



STROKE

NEWS

Aktuelle Literatur
zur Pathophysiologie
und Therapie
von
Schlaganfällen

ÖGSF

Österreichische Gesellschaft
für Schlaganfallforschung



DEUTSCHE
SCHLAGANFALL-GESELLSCHAFT
German Stroke Society

1/2016

STROKE-NEWS

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

21. Jahrgang, Nummer 1, April 2016, Auflage: nur online

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. P. Berlit, Neurologie, Alfried-Krupp-Krankenhaus, Alfried-Krupp-Str. 21, 45131 Essen (PB)

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

PD Dr. Dr. M. Ebinger, Neurologische Universitätsklinik Charité, Charitéplatz 1, 10117 Berlin (ME)

PD Dr. B. Frank, Neurologische Universitätsklinik, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (BF)

Prof. Dr. C. Gerloff, Neurologische Universitätsklinik, Martinistr. 52, 20246 Hamburg (CG)

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

PD Dr. K.-G. Häusler, Neurologische Universitätsklinik, Charitéplatz 1, 10117 Berlin (KGH)

Prof. Dr. H. Huttner, Neurologische Universitätsklinik, Schwabachanlage 6, 91054 Erlangen (HH)

Prof. Dr. H.-C. Koennecke, Neurologie, Klinikum im Friedrichshain, Landsberger Allee 49, 10249 Berlin (HCK)

Dr. T. Krause, Neurologische Universitätsklinik, Charitéplatz 1, 10117 Berlin (TK)

Dr. J.B. Kuramatsu, Neurologische Universitätsklinik, Schwabachanlage 6, 91054 Erlangen (JBK)

Dr. C. Leithner, Neurologische Universitätsklinik Charité, Charitéplatz 1, 10117 Berlin (CL)

Dr. R. Malik, Neurologische Universitätsklinik Großhadern, Marchioninistr. 15, 81337 München (RM)

Prof. Dr. G. Nelles, Praxis für Neurologie, Werthmannstr. 1 c, 50935 Köln (GN)

PD Dr. C. Nolte, Neurologische Universitätsklinik Charité, Charitéplatz 1, 10117 Berlin (CN)

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

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

Redaktion: Prof. Dr. C. Weimar

Vorwort Stroke News 1/2016

Liebe Leserinnen und Leser der Stroke News,

ich kann Ihnen die erfreuliche Mitteilung machen, dass auch im Jahr 2016 drei Hefte der Stroke News erscheinen. Die Stroke News gibt es allerdings seit Anfang dieses Jahres nur noch online. Ich bedanke mich bei den Firmen Boehringer-Ingelheim GmbH, Ingelheim und Bayer Vital, Leverkusen für die finanzielle Unterstützung, die ohne jedwede inhaltliche Einflussnahme stattfindet. Ich bedanke mich auch bei den Autoren, die eine kritische Einschätzung von Studien vorgenommen haben und uns erklären, welche Bedeutung diese Studien für unseren klinischen Alltag haben. Herr Weimar hat in bewährter Weise die Redaktion der Stroke News übernommen.

Essen, im April 2016



H. C. Diener

Inhaltsverzeichnis	Seite
1. Epidemiologie	4
2. Pathophysiologie	5
3. Klinik.....	6
4. Diagnostik	19
5. Primärprävention	22
6. Sekundärprävention	28
7. Blutungen.....	33
8. Rehabilitation	42
9. Verschiedenes	43

Die vorherigen Stroke-News können über die Webpage 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 Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim
Bayer Vital, Leverkusen**

Die Firmen haben keinen Einfluss auf den Inhalt genommen

1. Epidemiologie

Genetische Faktoren für Veränderungen der weißen Substanz

Diese Studie versucht die Frage zu beantworten, ob altersbedingte und schlaganfallbedingte Veränderungen der weißen Substanz eine gemeinsame genetische Komponente aufweisen.

****** Traylor M, Zhang CR, Adib-Samii P, Devan WJ, Parsons OE, Lanfranconi S, Gregory S, Cloonan L, Falcone GJ, Radmanesh F, Fitzpatrick K, Kanakis A, Barrick TR, Moynihan B, Lewis CM, Boncoraglio GB, Lemmens R, Thijs V, Sudlow C, Wardlaw J, Rothwell PM, Meschia JF, Worrall BB, Levi C, Bevan S, Furie KL, Dichgans M, Rosand J, Markus HS, Rost N. Genome-wide meta-analysis of cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke. *Neurology* 2016;86(2):146-153**

Schäden an der weißen Substanz (WMHs) sind sowohl mit Schlaganfall und Demenz als auch mit fortgeschrittenem Alter und kardiovaskulären Risikofaktoren assoziiert. WMHs weisen eine große Heritabilität (55%-80%) auf und werden insbesondere bei mikroangiopathischem Schlaganfall sehr häufig beobachtet. In populationsbasierten Studien wurden 8 Regionen identifiziert, die ein genetisches Risiko für WMHs ohne Schlaganfall übermitteln (=altersbedingte WMH). Es ist unklar, ob die Pathophysiologie zwischen Schlaganfall-assoziierten WMHs und diesen altersbedingten WMHs übereinstimmen und ob es eine gemeinsame genetische Komponente gibt. Die Studie führte eine genomweite Suche nach genetischen Risikoregionen in 3,670 europäischen Schlaganfallpatienten durch. Hierbei wurden monogene Ursachen des Schlaganfalls (z.B.

CADASIL) ausgeschlossen. Es wurden sowohl T2 als auch FLAIR Sequenzen analysiert, um das WMH Volumen zu bestimmen. Hierbei führten die Autoren ein synchronisiertes Protokoll durch, das den Vergleich und die Meta-Analyse der verschiedenen Datensätze ermöglicht. Anschließend wurde eine Regressionsanalyse jedes SNPs auf das WMH Volumen durchgeführt. Obwohl in der primären Analyse des Schlaganfallkollektivs keine genomweit signifikanten Resultate zu beobachten waren, wurde deutlich, dass bei den 8 vorher entdeckten altersbedingten WMH Loci die Effektrichtungen jeweils identisch sind. Nach einer Meta-Analyse der populationsbasierten, altersbedingten Studien und des Schlaganfallkollektivs zeigten sich insgesamt 6 Assoziationen mit genomweiter Signifikanz. Regionen nahe der Gene TRIM65 und EFEMP1 wur-

den bereits berichtet. Neue Signale der Studie liegen nahe der Gene NBEAL1, EVL, C1QL1 und COL4A2. Weitere Gene, die durch diese Varianten beeinflusst werden könnten sind EFTUD2 und ICA1L.

Kommentar:

Die Studie zeigt sehr überzeugend, dass die genetischen Signale von populationsbasierten Studien zu WMHs und Studien zu WMHs nach Schlaganfall teilweise übereinstimmen. Obwohl auf pathophysiologischem

Niveau eine große Heterogenität zwischen diesen zwei Typen postuliert wurde, legt diese Studie nahe, dass es auf genetischem Niveau durchaus viele Ähnlichkeiten gibt. Es kann also davon ausgegangen werden, dass zumindest gewisse Stoffwechselwege sowohl bei kleinen punktuellen Läsionen als auch bei größeren, konfluenten Läsionen nach Schlaganfall ähnlich betroffen sind. Diese Erkenntnis lässt eine weitere gezielte Suche nach den Ursachen dieser WMHs offen. (RM)

2. Pathophysiologie

Geringes Risiko eines Schlaganfalls aufgrund eines Karotisverschlusses bei Patienten mit asymptomatischer Karotisstenose

Die Verhinderung eines Karotisverschlusses stellt höchwahrscheinlich keine Indikation für das Stenting oder die Operation einer asymptomatischen Karotisstenose dar

******* Catherine Yang, Chrysi Bogiatzi, David Spence. Risk of stroke at the time of carotid occlusion. JAMA Neurol 2015;72:1261-1267**

Die zunehmende Evidenz zeigt, dass die meisten Patienten mit asymptomatischer Karotisstenose durch die mittlerweile eingeführte intensiviertere Medikamententherapie nicht mehr von einer Operation oder Intervention profitieren. Allerdings liegt in den Vereinigten Staaten der Anteil der Interventionen asymptomatischer Stenosen bei über 90%, während dieser in Dänemark bei 0% liegt. Die Indikation zum Eingriff ist häufig

die Vermeidung eines Karotisverschlusses. In der hier referierten, retrospektiven Analyse sollte nun untersucht werden, wie hoch das Schlaganfallrisiko bei einem Verschluss einer asymptomatischen Stenose ist. Hierzu wurden Daten von 3681 Patienten aus den Jahren 1990 bis 2014 untersucht, die jährliche Ultraschalluntersuchungen an der Stroke Prevention Clinic des Victoria Hospitals im Süd-Westen Ontarios aufgrund einer asymp-

tomatischen Karotisstenose erhielten. Die meisten Karotisverschlüsse ereigneten sich vor dem Jahr 2002, ab dem eine intensivierete Medikamententherapie begann (254 von 316; 80,4%). Jedoch nur ein Patient erlitt einen Schlaganfall durch einen Karotisverschluss (0,3%) und drei Patienten hatten einen ipsilateralen Schlaganfall während des Follow-ups (0,9%). Eine Kaplan-Meier Überlebensanalyse zeigte keinen Einfluss des Stenosegrades. Auch ein vorbestehender kontralateraler Karotisverschluss hatte keinen Einfluss auf das Outcome.

Kommentar:

Bei retrospektivem Design profitiert die Studie davon, dass das untersuchende Kran-

kenhaus die einzige tertiäre Versorgungseinrichtung in dieser Region ist und alle Patienten mit einem Endpunkt dort behandelt wurden. Patienten, die nicht mehr zu den jährlichen Vorsorgeuntersuchungen kamen, wurden telefonisch kontaktiert. Die präsentierten Daten unterstützen die Annahme, dass seit Einführung der intensivierten Medikamententherapie asymptotischer Karotisstenosen der Nutzen einer Intervention oder Operation selten überwiegt. Umso trauriger ist es, dass die Heidelberger Investigator-initiierte SPACE-2 Studie nicht zu Ende geführt werden kann. Die Ergebnisse des Pendant aus den USA und Kanada, die CREST-2 Studie, werden somit umso wichtiger. (BF)

3. Klinik

Blutdruck, Blutdrucksenkung und systemische Thrombolyse nach ischämischem Schlaganfall

Ein hoher initialer Blutdruck sowie starke Blutdruckschwankungen innerhalb der ersten 24h haben eine schlechte Prognose bei Patienten, welche für eine systemische Thrombolyse infrage kommen. Dagegen sind ein früher Blutdruckabfall sowie eine frühe antihypertensive Behandlung mit einer guten Prognose assoziiert.

***** Berge E, Cohen G, Lindley RI, Sandercock P, Wardlaw JM, Sandset EC, Whiteley W. Effects of blood pressure and blood pressure-lowering treatment during the first 24 hours among patients in the third international stroke trial of thrombolytic treatment for acute ischemic stroke. Stroke 2015;46(12):3362-3369**

Stark erhöhte Blutdruckwerte und starke Blutdruckschwankungen in der Akutphase nach ischämischem Schlaganfall sind häufige Entscheidungsgründe gegen eine systemische Thrombolyse. Eine explorative Analyse aus dem International Stroke Trial (IST-3) untersuchte nun den Einfluss von Blutdruck und früher Blutdrucksenkung in 3035 Patienten, welche auf eine systemische Thrombolysebehandlung innerhalb von 6h versus Placebo randomisiert worden waren. Mittels logistischer Regression wurde die Assoziation zwischen initialem Blutdruck, Blutdruckveränderungen innerhalb der ersten 24h sowie einer medikamentösen Blutdrucksenkung verglichen mit frühen unerwünschten Ereignissen, frühem Tod und dem funktionellen Outcome nach 6 Monaten. Dabei wurde auch für wichtige prognostische Variablen korrigiert. Hohe Blutdruckwerte und eine starke Blutdruckschwankung innerhalb der ersten 24h waren (teilweise signifikant) mit mehr unerwünschten Ereignissen und frühem Tod assoziiert. Eine stärkere Blutdrucksenkung und der Einsatz von Antihypertensive in den ersten 24h waren assoziiert mit einem signifikant reduzierten Risiko für ein schlechtes funktionelles Ergebnis nach 6 Monaten, unabhängig von einer Thrombolysebehandlung. Diese Ergebnisse unterstützen nach Meinung der Autoren laufende sowie künftig geplante randomisierte Studien zur Blutdrucksenkung oder Reduktion von Blut-

druckschwankungen in der Akutphase nach ischämischem Schlaganfall.

Kommentar:

Bisher wird in vielen Leitlinien nur bei exzessiv erhöhten Blutdruckwerten eine medikamentöse Blutdrucksenkung in der Akutphase nach ischämischem Schlaganfall empfohlen. Ein hoher initialer Blutdruck in der Akutphase nach ischämischem Schlaganfall wurde allerdings bereits in früheren Studien als negativer Prognosemarker identifiziert. Auch starke Blutdruckschwankungen innerhalb der ersten 24h konnten in der vorliegenden explorativen Analyse als negativer Prognosemarker bestätigt werden. Über den zugrunde liegenden Pathomechanismus lässt sich angesichts der großen Heterogenität von Infarktmorphologie und -ätiologie viel spekulieren. Eine stärkere Blutdrucksenkung reduzierte in dieser Analyse jedoch (nicht signifikant) das Risiko für ein Hirn-ödem, eine symptomatische intrazerebrale Blutung sowie eine neurologische Verschlechterung aufgrund anderer Ursachen. Hingegen waren die bisher durchgeführten klinischen Studien (CATIS, ENOS, SCAST) zur medikamentösen Blutdrucksenkung (Beginn im Durchschnitt nach 24h) nach ischämischem Schlaganfall sämtlich negativ. Zwar laufen derzeit weitere randomisierte Interventionsstudien, bis zu deren Veröffentlichung sollte jedoch eine medikamentöse Blutdrucksenkung außer bei exzessiv erhöh-

ten Werten nur vor einer geplanten systemischen Thrombolysebehandlung erfolgen. (CW)

Intravenöse Thrombolyse bei Schlaganfall-Rezidiv innerhalb von 3 Monaten

Die systemische Thrombolyse stellt auch bei Patienten mit einem stattgehabten Schlaganfall in den vorangehenden 3 Monaten eine Therapie-Option ohne erhöhte Blutungskomplikationen und mit vergleichbarem klinischen Outcome dar.

****** Karlinski M, Kobayashi A, Czlonkowska A, Mikulik R, Vaclavik D, Brozman M, Gdovinova Z, Švigelj V, Csiba L, Fekete K, Kőrv J, Demarin V, Bašic-Kes V, Vilionskis A, Jatuzis D, Krespi Y, Shamalov N, Andonova S, Ahmed N, Wahlgren N; Safe implementation of treatments in stroke–east registry (SITS-EAST) Investigators. Intravenous thrombolysis for stroke recurring within 3 months from the previous event. Stroke 2015;46:3184-3189**

Gemäß europäischer Zulassungsbestimmungen stellt ein Schlaganfallrezidiv innerhalb von 3 Monaten eine Kontraindikation zur systemischen Thrombolyse mittels Alteplase dar. In dieser multizentrischen Registerstudie aus 12 osteuropäischen Ländern (Safe Implementation of Treatments in Stroke – East Registry (SITS-EAST)) wurde für den Zeitraum von 10/2003 – 07/2014 in einer Studienpopulation von 13007 lysierten Patienten retrospektiv die Sicherheit dieser Therapie und das klinische Outcome zwischen Patienten mit erstmaligem Schlaganfall (n=11221; 86%) und mit Schlaganfall in den vorangehenden 3 Monaten (n=249; 2%) verglichen. In der Gruppe mit positiver Schlaganfall-Anamnese zeigte sich neben einer erhöhten Inzidenz kardiovaskulärer

Risikofaktoren (arterielle Hypertonie und Hyperlipoproteinämie) ein schlechterer präorbiter funktioneller Status. Hinsichtlich eines guten klinischen Outcomes (mRS 0-2 nach 3 Monaten), dem Auftreten symptomatischer intrakranieller Blutungen gemäß ECASS II Definition und signifikanter Verbesserung des neurologischen Status (NIHSS-Reduktion um mindestens 4 Punkte oder NIHSS = 0 an Tag 7) konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen aufgezeigt werden.

Kommentar:

In der hier vorliegenden Registeranalyse „wackelt“ wieder mal eine formale Kontraindikation für eine systemische Lysetherapie. Im Fokus standen hier Patienten, die in

den letzten 3 Monaten vor einer aktuellen Thrombolyse einen Schlaganfall erlitten hatten, was eine formale Anwendungsbeschränkung für eine systemische Lyse darstellt. Es zeigt sich trotz der bekannten methodischen Einschränkungen von Register-

daten in dieser größten bislang publizierten Studie, dass diesen Patienten rt-PA nicht zwingend vorenthalten werden sollte und eine off-Label Therapie abgewogen werden kann. (KG)

Registerdaten aus Südwestdeutschland stützen den off label-Einsatz der intravenösen Thrombolyse bei Schlaganfallpatienten im Alter über 80 Jahren

In Europa ist die intravenöse Thrombolyse mit rtPA beim ischämischen Schlaganfall nicht zugelassen im Alter über 80 Jahre. In der vorliegenden Registerstudie wurde untersucht, ob im klinischen Alltag Schlaganfallpatienten dieser Altersgruppe von der Lyse profitieren.

