der transcraniellen Lasertherapie zu erwarten ist.

#### **Kommentar:**

Die NEST 3 Studie zeigt, wie problematisch es ist, wenn große randomisierte Therapiestudien mit Wagniskapitalgebern durchgeführt werden. Im vorliegenden Fall meldete die Firma, die diese Studie finanzierte, innerhalb von Tagen nach dem Bekanntwerden des negativen Studienergebnisses Insolvenz an und entließ schlagartig alle Mitarbeiter. Die teilnehmenden Zentren blieben zum Großteil auf nicht bezahlten Vergütungen sitzen und mussten sich darum kümmern, die Lasertherapie-

Geräte fachgerecht zu entsorgen. Das Steering-Committee der Studie konnte nur unter extrem erschwerten Bedingungen die vorhandenen Daten bekommen, auswerten und publizieren. Wenn in Zukunft Studien durchgeführt werden, die über Wagniskapitalgeber finanziert werden, muss a priori ein gewisser Geldbetrag auf ein Treuhandkonto platziert werden, mit dessen Hilfe es möglich ist, Angestellte der Firma so lange weiter zu bezahlen, bis die Studie angemessen beendet und ausgewertet ist. (HCD)

#### **Literatur**

1. Zivin JA, Albers GW, Bornstein N, Chippendale T, Dahlof B, Devlin T, et al. Effectiveness and safety of transcranial laser therapy for acute ischemic stroke. *Stroke* 2009;40(4):1359-1364

### 3. Klinik

#### Mechanische Rekanalisation bei Basilarisverschluss

Die mechanische Rekanalisation beim Verschluss der A. basilaris führt zu höheren Rekanalisierungsraten, und gute Kollateralen erhöhen die Chance eines günstigen Schicksals.

**\*\*\*\* Singer OC, Berkefeld J, Nolte CH, Bohner G, Haring HP, Trenkler J, Gröschel K, Müller-Forell W, Niederkorn K, Deutschmann H, Neumann-Haefelin T, Hohmann C, Bussmeyer M, Mpotsaris A, Stoll A, Bormann A, Brenck J, Schlamann MU, Jander S, Turowski B, Petzold GC, Urbach H, Liebeskind DS; ENDOSTROKE Study . Mechanical Recanalization in Basilar Artery Occlusion: The ENDOSTROKE Study. Ann Neurol 2015;77:415-424**

Bei ENDOSTROKE handelt es sich um ein multizentrisches prospektives Register für Schlaganfallpatienten, die eine endovaskuläre Therapie erhalten. In der vorliegenden Studie analysierten die Autoren 148 konsekutive Patienten mit einem A.-basilaris-Verschluss. 41% wurden direkt endovaskulär behandelt, 59% nach vorgängiger intravenöser Thrombolyse. Ein unabhängiges Zentrallabor führte die Analysen der Angiographien in Unkenntnis der klinischen Daten durch und gradierte die Kollateralen mithilfe des ASITN/SIR-Systems und die Rekanalisation mit dem TICI Score. 34% der Patienten erreichten nach 4 Monaten im Mittelwert einen mRS 0-2 und 42% einen mRS 0-3. 35% der Patienten verstarben. Eine gute Rekanalisation (TICI 2b-3)

wurde in 79% erreicht. Nach multivariater Analyse erwiesen sich die Schwere des neurologischen Defizits vor Therapie gemessen mit dem NIHSS, die Qualität der Kollateralen und die Selektion der Patienten mit dem MRT als unabhängige Prädiktoren für das Schicksal der Patienten. Der Gebrauch von Stent-Retrievern sowie die Qualität der Kollateralen waren Prädiktoren der Rekanalisation, aber die Rekanalisation war kein signifikanter Prädiktor des Schicksals eines Patienten.

#### **Kommentar:**

Diese Arbeit ergänzt frühere Registerstudien über den A. basilaris-Verschluss, die teils aus einzelnen Zentren stammen und teils multizen-

trisch sind. Neu an dieser Studie ist die systematische Analyse der Kollateralen und der Rekanalisierung durch ein Zentrallabor in Unkenntnis des klinischen Schicksals. Neu ist ebenfalls, dass diese Patienten mit einem Stentretreiver behandelt wurden. Stentretreiver gelten heute als wirksamstes Werkzeug zur Entfernung von Thromben aus grösseren Hirngefässen, und in der vorderen Hirnzirkulation ist mit MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND IA und SWIFT

PRIME inzwischen bewiesen, dass intravenöse Thrombolyse gefolgt von Thrombektomie mit einem Stentretreiver wirksamer als intravenöse Thrombolyse allein ist. Als Registerstudie kann die vorliegende Arbeit diese Frage für die hintere Zirkulation leider nicht beantworten. Die ENDOSTROKE-Studie zeigt jedoch wissenschaftlich eindeutig, wie die Qualität der Kollateralen das Schicksal der Patienten in der hinteren Zirkulation beeinflussen. (HM)

### **Frühes Outcome nach Stenting im Vergleich zur Operation bei asymptomatischer Carotisstenose**

Trotz unzureichender Evidenz zur Effektivität des Carotis-Stentings (CAS) im Vergleich zur Endarteriektomie (CEA) bei asymptomatischen Stenosen werden diese Patienten zunehmend mittels CAS behandelt. Die Studie vergleicht anhand einer großen Kohorte beide Methoden im Hinblick auf frühe Komplikationen.

**\*\*\* Choi JC, Johnston SC, Kim AS. Early outcomes after carotid artery stenting compared with endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. Stroke 2015;46:120-125**

Asymptomatische Stenosen der A. carotis interna sind mit einem nur geringen Hirninfarktrisiko assoziiert, werden aber dennoch häufig revaskularisiert. Außerhalb randomisierter Studien können vergleichende Untersuchungen weitgehend unselektionierter, großer Kohorten wichtige Hinweise zu den Komplikationsraten von CAS und CEA im klinischen Alltag geben. In dieser großen, retro-

spektiven Kohortenstudie wurden anhand ausführlicher Entlassungsdaten der Jahre 2010-12 des University HealthSystem Consortiums (USA; 186 Kliniken) beide Methoden (CAS:N=3962 Pat.; CEA:N=17716) bezüglich früher Komplikationen (postoperativer Schlaganfall oder Tod) verglichen. Dies erfolgte unter Berücksichtigung von Charakteristika sowohl der Patienten (u.a. Alter,

Geschlecht, Komorbidität) als auch der beteiligten Kliniken (Gesamtzahl revascularisierender Carotis-Eingriffe; Anteil CAS). Im Median erfolgten 14% der Eingriffe mittels CAS. Postoperative Schlaganfälle und intrahospitale Mortalität waren nach Stenting deutlich häufiger (4,0% vs. 1,5%;  $P < 0.001$ ). Auch nach multivariater Adjustierung für die Merkmale der Patienten sowie der Kliniken war das Schlaganfall- und Sterblichkeits-Risiko nach CAS 2,5 mal höher ( $P < 0.001$ ). In Häusern mit einem höheren Stenting-Anteil waren selbst nach Adjustierung für Patienten-Merkmale Komplikationen ebenfalls signifikant häufiger (odds ratio 3,7;  $P < 0.001$ ). Unabhängig von der angewandten Methode war das Komplikationsrisiko in Häusern mit  $> 10$  Eingriffen pro Jahr um mehr als die Hälfte geringer (ca. 2% vs. 5%;  $P < 0,002$ ).

### **Kommentar:**

In den USA werden mehr als 90% (in Deutschland vermutlich 50-70%) aller revascularisierenden Eingriffe bei Carotisstenosen an asymptomatischen Patienten durchgeführt. In der vorgelegten Arbeit erfolgte dies in knapp 20% mittels CAS, obwohl die Evidenzlage hierfür nicht gerade robust ist. Observationsstudien geben einen guten Einblick in die medizinische Praxis der ‚freien Wildbahn‘, kranken allerdings gegenüber rando-

misierten Studien daran, dass die Ergebnisse anfällig sind für potenziell ungleich verteilte Einflussgrößen, die zu einem Selektions-Bias bei der Auswahl von Patienten für bestimmte Behandlungen führen können. Dem tragen die Autoren durch den Einsatz komplexer statistischer Methoden Rechnung, welche den Einfluss solcher Faktoren minimieren. Insofern sind die Ergebnisse dieser Studie reliabel und damit für die klinische Praxis bedeutsam, zumal sie die Resultate randomisierter Studien sogar weitgehend bestätigen, wonach das Stenting mit einem im Vergleich zur OP höheren Komplikationsrisiko assoziiert ist. Kritisch zu sehen ist sicherlich die im Median mit 1,5 (CAS) bzw. 3 (CEA) Eingriffen pro Arzt und Jahr niedrige Rate an Prozeduren, ebenso wie die jährlichen Raten für CAS (4,2) und CEA (20,2; jeweils Median) pro beteiligte Klinik. Dies dürfte jedoch den Verhältnissen entsprechen, wie sie vielerorts (auch in Deutschland) vorherrschen. Da insbesondere die Erfahrung der jeweils Durchführenden die Häufigkeit von Komplikationen wesentlich beeinflusst, sollte dies ein wesentliches Kriterium bei der Zuweisung von Patienten sein. Zudem sei daran erinnert, dass bei einem Komplikationsrisiko über 3% eine Revaskularisierung bei asymptomatischer Stenose ihren präventiven Nutzen verliert. (CK)

## **Präventive Behandlung mit Antibiotika beim akuten Schlaganfall nicht wirksam**

Eine präventive Behandlung mit Ceftriaxon bei Patienten mit akutem Schlaganfall hat keinen Einfluss auf das funktionelle Outcome nach drei Monaten.