Reuter B, Gumbinger C, Sauer T, Wiethölter H, Bruder I, Rode S, Ringleb PA, Kern R, Hacke W and Hennerici MG for the Stroke Working Group of Baden Wuerttemberg. Intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke in the elderly: data from the Baden-Wuerttemberg stroke registry. Eur J Neurol 2016;23:13-20

Um die Wertigkeit der intravenösen Thrombolyse beim akuten ischämischen Schlaganfall bei älteren Patienten zu analysieren, wurden von den Autoren Daten des Baden-Württemberg-Stroke-Registers ausgewertet. Erfasst wurden 101.349 Patienten, die im Zeitraum von Januar 2008 bis Dezember 2012 behandelt wurden. 10,1% der Patienten, die 80 Jahre oder älter waren, wurden mit intravenöser Thrombolyse behandelt. Es zeigt sich, dass – vergleichbar den Ergebnissen bei jüngeren Patienten - für die Altersgruppe von 80-89 Jahren die intravenöse Thrombolyse mit rtPA zu einem signifikant besseren Outcome auf der Modified-Rankin-

Scale führt. Allerdings zeigte sich auch eine grenzwertig erhöhte Mortalität im Krankenhaus, möglicherweise in Assoziation mit der Lysetherapie. In der Altersgruppe der über 90-Jährigen bestand ebenfalls ein Trend zu einem besseren Outcome durch die Lysebehandlung, ohne dass ein Anstieg der Mortalität zu verzeichnen war.

Kommentar:

Registerdaten sind in Ergänzung zu kontrollierten randomisierten Studien wertvoll, da sie den klinischen Alltag außerhalb eines Studiensettings abbilden. Die vorgelegten Registerdaten aus Südwestdeutschland zei-

gen, dass auch im Alter von 80 Jahren oder mehr beim ischämischen Schlaganfall die intravenöse Thrombolyse mit vertretbarem Risiko erfolgreich eingesetzt werden kann.

Obwohl die intravenöse Lysebehandlung in Europa bei Patienten im Alter von 80 Jahren oder mehr nicht zugelassen ist, sollte die

Indikation zu dieser Therapie überprüft und sie nach entsprechender Aufklärung des Patienten und seiner Angehörigen im Einzelfall off label angewandt werden. Hohes Alter per se stellt keine Kontraindikation für eine Lysetherapie beim akuten ischämischen Schlaganfall dar! (PB)

Risiko einer Vorbehandlung mit Thrombozytenfunktionshemmern bei Patienten, die mit einem akuten ischämischen Insult lysiert werden.

Mit Thrombozytenfunktionshemmern vorbehandelte Patienten haben bei einer systemischen Thrombolyse ein etwas höheres Risiko einer symptomatischen intracraniellen Blutung. Insgesamt haben sie aber einen besseren Outcome.

***** Xian Y, Federspiel JJ, Grau-Sepulveda M, Hernandez AF, Schwamm LH, Bhatt DL, Smith EE, Reeves MJ, Thomas L, Webb L, Bettger JP, Laskowitz DT, Fonarow GC, Peterson ED. Risks and benefits associated with prestroke antiplatelet therapy among patients with acute ischemic stroke treated with intravenous tissue plasminogen activator. JAMA Neurol 2016;73(1):50-59**

Die systemische Thrombolyse mit rt-PA ist die einzig wirksame und zugelassene medikamentöse Therapie des akuten ischämischen Insults. Dem potentiellen Nutzen, nämlich einer Verbesserung des klinischen Outcomes, steht das potentielle Risiko einer intracerebralen Blutung gegenüber. Viele Patienten mit einem akuten ischämischen Insult sind mit Thrombozytenfunktionshemmern vorbehandelt, weil sie entweder bereits ein ischämisches zerebrales Ereignis hatten oder unter einer anderen vaskulären Erkrankung leiden. Patienten mit einem

akuten Koronarsyndrom und insbesondere Patienten mit Koronarstents werden über einen längeren Zeitraum mit einer dualen Plättchenhemmung behandelt. Die Analyse der Publikation stützt sich auf das Get With the Guidelines-Schlaganfallregister, in dem 85.072 erwachsene Patienten mit ischämischen Insult erfasst sind, die zwischen 2009 und 2015 systemisch mit rt-PA lysiert wurden. Erfasst wurde insbesondere, ob die Patienten vor der Lyse mit Thrombozytenfunktionshemmern behandelt waren. Endpunkte der Studie waren symptomatische intracra-

nielle Blutungen, die Sterblichkeit im Krankenhaus und die modifizierte Rankin Skala bei der Entlassung aus dem Krankenhaus. Von 85.072 Patienten waren 38.844 (45,7%) mit Thrombozytenfunktionshemmern vorbehandelt. Diese Patienten waren im Mittel älter (76 vs. 68 Jahre) und hatten mehr kardiovaskuläre Risikofaktoren. Die nicht adjustierte Häufigkeit symptomatischer intracranieller Blutungen war mit 5,0 vs. 3,7% höher. Nach einer Adjustierung für Risikofaktoren betrug die Odds Ratio eines erhöhten Risikos für symptomatische intracranielle Blutungen 1,18 mit einem 95% Konfidenzintervall von 1,10 bis 1,28 und einer Number needed to harm von 147. Die Odds Ratio betrug 1,19 für Patienten, die nur mit Acetylsalicylsäure behandelt waren und 1,47 für Patienten, die eine duale Plättchenhemmung hatten. Die Wahrscheinlichkeit im Krankenhaus zu versterben, war zwischen den beiden Gruppen nicht unterschiedlich. Patienten, die mit Thrombozytenfunktionshemmern vorbehandelt waren, hatten aber eine höhere Wahrscheinlichkeit einen guten funktionellen Outcome zu erreichen, definiert als modifizierter Rankin Skala-Wert 0 bis 1 (24,1% vs. 27,8% mit einer Odds Ratio von 1,14, Number needed to treat 50).

Kommentar:

Das Get with the Guidelines-Register ist eine große Datensammlung in den Vereinigten

Staaten, mit deren Hilfe eine Reihe von wichtigen wissenschaftlichen Fragestellungen untersucht werden kann. Leider hat das Register nur Outcome-Daten für den Zeitpunkt der Krankenhausesentlassung, die daher einem bestimmten Bias unterliegen. Erwartungsgemäß zeigt die Studie, dass das Risiko symptomatischer intracranieller Blutungen bei Patienten, die mit Thrombozytenfunktionshemmern vorbehandelt sind, unter systemischer Thrombolyse höher ist, wobei ebenfalls erwartungsgemäß das Risiko höher ist, wenn eine duale Plättchenhemmung besteht, verglichen mit einer Monotherapie. Das Risiko ist allerdings nicht so hoch, als dass eine duale Plättchenhemmung eine Kontraindikation darstellen würde. Insgesamt ist die Prognose von Patienten, die mit Thrombozytenfunktionshemmern vorbehandelt sind, sogar besser als bei Patienten, die keine Thrombozytenfunktionshemmer erhielten. Subgruppenanalysen zeigen, dass es keinen Einfluss des Zeitfensters bis zur Thrombolyse, des Geschlechts, des Alters, einer vorbestehenden koronaren Herzerkrankung sowie vorbestehender TIAs und Schlaganfälle gab. Interessanterweise gab es einen starken Trend, dass Patienten mit der Kombination von Acetylsalicylsäure und Dipyridamol ein geringeres Risiko symptomatischer intracerebraler Blutungen bei Thrombolyse hatten. (HCD)

Alter ≥ 80 Jahre ist keine Kontraindikation für eine intra-arterielle Intervention bei Patienten mit akutem Schlaganfall

In dieser retrospektiv durchgeführten Analyse an einer Krankenhauskohorte von 239 Schlaganfallpatienten, die mit einer intraarteriellen Intervention behandelt wurden, hatte „Alter ≥ 80 Jahre“ keinen signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeiten eine symptomatischen intrakraniellen Blutung (sICH) zu erleiden, im Krankenhaus zu versterben, eine deutliche Verbesserung der neurologischen Defizite (gemessen am NIHSS) zu erfahren oder mit einem geringen Grad an Unterstützungsbedürftigkeit (gemessen am mRS) aus dem Krankenhaus entlassen zu werden.

**** Leonhard J, Frei D, Salottolo K, Fanale CV, Wagner JC, Whaley M, McCarthy K, Belton RJ, Loy D, Bar-Or D. Age ≥ 80 Years is not a contraindication for intra-arterial therapy after ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2015;40:121-128**

Inzwischen haben fünf randomisierte Studien die Überlegenheit der kombinierten Therapie von im Wesentlichen systemischer Thrombolyse plus zusätzliche intra-arterielle Thrombektomie gegenüber dem Standard mit Stroke-Unit-Behandlung und systemischer Thrombolyse belegt. Die Autoren dieser Analyse stellten sich die Frage, ob die intra-arterielle Therapie bei Patienten im Alter von 55-79 Jahren (N=176) genauso sicher und wirksam ist, wie bei Patienten ≥ 80 Jahren (N=63). Dazu wurde das Patientenregister eines Krankenhauses in Kalifornien/USA ausgewertet. Hier liegen also Daten der Routine-Versorgung vor, die außerhalb von kontrollierten, randomisierten Studien erhoben wurden. Diese haben grundsätzlich das Potential zu zeigen, ob diese komplexe Therapie auch außerhalb von Studien erfolgreich durchgeführt werden kann. Die univariaten und multivariablen Berech-

nungen fanden keine statistisch signifikante Differenz in der Häufigkeit der vier Outcome-Variablen. Symptomatische intrazerebrale Blutungen (sICH) traten bei 5% versus 10% auf. Die Krankenhausmortalität lag bei 18% versus 24%. Eine Besserung der neurologischen Defizite wurde bei 92% versus 83% festgestellt und eine weitestgehend erhaltende Unabhängigkeit wurde bei 19% versus 13% erreicht. (Die zweite Zahl bezieht sich jeweils auf den Anteil der Studienpopulation im Alter ≥ 80 Jahre.)

Kommentar:

Diese Studie bringt wenig neue Erkenntnisse und diese sind durch Limitationen sehr eingeschränkt. Zunächst stellt sich die Frage, ob eine solche Analyse notwendig ist, da vier der fünf positiven Studien zur mechanischen Thrombektomie (MrClean, ESCAPE; EXTENT-IA, REVASCAT) gar kein Al-

terslimit hatten. Lediglich SWIFT-PRIME hat Patienten über 80 Jahren nicht eingeschlossen. Die Verfahren sind für Patienten ≥ 80 Jahre zugelassen. Des Weiteren haben die Studien MrClean und ESCAPE keine Interaktion für Alter und Therapieeffekt gefunden (Verum versus Placebo). Es besteht also kein Anlass anzunehmen, dass die mechanische Rekanalisation ab einem Alter von 80 Jahren per se nicht mehr wirksam wäre. Auch ist die hier vorgestellte Studie zahlenmäßig viel zu klein, um die Schlussfolgerungen auf dem Boden ihrer Daten rechtfertigen zu können. Aufgrund der kleinen Fallzahl ist die Wahrscheinlichkeit eines

Fehlers zweiter Ordnung hoch. Zum Beispiel ist eine multivariable Analyse bei einer Anzahl von < 25 Ereignissen (was hier für SICH der Fall ist (N=15 bzw. N=10 in einer Subgruppenanalyse) ungeeignet. Und schließlich birgt eine solche Analyse das Problem des Selektions-Bias. Wurden bei den Patienten > 79 Jahre gegebenenfalls andere Kriterien zur Indikationsstellung herangezogen als bei der Vergleichsgruppe der Jungen? Also, höheres Alter per se ist keine Kontraindikation für die intra-arterielle Therapie – war es nicht und wird es auch nicht werden. (CN)

Intraarterielle Behandlung von Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall unter oraler Antikoagulation

Die Einnahme von Vitamin K Antagonisten mit einer INR von über 1,7 erhöht nicht das intracerebrale Blutungsrisiko bei Patienten, die mit intraarterieller Therapie behandelt werden.

**** Rozeman AD, Wermer MJ, Lycklama À Nijeholt GJ, Dippel DW, Schonewille WJ, Bonten J, Algra A; MR CLEAN pre-trial study group. Safety of intra-arterial treatment in acute ischaemic stroke patients on oral anticoagulants. A cohort study and systematic review. Eur J Neurol 2016;23(2):290-296**

Die gefürchtetste Komplikation der intravenösen systemischen Thrombolyse mit rt-PA bei Patienten mit akutem ischämischen Insult ist die intracerebrale Blutung. Große Registerdaten zeigen, dass die systemische Thrombolyse mit rt-PA bei Patienten, die mit Vitamin K Antagonisten antikoaguliert

sind und eine INR von über 1,7 haben, zu einem erhöhten Blutungsrisiko führt. Bei diesen Patienten ist die systemische Thrombolyse daher ausgeschlossen. Die Situation ist möglicherweise anders bei Patienten, die thrombektomiert werden. Daher haben die holländischen Kollegen in einer nationalen

Datenbasis über intraarterielle Therapie bei akuten Schlaganfall-Patienten antikoagulierte Patienten stratifiziert nach einer INR von größer oder kleiner 1,7. Der primäre Outcome war eine systemische intracerebrale Blutung definiert als eine Verschlechterung auf der NIHSS Skala von 4 oder mehr oder der Nachweis einer intracerebralen Blutung in der Bildgebung. In die Studie wurden 456 Patienten eingeschlossen. 18 dieser Patienten hatten eine INR von über 1,7 mit einem medianen Wert von 2,4. Ein Patient (6%) mit einer INR > 1,7 entwickelte eine intracranielle Blutung versus 53 Patienten (12%) mit einer INR < 1,7. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Auch der klinische Outcome war nicht unterschiedlich. Die meisten Patienten erhielten eine intraarterielle Thrombolyse mit rt-PA oder Urokinase bzw. eine Thrombektomie mit älteren Thrombektomie-Devices. Die Autoren identifizierten darüber hinaus 5 Studien, in denen antikoagulierte Patienten mit einer int-

raarteriellen Therapie behandelt worden waren. Die Inzidenz symptomatischer intracerebraler Blutungen betrug hierin 8,1%.

Kommentar:

Diese relativ kleine Studie legt nahe, dass das intracerebrale Blutungsrisiko nicht erhöht ist bei Patienten mit ischämischem Insult, die eine intraarterielle Therapie erhalten und antikoaguliert sind. In den großen randomisierten Studien zur Thrombektomie mit Stent-Retrievern war der Prozentsatz von antikoagulierten Patienten relativ gering, so dass hieraus keine sicheren Schlussfolgerungen zu ziehen sind. Zumindest geben aber alle bisher vorliegenden Studien keine Hinweise darauf, dass das Risiko intracerebraler Blutungen signifikant erhöht ist bei antikoagulierten Patienten, die thrombektomiert werden, so dass diese Therapie eine wichtige Alternative darstellt, insbesondere wenn die INR über 1,7 liegt. (HCD)

Ein- und Ausschlusskriterien für eine systemische Thrombolyse mit rt-PA beim akuten ischämischen Schlaganfall, Empfehlungen der American Heart Association/American Stroke Association

Die AHA und die ASA haben neue Empfehlungen zu Ein- und Ausschlusskriterien der systemischen Thrombolyse bei Patienten mit akutem ischämischen Insult publiziert.

******* Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, Demchuk AM, Fugate JE, Grotta JC, Khalessi AA, Levy EI, Palesch YY, Prabhakaran S, Saposnik G, Saver JL, Smith EE; American Heart Association Stroke Council and Council on Epidemiology and Prevention. Scientific rationale for the inclusion and exclusion criteria for intravenous alteplase in acute ischemic stroke: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2016;47(2):581-641**

Neben der Thrombektomie ist die systemische Thrombolyse mit rt-PA die bisher einzige wirksame und zugelassene Therapie des akuten ischämischen Insults. Bei sorgfältiger Patientenauswahl können bis zu 25% aller Patienten, die mit einem akuten ischämischen Insult aufgenommen werden, mit rt-PA behandelt werden. Bei der ursprünglichen Zulassung in Europa wie in den Vereinigten Staaten wurde eine Reihe von Kontraindikationen benannt, die sich auf kleine Patientenzahlen in den randomisierten Studien bezogen oder Kontraindikationen für Patienten, die von vorne herein aus den Studien wegen erhöhter Blutungsgefahr ausgeschlossen worden waren.

Die Autoren haben in einer systematischen Literaturrecherche alle Studien mit Thrombolyse erfasst, in denen sich Daten zu potentiellen Ein- und Ausschlusskriterien für die

intravenöse Lyse fanden und darauf aufbauend Empfehlungen zum Einschluss und Ausschluss von Patienten formuliert. Eine Besonderheit in den Vereinigten Staaten ist die Tatsache, dass dort im Moment die Zulassung für rt-PA nur im 3-Stunden-Zeitfenster besteht. Nach Einschätzung der Autoren ist ein vorausgegangener Schlaganfall oder ein epileptischer Anfall zu Beginn der Symptomatik keine Kontraindikation mehr. Weiter bestehende Kontraindikationen sind eine Thrombozytopenie von unter $100.000/\text{mm}^3$, die Gabe von Heparin oder niedermolekularem Heparin in den letzten 48 Stunden mit Verlängerung der aPTT, eine INR über 1,7 bei Patienten mit Vitamin K Antagonisten-Einnahme sowie die Einnahme von neuen Antikoagulantien, wobei bei einer normalen aPTT oder PT unter Einnahme von Dabigatran die Thrombolyse

möglich ist. Bei erhöhtem Blutdruck sind nur noch Werte über 175 mm Hg eine Kontraindikation. Keine Kontraindikation mehr sind frühere Schlaganfälle bei Diabetes mellitus und Alter über 80 Jahre. Die Indikation zur Thrombolyse besteht auch bei Patienten mit leichter Symptomatik und bei Patienten, bei denen sich die Symptomatik rasch bessert. Patienten mit Blutnachweis in der Bildgebung oder einer Subarachnoidalblutung dürfen nicht lysiert werden. Zur Thrombolyse bei Jugendlichen und Kindern unter 18 Jahren liegen keine Daten vor, wobei es aber keinen erkennbaren Grund gibt, diese Patienten nicht zu behandeln. Bei Patienten mit vorbestehenden Blutungen oder Operationen sollte eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Analyse erfolgen. Fixe Zeiträume, wie im Moment von 3 Monaten nach dem entspre-

chenden Eingriff, sind hier nicht besonders hilfreich.

Kommentar:

Die amerikanische Zulassungsbehörde hat ihre Zulassungsbedingungen für die systemische Thrombolyse vor kurzem modifiziert. Im Einklang mit den hier vorgelegten Empfehlungen wurden viele der bisherigen Kontraindikationen und Ausschlusskriterien entfernt, wie beispielsweise Alter über 80 Jahre, schwere Schlaganfälle, frühere Schlaganfälle und Diabetes mellitus sowie erhöhte Blutdruckwerte. In vielen Spezialsituationen ist allerdings die klinische Erfahrung und die Einschätzung des Verhältnisses von Risiko und Nutzen durch den behandelnden Arzt gefragt. (HCD)

Blutdrucksenkung in der Akutphase nach Schlaganfall – eine Metaanalyse

Die vorliegende Metaanalyse legt nahe, dass eine blutdrucksenkende Therapie in den ersten drei Tagen nach akutem ischämischen Schlaganfall keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalität oder die funktionelle Abhängigkeit nach 3 Monaten hat. Die Daten lassen jedoch keine Aussage darüber zu, ob diese Schlussfolgerungen auch für einen Therapiebeginn innerhalb der ersten Stunden nach Symptombeginn gelten und inwiefern für ätiologische Subtypen des Schlaganfalls unterschiedliche Effekte bestehen.

**** Lee M, Ovbiagele B, Hong KS, Wu YL, Lee JE, Rao NM, Feng W, Saver JL. Effect of Blood Pressure Lowering in Early Ischemic Stroke: Meta-Analysis. Stroke 2015;46(7):1883-1889**

Nach ischämischem Schlaganfall finden sich bei 60-80% aller Patienten hypertensive Blutdruckwerte, insbesondere in den ersten 72 Stunden. Dies kann auf einen nicht diagnostizierten oder insuffizient therapierten arteriellen Hypertonus hinweisen, spiegelt zudem aber auch eine neuroendokrine Antwort auf den Schlaganfall wider, welche offenbar der (kompensatorischen) Perfusion der Penumbra dient. Gemäß Leitlinien wird empfohlen, hypertensive Blutdruckwerte in der Akutphase des ischämischen Schlaganfalls erst ab 220/110 mmHg zu senken, wohingegen vor Beginn einer Thrombolyse-Therapie eine Senkung unter 185 mmHg systolisch empfohlen wird. Bisher wurden jedoch nur wenige Studien zur antihypertensiven Therapie nach akutem ischämischen Schlaganfall veröffentlicht. Eine im Jahr 2008 publizierte Metaanalyse zeigte keinen Effekt einer blutdrucksenkenden Therapie nach akutem Schlaganfall, wobei sowohl in einzelnen Studien als auch in der Metaanalyse nicht zwischen einem ischämischen bzw. hämorrhagischen Schlaganfall differenziert wurde. Einschlusskriterien der nun vorliegenden Metaanalyse waren ein bildgebender Ischämie-Nachweis in der Studienpopulation (bzw. in einer separat analysierten Subpopulation), eine „blutdrucksenkende Therapie“ als aktive Intervention innerhalb von maximal drei Tagen nach Symptombeginn sowie ein randomisiertes Studiendesign. Als primärer Outcome-

Parameter wurden eine funktionelle Abhängigkeit oder Tod (modified Rankin Scale (mRS) score 3-6 Punkte) nach 3 Monaten bzw. bei Studienende definiert. Als sekundäre Endpunkte wurden ein „vaskuläres Ereignis“ nach 3 Monaten oder bei Studienende, ein Schlaganfallrezidiv oder ein $mRS \geq 2$ nach 3 bzw. 6 Monaten definiert. Im Zeitraum von 1966 bis 2015 fanden sich 13 Studien, die insgesamt 12703 Patienten umfassten (6392 [50,3%] Patienten in der aktiven Behandlungsgruppe und 6311 Patienten [49,7%] in der Kontrollgruppe), wobei die Basisdaten der Patienten nicht vorlagen. Die gepoolte Analyse von 12 der 13 Studien ergab für den primären Endpunkt, dass eine „blutdrucksenkende Therapie“ das Risiko für Abhängigkeit oder Tod nach 3 Monaten bzw. bei Studienende nicht beeinflusst (relatives Risiko 1.04 [95% Konfidenz-Intervall 0.96-1.13]). Nur einem (variierenden) Teil der 13 Studien waren Angaben zu den vordefinierten sekundären Endpunkten zu entnehmen. Die diesbezügliche Analyse ließ zusammenfassend keinen Effekt einer „blutdrucksenkenden Therapie“ erkennen, auch nicht für das Auftreten von serious adverse events.

Kommentar:

Die vorliegende Metaanalyse von 13 randomisierten Studien legt nahe, dass eine in den ersten drei Tagen nach einem ischämischen Schlaganfall begonnene blutdruck-

senkende Therapie keinen Einfluss auf die Morbidität und Mortalität hat. Ein wesentlicher Schwachpunkt der vorliegenden Metaanalyse ist das Fehlen von individuellen Patientendaten. Die Zeit von Symptombeginn bis zur Randomisierung bzw. bis zum Beginn der studienspezifischen Therapie betrug (sofern berichtet) im Median bzw. im Durchschnitt 11 bis 58 Stunden, so dass über die hyperakute Phase keine valide Aussage getroffen werden kann. Darüber hinaus wurde in nur fünf der 13 Studien überhaupt über das Ausmaß der blutdrucksenkenden Therapie innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn berichtet. In diesem Kontext ist interessant, dass aus einer jüngst veröffentlichten Analyse des Third International Stroke Trial (IST-3) hervorgeht, dass erhöhte Blutdruckwerte in den ersten 24 Stunden nach ischämischen Schlaganfall mit dem vermehrtem Auftreten von adverse events und Tod jeglicher Ursache innerhalb von 7 Tagen assoziiert waren. Eine antihypertensive Therapie in diesem Zeitfenster reduzierte zudem in IST-3 das Risiko für ein schlechtes Outcome nach 6 Monaten. Aufgrund der Heterogenität der in der Metaanalyse berücksichtigten Studien ist die Analyse der sekundären Endpunkte leider nur wenig aussagekräftig. Des Weiteren wurden keine Angaben zu den verschiedenen Subtypen eines ischämischen Schlaganfalls gemacht, auf die eine blutdrucksenkende Therapie durchaus unterschiedliche Effekte haben

könnte. Es bleibt abzuwarten, ob derzeit laufende Studien (wie bspw. die „Enhanced Control of Hypertension and Thrombolysis Stroke“ [ENCHANTED] Studie) weiterführende Erkenntnisse liefern werden. Für die klinische Praxis bleiben uns die Leitlinienempfehlungen der DGN3, die keine blutdrucksenkende Therapie in der Akutphase eines ischämischen Schlaganfalls vorsehen, solange keine kritische Blutdruckgrenze überschritten wird (220/110 mmHg bzw. 185 mmHg systolisch vor Thrombolyse). (TK, KGH)

Literatur:

- Donovan AL, Flexman AM, Gelb AW; Blood pressure management in stroke. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2012; 25(5):516-22
- Weimar C, Roth MP, Zillesen G, Glahn J, Wimmer ML, Busse O, Haberl RL, Diener HC; German Stroke Data Bank Collaborators; Complications following acute ischemic stroke. *Eur Neurol.* 2002;48(3):133-40
- Veltkamp R. Leitlinien für die Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls. <http://www.dgn.org/leitlinien/11-leitlinien-der-dgn/2310-11-22-2012-akuttherapie-des-ischämischen-schlaganfalls>
- Geeganage C, Bath PM. Interventions for deliberately altering blood pressure in acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008:CD000039
- Berge E, Cohen G, Lindley RI, Sandercock P, Wardlaw JM, Sandset EC, Whiteley W;

Effects of Blood Pressure and Blood Pressure-Lowering Treatment During the First 24 Hours Among Patients in the Third International Stroke Trial of Thrombolytic Treatment for Acute Ischemic Stroke. Stroke.

2015; 46:3362-3369. Originally published October 20, 2015

Anderson C. Enhanced control of hypertension and thrombolysis stroke study (ENCHANTED). Clinicaltrials.Gov website. <http://clinicaltrials.Gov/show/nct01422616>.

4. Diagnostik

Diffusionsrestriktionen im MRT sind bei transienten neurologischen Attacken keine Seltenheit

Die diagnostische Zuordnung bei transienten neurologischen Symptomen ist eine Herausforderung im klinischen Alltag. Fokale Defizite mit plötzlichem Beginn, die einem bestimmten arteriellen Versorgungsgebiet zugeordnet werden können, werden bei entsprechendem Risikoprofil häufig als Ausdruck einer transienten ischämischen Attacke gewertet. Schwieriger kann die Situation bei diffusen Symptomen wie Schwankschwindel, Verwirrtheit, bilateraler Schwäche etc. werden.

***** van Rooij FG, Vermeer SE, Goraj BM, Koudstaal PJ, Richard E, de Leeuw FE, van Dijk, EJ. Diffusion-weighted imaging in transient neurological attacks. Ann Neurol 2015;78(6):1005-1010**

Transiente ischämische Attacken (TIA) werden bisweilen von transienten neurologischen Attacken (TNA) abgegrenzt. Bei letzteren liegen nicht-fokale Defizite vor, für die sich keine ätiologische Erklärung findet. In der vorliegenden Studie wurden 87 Patienten mit TIA und 56 Patienten mit TNA eingeschlossen. Die Patienten waren mindestens 45 Jahre alt, wurden zu einer TIA-Ambulanz binnen 7 Tagen nach transienten

Symptomen (<24h) geschickt, hatten keine MRT-Kontraindikationen und nie zuvor einen Schlaganfall erlitten. Zwei voneinander unabhängige Neurologen verwendeten die dokumentierten Symptome sowie Angaben zum jeweiligen vaskulären Risikoprofil und den ABCD² score, um sich zwischen den Diagnosen TIA oder TNA (oder anderen Diagnosen) zu entscheiden. Die Patienten erhielten binnen 7 Tagen eine magnetreso-

nanztomographische Aufnahme des Kopfes (1.5T). Hierbei zeigte sich bei 31% der TIA-Patienten und 23% der TNA-Patienten ein frischer Schlaganfall auf den diffusionsgewichteten Bildern. Die Autoren der Studie schlossen daraus, dass es sich auch bei vielleicht untypischen und diffusen transienten Symptomen lohnen kann, zur ätiologischen Zuordnung ein MRT zu veranlassen.

Kommentar:

Die Studie ist handwerklich gut gemacht. Die Neurologen waren gegenüber dem Ergebnis der MRT-Untersuchung verblindet, das Patientenkollektiv war durchaus auf den klinischen Alltag übertragbar. Die der Problemstellung zugrunde liegende Differenzierung zwischen TIA und TNA hat aber etwas

artifizielles: Es gibt Patienten, bei denen die Symptome suggestiv für eine TIA sind, weil sie bis auf ihre Flüchtigkeit an Schlaganfälle in bestimmten Versorgungsgebieten erinnern (z.B. die brachiofazial betonte Hemiparese bei Infarkt im Strombahngebiet der Arteria cerebri media). Findet sich bei diesen Patienten eine korrespondierende Diffusionsrestriktion, bietet es sich an, von transienten Symptomen mit Infarkt (TSI) zu sprechen. Die TNA hingegen ist eine Verlegenheitsdiagnose. Wie diese Studie zeigt, ist sie zudem in über einem Fünftel der Fälle eine *Fehldiagnose*. Insofern folgern die Autoren völlig zu Recht, dass diffuse transiente Symptome mit plötzlichem Beginn per MRT abgeklärt werden sollten. (ME)

Relevanz des hyperdenses Mediazeichens – prognostisch, nicht aber therapeutisch ?!

Das hyperdense Mediazeichen (HMCAS) bei akuten Schlaganfallpatienten ist prädiktiv für das Vorhandensein von einem Thrombus, assoziiert mit schwereren Schlaganfällen und schlechterem Outcome und in gewissem Maße bezüglich der Thrombuslast auch prädiktiv für die Response auf eine rekanalisierende Therapie. Die Autoren führten eine sekundäre Analyse der IST-3 Daten durch und zeigten, dass IV rt-PA (im Vergleich zu Placebo) im 6h Zeitfenster intraarterielles (hyperdenses) Thrombusmaterial reduziert. Das verbesserte Outcome nach einer IV-Lyse gegenüber Placebo war aber unabhängig vom Vorhandensein oder Fehlen eines HMCAS.

****** Mair G, von Kummer R, Morris Z, von Heijne A, Bradey N, Cala L, Peeters A, Farrall AJ, Adami A, Potter G, Cohen G, Sandercock PA, Lindley RI, Wardlaw JM, Group ISTC: Effect of alteplase on the ct hyperdense artery sign and outcome after ischemic stroke. Neurology 2016;86:118-125**

Mair und Kollegen führten eine sekundäre Auswertung der CT-Bilddaten aus IST-3 durch. Ihr Ziel war dabei herauszufinden, ob die Lokalisation und das Ausmaß eines HMCAS bei der Akutpräsentation den therapeutischen Effekt von rt-PA beeinflusst bzw modifiziert. Dafür wurden alle CCTs vor Randomisierung und im Verlauf (24-48h) bezüglich folgender HMCAS Variablen analysiert: Vorhandensein, Lokalisation, Persistenz, Zu- oder Abnahme, Persistenz bei Follow-up, Assoziation mit 6-Monats-Outcome und Effekt von rt-PA vs Plazebo. Das Vorliegen und Ausmaß eines HMCAS war unabhängig prädiktiv für ein schlechteres Outcome (Oxford Handicap Scale [OHS]) in einer adjustierten ordinalen Regressionsanalyse (OR=0.66, $p<0.001$ und OR=0.61, $p=0.027$). Höheres Alter war mit größerem HMCAS Wachstum im Verlauf assoziiert (OR=1.01, $p=0.013$). IV rt-PA verstärkte die Schrumpfung oder das Verschwinden eines HMCAS im Verlauf (OR=0.77, $p=0.006$) ohne Unterschied zwischen proximalen oder distalen bzw. stärker oder geringer ausgeprägtem HMCAS und ohne eine Interaktion zwischen Vorhandensein oder Fehlen eines HMCAS und dem Effekt von IV rt-PA auf das Outcome nach 6 Monaten (alle $p=n.s.$). Somit reduziert IV rt-PA zwar das HMCAS hat aber keinen behandlungsmodifizierenden Effekt. Das Vorliegen eines HMCAS sollte somit keine Ent-

scheidung für oder gegen IV rt-PA bedingen.

Kommentar:

Positiv anzumerken ist, dass es sich um eine sekundäre Auswertung einer großen randomisierten doppelblinden Therapiestudie handelt. Die Einschränkungen werden ausführlich diskutiert, so u.a. dass viele Scans keine Dünnschicht CCTs waren und auch nur eine qualitative (keine automatisierte HU-basierte) Analyse vorgenommen wurde und das mit einer mäßigen Interrater Variabilität (Kappa 0.39-0.46). Mir war nie klar, warum auch die von anderen Arbeitsgruppen propagierte und nur behelfsweise am HMCAS gemessene „Thrombuslast“ unsere Entscheidungsfindung hinsichtlich verfügbarer Therapien in die eine oder andere Richtung beeinflussen sollte. Klar ist, sieht man ein HMCAS, handelt es sich wahrscheinlich um einen größeren Schlaganfall mit einem schlechteren Outcome. Nach der aktuellen Datenlage sollten Kliniken bei akuten Schlaganfallpatienten, die Lysekandidaten sind, soundso eine Gefäßbildgebung, i.d.R. eine CTA, mitlaufen lassen. Rt-PA sollte in jedem Fall (vorher) verabreicht werden, egal ob ein HMCAS zu sehen ist oder nicht. Stellt sich nach der CTA der Fall dann so dar, dass eine endovaskuläre Therapie indiziert ist, sollte diese auch eingeleitet werden, unabhängig von einem HMCAS. Keinesfalls sollte ein „fehlendes“ HMCAS als Indiz

gegen eine Lysetherapie angesehen werden (auch so was habe ich schon gehört). Das letztere zeigt diese Arbeit vortrefflich, weswegen ich sie mit 4 Sternen bewertet habe. Fazit: Ein HMCAS nehme ich aus prognos-

tischer Sicht zur Kenntnis, leite aber keine therapeutischen Indikationen daraus ab. Diese sehr schöne Analyse verändert mein tägliches Handeln auch nach den positiven EVT-Studien dennoch nicht ! (PDS)

5. Primärprävention

Antihypertensive Therapie zur Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse: Ist niedriger besser?