**\*\*\*\* Westendorp WF, Vermeij JD, Zock E, Hooijenga IJ, Kruyt ND, Bosboom HJ, Kwa VI, Weisfelt M, Remmers MJ, Ten Houten R, Schreuder AH, Vermeer SE, van Dijk EJ, Dippel DW, Dijkgraaf MG, Spanjaard L, Vermeulen M, van der Poll T, Prins JM, Vermeij FH, Roos YB, Kleyweg RP, Kerkhoff H, Brouwer MC, Zwinderman AH, van de Beek D, Nederkoorn PJ; for the PASS investigators. The Preventive Antibiotics in Stroke Study (PASS): a pragmatic randomised open-label masked endpoint clinical trial. Lancet 2015 Jan 19. pii: S0140-6736(14)62456-9.**

Bei etwa 30% aller Patienten, die einen akuten ischämischen Insult oder eine cerebrale Blutung erleiden, kommt es konsekutiv zu einer Infektion, meist sind es bakterielle Pneumonien oder Harnwegsinfekte. Fieberhafte Infekte nach einem Schlaganfall sind ein ungünstiger prognostischer Faktor. Bisher gibt es fünf kleinere Studien, die untersucht haben, ob eine präventive Antibiose den funktionellen Outcome bei Patienten mit akutem Schlaganfall verbessert. Die Ergebnisse waren widersprüchlich. Deswegen haben die Kolleginnen und Kollegen aus Holland eine große prospektive Studie zu dieser Fragestellung initiiert. Es handelt sich um eine multizentrische randomisierte offene Studie, bei der die Endpunkte verblindet evaluiert wurden. Eingeschlossen wurden

Patienten mit akutem Schlaganfall, die entweder über 4 Tage mit 2 g Ceftriaxon behandelt wurden oder ohne Antibiose verblieben. Der primäre Endpunkt war der funktionelle Outcome nach 3 Monaten, gemessen mit der modifizierten Rankin Skala. Sekundäre Endpunkte waren Tod, Infektionsraten, Einsatz von Antibiotika und Dauer des Krankenhausaufenthaltes. Zwischen Juli 2010 und März 2014 wurden 2.550 Patienten in 30 Schlaganfallstationen in Holland aufgenommen. Jeweils 1.275 Patienten erhielten die Antibiose mit Ceftriaxon oder keine Antibiose. Die Antibiose hatte keinen Einfluss auf den funktionellen Outcome nach 3 Monaten. Die Odds Ratio für die modifizierte Rankin Skala betrug 0,95. Nebenwirkungen waren in der aktiven



Behandlungsgruppe kein größeres Problem. Auch für die Sterblichkeit die jeweils 5% betrug, gab es keinen Unterschied. Auch für Subgruppen im Alter unter und über 75 Jahre, für Untergruppen bezüglich ischämischen Insult, TIA oder cerebrale Blutung und Schwere des Schlaganfalls ergaben sich keine Unterschiede.

#### **Kommentar:**

Mit dieser sehr großen und gut durchgeführten randomisierten Studie dürfte das Thema einer präventiven

antibiotischen Therapie bei Patienten mit akutem Schlaganfall erledigt sein. Damit sind auch die widersprüchlichen Ergebnisse der bisherigen kleinen Studie aus dem Weg geräumt. Wichtig ist, dass die Ergebnisse sowohl bei Patienten mit ischämischen Insult wie bei cerebralen Blutungen nachweisbar waren. Man kann also in Zukunft auf Stroke Units abwarten, bis eine Infektion eintritt und diese dann entsprechend antibiotisch behandeln. (HCD)

#### **Organisatorische Verbesserung der Schlaganfall Akut-Therapie**

Die Implementierung eines organisierten und integrierten Versorgungssystems für Patienten mit akuten Schlaganfällen führte in Tirol in Österreich zu einer Erhöhung der Lyserate und zu einem besseren funktionellen Outcome.

**\*\*\*\* Willeit J, Geley , Schöch J, Rinner H, Tür A, Kreuzer H, Thiemann N, Knoflach M, Toell T, Pechlaner R, Willeit K, Klingler N, Praxmarer S, Baubin M, Beck G, Berek K, Dengg C, Engelhardt K, Erlacher T, Fluckinger T, Grandner W, Grossmann J, Kathrein H, Kaiser N, Matosevic B, Matzak H, Mayr M, Perfler R, Poewe W, Rauter A, Schoenherr G, Schoenherr HR, Schinnerl A, Spiss H, Thurner T, Vergeiner G, Werner P, Wöll E, Willeit P, Kiechl S. Thrombolysis and clinical outcome in patients with stroke after implementation of the Tyrol Stroke Pathway: a retrospective observational study. *Lancet Neurol* 2015;14:48-56**

Mit der Einführung der Thrombolyse ergab sich die Notwendigkeit, die Schlaganfallversorgung neu zu strukturieren, um möglichst viele Patienten mit ischämischen Insulten im therapeutischen Zeitfenster von 4,5

Stunden in ein Krankenhaus mit einer Stroke Unit zu bringen. Darüber hinaus mussten Schlaganfallstationen in Krankenhäusern mit neurologischen Abteilungen ohne Stroke Unit erst implementiert werden. Besonders

wichtig ist auch, eine strukturierte Sekundärprävention mit Nachbetreuung und eine organisierte Früh- und Spätrehabilitation. In Tirol, einem Bundesland von Österreich mit 850.000 Einwohnern wurde in den Jahren 2008 und 2009 ein Schlaganfallprogramm implementiert und umgesetzt. Dieses Programm wurde von allen 8 Krankenhäusern im Bundesland umgesetzt, wobei 3 der Krankenhäuser eine Stroke Unit hatten. Bestandteil des Programms waren unter anderem Informationsprogramme für potenzielle Patienten, organisierte Zuweisung in Stroke Units und Zugang zur zerebralen Bildgebung. Außerdem wurden die zu implementierende Sekundärprävention und die Rehabilitation standardisiert. Der Erfolg des Programms wurde in den Jahren 2010 bis 2013 überprüft. Insgesamt wurden in die Studie 4.947 Patienten mit ischämischen Schlaganfällen aufgenommen. 675 Patienten, entspricht 14%, wurden systemisch lysiert. Der Prozentsatz der lysierten Patienten stieg von 2010 bis 2013 von 12,9% auf 16,8%. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Die door-to-needle time sank von 49 Minuten auf 44 Minuten. Die Zahl des Prozentsatzes symptomatischer intrazerebraler Blutungen nach Thrombolyse betrug 4,1%. Als Vergleich dienten 4 österreichische Bundesländer, in denen entsprechende Schlaganfallprogramme nicht existierten. Dort nahm tendenziell sogar die

Lyserate ab. Erwartungsgemäß war der Unterschied in der Sterblichkeit mit 13% nicht unterschiedlich. Der funktionelle Outcome nach 3 Monaten gemessen mit der modifizierten Rankin Skala mit einem Wert von 0 bis 1 betrug 40% im Jahr 2010 und 53% im Jahr 2013. Dieser Unterschied war statistisch signifikant.

#### **Kommentar:**

Diese Studie zeigt sehr eindrucksvoll, dass durch eine gut organisierte Schlaganfallversorgung die Lyserate erhöht und auch der funktionelle Outcome verbessert werden kann. Da die Lyse selbst die Mortalität nicht beeinflusst, war auch nicht zu erwarten, dass die Umstrukturierung der Schlaganfallversorgung einen Einfluss auf die Sterblichkeit hat. Der verbesserte funktionelle Outcome ist natürlich bei einer Lyserate von 14% nicht ausschließlich der Lyse zuzuschreiben. Maßgeblich dazu beigetragen haben sicher auch die strukturierte Sekundärprävention und eine professionell organisierte Rehabilitation. Das Vorbild des Bundeslandes Tirol kann sicher auch auf andere Regionen mit entsprechenden Bevölkerungszahlen übertragen werden. (HCD)

## Säurehemmende Medikation beim akuten Schlaganfall und Auftreten einer Pneumonie

Bei Patienten mit akutem ischämischem Insult oder zerebraler Blutung erhöht die Einnahme von säurehemmenden Medikamenten die Wahrscheinlichkeit einer im Krankenhaus erworbenen Pneumonie.

**\*\*\* Herzig SJ, Doughty C, Lahoti S, Marchina S, Sanan N, Feng W, Kumar S. Acid-suppressive medication use in acute stroke and hospital-acquired pneumonia. *Ann Neurol* 2014;76(5):712-718**

Die akute Pneumonie ist eine der wichtigsten Komplikationen eines akuten Schlaganfalls und eine häufige Todesursache nach Schlaganfall. Pneumonien in der Akutphase des Schlaganfalls verschlechtern auch die Prognose bzgl. bleibender neurologischer Ausfälle. In letzter Zeit sind eine ganze Reihe von Publikationen erschienen, die nahelegen, dass Protonenpumpenhemmer und H<sub>2</sub> Blocker bei Krankheiten, die eine Intensivtherapie notwendig machen, die Häufigkeit von neu akquirierten Pneumonien fördern. Diese Problematik wurde allerdings bisher nicht bei Patienten mit Schlaganfall untersucht. In die Studie wurden 1676 Patienten mit akutem ischämischem Insult oder intrazerebraler Blutung aufgenommen, die in einer neurologischen Klinik in Boston in den Vereinigten Staaten im Zeitraum zwischen Juni 2000 und Juni 2010 aufgenommen worden waren. Eine säurehemmende Therapie war definiert als die Einnahme von

Protonenpumpenhemmern oder H<sub>2</sub> Blockern. Der primäre Outcome war eine im Krankenhaus akquirierte Pneumonie. Die Patienten waren im Mittel 75 Jahre alt. 80% der Patienten erhielten eine säurehemmende Therapie, wobei diese in aller Regel innerhalb der ersten zwei Tage nach Krankenhausaufnahme begonnen wurde. Von den Patienten, die aktiv behandelt wurden, erhielten die meisten einen Protonenpumpenhemmer, seltener einen H<sub>2</sub> Blocker und 23% beides. In einer nicht adjustierten Analyse war das Risiko einer im Krankenhaus erworbene Pneumonie 7-fach häufiger bei Patienten, die eine säurehemmende Therapie erhielten. Die prozentualen Anteile betragen 20,7% vs. 3,6%. In einer für Risikofaktoren adjustierten Analyse war das Risiko um den Faktor 2,3 erhöht, dieser Unterschied war noch signifikant. In Subgruppenanalysen ergab sich ein signifikanter Zusammenhang, allerdings nur mit der Einnahme von Protonenpumpen-

hemmern und nicht mit H<sub>2</sub> Blockern.

**Kommentar:**

Auf dem ersten Blick würde diese Publikation dafür sprechen, beim Einsatz von Protonenpumpenhemmern bei Patienten mit akutem Schlaganfall zurückhaltend zu sein. Die Autoren haben allerdings völlig ignoriert, dass ohne den Einsatz von Protonenpumpenhemmern Stress-Ulcera mit entsprechenden oberen

gastrointestinalen Blutungen auftreten können. Dies war in der Ära, als es weder H<sub>2</sub> Blocker noch Protonenpumpenhemmer gab, ein durchaus klinisch relevantes Thema. Da eine Pneumonie leichter zu behandeln ist als eine schwere obere gastrointestinale Blutung, sehe ich im Moment keinen Anlass unser standardisiertes Vorgehen auf der Stroke Unit zu verändern. (HCD)

## 4. Primärprävention

### **Nutzen und Risiko einer oralen Antikoagulation mit Dabigatran oder Warfarin bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern: Eine Real World Studie**

Im klinischen Alltag lässt sich in großen Patientenregistern die Überlegenheit von Dabigatran im Vergleich zu Warfarin replizieren, die in der RE-LY Studie gezeigt wurde. Wie in der RE-LY Studie sind ischämische Insulte und intracraniale Blutungen signifikant reduziert, das Risiko schwerwiegender gastrointestinaler Blutungen allerdings erhöht.