Eine aggressivere blutdrucksenkende Therapie senkt das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse, des Schlaganfalls und des vaskulären Tods gegenüber einer weniger aggressiven Therapie.

****** Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T, Woodward M, MacMahon S, Turnbull F, Hillis GS, Chalmers J, Mant J, Salam A, Rahimi K, Perkovic V, Rodgers A. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. Lancet 2016;387:435-443**

Die arterielle Hypertonie ist ein wichtiger Risikofaktor für den Schlaganfall und kardiovaskulärer Erkrankungen. Die arterielle Hypertonie ist auch ein häufiger Grund für eine Niereninsuffizienz. Die bisherigen Leitlinien empfehlen systolische Blutdruckwerte unter 140/90 mm Hg anzustreben und bei Patienten mit Diabetes mellitus unter 130/85 mm Hg. Die 8. Joint National Committee Guidelines empfehlen sogar bei über 60-jährigen eine Grenze des Blutdrucks von 150/90 mm Hg. Diese Empfehlungen sind aber keineswegs unumstritten. Die Autoren führten eine systematische Literatursuche durch und identifizierten Studien, mit denen

eine aggressivere mit einer weniger aggressiven blutdrucksenkenden Therapie über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten verglichen wurden. Anschließend führten sie eine Meta-Analyse durch. Endpunkte der Meta-Analyse waren schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse wie Herzinfarkt, Schlaganfall, Herzinsuffizienz und kardiovaskulärer Tod. Außerdem wurden ausgewertet die Gesamtsterblichkeit, die Entwicklung einer Niereninsuffizienz, schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Albuminurie und fortschreitende Retinopathie bei Patienten mit Diabetes mellitus. Die Autoren fanden 19 Studien mit ins-

gesamt 44.989 Teilnehmern. Während der Studiendauer traten 2.496 schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse auf, 1.762 Todesfälle und 514 Fälle eines Nierenversagens. Fast alle Studien waren offen. Die mittlere Beobachtungsdauer war 3,8 Jahre. Fünf Studien schlossen nur Patienten mit Diabetes mellitus ein und 6 Studien schlossen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ein. Zwei Studien rekrutierten Patienten mit Diabetes mellitus ohne arterielle Hypertonie.

Der mittlere Blutdruck in der weniger aggressiven Behandlungsgruppe lag im Mittel bei 140/81 mm Hg und in der aggressiv behandelten Gruppe bei 133/76 mm Hg. Die relative Risikoreduktion zugunsten der aggressiveren blutdrucksenkenden Therapie betrug 14% für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse, 13% für Myokardinfarkte, 22% für Schlaganfälle, 10% für eine Albuminurie und 19% für ein Fortschreiten einer vorbestehenden Retinopathie. Keine eindeutigen Auswirkungen der intensiven blutdrucksenkenden Therapie fand sich bei der Herzinsuffizienz mit einer relativen Risikoreduktion von 15%, beim kardiovaskulären Tod mit 9%, bei der Gesamtsterblichkeit von 9% und dem Nierenversagen mit 10%. Die Analyse zeigte auch, dass es einen eindeutigen Nutzen einer blutdrucksenkenden Therapie gibt, wenn der systolische Blutdruck unter 140 mm Hg gesenkt wird. Der Nutzen der antihypertensiven Therapie

war am größten bei Patienten mit vorbestehenden vaskulären Erkrankungen, einer Nierenerkrankung oder Diabetes mellitus. Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen waren bei aggressiverer und weniger aggressiver blutdrucksenkender Therapie nicht unterschiedlich. Lediglich eine klinisch wirksame arterielle Hypotonie fand sich beim aggressiven blutdrucksenkenden Regime häufiger.

Kommentar:

Diese große Meta-Analyse zeigt sehr überzeugend, dass es sich definitiv lohnt, eine arterielle Hypertonie aggressiv zu behandeln. Soweit dies von der Toleranz der Therapie bzgl. Nebenwirkungen vertretbar ist, gilt damit weiterhin das Paradigma je niedriger umso besser. Dies gilt vor allem für die Reduktion von Schlaganfällen und kardiovaskulären Ereignissen. Deutlich geringere Auswirkungen hat die aggressive Blutdrucksenkung auf die Entwicklung und Progression einer Herzinsuffizienz. Bemerkenswert ist, dass die höchste Risikoreduktion für das Auftreten von Schlaganfällen erreicht wird. Eine interessante Beobachtung der Studie war, dass der Effekt einer besseren Blutdrucksenkung über alle Patientengruppen hinweg zu beobachten war. Im klinischen Alltag in Deutschland besteht allerdings das Problem, dass bei vielen Patienten eine arterielle Hypertonie nicht diagnostiziert wird

und selbst wenn sie bekannt ist, nicht ausreichend behandelt wird. Solange Patienten keine Beschwerden haben und kein vaskuläres Ereignis erlitten haben, ist die Einsicht in eine Notwendigkeit der Behandlung einer

arteriellen Hypertonie nicht sehr hoch. Die Situation ist natürlich stark verändert, wenn Patienten bereits einen Endpunkt wie einen Myokardinfarkt oder einen Schlaganfall bzw. eine Hirnblutung erlitten haben. (HCD)

Neue Therapieziele bei der Behandlung der arteriellen Hypertonie: Die SPRINT Studie

Bei Patienten mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, aber ohne Diabetes mellitus reduziert ein systolischer Blutdruck unter 120 mm Hg verglichen mit unter 140 mm Hg das Risiko tödlicher und nicht-tödlicher schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse und reduziert ebenfalls die Mortalität. Dem steht eine erhöhte Rate an Nebenwirkungen gegenüber.

******* SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff DC Jr, Fine LJ, Cutler JA, Cushman WC, Cheung AK, Ambrosius WT. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. N Engl J Med 2015;373(22):2103-2116**

Die arterielle Hypertonie ist der wichtigste Risikofaktor für den Schlaganfall und der drittwichtigste Risikofaktor für den Herzinfarkt. Eine Behandlung der arteriellen Hypertonie führt zu einer 30 bis 40%igen Reduktion von Schlaganfällen und zu einer 15 bis 25%igen Reduktion von Herzinfarkten. Der größte Einfluss der antihypertensiven Therapie ist die Verhinderung einer Herzinsuffizienz mit einer Risikoreduktion von bis zu 64%. Umstritten ist nach wie vor welches der ideale systolische Blutdruckwert ist, auf den der Blutdruck gesenkt werden soll. In die Studie wurden 9.361 Patienten mit einem systolischen Blutdruck von 130 mm Hg

und mehr aufgenommen, die kardiovaskuläre Risikofaktoren aber keinen Diabetes hatten. Die Patienten wurden entweder in eine Gruppe randomisiert, bei der angestrebt wurde den systolischen Blutdruck unter 120 mm Hg einzustellen oder in eine zweite Gruppe, bei der der Blutdruck unter 140 mm Hg gesenkt werden sollte. Der primäre Endpunkt war die Kombination aus Herzinfarkt, akutem Koronar-Syndrom, Schlaganfall, Herzinsuffizienz und kardiovaskulärem Tod. Die Patienten waren im Mittel 68 Jahre alt. Der initiale Blutdruck betrug 140 mm Hg systolisch und 78 mm Hg diastolisch. Etwa die Hälfte der Patienten nahm ein Statin

oder Acetylsalicylsäure ein. 13% waren Raucher. Im Mittel nahmen die Patienten bei Studieneinschluss 1,8 verschiedene Antihypertensiva ein. Ein Jahr nach Randomisierung betrug der mittlere systolische Blutdruck in der Intensiv-Therapie-Gruppe 121,4 mm Hg und in der Standard-Gruppe 136,2 mm Hg. Den primären Endpunkt erreichten 243 Patienten in der Intensiv-Therapie-Gruppe, entsprechend 5,2% mit einer jährlichen Rate von 1,65%. In der Standard-Therapie-Gruppe traten 319 Ereignisse auf, entsprechend 6,8% und einer jährlichen Ereignisrate von 2,19%. Dies entspricht einer Hazard Ratio von 0,75, die statistisch signifikant war. Für die sekundären Endpunkte ergaben sich signifikante Unterschiede für Herzinsuffizienz, kardiovaskuläre Todesfälle und die Gesamtmortalität, wobei für die Endpunkte Herzinfarkt, akutes Koronar-Syndrom und Schlaganfälle keine signifikanten Unterschiede zu beobachten waren. Die Ergebnisse waren bei Patienten mit normaler Nierenfunktion deutlich ausgeprägter als bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Subgruppen-Analysen ergaben keine Unterschiede bezüglich Alter, Geschlecht, Rasse, vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankungen und dem initialen Ausgangsblutdruck. Erwartungsgemäß traten mehr Nebenwirkungen in

der intensiven Therapiegruppe auf. Statistisch signifikant häufiger waren die arterielle Hypotonie, Synkopen, Elektrolytstörungen und Niereninsuffizienz. In der Intensiv-Therapie-Gruppe traten auch häufiger Hypokaliämien und Hyponatriämien auf.

Kommentar:

Die SPRINT Studie wurde angesichts der hochsignifikanten Ergebnisse vorzeitig abgebrochen. Die Ergebnisse geben Anlass, die bisherigen Therapieziele von unter 140 mm Hg systolisch bei Nichtdiabetikern und 130 mm Hg bei Diabetikern zu überdenken. Die wesentlichen Ergebnisse beziehen sich auf die Mortalität und die Entwicklung einer Herzinsuffizienz. Die Studiendauer von 3,3 Jahren war wahrscheinlich zu kurz, um Effekte auf Herzinfarkt und Schlaganfall zu zeigen. Die Umsetzung der Studie in die klinische Realität ist sicher schwierig, da eine aggressive antihypertensive Therapie mit nicht unerheblichen Nebenwirkungen einhergeht und sehr wahrscheinlich Probleme mit der Compliance bereitet. Die Ergebnisse sind im Moment auch nur auf Nichtdiabetiker zu übertragen, die bisher keinen Schlaganfall hatten. Welche idealen Grenzwerte für Patienten nach ischämischen Insult oder zerebraler Blutung gelten, ist nach wie vor nicht geklärt. (HCD)

Apixaban vs. Warfarin bei Patienten mit Vorhofflimmern und Herzklappenerkrankungen

In der ARISTOTLE Studie hatten ein Viertel aller Patienten leichte oder mittelschwere Herzklappenerkrankungen. Bei diesen Patienten war Apixaban überlegen im Vergleich zu Warfarin für die Schlaganfall-Prävention und führte zu weniger Blutungskomplikationen. Dies ist mit den Ergebnissen der Gesamtstudie vergleichbar.

****** Avezum A, Lopes RD, Schulte PJ, Lanas F, Gersh BJ, Hanna M, Pais P, Erol C, Diaz R, Bahit MC, Bartunek J, De Caterina R, Goto S, Ruzyllo W, Zhu J, Granger CB, Alexander JH. Apixaban in comparison with warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: Findings from the Apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Circulation* 2015;132(8):624-632**

Patienten mit Vorhofflimmern haben ein erhöhtes Schlaganfallrisiko. Dies ist besonders hoch, wenn zusätzlich eine rheumatische Herzerkrankung mit Herzklappendefekten vorliegt. Für diese Patienten sind die neuen Antikoagulantien nicht geeignet. Die ARISTOTLE Studie verglich bei Patienten mit Vorhofflimmern das neue Antikoagulanz Apixaban in einer Dosis von 2 x 2,5 mg mit INR-angepasstem Warfarin (1). In die Studie konnten auch Patienten mit Aortenstenosen, leichten Mitralklappenstenosen, Trikuspidalklappenstenosen und biologischen Herzklappen eingeschlossen werden. Primärer Endpunkt war die Häufigkeit von Schlaganfällen und systemischen Embolien. Von den 18.200 Patienten in der Studie hatten 4.808, entsprechend 26,4%, Veränderungen an den Herzklappen oder biologische Herzklappen. Im Vergleich zur übrigen Population hatten diese Patienten ein höheres

Risiko für Schlaganfälle und Blutungskomplikationen. Das Risiko von Schlaganfall und Herzinfarkt war wie in der Gesamtstudie für Apixaban um 30% reduziert. Schwerwiegende Blutungen waren um 20% reduziert. Die Mortalität war nicht verändert.

Kommentar:

In den meisten Studien, die die neuen Antikoagulantien mit Vitamin K Antagonisten verglichen, waren Patienten mit Herzklappen-Erkrankungen ausgeschlossen. Dies war für rheumatische Herzerkrankungen und hochgradige Mitralklappenstenosen auch in der ARISTOTLE Studie der Fall. Patienten mit leichten Stenosen und Stenosen an den Herzklappen sowie Patienten mit biologischen Herzklappen konnten eingeschlossen werden. Sie machten etwa ein Viertel der Studienpopulation aus. Es zeigte sich beru-

higenderweise, dass für diese Patienten der Nutzen von Apixaban im Vergleich zu Warfarin sowohl für die Reduktion von Schlaganfällen, wie für die Reduktion von schwerwiegenden Blutungen bestehen bleibt. Deshalb kann diese Population prob-

lemlos mit Apixaban behandelt werden. (HCD)

1. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-92

Antikoagulation bei Patienten mit gastrointestinaler Blutung unter einer antithrombotischen Therapie und Vorhofflimmern.

Bei Patienten mit Vorhofflimmern, die unter einer Antikoagulation eine gastrointestinale Blutung erlitten haben, führt eine Wiederaufnahme der Antikoagulation zu weniger Thromboembolien und reduziert die Sterblichkeit verglichen mit Patienten, die nicht mehr antithrombotisch behandelt werden.

***** Staerk L, Lip GY, Olesen JB, Fosbøl EL, Pallisgaard JL, Bonde AN, Gundlund A, Lindhardt TB, Hansen ML, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Stroke and recurrent haemorrhage associated with antithrombotic treatment after gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 2015;351:h5876**

Patienten mit Vorhofflimmern haben ein hohes Schlaganfallrisiko, das durch eine Antikoagulation signifikant reduziert werden kann. Die gefürchtetste Komplikation ist die intracerebrale Blutung. Am häufigsten kommt es allerdings als Nebenwirkung zu gastrointestinalen Blutungen. Das dänische Krankenhausregister erfasst alle Patienten, die in Dänemark stationär behandelt werden. Für diese Untersuchung wurden Patienten in dem Register identifiziert, die in den Jahren 1996 bis 2012 mit Vorhofflimmern eine gastrointestinale Blutung unter antithrombotischer Therapie erlitten hatten. Es wurde

dann untersucht, ob eine erneute antithrombotische Therapie mit oralen Antikoagulantien, Thrombozytenfunktionshemmern oder eine Kombinationstherapie erfolgte. Der Follow-up begann 90 Tage nach Krankenhausentlassung. Endpunkte waren die Gesamtsterblichkeit, erneute thromboembolische Ereignisse, schwerwiegende Blutungen und erneute gastrointestinale Blutungen. Für die Studie wurden 4.602 Patienten mit einem mittleren Alter von 78 Jahren identifiziert. In den nächsten 2 Jahren verstarben 40% der Patienten, 12% hatten ein thromboembolisches Ereignis, 18% eine schwerwie-

gende Blutung und 12% eine erneute gastrointestinale Blutung. 924 Patienten (27%) wurden nicht mehr antithrombotisch behandelt. Verglichen mit diesen Patienten hatten Patienten, die wieder antikoaguliert wurden, eine um 60% reduzierte Mortalität. Erhielten sie einen Thrombozytenfunktionshemmer, war die Mortalität um 25% reduziert und bei einer Kombination von oralen Antikoagulantien und Thrombozytenfunktionshemmern um 60%. Ähnliche Zahlen fanden sich für die Reduktion von thromboembolischen Ereignissen. Das Risiko einer schwerwiegenden Blutungskomplikation war bei erneuter Gabe von oralen Antikoagulantien um 37% erhöht. Das Risiko einer erneuten gastrointestinalen Blutung war über alle 4 Therapiegruppen hinweg nicht unterschiedlich.

Kommentar:

Diese Studie aus Dänemark ist sehr wichtig, da sie zeigt, dass wahrscheinlich die meisten Patienten, die unter einer antithrombotischen Therapie bei Vorhofflimmern eine gastrointestinale Blutung erleiden, zu einem späteren Zeitpunkt wieder antithrombotisch behandelt werden sollten. Dabei sind orale Antikoagulantien wirksamer als Thrombozytenfunktionshemmer. Sie haben zwar ein etwas höheres Risiko für schwerwiegende Blutungskomplikationen, aber nicht für erneute gastrointestinale Blutungen. Einschränkung muss hier angemerkt werden, dass die Daten bei Antikoagulantien auf Vitamin K Antagonisten beruhen. Daten zu den neuen oralen Antikoagulantien sind für diese Fragestellung liegen bisher nicht vor. (HCD)

6. Sekundärprävention

Evidenz zur frühen Revaskularisierung symptomatischer Carotisstenosen auf Basis einer Metaanalyse der Risiken für Schlaganfall und Tod

Der bestmögliche Zeitpunkt für eine frühe Revaskularisierung symptomatischer Stenosen der A. carotis interna mittels Endarterektomie (CEA) oder Stenting (CAS) ist nicht bekannt und wird kontrovers diskutiert.