**\*\*\*\* Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Zhang R, Southworth MR, Levenson M, Sheu TC, Mott K, Goulding MR, Houston M, MaCurdy TE, Worrall C, Kelman JA. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly medicare patients treated with dabigatran or warfarin for non-valvular atrial fibrillation. *Circulation* 2015;131(2):157-164**

Vor 5 Jahren wurden die Ergebnisse der RE-LY Studie vorgestellt, die zwei Dosierungen von Dabigatran, nämlich 2 x 150 und 2 x 110 mg mit Warfarin bei Patienten mit nicht valvulärem

Vorhofflimmern verglich (1). Die Studie zeigte, dass die höhere Dosis von Dabigatran bzgl. Schlaganfallprävention einer Behandlung mit Warfarin überlegen war bei einem ver-

gleichbarem Blutungsrisiko, und die niedrigere Dosis genauso wirksam war wie Warfarin, allerdings mit einem niedrigerem Blutungsrisiko. Patienten, die in randomisierten Studien eingeschlossen werden, sind allerdings hoch selektiert und nicht unbedingt repräsentativ für Patienten, die später nach der Zulassung eines Medikaments behandelt werden. Daher ist es extrem wichtig, Wirksamkeit und Blutungskomplikationen im klinischen Alltag zu untersuchen. Die vorliegende Studie aus den Vereinigten Staaten stützt sich auf die Datenbank des Medicare-Systems. Aus diesem System erhalten Menschen im Alter von über 65 Jahren in den Vereinigten Staaten einen staatlichen Zuschuss zu ihrer Krankenversicherung. Im Rahmen des Medicare-Systems werden Aufnahmediagnosen von Krankenhäusern sowie verordnete Medikamente erfasst. Im vorliegenden Fall wurden Patienten identifiziert, bei denen erstmals zwischen Oktober 2010 und Dezember 2012 neu aufgetretenes Vorhofflimmern diagnostiziert wurde. Die Patienten wurden dann entweder mit Dabigatran oder Warfarin behandelt. In der Folgezeit wurden ischämische Insulte, intracraniale Blutungen, schwerwiegende gastrointestinale Blutungen, akuter Myokardinfarkt und Tod erfasst. Für die statistische Auswertung wurde ein sogenanntes Propensity Score-Matching durchge-

führt, d. h. die Patienten wurden jeweils bzgl. Risikofaktoren und Begleiterkrankungen vergleichbar gruppiert und dann ausgewertet. Für die hier vorliegende Publikation lagen Daten von 134.414 Patienten vor, von denen 67.494 Dabigatran erhielten und 73.920 Warfarin. Für 67.207 Patienten, die neu Dabigatran erhielten, konnten entsprechende Patienten aus der Warfarin-Gruppe gematcht werden. Der Löwenanteil der Patienten die Dabigatran erhielten wurde mit der hohen Dosis von 2 x 150 mg behandelt. 15% erhielten die niedrige Dosis, die nur in den Vereinigten Staaten zugelassen ist, nämlich 75 mg 2 x täglich. Die meisten Patienten hatten einen CHADS-Score von 2 und einen HAS-BLED-Score von ebenfalls 2. Die Auswertung zeigte eine 20%ige Risikoreduktion zugunsten von Dabigatran für ischämische Insulte, keinen Unterschied für schwerwiegende Blutungen. Insgesamt bestand ein um 28% erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen und ein um 75% reduziertes Risiko für intracraniale und intrazerebrale Blutungen. Die Rate für Myokardinfarkte war identisch. Darüber hinaus ergab sich eine 14%ige signifikante Reduktion der Sterblichkeit zugunsten von Dabigatran. Bei der niedrigen Dosis von Dabigatran (2 x 75 mg) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede

zu Warfarin für ischämischen Schlaganfall, schwerwiegende gastrointestinale Blutungen und Sterblichkeit. Die intracraniellen Blutungen waren ebenfalls signifikant reduziert.

**Kommentar:**

Die vorliegende Analyse ist die größte Beobachtungsstudie zum Vergleich von Dabigatran in überwiegend hoher Dosierung und Warfarin bei über 65-Jährigen. Die Methodik ist sehr ausgefeilt, da die beiden verglichenen Populationen über das Propensity Score-Matching vergleichbar sind. Wie in der RE-LY Studie zeigt sich eine signifikante Reduktion von Schlaganfällen sowie ischämischen Insulten und eine wie in der RE-LY Studie vergleichbare Reduktion von intracraniellen Blutungen und parenchymatösen Blutungen. Im Gegensatz zur RE-LY Studie ergeben sich keinerlei Hinweise für eine erhöhte Rate an Myokardinfarkten. Die Mortalität war in der RE-LY Studie ebenfalls reduziert, verpasste aber ganz knapp das Signifikanzniveau. Ebenfalls wie in der RE-LY Studie zeigt sich für die hohe Dosis von Dabigatran ein erhöhtes Risiko gastrointestinaler Blutungen. Dieses Risiko besteht nicht, wenn die in Amerika zugelassene niedrige Dosis von 2 x 75 mg betrachtet wird. Diese Dosis wird bei Patienten mit deutlich eingeschränkter Nieren-

funktion eingesetzt. Die niedrige Dosis führt allerdings nicht zu einer erhöhten Rate von gastrointestinalen Blutungen. Leider ist in den Vereinigten Staaten die niedrige Dosis von 2 x 110 mg Dabigatran nicht zugelassen, so dass hierfür keine Daten vorliegen. Im klinischen Alltag wird allerdings empfohlen, bei Patienten im Alter über 75 Jahren und einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 50 ml/min. 2 x 110 mg Dabigatran einzusetzen. Ebenso sollte die niedrige Dosis bei Patienten Verwendung finden, bei denen in der Vorgeschichte bereits eine gastrointestinale Blutung aufgetreten war. (HCD)

**Literatur**

1. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151

## Perkutaner Verschluss des linken Vorhofohres bei Patienten mit Vorhofflimmern

Im Langzeitverlauf zeigt sich bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern eine geringe aber statistisch signifikante Überlegenheit für den perkutanen Verschluss des linken Vorhofohres verglichen mit einer oralen Antikoagulation mit Warfarin. Allerdings kommt es bei dem interventionellem Eingriff relativ häufig zu schwerwiegenden Perikardergüssen und Blutungen

**\*\*\* Reddy VY, Sievert H, Halperin J, Doshi SK, Buchbinder M, Neuzil P, Huber K, Whisenant B, Kar S, Swarup V, Gordon N, Holmes D; PROTECT AF Steering Committee and Investigators. Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial. JAMA 2014;312(19):1988-1998**

Patienten mit Vorhofflimmern haben ein deutlich erhöhtes Schlaganfallrisiko. Dies kann durch eine orale Antikoagulation beispielsweise mit Vitamin K Antagonisten wie Warfarin signifikant reduziert werden. Seit längerem ist aus echokardiografischen Studien bekannt, dass die wesentliche Quelle für die Bildung von Thromben das linke Vorhofohr ist. Daher wurden in den letzten Jahren Verschlussysteme entwickelt, mit denen perkutan das linke Vorhofohr verschlossen werden kann. Eines dieser Devices wurde in der PROTECT AF Studie untersucht (1, 2). Nach einer durchschnittlich 2-jährigen Beobachtungszeit gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen dem perkutanen Verschluss des linken Vorhofsohres und Warfarin bezogen auf Schlaganfälle, systemische Embolien und Todesfälle. Jetzt wird

eine weitere Analyse mit einer deutlich längeren Beobachtungszeit vorgelegt. PROTECT AF war eine multizentrische randomisierte offene Studie, die an 59 Krankenhäusern durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden 707 Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und mindestens einem Schlaganfall-Risikofaktor. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten entweder zwischen Februar 2005 und Juni 2008 einen perkutanen Verschluss des linken Vorhofohres mit dem WATCHMAN Verschlussystem der Firma Boston Scientific oder wurden oral antikoaguliert. Der Endpunkt der Studie war Schlaganfall, systemische Embolien und kardiovaskuläre sowie unerklärte Todesfälle. Bei allen Patienten erfolgte über 45 Tage eine Behandlung mit Warfarin und Acetylsalicylsäure.

Nach durchschnittlich 3,8 Jahren Beobachtungszeit und 2621 Patienten-Jahren ergaben sich 39 primäre Ereignisse bei den 463 Patienten in der Verschlussgruppe, entsprechend 8,4%, in der Antikoagulationsgruppe zeigten sich 34 Ereignisse bei 244 Patienten, entsprechend 13,9%. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Signifikante Unterschiede ergaben sich auch für die Gesamtsterblichkeit und die kardio-vaskuläre Sterblichkeit. Erwartungsgemäß traten schwerwiegende Perikardergüsse nur in der Interventionsgruppe auf. Dort war die Ereignisrate 4,8%. Alle anderen Endpunkte incl. schwerwiegender Blutungskomplikationen waren in beiden Gruppen gleich häufig.

#### **Kommentar:**

Die PROTECT AF Studie war für den ursprünglichen Endpunkt und die ursprüngliche Beobachtungsdauer negativ. Hier handelt es sich jetzt um eine Langzeitauswertung, die einen kleinen signifikanten Unterschied zugunsten des perkutanen Verschlusses des linken Vorhofohres zeigt. Die Studie beantwortet allerdings nicht eine sehr kritische Frage, nämlich ob dieser Eingriff für Patienten in Frage kommt, die entweder eine zerebrale Blutung unter Antikoagulation erlitten haben, oder bei denen generell ein hohes Blutungsrisiko besteht, wenn sie

antikoaguliert werden. Da die Patienten nach der Implantation des Devices vorübergehend antikoaguliert werden müssen, kommen sie leider für diesen Eingriff nicht in Betracht. Wünschenswert wäre allerdings eine Studie an Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko, bei denen es vertretbar wäre, über einen Zeitraum von 45 Tagen zu antikoagulieren. (HCD)

#### **Literatur**

1. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2009;374(9689):534-42
2. Reddy VY, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Neuzil P, Huber K, et al. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-Year Follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) Trial. *Circulation* 2013;127(6):720-9



## 5. Sekundärprävention

### Vergleich verschiedener Revaskularisierungsstrategien bei Karotisstenosen

Die Ergebnisse verschiedener aktueller Multicenter-Studien legen nahe, dass chirurgische Revaskularisierungsstrategien der endovaskulären, stentbasierten Therapie überlegen sind. Vor diesem Hintergrund werden nun hier alltagsrelevante Daten aus einer großen amerikanischen Datenbank präsentiert.

**\*\*\*\* McDonald RJ, McDonald JS, Therneau TM, Lanzino G, Kallmes DF, Cloft HJ. Comparative effectiveness of carotid revascularisation therapies. Stroke 2014;45:3311-3319**

Es handelt um eine retrospektive Datenbankstudie („Premier Perspective Database“), bei der zwischen 2006-2011 zur Qualitätskontrolle demographische Patientendaten, Diagnosen, durchgeführte Prozeduren, Entlassstatus etc. kontinuierlich erfasst wurden. Diese Datenbank (Status 2011) repräsentiert ca. 15% der Patienten in mehr als 600 Krankenhäusern, die in den USA hospitalisiert wurden. Die vorliegende Analyse fokussiert auf die Diagnosen CEA (carotid endarterectomy) und CAS (carotid angioplasty and stenting) sowie auf die klinische Präsentation als symptomatische und asymptomatische Stenosen. Als primärer Endpunkt wurde in Analogie zur CREST-Studie eine Kombination aus Krankenhaus-Mortalität, Schlaganfall (ischämisch oder hämorrhagisch) und akuter Herzinfarkt gewählt.

Insgesamt wurden 95742 Patienten mit CEA analysiert und 13890 mit CAS. 9% der CEA Patienten (n=9064) und 13% der CAS Patienten (n=1839) waren symptomatische Stenosen. Nachdem basierend auf den demographischen Daten ein 1:1 Matching der Gruppen erfolgte, zeigte sich, dass bei Patienten, die einer CAS zugeführt wurden, der primäre Endpunkt sowohl für asymptomatische Stenosen (3,0% vs. 2,0%; HR für CAS 1.40 [1.19-1.63]  $p < 0.0001$ ) als auch für symptomatische Stenosen (11,1% vs. 5,1%; HR für CAS 2.31 [1.78-3.00]  $p < 0.0001$ ) signifikant häufiger erreicht wurde verglichen mit Patienten, bei denen eine CEA durchgeführt wurde. Dieses zeigte sich auch durchgehend in den individuellen Endpunkten. Patienten, die eine CAS Behandlung bekamen, sind signifikant häufiger im Krankenhaus verstorben,

erlitten häufiger postoperative Komplikationen, Blutungen und ischämische Schlaganfälle und wurden häufiger in Pflegeeinrichtungen eingewiesen. In Analogie zur kombinierten Endpunktanalyse zeigten sich die Effekte besonders deutlich bei symptomatischen Patienten, waren aber auch bei asymptomatischen Patienten nachweisbar. Interessanterweise zeigte sich wie bereits schon zuvor in den randomisierten Multicenterstudien (SPACE) ein altersabhängiger Effekt zuungunsten der CAS im höheren Lebensalter. Kein Effekt zeigte sich bezüglich der Rate an Herzinfarkten, die zwischen CEA und CAS identisch war.

**Kommentar:**

Insgesamt bestätigt sich einmal mehr nun auch in einer großen alltagsnahen Analyse, dass die CEA der CAS bei der Karotisrevaskularisation überlegen ist. Dieses betrifft v.a. symptomatische Patienten, bei denen dieser Effekt erheblich ist und sämtliche Aspekte des Eingriffes im engeren Sinne umfasst (perioperative Komplikationen, Schlaganfall, Blutung), aber eben auch das Langzeit Outcome (Einweisung in Pflegeeinrichtung). Die erhöhte Herzinfarktrate in der CEA Gruppe, eine Komplikation, die in der CREST Studie hauptverantwortlich für ein neutrales Studienergebnis zwischen CEA und CAS Gruppe war, konnte erfreulicherweise

nicht reproduziert werden. Insgesamt kann bei einer Indikation für eine Karotisrevaskularisation zu einer CAS nicht wirklich geraten werden, es sei denn, es steht ein endovaskuläres Zentrum mit außergewöhnlicher Expertise, hohem Eingriffsvolumen und nachgewiesener niedriger Komplikationsrate zur Verfügung. Der Unterschied der aktuellen alltagsnahen Studie im Vergleich zur CREST-Studie (beides US-Studien) liegt vermutlich genau hier begründet. Dieses bedeutet, dass im Alltag landesweit Zentren mit einer solchen Expertise nicht flächendeckend zur Verfügung stehen und die Ergebnisse der CAS damit im Alltag schlechter sind als anhand der CREST Daten zu erwarten ist. Interessant und eigentlich unfassbar ist aber, dass die überwiegende Anzahl der Eingriffe an asymptomatischen Patienten erfolgte: 98.729 (von insgesamt 109.632)! Da stellt sich die Frage, ob diese ganzen Eingriffe wirklich indiziert waren bzw. ob nicht eine intensive konservative neurologische Therapie gleichwertig effektiv wäre. Anhand solcher Zahlen sollte genau dieses als gesellschaftlich-medizinisches Ziel definiert werden, v.a. vor dem Hintergrund der kürzlich abgebrochenen SPACE II Studie. (WRS)

## Stentbehandlung bei symptomatischer intrakranieller Stenose

Eine interventionelle Stent-PTA ist auch bei einer unter antithrombotischer Medikation symptomatischen intracraniellen Stenose nicht einer konservativen Therapie überlegen.

**\*\*\*\* Lutsep HL, Barnwell SL, Larsen DT, Lynn MJ, Hong M, Turan TN, Derdeyn CP, Fiorella D, Janis LS, Chimowitz MI; SAMMPRIS Investigators. Outcome in Patients Previously on Antithrombotic Therapy in the SAMMPRIS Trial: Subgroup Analysis. Stroke 2015;46:775-779**

Die randomisierte SAMMPRIS-Studie hatte gezeigt, dass eine konservative Behandlung (best medical treatment und Lebensstiländerung - BMT) dem zusätzlichen interventionellen Stenting von 70-99%igen symptomatischen Stenosen der intracraniellen Gefäße überlegen ist [1,2]. Die Leitlinien-Empfehlungen der DGN wurden daraufhin dahingehend geändert, dass eine interventionelle Therapie bei einem unter BMT erneut aufgetretenen zerebrovaskulären Rezidivereignis empfohlen wird.

In der hier referierten präspezifizierten Analyse der SAMMPRIS-Studie wurde Patienten verglichen, die vor dem zum Einschluss in die Studie führenden zerebrovaskulären Ereignis eine antithrombotische Medikation (Thrombozytenfunktionshemmer [in der Mehrzahl der Patienten ASS] oder Antikoagulantien) eingenommen hatten oder nicht. Der primäre kombinierte Endpunkt war die Rate an Schlaganfällen oder Tod innerhalb von 30 Tagen oder nachfolgenden

Schlaganfällen im Territorium der symptomatischen Arterie über einen Beobachtungszeitraum von 2 Jahren. Bei 284 (63%) Patienten mit vorhergehender antithrombotischer Medikation trat der primäre Endpunkt unter der rein medikamentösen Therapie mit 15,6% signifikant seltener auf als bei den zusätzlich interventionell behandelten Patienten (21,6%;  $p = 0,043$ ). Bei den 167 nicht antithrombotisch vorbehandelten Patienten gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen (11,6% unter BMT vs. 18,8% unter Stent-PTA;  $p = 0,31$ ). Innerhalb beider Behandlungsgruppen gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit oder ohne vorher eingenommener antithrombotischer Medikation (BMT  $p = 0,96$ ; Stent-PTA  $p = 0,52$ ).

### Kommentar:

Die SAMMPRIS-Studie war eine der wichtigsten randomisierten Studien der letzten Jahre in der

Schlaganfallsekundärprophylaxe, die unser therapeutisches Vorgehen bei Patienten mit symptomatischen intracraniellen Stenosen nachhaltig verändert hat und zu einer deutlichen Abnahme der interventionellen Therapie geführt hat. Die vorliegende Subgruppen-Analyse stützt nicht das aktuell auch von der DGN empfohlene Vorgehen, dass bei einem Rezidivereignis unter einer konservativen medikamentösen Therapie eine interventionelle Therapie erfolgen sollte. Im Gegenteil, die mit einer anti-thrombotischen Medikation vorbehandelten Patienten hatten signifikant höhere Ereignisraten, wenn sie interventionell behandelt wurde. Einschränkend muss natürlich auch

bei dieser Subgruppen-Analyse wieder erwähnt werden, dass sie nicht ausreichend für die Fragestellung gepowert war und nur der Wingspan-Stent in SAMMPRIS eingesetzt wurde. Allerdings zeigt die klinische Praxis, dass v.a. bei Perforator-tragenden Gefäßen (M1-Segment der A. cerebri media, A. basilaris, V4-Segment der A. vertebralis) auch mit anderen Stent-Systemen ein hohes Infarktrisiko vorliegt. (RW)

#### **Literatur**

- 1 Chimowitz MI et al. N Engl J Med 2011;365:993-1003
- 2 Derdeyn CP et al. Lancet 2014;383:333-341

### **Sekundärprävention bei Dissektion der hirnversorgenden Arterien**

In einem kleinen prospektiven Beobachtungsregister gab es keine relevanten Unterschiede bezüglich Schlaganfällen und Blutungskomplikationen bei Patienten mit Dissektion der hirnversorgenden Arterien, die mit neuen Antikoagulanzen, mit Vitamin K Antagonisten oder Thrombozytenfunktionshemmern behandelt wurden.

**\*\*\* Caprio FZ, Bernstein RA, Alberts MJ, Curran Y, Bergman D, Korutz AW, Syed F, Ansari SA, Prabhakaran S. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants in patients with cervical artery dissections. Cerebrovasc Dis 2014;38:247-253**

Patienten mit Dissektion der A. carotis interna oder A. vertebralis haben ein nicht unerhebliches Risiko, hämodynamische oder embolische Schlaganfälle zu erleiden. Deswegen erfolgt

im Moment die Behandlung entweder mit Vitamin K Antagonisten oder mit Thrombozytenfunktionshemmern. Größere randomisierte Studien, die die beiden Therapieansätze miteinander

verglichen hätten gibt es bisher nicht. Die amerikanischen Autoren haben daher die Frage untersucht, ob Vitamin K Antagonisten ggf. durch neue Antikoagulanzen ersetzt werden können. Die Studie wurde in Chicago durchgeführt. Erfasst wurden 149 Patienten mit Dissektion aus den Jahren 2010 bis 2013. Aus den Krankengeschichten wurde analysiert, ob die Patienten mit einem neuen Antikoagulanzen, mit niedermolekularem Heparin gefolgt von Vitamin K Antagonisten oder mit Thrombozytenfunktionshemmern behandelt wurden. Bei allen Patienten wurde dann der weitere Verlauf analysiert. Die Patienten waren im Mittel 43 Jahre alt, 63% waren weiblich. Bei 70% lagen Dissektionen der Vertebral-Arterien vor. 26% der Patienten wurden mit neuen Antikoagulanzen, 47% mit Vitamin K Antagonisten und 27% mit Thrombozytenfunktionshemmern behandelt. Neue Antikoagulanzen wurden häufig bei Patienten mit hochgradigen Stenosen oder Gefäßverschlüssen eingesetzt. Die anderen klinischen und bildgebenden Parameter unterschieden sich nicht zwischen den drei Behandlungsgruppen. Für 135 Patienten gab es Verlaufsdaten über einen Zeitraum von durchschnittlich 7,5 Monaten. Erneute Schlaganfälle traten zweimal in der NOAC-Gruppe und je einmal in den anderen Therapiegruppen auf.

Schwerwiegende Blutungen gab es bei 11,4% der Patienten mit Vitamin K Antagonisten, 0% bei neuen Antikoagulanzen und 2,5% bei Patienten, die mit Thrombozytenfunktionshemmern behandelt wurden. Bei 3 der Patienten, die mit neuen Antikoagulanzen behandelt wurden, kam es zu einer Zunahme des Stenosegrads, was bei den anderen beiden Therapiegruppen nicht der Fall war.