**** De Rango P, Brown MM, Chaturvedi S, Howard VJ, Jovin T, Mazya MV, Paciaroni M, Manzone A, Farchioni L, Caso V. Summary of evidence on early carotid intervention for recently symptomatic stenosis based on meta-analysis of current risks. Stroke 2015;46:3423-3436**

Die Arbeit analysiert 47 zwischen 2008 und 2015 publizierte Studien (35 CEA, 7 CAS, 5 beide Methoden) im Hinblick auf das 30-Tage-Komplikationsrisiko bei früher Intervention in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Eingriffs nach dem letzten cerebralischemischen Ereignis (maximal 15 Tage). Die ganz überwiegend retrospektiven Studien, von denen auch keine randomisiert war, schlossen insgesamt > 70.000 Patienten ein, wobei selbst das Supplementum keine genaue Angabe zur exakten Fallzahl erlaubt. Die Auswertung erfolgte getrennt für 3 Intervalle: 0-15 Tage, 0-7 Tage und 0-48 h nach dem ischämischen Ereignis, wobei auch für diese 3 Strata die Anzahl der jeweils behandelten Patienten nicht aus den Ergebnissen hervorgeht. Das Risiko für Schlaganfall oder Tod nach CEA war binnen 0-15 Tagen (3,8% vs. 6,9%) bzw. 0-7 Tagen (3,6% vs. 6,6%) jeweils geringer als nach CAS, bei einem Intervall von 0-48 Stunden jedoch geringfügig höher (5,8% vs. 5,4%). Insgesamt waren die Komplikationsraten bei Patienten nach TIA deutlich geringer als nach Hirninfarkt (CEA 1,9% vs. 4,9%; CAS 3,4% vs. 8%), wobei diese Unterschiede bei akut (0-48h) Behandelten besonders deutlich wurden (CEA 2,8% vs. 8,4%; CAS 3,4% vs. 7,9%).

Kommentar:

Seit der post-hoc Analyse gepoolter Daten aus ECST und NASCET (Lancet

2004;363:915-24) gilt eine frühe Revaskularisierung (i.e., 14 Tage) zumindest nach TIA oder minorem Infarkt als Standard, auch wenn es diesbezüglich weder für die OP noch das Stenting randomisierte Studien gibt und unklar bleibt, welches der beste Zeitpunkt innerhalb dieses Zeitfensters ist. Daran ändert auch diese Arbeit nichts, obwohl man sich durch Einsatz komplexer statistischer Methoden bemüht hat, der unvermeidlichen Heterogenität der analysierten Studien Rechnung zu tragen. Zudem sind die Autoren selbstkritisch genug, ausführlich auf die Limitationen ihrer Arbeit hinzuweisen, so dass dieser Teil beinahe so umfangreich ist wie der Rest der Diskussion. Als wesentliches und nicht überraschendes Ergebnis bleibt festzuhalten, dass eine CEA innerhalb der ersten 15 Tage nach cerebraler Ischämie mit einem vertretbaren Risiko von ca. 4% (Schlaganfall/Tod) durchgeführt werden kann. Vorsicht geboten ist allerdings bei Eingriffen nach Hirninfarkt innerhalb der ersten zwei Tage, da hier die Komplikationsraten für CEA und CAS um 8% liegen, was den Nutzen eines Eingriffs in Frage stellt. Im klinischen Alltag basiert die Entscheidung über den Zeitpunkt einer revaskularisierenden Maßnahme meist auf mehreren Faktoren wie Infarktgröße und -lokalisierung, Pathomechanismus (embolisch vs. hämodynamisch), kollateraler Gefäßanatomie und klinischer Dynamik (stabil vs. instabil). Da diese Parameter in Studien und deren Me-

taanalysen oft nicht differenziert betrachtet werden können und auch nicht mit diesbezüglich randomisierten Studien zu rechnen ist, bleibt die Wahl des Zeitpunktes eines

Eingriffes in vielen Fällen eine Entscheidung, die nicht auf Evidenz sondern Patienten-immanenten Faktoren und der Erfahrung der Behandler beruht. (HCK)

Embolischer Hirninfarkt unbekannter Quelle: Ist Dabigatran besser als ASS? – Design der Re-SPECT-ESUS-Studie

Die optimale Sekundärprophylaxe für Patienten mit bildmorphologisch wahrscheinlich embolischen Hirninfarkten ohne Nachweis einer Emboliequelle in der Standard-Schlaganfalldiagnostik ist unklar. Die RE-SPECT-ESUS-Studie vergleicht randomisiert und doppelt-verblindet die Wirkung von Dabigatran gegen ASS in diesem Kollektiv.

******* Diener HC, Easton JD, Granger CB, Cronin L, Duffy C, Cotton D, Brueckmann M, Sacco RL on behalf of the RE-SPECT ESUS Investigators. Design of Randomized, double-blind, Evaluation in secondary Stroke Prevention comparing the Efficacy and safety of the oral Thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs. acetylsalicylic acid in patients with Embolic Stroke of Undetermined Source (RE-SPECT ESUS). Int J Stroke 2015;10:1309-1312**

Patienten mit bildmorphologisch wahrscheinlich embolischen Hirninfarkten erhalten häufig eine ausführliche Diagnostik zur Detektion der Emboliequelle. Diese umfasst meist die Darstellung der hirnversorgenden Arterien vom Aortenbogen bis intrakraniell mittels CT- oder MR-Angiografie und Duplexsonografie, eine transösophageale Echokardiografie und, zur Detektion eines möglichen (intermittierenden) Vorhofflimmerns, ein Langzeit-EKG-Monitoring. Trotz ausführlicher Diagnostik bleibt bei einer relevant großen Subgruppe (ca. 20-30%) die Emboliequelle unklar. Da nicht selten ein in der Akutphase nicht detektiertes intermittierendes Vorhofflimmern die Ursache dieser

Hirninfarkte ist (siehe Ergebnisse der CRYSTAL-AF und EMBRACE Studien), stellt sich die Frage, ob bei Patienten mit embolischen Hirninfarkten unbekannter Quelle (embolic stroke of undetermined source – ESUS) eine Sekundärprophylaxe mittels oraler Antikoagulation effektiver ist als eine Therapie mit ASS. Diese Frage soll in der RE-SPECT-ESUS Studie multizentrisch, randomisiert und doppelt-verblindet beantwortet werden. Geplant ist der Einschluss von ca. 6000 Patienten an ca. 550 Zentren, die Dabigatran (110 oder 150 mg zweimal täglich) oder ASS (100 mg einmal täglich) erhalten. Wesentliche Einschlusskriterien sind Alter \geq 60 Jahre oder 18-59 Jah-

re, wenn mindestens ein kardiovaskulärer Risikofaktor vorliegt, sowie TIA oder Schlaganfall in den letzten 3(-6) Monaten. Kritisch ist die Definition des ‚embolischen Hirninfarktes unbekannter Quelle (ESUS)‘. Hierunter fallen in der RE-SPECT-ESUS Studie Patienten mit bildgebend nicht-lakunären Hirninfarkten, die keine $\geq 50\%$ ige Stenose der das Infarkt-Territorium versorgenden Arterie aufweisen und bei denen ein Vorhofflimmern, eine andere kardiale Emboliequelle oder eine andere Schlaganfallätiologie (wie z.B. Dissektion oder Vaskulitis) nicht nachgewiesen sind. Ein EKG-Monitoring mit automatischer Rhythmusdetektion muss über mindestens 20 Stunden erfolgt sein. Wichtige Ausschlusskriterien sind eine frühere intrakranielle Blutung und eine höhergradige Niereninsuffizienz. Primärer Endpunkt der Studie ist der erste Rezidiv-Schlaganfall, die sekundären Endpunkte umfassen Myokardinfarkte und kardiovaskulär bedingten Tod. Erste Patienten wurden bereits ab November 2014 eingeschlossen, die geplante Dauer liegt bei etwa

drei Jahren. Die Autoren haben für den Einschluss von 6000 Patienten eine 92%ige Power berechnet, eine Reduktion der Schlaganfallrate um 30% nachweisen zu können. Dabei wurde eine Rezidivrate von 4.1% unter ASS-Therapie zugrunde gelegt.

Kommentar:

Jeder länger tätige Stroke-Unit-Arzt hat Patienten mit Rezidiv-Hirninfarkten unter ASS-Therapie gesehen, bei denen ein intermittierendes Vorhofflimmern gefunden wurde, das dem EKG-Monitoring beim ersten Schlaganfall entgangen war. Häufig stellt sich daher die Frage, ob nicht bei fehlender oder geringer Arteriosklerose und embolischem Infarktmuster in der cerebralen Bildgebung eine Antikoagulation auch ohne sicheren Nachweis eines Vorhofflimmerns begonnen werden sollte. Die RE-SPECT-ESUS und NAVIGATE-ESUS-Studien werden diese Fragen in den nächsten Jahren für eine relevant große Subgruppe beantworten. Schon jetzt besteht ein möglicher Ausweg aus dem Dilemma im Einschluss in eine der beiden Studien. (CL)

Die SOCRATES Studie: Ticagrelor vs. Aspirin zur frühen Schlaganfall-Prävention

Die SOCRATES Studie vergleicht den Thrombozytenfunktionshemmer Ticagrelor mit Aspirin bei Patienten mit TIA und leichten Schlaganfällen, die innerhalb von 24 Stunden randomisiert werden.

***** Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, Denison H, Easton JD, Held P, Jonasson J, Minematsu K, Molina CA, Wong LK: Acute Stroke or Transient Ischemic Attack Treated with Aspirin or Ticagrelor and Patient Outcomes (SOCRATES) trial: rationale and design. Int J Stroke 2015;10(8):1304-1308**

Patienten, die eine TIA oder einen ischämischen Insult erlitten haben, haben ein hohes Risiko innerhalb der nächsten Tage einen zweiten und dieses Mal schwereren Schlaganfall zu erleiden. Bei Patienten ohne kardi-ale Emboliequelle erfolgt im Moment die Sekundär-Prävention mit Acetylsalicylsäure. Die CHANCE Studie in China hatte gezeigt, dass für die frühe Sekundär-Prävention die Kombination von Clopidogrel und Acetylsalicylsäure einer Monotherapie mit Acetylsalicylsäure überlegen ist (1). Dieses Konzept wird im Moment in den Vereinigten Staaten und Europa in der POINT Studie untersucht. Ticagrelor ist ein P2Y₁₂ Rezeptor-Antagonist an Blutplättchen und hat eine höhere Wirksamkeit als Acetylsalicylsäure bei Patienten mit akutem Koronar-Syndrom. Ob Ticagrelor auch bei Patienten nach TIA und leichtem Schlaganfall besser wirksam ist als Aspirin, wird in der SOCRATES Studie untersucht. Die Acute Stroke or Transient Ischemic Attack Treated with Aspirin or Ticagrelor and Patient Outcomes

(SOCRATES) Studie ist eine randomisierte doppelblinde Studie mit 3.600 Teilnehmern, die in 33 Ländern rekrutiert werden. Eingeschlossen werden Patienten mit TIA und leichten Schlaganfällen. Die Randomisation erfolgt innerhalb von 24 Stunden. Die Behandlung erfolgt über 90 Tage entweder mit 2 x 90 mg Ticagrelor oder 100 mg Acetylsalicylsäure. Der primäre Endpunkt ist die Kombination aus Schlaganfall, Myokardinfarkt und Tod. Der primäre Sicherheitsendpunkt sind schwerwiegende Blutungskomplikationen. Die Studienteilnehmer werden nach Beendigung der randomisierten Therapie über weitere 30 Tage nachverfolgt.

Kommentar:

Die SOCRATES Studie untersucht, ob Ticagrelor einer frühen Sekundär-Prävention mit Acetylsalicylsäure bei Patienten mit TIA und leichten Schlaganfällen überlegen ist. Bisher war in allen Studien, in denen Thrombozytenfunktionshemmer untersucht werden, eine bessere Wirksamkeit mit einem

erhöhten Blutungsrisiko assoziiert. Ob dies auch bei der SOCRATES Studie der Fall ist, ist im Moment nicht absehbar. Die Studie hat ihre Rekrutierung abgeschlossen und die Ergebnisse werden beim europäischen Schlaganfallkongress in Barcelona öffentlich gemacht. Eine Pressemitteilung der Firma berichtete jedoch bereits einen fehlenden

Nutzen von Ticagrelor gegenüber ASS. (HCD)

Literatur:

1. Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013;369(1):11-19

7. Blutungen

Mannitol als Osmotherapeutikum in Patienten mit intrazerebraler Blutung, eine multivariate und propensity score adjustierte post-hoc Analyse der INTERACT-2 Studie

Die Evidenzlage einer Osmotherapie bei Patienten mit stattgehabter intrazerebraler Blutung (ICB) ist sehr gering. Mannitol ist ein häufig angewendetes Osmotherapeutikum, welches über einen osmotischen Gradienten extrazelluläres Wasser zurück in das Gefäßsystem zieht und somit Ödementwicklung, intrakraniellen Druck sowie zerebrale Perfusion positiv beeinflussen könnte. Die vorliegende post-hoc Analyse untersucht den Einfluss einer Mannitol-Therapie auf das funktionelle Outcome bei Patienten mit ICB anhand der Daten, die im Rahmen der randomisiert kontrollierten INTERACT-2 Studie erhoben wurden.

**** Wang X, Arima H, Yang J, Zhang S, Wu G, Woodward M, Muñoz-Venturelli P, Lavados PM, Stapf C, Robinson T, Heeley E, Delcourt C, Lindley RI, Parsons M, Chalmers J, Anderson CS; for the INTERACT2 Investigators. Mannitol and outcome in intracerebral hemorrhage: propensity score and multivariable intensive blood pressure reduction in acute cerebral hemorrhage trial 2 results. *Stroke* 2015;46(10):2762-2767**

Eine der größten und validesten Studie der letzten Jahre bei ICB Patienten ist die INTERACT-2 Studie, die eine intensiviertere und frühzeitige Blutdrucksenkung (RRsys < 140 mmHG innerhalb der ersten 6 Stunden) mit einem konventionellen Blutdruckregime

(RRsys < 180 mmHg) hinsichtlich dessen Einfluss auf das funktionelle Outcome (modifizierte Rankin-Skala) nach 90 Tage verglichen hat. Im Rahmen der Studie wurde zudem die Gabe von Mannitol erfasst, welche in der vorliegenden Arbeit auf klinische

Assoziationen und Auswirkungen auf das Outcome untersucht wurde. Es wurden dezidierte statistische Verfahren (propensity score matching, inverse probability of treatment weighting) angewendet, um Bias und Imbalancen auszugleichen, welche bei post-hoc Analysen entstehen können. Die Ergebnisse zeigen, dass die Therapie mit Mannitol bei ICB Patienten sicher zu sein scheint, da schwerwiegende unerwünschte Komplikationen nicht gehäuft auftraten. In den Subgruppen Analysen zeigte sich ein möglicher Vorteil – reduzierte Mortalität und besseres Outcome – einer Mannitol-Therapie bei Patienten mit größeren ICB Volumina ($\geq 15\text{ml}$).

Kommentar:

Die vorliegende Arbeit untersucht eine Fragestellung, die in den aktuellen Europäischen Leitlinien zur Behandlung einer ICB nur mit einer schwachen Empfehlungsstärke abgebildet werden konnte. Somit stellen die Ergebnisse theoretisch einen wissenschaftlichen Mehrgewinn dar, aber leider ohne bzw. nur geringen unmittelbaren klinischen Einfluss. Ein großes Problem besteht darin, dass die hier verglichene Behandlungskohorte überwiegend aus chinesischen Patienten besteht und somit die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die westliche Bevölkerung offen bleibt. Insbesondere, da die einge-

schlossenen chinesischen Patienten signifikant jünger waren, weniger Ko-Morbiditäten aufwiesen und neurologisch weniger schwer betroffen waren als vergleichbare Durchschnittskohorten unserer Breiten. Unter diesen Gesichtspunkten muss die durch die Autoren berichtete Sicherheit einer Mannitol-Therapie für die Allgemeinheit von ICB Patienten kritisch hinterfragt werden, da zudem Subgruppenanalysen bei nicht-chinesischen Patienten erhöhte Komplikationsraten zuungunsten einer Mannitol-Therapie zeigten. Die Validität des propensity-score-matching bleibt ebenfalls offen, da exakte Kriterien nicht berichtet wurden und vermutlich der wichtigste Parameter (chinesische Patienten) nicht eingeflossen ist. Interessant und klinisch relevant könnte der aufgezeigte positive Einfluss der Mannitol-Therapie bei Patienten mit größeren ICB Volumina sein, doch auch hier bleiben o.g. Einschränkungen bestehen und dezidierte Angaben zum Beginn, Dauer und Dosierung der Therapie werden nicht gemacht. Zusammenfassend trägt diese Studie nur wenig bei, die schwache Empfehlungsstärke und Evidenzlage relevant zu verbessern, doch könnte gerade für Patienten mit größeren Hämatomvolumina die Studie nützlich sein, um valide designte Folgeuntersuchungen zu planen. (HH, JBK)

Strategien zur Antagonisierung von nicht-Vitamin K abhängigen oralen Antikoagulantien

Eine Arbeitsgruppe der European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy hat Empfehlungen zur Antagonisierung von nicht-Vitamin K abhängigen oralen Antikoagulantien in Notfall-Situationen erarbeitet.