#### **Kommentar:**

Dies ist eine erste Beobachtungsstudie zum Einsatz von neuen oralen Antikoagulanzen bei Patienten mit Carotis- oder Vertebralis-Dissektion. Bei einer sehr geringen Ereignisrate scheint die Häufigkeit erneuter Schlaganfälle in allen drei Therapiegruppen sehr gering zu sein. Schwerwiegende Blutungen waren unter den neuen Antikoagulanzen signifikant seltener als unter Vitamin K Antagonisten. Ob die geringe Zahl von Patienten mit progredienten Stenosen unter neuen Antikoagulanzen wirklich repräsentativ ist, steht dahin. Die geringe Ereignisrate macht es allerdings extrem schwer, in Zukunft randomisierte Studien zum Einsatz neuer Antikoagulanzen bei Dissektion der hirnversorgenden Gefäße durchzuführen. Diese Studien müssten sehr große Patientenzahlen haben. Darüber hinaus ist dann auch ungeklärt, ob die Vergleichstherapie eine orale Antikoagulation mit

Vitamin K Antagonisten oder mit Thrombozytenfunktionshemmern sein sollte. (HCD)

### **Antithrombotische Therapie nach akuten ischämischen Insult bei Patienten mit Vorhofflimmern**

Bei Patienten mit Vorhofflimmern, die einen ischämischen Insult erlitten haben, erfolgt weiterhin eine Unter- und Überversorgung mit erhöhtem Risiko für erneute Schlaganfälle und Blutungskomplikationen.

**\*\*\*\* McGrath ER, Kapral MK, Fang J, Eikelboom JW, Conghaile AO, Canavan M, O'Donnell MJ; Investigators of the Ontario Stroke Registry. Antithrombotic therapy after acute ischemic stroke in patients with atrial fibrillation. Stroke 2014;45:3637-3642**

Die Neurologen im Bundesstaat Ontario in Kanada hatten vor einigen Jahren eine Studie publiziert, bei der sie untersuchten, mit welcher präventiven Therapie Patienten mit Vorhofflimmern behandelt werden, wenn sie einen ersten oder erneuten ischämischen Insult erlitten. Die damaligen Studien zeigten, dass bis zu 30% dieser Patienten unbehandelt waren, 30% zwar antikoaguliert waren, aber zum Zeitpunkt des Schlaganfalls eine INR von unter 2,0 hatten und weitere 30% nur mit Thrombozytenfunktionshemmern behandelt worden waren. Sie analysierten jetzt nochmals Daten aus den Jahren 2003 bis 2008 und analysierten die Krankengeschichten von Patienten aus 12 Stroke Units im Bundesstaat Ontario. Die Studie bezieht sich auf 2.162 Patienten, die einen akuten ischämischen Insult und

zum Zeitpunkt des Insults Vorhofflimmern hatten. Zum Zeitpunkt der Entlassung hatten 8% keine antithrombotische Therapie, 21% eine Monotherapie mit Thrombozytenfunktionshemmern, 39% eine orale Antikoagulation mit Warfarin und 31% eine Kombination aus oralen Antikoagulanzen und Thrombozytenfunktionshemmern. Der primäre Endpunkt war Tod bzw. erneuter ischämischer Insult, Myokardinfarkt oder schwerwiegende Blutungskomplikationen. Verglichen mit Patienten, die oral antikoaguliert wurden, hatten Patienten ohne antithrombotische Therapie ein um 51% erhöhtes Risiko den primären Endpunkt zu erreichen und Patienten, die nur mit Thrombozytenfunktionshemmer behandelt wurden, ein 31% erhöhtes Risiko. Diese Unterschiede waren statistisch signifikant. Das

Risiko schwerwiegender Blutungen war bei Patienten ohne antithrombotische Therapie um 50% reduziert, bei Patienten mit Thrombozytenfunktionshemmern um 21%. Patienten, die eine Kombination von oralen Antikoagulanzen und Thrombozytenfunktionshemmern erhielten, hatten kein erniedrigtes Risiko für ischämische Ereignisse, aber ein 31% erhöhtes Risiko für schwerwiegende Blutungen.

**Kommentar:**

Diese kanadische Studie zeigt, dass im Gegensatz zu Therapieempfehlungen

immer noch zu viele Patienten mit Vorhofflimmern, die einen Schlaganfall erlitten haben, keine orale Antikoagulation erhalten. Etwa 30% erhalten die Kombination von oralen Antikoagulantien mit Thrombozytenfunktionshemmern, wobei diese Kombination keinen therapeutischen Nutzen hat, sondern lediglich das Blutungsrisiko erhöht. Daher gibt es noch erhebliche Verbesserungspotentiale bei der Initiierung einer Sekundärprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern und ischämischen Insult. (HCD)

**Dabigatran Plasmaspiegel bei Patienten mit Vorhofflimmern**

In einer prospektiven Beobachtungsstudie zeigte sich, dass eine Bestimmung der Dabigatran Plasmaspiegel mit dem HEMOCLOT nicht in der Lage ist, Patienten mit durchgehend hohen oder niedrigen Plasmaspiegel von Dabigatran zu identifizieren.

**\*\*\*\* Chan NC, Coppens M, Hirsh J, Ginsberg JS, Weitz JI, Vanassche T, Douketis JD, Schulman S, Eikelboom JW. Real-world variability in dabigatran levels in patients with atrial fibrillation. J Thromb Haemost 2015;13(3):353-359**

In der RE-LY Studie zeigte sich, dass Patienten mit Vorhofflimmern, die mit einer hohen Dosis von Dabigatran 2 x 150 mg behandelt werden, eine niedrigere Rate an Schlaganfällen in systemischen Embolien und eine erhöhte Rate gastrointestinaler Blutungen haben. Die niedrige Dosis

von 2 x 110 mg war bzgl. Schlaganfall und systemischer Embolie gegenüber Warfarin nicht unterlegen und hatte eine geringere Rate an schwerwiegenden Blutungskomplikationen. Im Zulassungsverfahren, insbesondere in Europa wurden klinische Charakteristika wie Alter und Nierenfunktion

als Variablen identifiziert, die darüber entscheiden, welche Dosis von Dabigatran am besten geeignet ist. In der Folgezeit wurde dann Kritik ausgeübt in der Gestalt, dass es möglich sein müsste, ähnlich wie bei INR-Messungen beim Einsatz von Vitamin K Antagonisten Patienten zu identifizieren, die unter- oder überdosiert sind. Diese Frage wurde jetzt in einer prospektiven Beobachtungsstudie in Kanada untersucht. Insgesamt 100 Patienten mit Vorhofflimmern wurden aufgenommen. Alle 2 Monate wurde mit Hilfe des HEMOCLOT Assay der Spitzen- und Basisspiegel (peak und trough) von Dabigatran im Serum bestimmt. Die tiefen Spiegel von Dabigatran wurden morgens bestimmt, wenn die letzte Einnahme am Abend lag und die Peak-Spiegel 2,5 Stunden nach der morgendliche Gabe von Dabigatran. Die Patienten waren im Mittel 70 Jahre alt und die meisten hatten eine normale Nierenfunktion. 40 Patienten erhielten die niedrige und 60 Patienten die hohe Dosis von Dabigatran. Erwartungsgemäß waren Patienten, die die niedrige Dosis erhielten älter, hatten ein geringeres Körpergewicht und eine schlechtere Nierenfunktion. Die Basis-Spiegel von Dabigatran lagen zwischen 3,4 und 510 ng/ml und die Spitzenspiegel zwischen 3,4 und 722 ng/ml. Es bestand eine extrem hohe Variabilität sowohl innerhalb der einzelnen Patienten wie zwischen den Patienten

bezogen auf die einzelnen Plasmaspiegel von Dabigatran. Interessanterweise waren die Plasmaspiegel bei den Patienten, die 110 und 150 mg Dabigatran erhielten, gleich. Dies spricht dafür, dass bei älteren Patienten mit schlechteren Nierenfunktionen die niedrige Dosis zu demselben Plasmaspiegel führt, wie die hohe Dosis bei jüngeren Patienten mit normaler Nierenfunktion.

**Kommentar:**

Diese Studie zeigt, dass die Bestimmung des Plasmaspiegels von Dabigatran mit Hilfe des HEMOCLOT Tests über einen längeren Zeitraum sehr variable Spiegel zeigt. Das wichtigste Ergebnis der Studie ist, dass klinische Charakteristika wie Alter, Körper, Gewicht und Nierenfunktion offenbar die Wirkung und Blutspiegel von Dabigatran deutlich besser voraussagen, als das eigentliche Messen der Blutspiegel. Für den klinischen Alltag wäre auch überhaupt nicht klar, wie bei etwas erhöhten oder erniedrigten Plasmaspiegeln von Dabigatran bei Einmalmessung eine Dosisanpassung vernünftigerweise erfolgen sollte. (HCD)



## Blutungskomplikationen bei Patienten mit Vorhofflimmern unter Rivaroxaban

In einer großen Beobachtungsstudie in 27.467 Patienten mit Vorhofflimmern, die Rivaroxaban erhielten, entsprachen die Häufigkeiten an schwerwiegenden Blutungskomplikationen denen, die in der ROCKET AF Studie beobachtet worden waren.

**\*\*\* Tamayo S, Frank Peacock W, Patel M, Sicignano N, Hopf KP, Fields LE, Sarich T, Wu S, Yannicelli D, Yuan Z. Characterizing major bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A pharmacovigilance study of 27.467 patients taking rivaroxaban. Clin Cardiol. 2015;38(2):63-68**

Patienten mit Vorhofflimmern haben ein deutlich erhöhtes Schlaganfallrisiko. Dieses kann durch Vitamin K Antagonisten wie Warfarin oder Phenprocoumon signifikant erniedrigt werden. In den letzten Jahren wurden 4 neue (Nicht-Vitamin K Antagonisten) orale Antikoagulantien (NOAKs) in der Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern im Vergleich zu Warfarin untersucht. In der ROCKET AF Studie, die Hochrisiko-Patienten einschloss, war Rivaroxaban non-inferior bezüglich der Risikoreduktion für Schlaganfälle und systemische Embolien und vergleichbar bzgl. der Rate schwerwiegender Blutungskomplikationen. In der Per-Protokoll-Analyse war Rivaroxaban in der Schlaganfallprävention überlegen. Patienten in randomisierten Studien entsprechen allerdings nicht notwendigerweise denen, die im klinischen Alltag behandelt werden. Daher ist es

wichtig, bestimmte Endpunkte in Populationen außerhalb von klinischen Studien zu untersuchen. Im vorliegenden Fall wurde die medizinische Datenbank des amerikanischen Verteidigungsministeriums herangezogen. Die Daten wurden zwischen dem 01. Januar 2013 und dem 31. März 2014 analysiert. Es wurden Patienten erfasst, bei denen eine Verschreibung von Rivaroxaban wegen Vorhofflimmern erfolgte. Im Weiteren wurden in der Datenbank schwerwiegende Blutungskomplikationen erfasst. Im Beobachtungszeitraum erhielten 27.467 Patienten wegen Vorhofflimmern Rivaroxaban. In diesem Zeitraum ereigneten sich 496 schwerwiegende Blutungskomplikationen, entsprechend einer Rate von 2,86 pro 100 Personjahre. Die Patienten waren im Mittel 77 Jahre alt und 54% waren Männer. Von den Patienten mit schwerwiegenden Blutungskomplikationen verstarben

14. Die meisten Blutungen wurden im Gastrointestinaltrakt beobachtet, am häufigsten unspezifische Blutungen, am zweithäufigsten fanden sich untere gastrointestinale Blutungen. 36 Patienten erlitten eine intracerebrale Blutung. Bei der Hälfte der Patienten war eine Bluttransfusion notwendig und bei ebenfalls 44% erfolgte eine Behandlung auf der Intensivstation. Bei 25% der Patienten musste wegen der Blutung eine Operation durchgeführt werden. Drei Prozent der Patienten verstarben. Am höchsten war die Sterblichkeit mit 50% bei Patienten mit intracraniellen Blutungen. Patienten mit Blutungskomplikationen waren signifikant älter, hatten häufiger eine arterielle Hypertonie, eine koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz oder eine eingeschränkte Nierenfunktion.

**Kommentar:**

Diese große Beobachtungsstudie aus den Vereinigten Staaten repliziert die Rate an Blutungskomplikationen, wie sie in der ROCKET AF Studie beobachtet wurde. Am häufigsten sind gastrointestinale Blutungen, wobei hier untere gastrointestinale Blutungen häufiger sind als obere gastrointestinale Blutungen. Besonders interessant ist die Beobachtung, dass die Patienten entweder mit Bluttransfusionen, Behandlung auf einer Intensivstation oder durch interventionelle oder operative Eingriffe versorgt werden konn-

ten. Bei keinem der Patienten wurden spezifische prothrombotische Substanzen gegeben. Wichtig ist, dass Risikofaktoren für eine erhöhte Blutungsrate wie Alter, schlecht eingestellte Hypertonie, Herzinsuffizienz und Nierenfunktionsstörung identifiziert werden konnten. Die anderen Faktoren, die zum HAS-BLED Score beitragen, wurden im Rahmen der Datenbank allerdings nicht erfasst. Zusammengefasst zeigt sich, dass im klinischen Alltag die Art, Häufigkeit und der Outcome schwerer Blutungskomplikationen bei Patienten, die wegen Vorhofflimmern mit Rivaroxaban behandelt werden, vergleichbar ist mit den Daten, die in der ROCKET AF Studie erhoben wurden. (HCD)

## Dabigatran und Rivaroxaban bei Patienten mit Vorhofflimmern und Dialyse

Erschreckend viele dialysierte Patienten werden in den Vereinigten Staaten trotz entsprechender Kontraindikationen mit Dabigatran oder Rivaroxaban behandelt. Dies führt zu einem signifikant erhöhten Blutungsrisiko und einem signifikant erhöhten Risiko tödlicher Blutungen.

**\*\*\* Chan KE, Edelman ER, Wenger JB, Thadhani RI, Maddux FW. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. *Circulation* 2015;131(11):972-979**

Patienten mit Vorhofflimmern haben ein fünffach erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall verglichen mit Patienten im Sinusrhythmus. In vier großen randomisierten Studien wurde gezeigt, dass die neuen oralen Antikoagulanzen (NOACs) Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban mindestens genauso wirksam sind, wie der Vitamin K Antagonist Warfarin und eine gleichwertige und zum Teil geringere Rate an schwerwiegenden Blutungskomplikationen haben. In allen randomisierten Studien waren Patienten mit ausgeprägter Niereninsuffizienz definiert als eine Kreatinin-Clearance von weniger als 15 ml/min. sowie Patienten, die dialysiert werden. Der Einsatz von Dabigatran bei Patienten, die dialysiert werden ist besonders problematisch, da sich die Substanz dialysieren lässt. Leider halten sich viele Ärzte nicht an den Zulassungstext und setzen neue

Antikoagulanzen bei Patienten ein, für die sie nicht zugelassen sind. Dies gilt offenbar auch für Patienten mit Vorhofflimmern, die dialysiert werden.

Die Firma Fresenius Medical Care hält in Nordamerika ein großes Register vor, in dem Patienten, die dialysiert werden, prospektiv verfolgt werden. Die Datenbank wurde im Zeitraum zwischen Oktober 2010 und Oktober 2014 ausgewertet und überprüft, ob Patienten dialysiert wurden, die Dabigatran oder Rivaroxaban einnahmen. Die prospektiv erfassten Endpunkte waren Blutungskomplikationen sowie embolische Schlaganfälle und systemische Embolien. In der Datenbank befinden sich 316.859 Patienten, die regelmäßig dialysiert werden, darunter fanden sich 29.977, entsprechend 9,5% mit Vorhofflimmern. Im Beobachtungszeitraum wurden 5,9% der Patienten, entsprechend 281 mit Dabigatran und

244 mit Rivaroxaban behandelt. Die meisten Patienten wurden mit einer reduzierten Dosis, nämlich 75 mg 2 x täglich Dabigatran oder 15 mg 1 x täglich Rivaroxaban behandelt. In einer multivariaten adjustierten Regressionsanalyse bestand sowohl für Dabigatran mit einem relativen Risiko von 1,48 und Rivaroxaban mit einem relativen Risiko von 1,38 ein höheres Risiko einer stationären Aufnahme ins Krankenhaus oder Tod bedingt durch Blutungskomplikationen. Das Risiko an einer Blutung zu sterben betrug für Dabigatran 1,78 und für Rivaroxaban 1,71, verglichen mit Warfarin. Die Zahl der Schlaganfälle und systemischen Embolien war so gering, dass es nicht möglich war, diese Endpunkte auszuwerten.

**Kommentar:**

Diese Studie aus den Vereinigten Staaten zeigt, dass trotz entsprechender Kontraindikationen ein erheblicher Prozentsatz der Patienten, die dialysiert werden und Vorhofflimmern haben, mit Dabigatran oder Rivaroxaban behandelt werden. Die vorliegende Studie verglich diese Population mit den 8.064 Patienten, die mit Warfarin antikoaguliert waren und den 6.018 Patienten, die Acetylsalicylsäure erhielten. Die Studie ist retrospektiv, wobei die Ereignisse prospektiv erfasst wurden. Die Ergebnisse legen nahe, dass im

Vergleich zu einer oralen Antikoagulation mit Warfarin das Risiko schwerwiegender Blutungskomplikationen sowohl für Dabigatran wie Rivaroxaban erhöht ist. Dies gilt allerdings wie in den großen randomisierten Studien nicht für die Zahl intracranieller Blutungen. Diese sind bei den beiden neuen Antikoagulanzen signifikant erniedrigt. Ein wesentlicher Schwachpunkt der Studie ist der Vergleich mit einem Vitamin K Antagonisten. Es gibt bisher keine überzeugenden Daten, dass Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz, die dialysiert werden, von einer oralen Antikoagulation mit Vitamin K Antagonisten profitieren, wenn sie Vorhofflimmern haben. Die bisher publizierten Daten legen nahe, dass die Patienten lediglich ein erhöhtes Blutungsrisiko, aber kein erniedrigtes Schlaganfallrisiko haben. Daher wäre es außerordentlich wünschenswert, prospektive Studien in dieser Patientenpopulation zu bekommen. (HCD)

## 6. Blutungen

### Bei akuter intrazerebraler Blutung sollte der Blutdruck unter 140mmHG gesenkt werden

Eine intrazerebrale Blutung ist immer noch mit einer hohen Mortalität assoziiert. Die Mehrzahl der Blutungen ist Folge eines langjährigen arteriellen Bluthochdruckes oder Resultat kurzzeitiger, kritischer Blutdruckspitzen. Eine gefürchtete Komplikation ist hierbei eine Vergrößerung der Blutung, was häufig der bestehenden arteriellen Hypertonie zugeschrieben wird. Eine aggressive Blutdrucksenkung könnte allerdings, in Analogie zu ischämischen Schlaganfällen, mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet sein. In der vorliegenden Metaanalyse soll die Sicherheit der Blutdrucksenkung bei akuten intrazerebralen Blutungen untersucht werden.

**\*\*\*\* Tsivgoulis G, Katsanos AH, Butcher KS, Boviatsis E, Triantafyllou N, Rizos I, Alexandrov AV. Intensive blood pressure reduction in acute intracerebral hemorrhage. A meta-analysis. Neurology 2014;83:1523-1529**

Ein erhöhter Blutdruck wird bei über 90% der Patienten mit akuten intrazerebralen Blutungen detektiert. Beobachtungsdaten legen nahe, dass die Prognose dieser Patienten in Abhängigkeit einer U-förmigen Kurve des Blutdruckes stehen könnte: sowohl sehr niedrige, als auch sehr hohe arterielle Blutdruckwerte könnten hier mit einer ungünstigen Prognose assoziiert sein. Da gerade innerhalb der ersten 24 Stunden Vergrößerungen von intrazerebralen Blutungen beobachtet wurden und dies pathophysiologisch gut mit einer andauernden Sickerblutung nach einer Gefäßruptur bei bekannten Hyper-

tonie-Patienten zu erklären sind, wäre eine aggressive Blutdrucksenkung eine probate Therapieoption. In einer systematischen Literaturanalyse wurden nun randomisierte Studien identifiziert, welche eine aggressive Blutdrucksenkung mit einer moderaten Senkung in Anlehnung an den aktuellen Richtlinien der Fachgesellschaften verglichen haben. Letztendlich 4 Studien hielten den strengen Qualitätsmerkmalen für die Berücksichtigung dieser Metaanalyse stand und so konnten die Daten von 3315 Patienten weiter untersucht werden. Der Vergleich zwischen den beiden Gruppen zeigte keinen Unter-

schied hinsichtlich der Mortalität (OR 1,01, 95% CI: 0,83-1,23;  $p=0,914$ ). Nach intensivierter Blutdrucksenkung gab es einen Trend zu weniger dauerhafter Behinderung (mRS 3-6; OR 0,87, 95% CI: 0,76-1,01;  $p=0,062$ ) und einer signifikant geringeren Hämatom-Vergrößerung nach 24h ( $p=0,038$ ). Die Autoren schließen aus den Daten, dass eine aggressive Blutdrucksenkung bei intrazerebralen Blutungen sicher ist und wahrscheinlich die Prognose verbessert.