******* Niessner A, Tamargo J, Morais J, Koller L, Wassmann S, Husted SE, Torp-Pedersen C, Kjeldsen K, Lewis BS, Drexel H, Kaski JC, Atar D, Storey RF, Lip GY, Verheugt FW, Agewall S. Reversal strategies for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: a critical appraisal of available evidence and recommendations for clinical management—a joint position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. Eur Heart J 2015 Dec 24.pii: ehv676. [Epub ahead of print]**

Die nicht-Vitamin K abhängigen oralen Antikoagulantien (NOACs) sind in der Prävention des Schlaganfalls bei Vorhofflimmern teilweise wirksamer als der Vitamin K Antagonist Warfarin und haben entweder ein vergleichbares oder geringeres Risiko schwerwiegender Blutungskomplikationen mit Ausnahme von gastrointestinalen Blutungen. Die Häufigkeit intracranieller Blutungen ist deutlich reduziert. Es gibt zwei Situationen in denen Probleme auftauchen, nämlich wenn schwerwiegende Blutungskomplikationen auftreten, oder wenn Patienten notfallmäßig operiert werden müssen bzw. sich einer invasiven Prozedur unterziehen müssen. Für Dabigatran steht in der Zwischenzeit als Antidot Idarucizumab zur Verfügung, das die Wirkung von Dabigatran innerhalb von wenigen Minuten aufhebt. Die Empfehlungen der Arbeitsgruppe gehen von einer Situation aus, in der eine Blutungs-

komplikation mit hämodynamischer Instabilität besteht, sowie Situationen, in denen es nicht möglich ist eine Operation solange zu verschieben bis die Wirkung der NOACs abgeklungen ist, oder bei lebensbedrohlichen Blutungen, die nicht unmittelbar behandelt werden können. Bei mittelschweren und schweren Blutungskomplikationen bzw. bei dringender Indikation für eine Operation sollen die NOACs abgesetzt werden und wenn möglich, eine mechanische Kompression der Blutungsstelle erfolgen. Die Patienten müssen hämodynamisch stabilisiert werden, erhalten Volumen und ggf. Bluttransfusionen. Zusätzlich soll versucht werden, interventionell oder chirurgisch die Blutung zu stoppen. Wichtig ist, dass zur Ausscheidung der NOACs die Diurese erhalten bleiben muss. Bei lebensbedrohlichen Blutungen und notfallchirurgischen Eingriffen müssen die Patienten im Schockraum be-

handelt werden und anschließend auf einer Intensivstation weiterbetreut werden. Wenn das NOAC weniger als 2 Stunden vor dem Ereignis eingenommen wurde, kann oral Kohle gegeben werden. Für Dabigatran wird dann das spezifische Antidot eingesetzt. Für die Faktor Xa Hemmer wird im Moment empfohlen, Prothrombinkomplex-Konzentrat zu geben bis das Antidot Andexanet erhältlich und zugelassen ist.

Kommentar:

Dieser Übersichtsartikel stellt die therapeutischen Optionen bei schwerwiegenden Blu-

tungskomplikationen und dringenden chirurgischen Eingriffen dar. Mit der Einführung des neuen Antidots wird es zu einem Paradigmenwechsel in der oralen Antikoagulation kommen. Ein spezifisches Antidot steht für Vitamin K Antagonisten wie Marcumar nicht zur Verfügung. Die Antidots gegen Dabigatran und die Xa Hemmer lösen allerdings nicht das Problem einer Blutungskomplikation, wenn neue Antikoagulantien in Kombination mit Thrombozytenfunktionshemmern gegeben werden. (HCD)

Blutungsrisiko bei zerebralen Kavernomen

In einer großen Kohortenstudie zur Prognose von unbehandelten cerebralen Kavernomen zeigte sich, dass Patienten mit Kavernomen im Hirnstamm, die bereits geblutet hatten oder fokalneurologische Defizite verursachen, das höchste Blutungsrisiko aufweisen.

****** Horne MA, Flemming KD, Su IC, Stapf C, Jeon JP, Li D, Maxwell SS, White P, Christianson TJ, Agid R, Cho WS, Oh CW, Wu Z, Zhang JT, Kim JE, Ter Brugge K, Wilinsky R, Brown RD Jr, Murray GD, Salman RA; Cerebral Cavernous Malformations Individual Patient Data Meta-analysis Collaborators. Clinical course of untreated cerebral cavernous malformations: a meta-analysis of individual patient data. Lancet Neurol 2016;15:166-173**

Kavernome sind in vielen Fällen Zufallsentdeckungen wenn Kernspintomographien des Gehirns wegen anderer Indikationen durchgeführt werden. Die Prävalenz bei neurologisch unauffälligen Personen liegt zwischen 1:600 und 1:700. Kavernome können symp-

tomatisch werden indem sie bluten oder zu epileptischen Anfällen führen. Selten bedingen sie andere fokalneurologische Ausfälle. Die gefürchtetste Komplikation von Kavernomen ist die Blutung. Die meisten Daten zum Blutungsrisiko beruhen bisher auf ret-

rospektiven Auswertungen. Die vorliegende Publikation ist die erste größere Studie, die auf Daten individueller Patienten beruht. Die Autoren identifizierten Studien-Zentren die Kohorten von Patienten mit Kavernomen im Alter über 16 Jahren publiziert hatten. Die Zentren wurden angeschrieben und gebeten, die Baseline-Daten der Patienten und Ereignisse während der weiteren Beobachtung zu erfassen. Aus den so gewonnenen Daten wurde dann das 5-Jahresrisiko einer symptomatischen intracraniellen Blutung mit Hilfe einer multivariablen Cox-Regressionsanalyse berechnet. Die Studie umfasste 1.620 Personen aus sieben Kohorten. Während 5.197 Personenjahre-Beobachtung traten 204 intracraniale Blutungen auf. Dies entspricht einem 5-Jahresrisiko von 15,8% mit einem 95% Konfidenzintervall von 13,7 bis 17,9%. Das Risiko war deutlich erhöht wenn ein Kavernom bereits geblutet hatte oder wenn es symptomatisch war. Außerdem war das Blutungsrisiko bei Kavernomen, die im Hirnstamm lokalisiert waren, um den Faktor 4,4 erhöht gegenüber Kavernomen in anderen Lokalisationen. Keinen Einfluss auf das Blutungsrisiko hatten Alter, Geschlecht und die Zahl der Kavernome. Das 5-Jahresrisiko einer intracerebralen Blutung bei Patienten, die nicht behandelt wurden, betrug 3,8% für Personen mit Kavernomen außerhalb des Hirnstamms ohne Symptome, 8% bei Kavernomen im Hirnstamm ohne Blutung und

Symptome, 18,4% für Personen mit Kavernomen außerhalb des Hirnstamms mit Blutung oder fokal-neurologischen Defiziten und 30,8% für Personen mit Kavernomen im Bereich des Hirnstamms, die bereits geblutet hatten oder fokal-neurologische Defizite verursachten.

Kommentar:

Diese Publikation ist die numerisch größte untersuchte Population zur Prognose von cerebralen Kavernomen. Die Studie zeigte ein relativ geringes Blutungsrisiko wenn Kavernome außerhalb des Hirnstamms lokalisiert sind, bisher nicht geblutet haben und keine fokal-neurologischen Defizite verursachen. Hier besteht sehr wahrscheinlich kein unmittelbarer Handlungsbedarf. Kavernome im Hirnstamm, insbesondere diejenigen die bereits geblutet haben, haben ein sehr hohes Blutungsrisiko und in diesen Fällen muss mit den Neurochirurgen kritisch diskutiert werden, ob eine operative Resektion des Kavernoms indiziert und möglich ist. Eine weitere Indikation für die Operation eines Kavernoms, das nicht im Hirnstamm gelegen ist, sind fokal-engeleitete und sekundär-generalisierte Anfälle, wenn diese medikamentös nicht zu beherrschen sind. Die hier festgestellten Ereignisraten und Risikofaktoren bilden eine gute Grundlage, um in Zukunft eine randomisierte Therapiestudie zu planen. (HCD)

Größe und funktioneller Outcome intracerebraler Blutungen unter oraler Antikoagulation

In einer kleinen prospektiven Beobachtungsstudie hatten Patienten, die mit NOACs antikoaguliert waren und eine cerebrale Blutung erlitten, kleinere Blutungsvolumina und ein besseres klinisches Outcome als Patienten, die mit Warfarin antikoaguliert waren.

***** Wilson D, Charidimou A, Shakeshaft C, Ambler G, White M, Cohen H, Yousry T, Al-Shahi Salman R, Lip GY, Brown MM, Jäger HR, Werring DJ; CROMIS-2 collaborators. Volume and functional outcome of intracerebral hemorrhage according to oral anticoagulant type. Neurology 2016;86:360-366**

Intracerebrale Blutungen sind die gefürchtetste Komplikation einer oralen Antikoagulation zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern. Intracerebrale Blutungen unter Antikoagulationen haben eine Sterblichkeit um 40% und die meisten Patienten, die überleben, sind schwerwiegend behindert. In den großen randomisierten Studien zum Einsatz von nicht-Vitamin K abhängigen oralen Antikoagulationen bei Vorhofflimmern im Vergleich zu Warfarin war die Häufigkeit intracerebraler Blutungen zwischen 65% und 80% reduziert. Die Sterblichkeit an intracerebralen Blutungen war allerdings zwischen den beiden Therapien in den randomisierten Studien nicht unterschiedlich. Die Kollegen aus Birmingham und Edinburgh führten eine prospektive multizentrische Beobachtungsstudie bei Patienten mit Antikoagulationen induzierten intracerebralen Blutungen durch. Von 63 Patienten lagen cerebrale Bildgebung und Outcome-Daten vor. Verglichen wurden 11

Patienten mit intracerebralen Blutungen unter neuen Antikoagulationen und 52 Patienten mit Warfarin induzierten intracraniellen Blutungen. Das mediane Volumen der intracerebralen Blutung betrug 2,4 ml unter neuen Antikoagulationen und 8,9 ml unter Warfarin. In einer univariaten linearen Regressionsanalyse waren die Einnahme von Warfarin und lobäre Blutungen mit größeren Volumina der Blutungen assoziiert. In einer multivariaten linearen Regression, die potentielle Confounder wie Geschlecht, arterielle Hypertonie, vorausgehender ischämischer Insult, Ausmaß der Mikroangiopathie und vorbestehende Behinderungen berücksichtigte, blieb Warfarin ein unabhängiger Risikofaktor für große intracerebrale Blutungsvolumina. Eine logistische Regression zeigte auch einen signifikant schlechteren Outcome bei Patienten mit Warfarin induzierten intracerebralen Blutungen (Odds Ratio 4,46; $p = 0,037$).

Kommentar:

Diese kleine Beobachtungsstudie legt nahe, dass intracerebrale Blutungen bei Patienten, die mit neuen Antikoagulanzen antikoaguliert sind, kleiner sind als bei Patienten, die mit Warfarin antikoaguliert sind und eine bessere Prognose haben. Hier muss allerdings einschränkend angemerkt werden, dass die Studie sehr klein war und dass daher die statistischen Auswertungen nur eingeschränkt verwertbar sind. Leider wurde bei den meisten Patienten nur ein einmaliges CT angefertigt, so dass keine Aussagen darüber bestehen, ob das Größenwachstum ei-

ner Blutung unterschiedlich war, wenn die Patienten unterschiedlich antikoaguliert waren. Da bei den meisten Patienten auch keine Kernspintomographie vorlag, gibt es keine Aussagen zum Einfluss einer ausgeprägten Mikroangiopathie oder von Microbleeds. Die Ergebnisse stehen auch im Widerspruch zu den Ergebnissen der großen randomisierten Studien. Diese hatten allerdings nicht die Möglichkeit, die Blutungsgröße in der Bildgebung zu messen. In den randomisierten Studien wurde lediglich die Mortalität bestimmt. (HCD)

Andexanet Alfa als Antidot für Faktor Xa Hemmer

Andexanet ist ein wirksames Antidot für Personen, die mit Apixaban oder Rivaroxaban antikoaguliert sind. Die Wirkung setzt innerhalb weniger Minuten ein.

****** Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, Mathur VS, Castillo J, Bronson MD, Leeds JM, Mar FA, Gold A, Crowther MA. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. N Engl J Med 2015;373(25):2413-2424**

Die neuen oralen Antikoagulanzen haben zwei Wirkungsmechanismen: Dabigatran ist ein direkter Thrombinantagonist und Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban sind Faktor Xa Hemmer. Für Vitamin K Antagonisten gibt es bisher kein spezifisches Antidot. Für Dabigatran gibt es den humanisierten monoklonalen Antikörper Idarucizumab, der die Aktivität von Dabigatran innerhalb weniger Minuten aufhebt. Andexanet Alfa ist ein Antidot für Faktor Xa Hemmer. Es han-

delt sich um ein modifiziertes menschliches Xa Protein, das Faktor Xa Hemmer bindet und ohne biologische Aktivität ist. Es handelt sich hier um eine Phase II Studie bei gesunden Probanden, die entweder mit 2 x 5 mg Apixaban oder 20 mg Rivaroxaban behandelt wurden. Im Rahmen einer Placebo-kontrollierten Studie wurden sie dann entweder mit einem Bolus von Andexanet behandelt oder mit einem Bolus und zusätzlich einer 2-stündigen Infusion. Der primäre

Zielpunkt der Studie war die mittlere Veränderung der Anti-Faktor Xa Aktivität. Bei Personen, die mit Apixaban vorbehandelt wurden, führte die Bolus-Gabe von Andexanet zu einer 94%igen Reduktion der Anti-Faktor Xa Aktivität, verglichen mit 21% bei den Probanden die Placebo erhielten. Die Apixaban-Konzentration fiel von 9,3 ng/ml auf 1,9 ng/ml. Bei den Personen, die mit Rivaroxaban vorbehandelt waren, war die Anti-Faktor Xa Aktivität um 92% reduziert, verglichen mit 18% unter Placebo. Die Rivaroxaban-Konzentration fiel von 23,4 ng/ml auf 4,2 ng/ml. Bei einer reinen Bolus-Gabe ließ die Wirksamkeit von Andexanet nach 2 Stunden wieder nach. Dies konnte

durch eine zusätzliche 2-stündige Infusion verhindert werden.

Kommentar:

Nach Idarucizumab für Patienten, die mit Dabigatran behandelt werden, steht in Zukunft auch ein neues Antidot, nämlich Andexanet Alfa für Patienten zur Verfügung, die mit einem Faktor Xa Hemmer antikoaguliert sind. Diese Studie ist an gesunden Probanden durchgeführt worden. Derzeit läuft eine Studie an Patienten, die schwerwiegende Blutungskomplikationen erlitten haben. Mit einer Zulassung von Andexanet ist erst dann zu rechnen, wenn die Ergebnisse dieser Studie vorliegen. (HCD)

Intrazerebrale Blutung: Welche diagnostische Methode hat die höchste Trefferquote?

Die CT-Angiographie eignet sich als initiale diagnostische Maßnahme zur Identifikation makrovaskulärer Blutungsursachen bei Patienten mit intracerebralen Blutungen. Die Trefferquote ist allerdings gering. Bei Patienten mit normaler CT-Angiographie sollte daher eine digitale Subtraktionsangiographie erfolgen. Kavernome können nur mit Hilfe der Kernspintomographie identifiziert werden.