**Kommentar:**

Diese sauber aufgearbeitete Meta-Analyse bestätigt unser pathophysiologisches Konzept von spontanen intrazerebralen Blutungen, dass bei einer hypertensiven Genese eine rasche Senkung des Blutdruckes erfolgen sollte, damit eine Hämatom-Vergrößerung und hiermit einhergehende klinische Verschlechterung verhindert werden kann. Im Gegensatz zum ischämischen Schlaganfall besteht hier keine nennenswerte Penumbra-Region, die bei akuter Blutdrucksenkung minderperfundiert werden könnte. Kontrovers wurde zuletzt die Frage diskutiert, ob eine aggressive Senkung nicht doch mit einer klinischen Verschlechterung assoziiert sein könnte, was durch die Daten dieser Analyse widerlegt werden konnte. Wenn auch marginal, so konnte doch eine geringere Zunahme des Blutungsvolumens innerhalb von

24h bei den blutdruckgesenkten Patienten beobachtet werden. Eine Senkung des systolischen Blutdruckes unter 140 mmHg bei akuten intrazerebralen Blutungen ist daher angeraten, was sich inzwischen auch schon in den aktuellen Empfehlungen der ESO niedergeschlagen hat (Int J Stroke 2014;9:840-55). (KG)

## Einnahme von Statinen bei Patienten mit intrazerebralen Blutungen

Patienten mit zerebralen Blutungen, die mit Statinen vorbehandelt sind, und bei denen die Statin-Therapie im Krankenhaus fortgeführt wird, haben eine deutlich bessere Überlebenschance als Patienten ohne Gebrauch von Statinen oder bei denen die Statine abgesetzt werden.

**\*\*\* Flint AC, Conell C, Rao VA, Klingman JG, Sidney S, Johnston SC, Hemphill JC, Kamel H, Davis SM, Donnan GA. Effect of statin use during hospitalization for intracerebral hemorrhage on mortality and discharge disposition. JAMA Neurol 2014;71(11):1364-1371**

Statine sind hochwirksam in der Sekundärprävention des ischämischen Insultes. In der SPARCL Studie zeigte sich allerdings bei Patienten, die 80 mg Atorvastatin erhielten ein erhöhtes Risiko intrazerebraler Blutungen verglichen mit Patienten, die Placebo erhielten (1, 2). Dieses Ergebnis konnte allerdings in einer großen Metaanalyse nicht repliziert werden (3). Patienten, die einen ischämischen Insult erleiden, haben eine bessere Prognose, wenn sie zum Zeitpunkt der zerebralen Ischämie Statine einnehmen (4). Die Prognose verbessert sich auch, wenn eine vorbestehende Statin-Medikation bei Patienten mit ischämischem Insult fortgeführt wird (5). Ob es ähnliche Effekte bei Patienten mit zerebralen Blutungen gibt, war bisher nicht bekannt. Es handelt sich um eine retrospektive Analyse von 3481 Patienten, die in einem Zeitraum von 10 Jahren mit intrazerebralen Blutungen in 20 verschiedenen Krankenhäusern in

Nordkalifornien aufgenommen worden waren. Die Diagnose stützte sich auf die zerebrale Bildgebung. Bei allen Patienten wurden aus den Krankenhausakten die wesentlichen prognostischen Faktoren gewonnen. Der primäre Endpunkt für diese Analyse war das Überleben nach 30 Tagen und die Frage, ob die Patienten nach Hause oder in eine stationäre Einrichtung verlegt wurden. Die Patienten wurden dahingehend stratifiziert, ob sie vor oder während des Krankenhausaufenthaltes Statine einnahmen. Die statistischen Analysen wurden für die wesentlichsten Komorbiditäten korrigiert. Die Patienten waren im Mittel 73 Jahre alt und litten zu 85% unter einer Hypertonie. Von den 3481 Patienten nahmen 1194 Statine ein und 2287 waren bezüglich Statinen unbehandelt. Die Patienten mit zerebralen Blutungen, die während des stationären Aufenthaltes ein Statin erhielten, hatten eine 30 Tage Mortalität von

18,4%, die die kein Statin erhielten hatten eine Sterblichkeit von 38,7%. Dieser Unterschied war bei einer Odds Ratio von 4,25 statistisch signifikant. Die Patienten, bei denen die Statine im Krankenhaus abgesetzt wurden, hatten eine Sterblichkeit von 57,8% verglichen mit 18,9% für Patienten, bei denen eine vorbestehende Statin-Medikation fortgeführt wurde. Dieser Unterschied war mit einer Odds Ratio von 0,16 ebenfalls signifikant. Patienten, die Statine erhielten, oder bei denen eine vorbestehende Statin-Therapie fortgesetzt wurde, wurden auch sehr viel häufiger nach Hause entlassen.

**Kommentar:**

Die Ergebnisse dieser großen retrospektiven Studie aus den Vereinigten Staaten sind ermutigend, da sie zeigen, dass definitiv kein erhöhtes Risiko besteht, wenn Patienten, die mit Statinen behandelt werden, eine zerebrale Blutung erleiden. Die Ergebnisse weisen sogar eher darauf hin, dass eine vorbestehende Statin-Therapie fortgeführt werden sollte. Ob Patienten mit zerebralen Blutungen von der Gabe von Statinen profitieren, wenn die Therapie im Rahmen der zerebralen Blutung begonnen wird, ist allerdings bisher nicht bekannt. Ein wesentlicher Nachteil ist, dass die Studie retrospektiv ist und nicht auf einer randomisierten Zuordnung der Patienten beruht. In den statistischen Analysen

waren die Autoren allerdings bemüht, die wesentlichen Risikofaktoren und vaskulären Begleiterkrankungen zu korrigieren. Dessen ungeachtet wäre eine randomisierte Studie wünschenswert, die die Frage untersucht, ob eine vorbestehende Statin-Therapie bei Patienten mit intrazerebralen Blutungen fortgeführt werden soll. (HCD)

**Literatur**

1. Goldstein LB, Amarenco P, Szarek M, Callahan A, 3rd, Hennerici M, Sillesen H, et al. Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study. *Neurology* 2008; 70(24 Pt 2):2364-70
2. Amarenco P, Goldstein LB, Szarek M, Sillesen H, Rudolph AE, Callahan A, 3rd, et al. Effects of intense low-density lipoprotein cholesterol reduction in patients with stroke or transient ischemic attack: the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke* 2007;38(12):3198-204
3. McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke* 2012;43(8):2149-56
4. Flint AC, Kamel H, Navi BB, Rao VA, Faigles BS, Conell C, et al. Statin use during ischemic stroke



- hospitalization is strongly associated with improved poststroke survival. *Stroke* 2012;43(1):147-54
5. Blanco M, Nombela F, Castellanos M, Rodriguez-Yanez M, Garcia-Gil M, Leira R, et al. Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study. *Neurology* 2007;69(9):904-10

### Hoch-Dosis Statin-Therapie zur Behandlung der SAB

Experimentelle und klinische Studien suggerieren, dass eine Statin-Therapie bei einer SAB ein vaskuläres Remodeling induziert, Vasospasmen sowie durch diese verursachte Ischämien reduziert und günstige Effekte auf das neurologische Outcome haben könnte.

**\*\*\* Wong GKC, Cahn DY, Siu DY, Zee BCY, Poon WS, Chan MTV, Gin T, Leung M for the HDS-SAH Investigators. High-Dose Simvastatin for Aneurysma Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke* 2015;46:382-388**

In dieser chinesischen Multicenterstudie (6 Zentren) wurde eine doppelblinde Behandlung mit Simvastatin 40 mg oder 80 mg täglich zur Akuttherapie der SAB bei 255 Patienten durchgeführt (1:1 Randomisierung, Zeitfenster 96 h, Therapiedauer 3 Wochen). Eine eigentliche Kontrollgruppe (Placebo) sah das Design nicht vor. Das ambitionierte Studienziel bestand darin, Unterschiede nachzuweisen bezüglich des Auftretens zerebraler Ischämien (primärer Endpunkt) sowie bezüglich des neurologischen Outcome nach 3 Monaten (mRS) und der Kosteneffizienz (sekundäre Endpunkte). Die demographischen und auch die neurologischen Daten der Patienten waren zwischen den Gruppen gleich verteilt.

Es handelte sich zu 92% um Aneurysmen der vorderen Zirkulation. Fast die Hälfte (43%) waren schwere SABs (WFNS<sup>o</sup>IV+V). Das Ergebnis der Studie war sowohl in Bezug auf den primären wie auch auf alle sekundären Endpunkte negativ (p Werte 0.59-0,89), d.h. ein positiver Effekt der Hochdosis-Statin-Therapie konnte nicht nachgewiesen werden. Die Kosteneffizienz konnte aufgrund des fehlenden Therapieeffektes nicht ermittelt werden.

#### **Kommentar:**

Diese auf den ersten Blick merkwürdige Studie bezieht ihre Berechtigung aus den Ergebnissen der kürzlich publizierten STASH Studie (803 Patienten, 1:1 Randomisierung). In

dieser wurde eine mittlere Statindosis (40 mg Simvastatin) in einem ähnlichen Ansatz untersucht. Ein Therapieeffekt in dieser placebokontrollierten Studie konnte nicht nachgewiesen werden. Da in früheren placebo-kontrollierten Pilot-Studien für die Hochdosis Statin-Therapie (80 mg Simvastatin) jedoch eine Wirkung (weniger Vasospasmen, weniger zerebrale Ischämien) gesehen wurde, argumentieren die Autoren in der aktuell vorgelegten Studie, dass die 40 mg Gruppe als Kontrollgruppe angesehen werden kann. Demgegenüber kann man einwenden, dass beide Studien längere Zeit parallel liefen, v.a. aber beim Design der hier besprochenen Studie die Ergebnisse von STASH definitiv noch nicht vorlagen. Es ist sicherlich als problematisch anzusehen, in einer so kleinen Studie einen Therapieunterschied infolge einer Dosisdifferenz (ohne Placebogruppe) detektieren zu wollen. Dieses gilt insbesondere für die Substanzklasse der Statine. Der pleiotrope Effekt von Statinen hängt bekanntermaßen gar nicht so sehr von der absoluten Höhe der Dosierung ab, viel entscheidender ist die Tatsache, ob überhaupt mit Statinen therapiert wird. Vor diesem Hintergrund wäre ein placebo-kontrolliertes Design essentiell gewesen. Insgesamt kann man jedoch sagen, dass nach aktueller Datenlage für eine Statin-Therapie bei SAB Patienten keine Indikation besteht. (WRS)

## 7. Vaskuläre Demenz

### **Blutdrucksenkung und duale Plättchenhemmung haben keinen Einfluss auf die kognitive Funktion bei Patienten mit lakunären Schlaganfällen**

Die Art der plättchenhemmenden Therapie bzw. das Ausmaß der Blutdrucksenkung über einen Zeitraum von 5 Jahren spielen bei Patienten mit lakunären Schlaganfällen keine Rolle für das Ausmaß kognitiver Störungen und die Progression dieser Störung.

**\*\*\*\* Pearce LA, McClure LA, Anderson DC, Jacova C, Sharma M, Hart RG, Benavente OR; SPS3 Investigators. Effects of long-term blood pressure lowering and dual antiplatelet treatment on cognitive function in patients with recent lacunar stroke: a secondary analysis from the SPS3 randomised trial. Lancet Neurol 2014;13(12):1177-1185**

Arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus sind wichtige Risikofaktoren für lakunäre Infarkte, aber auch für kognitive Einschränkungen und die vaskuläre Demenz. Theoretisch sollte daher eine konsequente antihypertensive Therapie das Fortschreiten kognitiver Einschränkungen ebenso verhindern, wie das Neuauftreten kognitiver Störungen. Ob dies auch für den Einsatz von Thrombozytenfunktionshemmern gilt, wurde bisher nicht gut untersucht. Die SPS3 Studie war eine vom NINDS finanzierte Studie in den Vereinigten Staaten, in der Patienten mit lakunären Infarkten mit zwei unterschiedlichen Therapiezielen antihypertensiv behandelt wurden und bei der eine Monotherapie mit Acetylsalicylsäure und eine Kombinations-

therapie für Clopidogrel und Acetylsalicylsäure verglichen wurden (1, 2). Die SPS3 Studie randomisierte 3020 Patienten mit einem lakunärem Infarkt innerhalb der letzten 6 Monate in einem 2 x 2 faktoriellen Design in 2 Gruppen bezüglich angestrebter Blutdruckwerte von systolisch zwischen 130 und 149 mm Hg vs. <130 mm Hg und einer plättchenhemmenden Prophylaxe mit einer Monotherapie vs. einer dualen Therapie. Als Messinstrument für kognitive Funktionen wurde das kognitive Abilities Screening Instrument (CASI) eingesetzt. Die Patienten in der Studie wurden über einen Zeitraum von 5 Jahren einmal jährlich getestet. Der Unterschied im systolischen Blutdruck zwischen den beiden

Therapiegruppen betrug 11 mm Hg. Die Patienten der Studie waren im Schnitt 63 Jahre alt und 38% waren Frauen. Dreiviertel der Patienten hatten eine arterielle Hypertonie und fast alle Patienten hatten einen Barthel-Index von  $\geq 95$ . Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses hatten 45% der Patienten eine leichte kognitive Einschränkung, 23% der Patienten hatten deutliche mikroangiopathische Veränderungen in der Kernspintomografie. Über den Zeitraum der Studie veränderten sich die Werte des kognitiven Abilities Screening Instrumentes nicht. Es gab auch keine Interaktion zwischen kognitiven Funktionen und der thrombozytenfunktionshemmenden Therapie oder der beiden Blutdruck-Therapiegruppen.

**Kommentar:**

Die SPS3 Studie war negativ bezüglich der Schlaganfallprävention, wenn man die beiden Gruppen mit unterschiedlichen Thrombozytenfunktionshemmern verglich. Daher ist es keine Überraschung, dass sich eine Monotherapie bezüglich kognitiver Funktion nicht von einer dualen Plättchenhemmung unterscheidet. Eher überraschend ist die Beobachtung, dass eine Blutdrucksenkung von durchschnittlich 11 mm Hg über einen Zeitraum von 5 Jahren keinen Einfluss auf das Fortschreiten kognitiver Störungen hat. Die wahrschein-

lichste Erklärung ist, dass der Zeitraum von 5 Jahren zu kurz ist, um solche Effekte zu sehen. Darüber hinaus waren die meisten Patienten beim Studieneintritt kognitiv intakt oder hatten nur geringe kognitive Einschränkungen. Um den Einfluss einer antihypertensiven Therapie auf die Entwicklung oder das Fortschreiten kognitiver Störungen zu erfassen, müssen wahrscheinlich Studien über einen Zeitraum von mehr als 10 Jahren durchgeführt werden. (HCD)

**Literatur**

1. Pergola PE, White CL, Szychowski JM, Talbert R, Brutto OD, Castellanos M, et al. Achieved Blood Pressures in the Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes (SPS3) Study: Challenges and Lessons Learned. *Am J Hypertens* 2014;27(8):1052-60
2. Benavente OR, Hart RG, McClure LA, Szychowski JM, Coffey CS, Pearce LA, et al. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med* 2012;367(9):817-25

## 8. Verschiedenes

### **Beruhet eine kortikale superfizielle Siderose auf einer cerebralen Amyloidangiopathie?**

Eine koreanische Arbeitsgruppe untersuchte den Zusammenhang zwischen einer kortikalen superfiziellen Siderose und cerebralen Amyloidablagerungen im Amyloid-PET in 232 Personen mit kognitiven Einschränkungen.

**\*\*\* Na HK, Park JH, Kim JH, Kim HJ, Kim ST, Werring DJ, Seo SW, Na DL. Cortical superficial siderosis: A marker of vascular amyloid in patients with cognitive impairment. Neurology 2015;84:849-855**

Eine kortikale superfizielle Siderose findet sich nach früheren Studien im 3T MRT bei 0,7% der älteren Bevölkerung und bei etwa 6% der Patienten mit kognitiven Einschränkungen oder Alzheimer Demenz. Die Autoren dieser Studie untersuchten nun die Assoziation zwischen einer kortikalen superfiziellen Siderose und cerebralen Amyloidablagerungen im Pittsburg compound B (PiB)-PET in insgesamt 232 Patienten mit kognitiven Einschränkungen oder Demenz, von denen die Ätiologie bei 90 auf eine Alzheimer Erkrankung und bei 142 Patienten auf eine subkortikale vaskuläre Genese zurückgeführt wurde. In 12 von 232 Patienten (5,2%) konnte im MRT eine kortikale superfizielle Siderose nachgewiesen werden, davon bei je 6 Patienten mit Alzheimer und vaskulärer Ätiologie. Alle 12

Patienten hatten auch einen positiven Amyloid-Nachweis im PET, darüber hinaus auch häufiger lobär lokalisierte Mikroblutungen und einen APOE ε2 Genotyp im Vergleich zu Patienten ohne kortikale superfizielle Siderose. Bei einer MRT-Nachuntersuchung (im Median 12 Monate später) zeigte sich bei 1/3 eine Progredienz und bei den übrigen ein stabiler Befund der kortikalen superfiziellen Siderose. Die Autoren schlußfolgern, dass eine kortikale superfizielle Siderose nicht auf eine ischämische, sondern eine amyloid-assoziierte Angiopathie zurückzuführen ist und sich auch im Verlauf nicht spontan zurückbildet. Schließlich trat auch in 2 Patienten mit kortikaler superfizieller Siderose im Verlauf eine intracerebrale Blutung auf, was die Rolle einer kortikalen superfiziellen Siderose als Risikofaktor unterstreicht.

**Kommentar:**

Mit 12 identifizierten Patienten ist diese Studie in ihrer Aussagekraft sicherlich limitiert, bestätigt jedoch frühere Ergebnisse zur Prävalenz einer kortikalen superfiziellen Siderose

sowie zu deren Ätiologie. Interessant wäre noch eine längere Nachbeobachtung zur prognostischen Relevanz dieses Befundes für die Klinik. (CW)

**Bericht von der 1. Konferenz der Europäischen Schlaganfall Organisation (ESO) vom 17.4. bis 19.4. in Glasgow**

Die erste ESO Konferenz fand mit etwa 2700 Teilnehmern in Glasgow statt. Neben Teaching Kursen, Komitee Sitzungen sowie wissenschaftlichen Sitzungen wurden auch zahlreiche neue klinische Studien vorgestellt. Im Vordergrund standen dabei die randomisierten Thrombektomie-Studien, welche nach Bekanntwerden der holländischen MR CLEAN Studie vorzeitig beendet worden waren. Zusammen mit den bereits publizierten Studien der Studien ESCAPE und EXTEND-IA liegen nun mittlerweile 6 positive randomisierte Studien vor.

Die SWIFT PRIME Studie untersuchte 196 Patienten mit intrakraniell Carotis- und/oder M1-Verschluß und fand eine signifikante Verbesserung der funktionellen Unabhängigkeit (mRS 0-2) von 35,5% auf 60,2% (NNT=3) durch Behandlung mit dem Solitaire Katheter zusätzlich zur systemischen Thrombolyse. Auch alle Subgruppen profitierten von der Behandlung.

Die REVASCAT Studie untersuchte

eine Thrombektomie mit dem Solitaire Katheter bis zu 8h nach intrakraniell Carotis-, M1-oder M2-Verschluß in 206 Patienten welche 30 min. nach Beginn einer systemischen Thrombolyse klinisch nicht davon profitiert hatten. Auch diese Studie zeigte eine signifikante Verbesserung der funktionellen Unabhängigkeit (mRS 0-2) von 28,2% auf 43,7% (NNT=6). Diese Studie war Investigator-initiiert in nur 4 katalanischen Zentren durchgeführt worden und hatte konsekutiv nahezu alle Schlaganfallpatienten in der Region eingeschlossen.

Von der französischen Investigator-initiierten THRACE Studie wurden vorläufige Daten vorgestellt, welche ebenfalls einen signifikanten Vorteil der Thrombektomie belegen konnten. Im Rahmen der THERAPY Studie wurden 108 Patienten mit einer intrakraniellen Thrombuslänge >8mm mit systemischer Thrombolyse alleine oder systemischer Thrombolyse und Intervention mit dem Penumbra System behandelt. Den primären Endpunkt der funktionellen Unab-

hängigkeit (mRS 0-2) erreichten in der Interventionsgruppe 38% versus 30% in der Kontrollgruppe, was nicht signifikant war. In der per Protokoll Analyse zeigte sich eine signifikante Reduktion von schwerer Behinderung, welche konsistent zu den übrigen Thrombektomie Studien war.

Von den vorgestellten randomisierten Präventions- und Rehabilitationsstudien sind leider keine positiven Ergebnisse zu berichten:

In der EUREKA Studie wurde in 316 koreanischen Schlaganfallpatienten die frühe Gabe von Rosuvastatin versus Placebo zur Verhinderung neuer DWI Läsionen im MRT nach 5 und 14 Tagen untersucht. Der primäre Endpunkt war hier unter Rosuvastatin um 3,9% in der ITT und um 6% in der per Protokoll Analyse reduziert, was nicht signifikant war. Allerdings reduzierte eine Behandlung mit Rosuvastatin signifikant die Häufigkeit einer hämorrhagischen Transformation.

In der ASPIS Studie verbesserte eine intensive Einstellung von vaskulären Risikofaktoren versus Standardnachsorge in 159 Patienten über 24 Monate nicht die Häufigkeit einer kognitiver Verschlechterung.

In AVERT (A Very Early Rehabilitation Trial) konnte in 2104 Patienten kein Vorteil für eine frühe (innerhalb 24h begonnene), intensive Rehabilitationbehandlung nach

Schlaganfall nachgewiesen werden. Diese Studie ist insofern bemerkenswert, als über die gesamte Studiendauer 99% aller Patienten nachbeobachtet werden konnten.

In der Dopamin augmented rehabilitation in stroke (DARS) Studie verbesserte Dopamin in 593 gehunfähigen Patienten nach ischämischem Schlaganfall keinen der vorgegebenen Endpunkte. (CW)

---

---



---

**ÖGSF**

**Österreichische Gesellschaft  
für Schlaganfallforschung**



---

---

**DEUTSCHE  
SCHLAGANFALL-GESELLSCHAFT**  
German Stroke Society

---

---