***** van Asch CJ, Velthuis BK, Rinkel GJ, Algra A, de Kort GA, Witkamp TD, de Ridder JC, van Nieuwenhuizen KM, de Leeuw FE, Schonewille WJ, de Kort PL, Dippel DW, Raaymakers TW, Hofmeijer J, Wermer MJ, Kerkhoff H, Jellema K, Bronner IM, Remmers MJ, Bienfait HP, Witjes RJ, Greving JP, Klijn CJ; DIAGRAM Investigators. Diagnostic yield and accuracy of CT angiography, MR angiography, and digital subtraction angiography for detection of macrovascular causes of intracerebral haemorrhage: prospective, multicentre cohort study. *BMJ* 2015;351:h5762**

10 bis 15% aller Schlaganfälle sind intrazerebrale Blutungen. Makrovaskuläre Ursache

sind arteriovenöse Malformationen, Aneurysmen, arteriovenöse Fisteln, Kavernome

und cerebrale Sinus-/Venenthrombosen. Die meisten dieser makrovaskulären Blutungsursachen haben therapeutische Konsequenzen. Daher ist der bildgebende Nachweis sehr wichtig. Hierzu stehen die CT-Angiographie, die MR-Angiographie und die digitale Subtraktionsangiographie zur Verfügung. Die prospektive multizentrische Diagnostic AngioGRAPHy to find vascular Malformations (DIAGRAM) Studie schloss Patienten mit nicht-traumatischen, intracerebralen Blutungen im Alter zwischen 18 und 70 Jahren ein, die in 22 Krankenhäusern in Holland zwischen Juli 2008 und Juni 2014 behandelt wurden. Patienten mit Blutungen in den Basalganglien, im Thalamus und in der hinteren Schädelgrube wurden ausgeschlossen. Außerdem wurden Patienten mit definitiv hypertensiven Blutungen ausgeschlossen. In die Studie wurden 298 Patienten rekrutiert. Die CT-Angiographie wurde bei allen Patienten innerhalb von 7 Tagen nach der Blutung durchgeführt. Wenn die CT-Angiographie normal war, erfolgte 4 bis 8 Wochen später eine Kernspintomographie mit Kernspin-Angiographie. Wenn beide Schnittbildverfahren negativ waren, wurde eine digitale Subtraktionsangiographie durchgeführt. Die Beurteilung der Bildgebung erfolgte durch 3 verblindete Neuroradiologen. Bei 69 Patienten, dies entspricht 23%, wurde eine makrovaskuläre Ursache der intracerebralen Blutung festgestellt. In abnehmender Reihenfolge waren dies arteri-

ovenöse Malformationen, durale arteriovenöse Fisteln, Kavernome, ein Aneurysma, eine cerebrale Sinus/Venenthrombose oder eine angeborene venöse Anomalie. Bei 291 Patienten (98%) wurde eine CT-Angiographie durchgeführt. Bei 214 Patienten mit normaler CT und CT-Angiographie wurde eine Kernspintomographie und Kernspinangiographie durchgeführt, die bei 97 Patienten negativ war. Diese Patienten erhielten eine digitale Subtraktionsangiographie. Die initiale CT-Angiographie identifizierte 51 makrovaskuläre Blutungsursachen mit einer diagnostischen Trefferquote von 17%. Die Kombination von CT- und Kernspintomographie identifizierte 2 zusätzliche makrovaskuläre Ursachen. Die digitale Subtraktionsangiographie fand weitere 15 Ursachen. Erwartungsgemäß wurden Kavernome nur mit Hilfe der Kernspintomographie entdeckt. Der positive prädiktive Wert der CT-Angiographie betrug 72%, die zusätzliche Kernspintomographie und Kernspinangiographie 95% und die DSA 100%.

Kommentar:

Diese holländische Studie zeigt eine befriedigende diagnostische Treffsicherheit einer initialen CT-Angiographie bei Patienten mit nicht-hypertensiven und nicht-traumatischen intracerebralen Blutungen. Im klinischen Alltag würde man in Deutschland allerdings nicht 4 bis 8 Wochen warten bis dann eine Kernspinangiographie oder eine digitale

Subtraktionsangiographie durchgeführt wird. Angesichts der geringen diagnostischen Ausbeute der Kernspinangiographie

würde bei normaler CT-Angiographie in der Regel eine digitale Subtraktionsangiographie durchgeführt werden. (HCD)

8. Rehabilitation

Kein Durchbruch bei der Behandlung von Fatigue

Fatigue ist eine krankhafte Erschöpfung, die sich nicht durch normale Erholungsmechanismen beheben lässt. In der Onkologie, zunehmend aber auch bei entzündlichen und degenerativen ZNS-Erkrankungen, wird Fatigue als eigenständiges Krankheitssymptom mit erheblichen Teilhabestörungen verstanden. Spezielle Behandlungen sind bisher nicht etabliert.

*** Poulsen MB, Damgaard B, Zerahn B, Overgaard K, Rasmussen RS. Modafinil may alleviate poststroke fatigue: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. Stroke 2015;46(12):3470-3477**

Fatigue nach Schlaganfall ist eine häufige und trotzdem nicht selten unerkannte Komplikation. Hier untersuchen die dänischen Autoren die Wirkung von Modafinil 400mg/d über 3 Monate. Das wichtigste Einschlusskriterium der randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Studie war eine Punktzahl $\geq 12/20$ auf einer allgemeinen Fatigue-Skala (MFI-20 GF). Der MFI ist ein Fragebogen zur Selbsteinschätzung von körperlicher und geistig-seelischer Ermüdung. Die Selbsteinschätzung wurde nach 1, 3 und 6 Monaten durchgeführt. Primärer Endpunkt war das Ausmaß von Fatigue nach 3 Monaten. Sekundäre Endpunkte waren u.a. Rankin-Skala, Barthel-Index sowie kognitive und seelische Funktionen.

Von 1121 evaluierten Patienten wurde 41 eingeschlossen. Der größte Teil verfehlte den Einschluss wegen kognitiver Störungen (n=366) oder wegen Kontraindikationen gegen Modafinil (n=105). Für die Analyse standen in der Verumgruppe 17 und in der Plazebogruppe 18 Patienten zur Verfügung. In Bezug auf den primären Endpunkt gab es keinen Unterschied. Im sekundären Endpunkt Fatigue-Severity-Scale konnte nach 3 Monaten ein knapper Effekt zu Gunsten von Modafinil beobachtet werden. Unerwünschte Wirkungen traten unter Modafinil nicht häufiger auf. In ihrer Schlussfolgerung halten die Autoren eine weitere Untersuchung unter Einsatz der Fatigue-Severity-Scale für sinnvoll.

Kommentar:

Das wichtigste Ergebnis dieser Studie betrifft die Sicherheit der Behandlung mit Modafinil: es gab in beiden Behandlungsgruppen keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse. Auch andere unerwünschte Wirkungen traten unter Modafinil nicht häufiger auf. Insbesondere wurde keine Blutdruckerhöhung beobachtet. Modafinil ist bei Schlaganfallpatienten demnach zumindest nicht offenkundig risikoreich, sofern eine Schlussfolgerung aus dieser Arbeit überhaupt zulässig ist. Das Hauptproblem ist die zu kleine Fallzahl. In Bezug auf den pri-

mären Endpunkt können mit den vorliegenden Daten keine verlässlichen Aussagen getroffen werden. Dazu hätten in beiden Gruppen Daten von weiteren 50 Patienten zur Verfügung stehen müssen. Wichtig wäre dann auch, Depression als Kovariable in die Analyse mit einzuschließen, da es zwischen Fatigue und Depression enge wechselseitige Einflüsse auf die Wahrnehmung der eigenen Leistungsbereitschaft gibt. Wichtig wären zudem auch die Einflüsse von nicht-medikamentösen Verfahren wie körperliches Training, Edukation und Psychotherapie zu berücksichtigen. (GN)

9. Verschiedenes**Gamma Knife Behandlung von asymptomatischen cerebralen Aneurysmen**

Die Frage nach der besten Behandlung von asymptomatischen cerebralen Aneurysmen wird auch nach der ARUBA Studie weiter kontrovers diskutiert. Mit einer retrospektiven Auswertung der Langzeitdaten von Gamma Knife behandelten Patienten stellen die Autoren nun die Prognose nach dieser Intervention in einer großen Fallserie dar mit dem Ergebnis, dass ein Vorteil gegenüber konservativer Behandlung erst nach 15 bis 20 Jahren zu erwarten ist.

***** Ding D, Starke RM, Kano H, Mathieu D, Huang P, Kondziolka D, Feliciano C, Rodriguez-Mercado R, Almodovar L, Grills IS, Silva D, Abbassy M, Missios S, Barnett GH, Lunsford LD, Sheehan JP. Radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations in a randomized trial of unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA)-eligible patients: A multicenter study. Stroke 2016;47(2):342-349**

Asymptomatische (nicht geblutete) arteriovenöse Malformationen (AVM) werden bei etwa 1 von 100.000 Menschen detektiert

und haben nach der ARUBA Studie ein jährliches Blutungsrisiko von 2,2%. An der ARUBA Studie gab es viel Kritik an der

(bisher) zu kurzen Nachbeobachtungsdauer sowie vor allem an der hohen Komplikationsrate im Interventionsarm unter einer heterogenen Behandlung mittels Operation, Bestrahlung, Embolisation oder einer Kombination verschiedener Verfahren. Die vorliegende retrospektive Studie untersuchte daher die Langzeitprognose von Patienten mit asymptomatischer AVM, welche die Einschlusskriterien für ARUBA erfüllen, sowie außerhalb der Studie zwischen 1977 und 2014 in einem von 7 Zentren mittels Gamma Knife radiochirurgisch behandelt und mindestens 12 Monate nachbeobachtet worden waren. Von 2361 in diesem Zeitraum behandelten Patienten erfüllten 509 die Einschlusskriterien incl. Nachbeobachtungsdauer. Das mittlere Alter lag bei 40 Jahren. Einen Wert von I oder II auf der Spetzler-Martin Skala hatten 46% und die mittlere Strahlenranddosis lag bei 22 Gy. Ein Verschluss der AVM konnte in 75% aller Patienten erreicht werden und die Blutungsrate bis zum nachgewiesenen Verschluss lag bei 0,9%/Jahr. 70% der Patienten erreichten ein gutes Behandlungsergebnis, definiert als Verschluss der AVM, ohne Bestrahlungsfolgen oder Blutung. Eine neurologische Verschlechterung nach Bestrahlung

trat in 4,5% auf und 4,3% verstarben, davon ein Viertel an einer Blutung aus der AVM, ein Drittel an anderen Ursachen als der AVM und der Rest aufgrund unklarer Ursache. Ein ungünstiges klinisches Ergebnis trat bei insgesamt 13% auf. Im Vergleich zur Spontanprognose von asymptomatischen AVM kann ein Vorteil der Radiochirurgie somit erst nach 15-20 Jahren erwartet werden.

Kommentar:

Die Autoren zeigen mit ihrer retrospektiven Studie, dass die Gamma Knife Behandlung in ausgewählten Patienten mit AVM mit einer niedrigeren Komplikationsrate als in ARUBA durchgeführt werden konnte. Leider ersetzt eine retrospektive Datenanalyse keine randomisierte Studie und die hier ausgewerteten Patienten hätten stattdessen besser in ARUBA eingeschlossen werden sollen. Es bleibt daher offen, ob die Gamma Knife Behandlung ein sichereres Verfahren als der multimodale, konsensbasierte Interventionsansatz von ARUBA darstellt. Die Aufklärung von asymptomatischen Patienten für eine Intervention mittels Gamma Knife mag hierdurch zwar einfacher werden, jedoch nicht evidenzbasierter. (CW)

Bericht vom International Stroke Congress – 2016 in Los Angeles

Vom 17. – 19. Februar 2016 fand in Los Angeles die International Stroke Conference statt. Im Folgenden werden die wichtigsten vorgetragenen Studienergebnisse kurz referiert.

Epidemiologie

Die FIND AF-Studie ging der Frage nach, wie häufig bei aufwändigerem EKG-Monitoring bei Patienten nach Schlaganfall unabhängig von der Ätiologie neues Vorhofflimmern identifiziert wird. Die Studie wurde von der Universitätsklinik in Göttingen organisiert. Eingeschlossen wurden Patienten im Alter unter 60 Jahren, bei denen entweder über 3 x 10 Tage ein Holter-EKG abgeleitet wurde oder nur gelegentliche EKGs abgeleitet wurden. Die Studie war offen, randomisiert mit einer verblindeten Zuordnung der Endpunkte (Entdeckung von Vorhofflimmern <30 Sekunden). Das Holter-Monitoring erfolgte nach dem Schlaganfall sowie 3 und 6 Monate nach dem Schlaganfall. Von 2.840 gescreenten Patienten wurden 402 randomisiert. 95 % hatten einen Schlaganfall, 5% eine TIA. Den primären Endpunkt, nämlich Nachweis von Vorhof-

fimmern nach 6 Monaten, erreichten 4,5 % der Patienten in der Kontrollgruppe und 13,5 % in der intensiveren EKG-Ableitungsgruppe. Dieser absolute Unterschied betrug 9 % und war mit einem p-Wert von 0,002 signifikant. Die Zahl der Patienten, die gescreent werden müssen um Vorhofflimmern zu entdecken, betrug 11. Bei den meisten Patienten betrug die Dauer des Vorhofflimmerns über 6 min. Die Ergebnisse waren für alle Untergruppen vergleichbar. Die Studie legt nahe, dass ein intensiveres EKG-Monitoring nicht nur bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall oder ESUS erfolgversprechend ist sondern bei allen Schlaganfallpatienten möglicherweise von Nutzen wäre. Es steht allerdings noch aus, Risikofaktoren zu identifizieren, die die Ausbeute dieses Ansatzes verbessern.

Primärprävention

Die ACT I-Studie untersuchte eine Carotis-Operation versus Stenting bei Patienten mit asymptomatischen Carotis-Stenosen. Es handelte sich um eine randomisierte Studie unterstützt von der Fa. Abbott, wobei die

Patienten im Verhältnis 3 : 1 zwischen Stenting und Operation randomisiert wurden (1). In die Studie wurden 1.453 Patienten randomisiert. Die Patienten mussten jünger als 80 Jahre sein und eine über 70 %-ige

Carotis interna Abgangsstenose aufweisen. Der primäre Endpunkt war Schlaganfall, Myokardinfarkt, Tod innerhalb von 30 Tagen nach der Prozedur und ipsilateraler Schlaganfall vom Tag 31 bis zu einem Jahr. Die Patienten waren im Mittel 68 Jahre alt und hatten im Schnitt eine 74 %-ige Carotis-Stenose. Den primären Endpunkt erreichten 3,8 % der Patienten in der Stenting-Gruppe und 3,4 % in der Endarterektomie-Studie. Dieser Unterschied war erwartungsgemäß statistisch nicht signifikant. Es ergaben sich auch keine Unterschiede bezüglich ipsilateralem Schlaganfällen vom Tag 31 bis zu 5 Jahren. Wurden die Daten von ACT I mit den Patienten mit asymptomatischen Stenosen in der CREST-Studie (2) verglichen, ergaben sich keine Unterschiede. Diese Studie legt nahe, dass es für die Behandlung einer asymptomatischen Carotis-Stenose durch Operation versus Stenting keinen Unterschied in den Komplikationen und im Langzeit Outcome gibt. Ungeklärt ist weiterhin die Frage, ob diese Intervention überhaupt sinnvoll ist und ob nicht eine aggressive Therapie von Risikofaktoren und Begleiterkrankungen ausreichen würde.

Die ARUBA-Studie war eine randomisierte Studie, in die Patienten mit nicht rupturierten arteriovenösen Malformationen des Gehirns eingeschlossen wurden (3). Sie wurden entweder konservativ behandelt oder interventionell mit neurochirurgischem Eingriff, endovaskulärer Therapie oder Strahlentherapie. Die Autoren stellen jetzt die 5-Jahres-Verläufe dar. Der primäre Endpunkt war der Zeitraum bis zum Tod oder einem symptomatischem Schlaganfall. Die Studie randomisierte 226 Patienten. Die Hazard-Ratio zugunsten des konservativen Vorgehens betrug 0,31 und war mit einem p-Wert von 0,001 signifikant. Dies entspricht einer number-needed-to-harm von 5. Den Endpunkt symptomatischer Schlaganfall oder Tod erreichten 41 von 116 Patienten in der Interventionsgruppe und 15 von 110 in der konservativen Therapiegruppe. Die Ergebnisse waren auch für die sekundären Endpunkte signifikant. Nach unserer Einschätzung ändert dieses Ergebnis nichts daran, dass für individuelle Patienten in einem gemeinsamen Konsil von Neurochirurgen, interventionellen Neuroradiologen und Neurologen die optimale Therapie bestimmt werden sollte.

Thrombolyse und mechanische Thrombektomie

Die französische THRACE-Studie untersuchte eine systemische Thrombolyse mit rt-PA bei Patienten mit mittelschweren bis

schweren Schlaganfällen (NIHSS: 10-25) im Vergleich zu systemischer Thrombolyse mit Thrombektomie innerhalb von 4 Stunden

nach Beginn der Schlaganfallsymptomatik. Im Interventionsarm wurde zunächst abgewartet, ob die systemische Lyse wirkte und erst dann eine Angiographie durchgeführt. Es wurde eine Vielzahl von Thrombektomie-Devices (Alte und Neue) verwendet. Insgesamt wurden 414 Patienten randomisiert. Die Patienten waren im Mittel 63 Jahre alt und der mediane Wert auf der NIHSS-Skala betrug 17. Die meisten Patienten hatten einen proximalen M1-Verschluss. Nach 3 Monaten erreichten 85 Patienten, dies entspricht 42,1 % einen Rankin-Wert von 0-2 in der Thrombolyse-Gruppe und 106 Patienten (entsprechend 53 %) in der Kombinationstherapiegruppe. Dieser Unterschied war mit einem p-Wert von 0,027 signifikant. Die Mortalität war mit 13,1 % versus 11,9 % nicht unterschiedlich. Es ergab sich ebenfalls kein Unterschied bei symptomatischen Blutungen. Die Rekanalisierungsquote betrug 69 %. Die Ergebnisse der THRACE-Studie sind, was Rekanalisierung und Outcome anbelangt, schlechter als die der anderen fünf Thrombektomie-Studien. Dies liegt sehr wahrscheinlich an der teilweisen Verwendung von älteren Thrombektomie-Devices und der abwartenden Strategie nach Gabe von rt-PA.

Die PISTE-Studie war eine pragmatische Thrombektomie-Studie in Großbritannien, die angesichts der Ergebnisse der anderen Thrombektomiestudien vorzeitig abgebro-

chen wurde. Die Studie schloss Patienten mit akutem ischämischen Insult ein und verlangte nur CT und CT-Angiographie. Die maximale Einschlusszeit betrug 4,5 Stunden. Wie in den anderen Studien wurde eine alleinige rt-PA-Therapie mit rt-PA plus Thrombektomie verglichen. Die Patienten waren im Mittel 65 Jahre alt, die mittlere Schwere des Schlaganfalls lag zwischen 14 und 18 (NIHSS) und die meisten Patienten hatten proximale M1-Verschlüsse. Die Rekanalisierungsquote betrug 87 %. Der primäre Outcome, nämlich ein Wert auf der modifizierten Rankin-Skala zwischen 0 und 2, hatte eine Odds Ratio von 2,12 und war nicht signifikant. Für den sekundären Outcome, einen Wert auf der modifizierten Rankin-Skala zwischen 0 und 1, betrug die Odds Ratio 7,36 und war signifikant. Es ergaben sich keine Unterschiede bezüglich Mortalität und symptomatischen Hirnblutungen. Diese kleine Studie unterstützt somit trotz einer minimalen Patientenzahl das Konzept der Thrombektomie zusätzlich zur systemischen Thrombolyse.

Die HERMES-Kollaboration präsentierte eine Metaanalyse basierend auf Einzelpatientendaten aus ESCAPE (4), REVASCAT (5), MR CLEAN (6), EXTEND IA (7) und SWIFT PRIME (8). Die Studie wurde gleichzeitig in Lancet publiziert (9). Die Metaanalyse umfasste 1.287 Patienten, davon 634 in der Thrombektomie plus rt-PA-Gruppe und 653 in der reinen Thrombolyse-

Gruppe. Die Odds Ratio in der Shiftanalyse der modifizierten Rankin-Skala betrug 2,49 und war mit einem p-Wert von 0,001 signifikant. Dies entspricht einer number-needed-to-treat von 2,6. Es gab keine Unterschiede bezüglich Geschlecht, Alter und Lokalisati-

on des Gefäßverschlusses in der distalen A. carotis interna, dem M1-Segment oder dem M2-Segment. Es ergaben sich auch keine Unterschiede bezüglich der Schwere des Schlaganfalls und des Alters.

Akuttherapie

Die ARTSS-2-Studie untersuchte, ob der i.v.-applizierte direkte Thrombinhemmer Argatroban in Kombination mit systemischer Thrombolyse mit rt-PA wirksam und sicher ist. Es handelt sich um eine Phase IIb-Studie, für die Patienten in drei Arme randomisiert wurden, nämlich entweder rt-PA allein, sowie rt-PA in einer niedrigeren Dosis plus Argatroban mit einer Ziel-PTT von 1,75 x baseline oder einer hohen Dosis mit einer Ziel-PTT von 2,25 x baseline. Der primäre Outcome war die Häufigkeit symptomatischer intrakranieller Blutungen nach 90 Tagen. Die Studie wurde abgebrochen, nachdem 90 Patienten eingeschlossen waren. Die Patienten waren im Mittel 70 Jahre alt und der mediane NIHSS betrug 15. Die angestrebte Verlängerung der PTT in den beiden Argatroban-Armen wurde erreicht. Die Zahl symptomatischer Hirnblutungen war zwischen den beiden Behandlungsgruppen nicht unterschiedlich. Den primären Endpunkt, nämlich einen Wert von 0 und 1 auf der mRS nach 90 Tagen erreichten 21 % in der TPA-Monotherapiegruppe und 31 %

in der Kombinationsgruppe. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Unserer Meinung nach ist diese kleine Studie nicht geeignet, um die Sicherheit von Argatroban tatsächlich zu belegen. Ob eine weitere Studie mit dieser Substanz im Zeitalter der wirksamen Thrombektomie sinnvoll ist, ist zu bezweifeln.

Die ICTuS-2-Studie randomisierte 120 von geplanten 1850 Patienten mit akutem Schlaganfall und untersuchte eine systemische Thrombolyse als Monotherapie in Kombination von Thrombolyse und Hypothermie. Der primäre Endpunkt war der Outcome gemessen mit der mRS 0 – 1 nach 90 Tagen. Der mittlere NIHSS-Wert bei Einschluss betrug 14 und die angestrebte und erreichte Temperatur-Erniedrigung mit intravenöser Gabe von gekühlter Kochsalzlösung betrug 34°C für 24 Stunden. Einen guten Outcome erreichten 33 % der Patienten in der Hypothermie-Gruppe und 38 % in der Normothermie-Gruppe. Dies führte zu einer Odds Ratio von 1,37, die nicht signifi-

kant war. Die Sterblichkeit und die Rate der Pneumonien waren in der Hypothermie-Gruppe doppelt so hoch. Diese Studie wirft im Zeitalter der Thrombektomie ebenfalls die Frage auf, ob es noch Sinn macht, Hypothermie-Studien beim akuten Schlaganfall durchzuführen.

Die NeuSTART-Studie war eine Sicherheitsstudie um festzustellen, ob hoch dosiertes Lovastatin bei Patienten mit akutem Schlaganfall sicher ist. Ziel ist anschließend eine größere Wirksamkeitsstudie durchzuführen. Statine haben pleiotrope Effekte. In der Studie wurden Placebo, sowie 80 mg und 640 mg Lovastatin bei 162 Patienten mit akutem ischämischen Insult untersucht. Der primäre Endpunkt waren Leber- und Muskeltoxizität. Bezüglich beider Endpunkte ergaben sich keine Unterschiede zwischen der hohen Dosis von Lovastatin und Placebo. Erwartungsgemäß ergab sich bei der kleinen Patientenzahl auch kein Unterschied im klinischen Outcome. Die Autoren planen jetzt eine große Neuroprotektiva-Studie durchzuführen.

Die MultiStem-Studie untersuchte die Gabe von multipotenten erwachsenen Progenitorzellen (1,2 Mrd. Zellen i.v. versus Placebo) bei 126 Patienten mit ischämischem Schlaganfall. Die Gabe der Stammzellen erfolgte über 24 bis 48 Stunden. In die Verumgruppe wurden 65, in die Placebo-Gruppe 61 Pati-

enten eingeschlossen. Für keinen der funktionalen Endpunkte ergab sich ein signifikanter Unterschied. Die Sterblichkeit war in der MultiStem-Gruppe mit 10,8 % versus 24,6 % in der Placebo-Gruppe reduziert, was aber auch ein Zufallseffekt sein kann. Ob es Sinn macht, mit diesem Ansatz weitere Neuroprotektiva-Studien durchzuführen, bleibt abzuwarten.

In der ACTION-Studie wurde untersucht, ob Natalizumab mit seinen antiinflammatorischen Eigenschaften die Größe eines ischämischen Insultes im Vergleich zu Placebo reduzieren kann. Es handelte sich um eine randomisierte doppelblinde Placebo-kontrollierte Studie an 159 Patienten. Die Patienten erhielten entweder 300 mg Natalizumab i.v. innerhalb von 9 Stunden oder Placebo. Die Zunahme der initialen Größe des Insultes gemessen mit der Kernspintomographie war zwischen den beiden Therapiegruppen nicht unterschiedlich. Es ergaben sich ebenfalls keine Unterschiede bezüglich der Mortalität und schwerwiegenden Nebenwirkungen. Eine Verbesserung der Schwere des Schlaganfalls auf der modifizierten Rankin-Skala nach 90 Tagen war ebenfalls statistisch nicht unterschiedlich. Diese Ergebnisse legen nahe, dass es keinen Sinn machen würde, eine größere Phase III-Studie mit Natalizumab durchzuführen.

In der GAMES-RP-Studie wurde die anti-ödematöse Substanz Glyburide zur Prävention des Hirnödems bei Patienten mit großen hemisphärischen ischämischen Insulten untersucht. Parallel dazu laufen große Studien beim Schädelhirntrauma. In diese prospektive randomisierte doppelblinde Studie wurden 83 Patienten mit schweren Mediainsulten eingeschlossen. Der mittlere Wert auf der NIHSS betrug 20 und die mittlere Größe des Infarktes gemessen mit diffusion weighted imaging (DWI) betrug 160 ml. Den primären Endpunkt, nämlich einen

Wert auf der modifizierten Rankin-Skala zwischen 0 und 4 und Vermeidung einer Hemikraniektomie, erreichten 17 Patienten entsprechend 42 % in der aktiven Behandlungsgruppe und 14 Patienten entsprechend 39 % in der Placebo-Gruppe. Bezüglich unerwünschter Ereignisse gab es keine Unterschiede. Die Studie war für alle Endpunkte negativ, aber auch zu klein, um einen möglichen Therapieeffekt zu zeigen. Warum die sponsernde Firma sich jetzt entschlossen hat, trotz dieser Ergebnisse eine Phase III-Studie durchzuführen, bleibt rätselhaft.

Sekundärprävention - medikamentös

Die IRIS-Studie war eine Sekundärpräventionsstudie, in die Patienten nach Schlaganfall oder TIA mit Insulin-Resistenz eingeschlossen wurden. Die Patienten wurden entweder mit Pioglitazon oder Placebo behandelt. Die Pioglitazon-Dosis begann mit 15 mg und wurde langsam auf 45 mg/Tag erhöht. Die mittlere Beobachtungszeit betrug 4,8 Jahre. Der primäre Endpunkt waren tödliche oder nicht tödliche Schlaganfälle und Myokardinfarkte. In die Studie wurden 3.895 Patienten randomisiert. In der Pioglitazon-Gruppe traten 175 Ereignisse auf (9 %), in der Placebo-Gruppe 228 Ereignisse (11,8 %). Dies entspricht einer Hazard-Ratio von 0,76, die mit einem p-Wert von 0,007 signifikant war. Es ergab sich kein Unterschied in der Mortalität mit 7 % versus 7,5 %. Es gab allerdings

einen signifikanten Unterschied bezüglich des Auftretens eines Diabetes mellitus mit 3,8 versus 7,7 % zugunsten von Pioglitazon. Bezüglich Nebenwirkungen kam es lediglich zu vermehrten Knochenfrakturen in der Pioglitazon-Gruppe. Weitere häufigere Nebenwirkungen unter Pioglitazon waren Gewichtszunahme, Ödeme und Luftnot. Die Studie hat möglicherweise Auswirkungen auf die klinische Praxis. Die absolute Risikoreduktion zur Verhinderung von Schlaganfall und Myokardinfarkt betrug 2,9 % und die relative Risikoreduktion 24 %. Für die Neuentwicklung eines Diabetes betrug die absolute Risikoreduktion 3,9 % und die relative Risikoreduktion 52 %. In Deutschland war Pioglitazon in der Vergangenheit wegen gehäufte Blasentumore und Knochenfraktu-

ren in Verruf geraten. Die IRIS Studie wird eine neue Diskussionsrunde bezgl. Nutzen-

Risikoverhältnis von Pioglitazon einläuten.

Sekundärprävention – Interventionell

Für die amerikanische CREST-Studie, die bei symptomatischen und asymptomatischen Patienten mit hochgradigen Carotis-Stenosen das Stenting mit Endarterektomie verglich (2), liegen jetzt die 5- und 10-Jahres-Daten vor (10). Die Studie randomisierte 2.502 Patienten mit über 70 %-igen Carotis-Abgangsstenosen. Die Verlaufsbeobachtung konnte bis zu 10 Jahren erfolgen. Für den Langzeit-Follow up lagen die Ergebnisse von 1.607 Patienten vor. Die Schlaganfallraten nach 10 Jahren betragen für asymptomatische Personen mit Stenting 6,9 % und mit Carotis-Endarterektomie 5,6 %. Für die symptomatischen Stenosen waren die entsprechenden Zahlen 6,9 % und 5,6 %. Diese Unterschiede waren statistisch nicht signifikant. Nimmt man beide Gruppen zusammen, war die Schlaganfallrate für das Stenting 11,8 % und für die Operation 9,9 %. Dies entspricht einer Hazard-Ratio von

1,10, die nicht signifikant war. Das Ergebnis war für alle Untergruppen bezüglich Alter, Geschlecht, symptomatisch versus asymptomatisch und schwere versus mittelschwere Stenosen identisch. Der Endpunkt ipsilateraler Schlaganfall und Tod trat auf bei 11 % in der Stenting-Gruppe und 7,9 % in der Operationsgruppe. Dieser Unterschied war mit einer Hazard-Ratio von 1,37 signifikant. Der Unterschied ergibt sich allerdings ausschließlich aus dem unmittelbaren Zeitraum nach dem Eingriff. Die Behandlungsbedürftige Restenose-Rate betrug 12,2 % beim Stenting und 9,7 % bei der Operation und war ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich. Diese Studie zeigt, dass das Stenting eine höhere Komplikationsrate aufweist. Bei erfolgreichem Stenting ist allerdings der Langzeitverlauf äquivalent zu Patienten, die operiert werden.

Blutungen

Die CLEAR III-Studie untersuchte den Einsatz von intraventrikulärer Gabe von rt-PA im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit kleinen und größeren intraventrikulären Blutungen. Vorausgegangen war eine kleinere

Phase-II Studie (11). Die Studie umfasste 500 Patienten. In der Interventionsgruppe wurde entweder Placebo oder rt-PA alle 8 Stunden über die Ventrikeldrainage appliziert. Dies wurde solange durchgeführt, bis

sich der 3. und 4. Ventrikel wieder offen zeigten. Der Endpunkt war die modifizierte Rankin-Skala nach 30, 180 und 365 Tagen. Nach 180 Tagen ergaben sich keine Unterschiede zwischen den beiden Therapiearmen. Nach einem Jahr war im modifizierten Rankin-Wert ebenfalls kein Unterschied. Die Sterblichkeit war für die Interventionsgruppe um 10 % reduziert und bei Patienten mit großen Blutungen zeigte sich eine Verbesserung bezüglich der modifizierten Rankin-Skala zwischen 0 und 3. Das insgesamt negative Ergebnis dieser Studie ist dadurch zu erklären, dass zu viele Patienten mit relativ kleinen intraventrikulären Blutungen eingeschlossen wurden, bei denen ein Therapieeffekt einer intraventrikulären Lyse mit rt-PA auch nicht zu erwarten war.

Thorsten Steiner aus Frankfurt stellte die Ergebnisse der INCH-Studie vor. Es handelte sich um eine randomisierte Studie bei Patienten mit intrazerebralen Blutungen durch Vitamin K-Antagonisten, bei denen fresh frozen-Plasma und Prothrombin-Komplex (PCC) verglichen wurden. Der primäre Endpunkt war eine Normalisierung der INR < 1,2 innerhalb von 3 Stunden. Die Patienten mussten innerhalb von 12 Stunden randomisiert werden. Die Studie randomisierte 54 Patienten. Die INR bei Baseline lag zwischen 2,8 und 3,2 und das Volumen der intrazerebralen Blutung zwischen 17 und 21 ml. Eine INR von < 1,2 nach 3 Stunden er-

reichten 66,7 % der Patienten in der PCC-Gruppe und 8,9% in der fresh frozen-Plasma-Gruppe. Dies entspricht einer Odds Ratio von 4,7, die hoch signifikant war. Es ergab sich auch eine starke Tendenz dahin, dass die Zunahme der Blutung nach 24 Stunden unter PCC geringer war. Die Studie war sehr klein, zeigt aber trotzdem die Überlegenheit von PCC gegenüber fresh frozen-Plasma. In einer größeren retrospektiven Studie in Kanada mit 1547 Patienten mit Antikoagulantien-induzierten zerebralen Blutungen war die Mortalität vergleichbar bei Patienten, die mit FFP oder PCC behandelt wurden (12).

Zusammengefasst waren die Highlights des Kongresses die Studie zum Einsatz von Pioglitazon bei Patienten mit Insulin-Resistenz nach TIA und Schlaganfall und die Metaanalyse der Thrombektomie-Studien. Weitere spannende Ergebnisse wird es beim Europäischen Schlaganfallkongress im Mai in Barcelona geben. (HCD, CG)

Literatur:

1. Rosenfield K, Matsumura JS, Chaturvedi S, Riles T, Ansel GM, Metzger DC, et al. Randomized Trial of Stent versus Surgery for Asymptomatic Carotid Stenosis. *N Engl J Med.* 2016.
2. Brott TG, Hobson RW, 2nd, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, et al. Stenting versus endarterectomy for

- treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2010;363(1):11-23.
3. Mohr JP, Parides MK, Stapf C, Moquete E, Moy CS, Overbey JR, et al. Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): a multicentre, non-blinded, randomised trial. *Lancet.* 2014;383(9917):614-21.
 4. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *N Engl J Med.* 2015.
 5. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. *N Engl J Med.* 2015.
 6. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015;372(1):11-20.
 7. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. *N Engl J Med.* 2015.
 8. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. *N Engl J Med.* 2015.
 9. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet.* 2016.
 10. Brott TG, Howard G, Roubin GS, Meschia JF, Mackey A, Brooks W, et al. Long-Term Results of Stenting versus Endarterectomy for Carotid-Artery Stenosis. *N Engl J Med.* 2016.
 11. Naff N, Williams MA, Keyl PM, Tuhim S, Bullock MR, Mayer SA, et al. Low-dose recombinant tissue-type plasminogen activator enhances clot resolution in brain hemorrhage: the intraventricular hemorrhage thrombolysis trial. *Stroke.* 2011;42(11):3009-16.
 12. Parry-Jones AR, Di Napoli M, Goldstein JN, Schreuder FH, Tetri S, Tatlisumak T, et al. Reversal strategies for vitamin K antagonists in acute intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol.* 2015;78(1):54-62.