



# STROKE

## NEWS

Aktuelle Literatur  
zur Pathophysiologie  
und Therapie  
von  
Schlaganfällen



Österreichische Gesellschaft  
für Schlaganfallforschung



2/2010

DEUTSCHE  
SCHLAGANFALL-GESELLSCHAFT  
German Stroke Society

# STROKE-NEWS

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

15. Jahrgang, Nummer 2, Juni 2010, Auflage 1600

### Herausgeber:

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

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

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

### Autoren dieser Ausgabe:

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

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

M.M. Dos Santos, Neurologie, Klinikum Ludwigshafen, Bremserstr. 79, 67073 Ludwigshafen (MDS)

Prof. Dr. M. Forsting, Institut für Radiologie und Neuroradiologie, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (MF)

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

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

PD Dr. G. Nelles, Praxis für Neurologie, Haselnußhof 1, 50767 Köln (GN)

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

Prof. Dr. E.B. Ringelstein, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Albert-Schweitzer-Str. 33, 48149 Münster (EBR)

Dr. T. Rizos, Neurologische Universitätsklinik, Im Neuenheimer Feld 400, 69120 Heidelberg (TR)

Prof. Dr. J. Röther, Neurologie, Johannes-Wesling-Klinikum, Hans-Nolte-Str. 1, 32429 Minden (JR)

Prof. Dr. T. Steiner, Neurologische Universitätsklinik, Im Neuenheimer Feld 400, 69120 Heidelberg (TS)

Prof. Dr. D. Sander, Neurologie, Medical Park Loipl, Tanngasse 15, 83483 Bischofswiesen (DS)

Prof. Dr. P. D. Schellinger, Neurol. Universitätsklinik, Schwabachanlage 6, 91054 Erlangen (PDS)

Prof. Dr. M. Siebler, Neurologie, Fachklinik Rhein-Ruhr, Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf (SIM)

Dr. R. Weber, Neurologische Universitätsklinik, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (RW)

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

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

<b>Inhaltsverzeichnis</b>		<b>Seite</b>
<b>1.</b>	<b>Epidemiologie</b>	<b>4</b>
<b>2.</b>	<b>Pathophysiologie</b>	<b>7</b>
<b>3.</b>	<b>Klinik</b>	<b>9</b>
<b>4.</b>	<b>Diagnostik</b>	<b>15</b>
<b>5.</b>	<b>Primärprävention</b>	<b>18</b>
<b>6.</b>	<b>Akuttherapie</b>	<b>23</b>
<b>7.</b>	<b>Sekundärprävention</b>	<b>31</b>
<b>8.</b>	<b>Blutungen</b>	<b>41</b>
<b>9.</b>	<b>Rehabilitation</b>	<b>42</b>
<b>10.</b>	<b>Verschiedenes</b>	<b>44</b>

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

### **Die Benotung erfolgt nach folgenden Kriterien**

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

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

## 1. Epidemiologie

**\*\*\*\* Ziegler PD, Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG, Singer DE, Ezekowitz MD, Koehler JL, Hilker CE. Incidence of newly detected atrial arrhythmias via implantable devices in patients with a history of thromboembolic events. Stroke 2010;41:256-260**

Vorhofflimmern ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für Schlaganfälle. Dies gilt insbesondere für Patienten, die bereits eine TIA oder einen ischämischen Insult erlitten haben. Wesentlich ist es Schlaganfall-Patienten mit bisher nicht bekanntem Vorhofflimmern zu identifizieren. Die Sekundärprävention mit Antikoagulanzen ist nämlich deutlich besser wirksam zur Verhinderung weiterer ischämischer Ereignisse als die Behandlung mit Thrombozytenfunktionshemmern. Eine Möglichkeit bei Patienten ein bis dahin unentdecktes Vorhofflimmern zu identifizieren ist eine Durchführung von Langzeit-EKGs über einen Zeitraum von bis zu einer Woche oder die Verwendung von implantierbaren Rekordern. Die vorliegende Studie ist eine Subgruppenanalyse der sogenannten TREND-Studie. TREND war eine prospektive Beobachtungsstudie, die Patienten einschloss, die entweder einen Herzschrittmacher oder einen implantierbaren Defibrillator erhielten und mindestens einen Risikofaktor für einen Schlaganfall hatten. Zweck der Studie war es ein bisher nicht bekanntes Vorhofflimmern über den

Schrittmacher oder Defibrillator zu identifizieren. Innerhalb der Studie hatten 319 Patienten bereits vorbestehend eine TIA oder einen Schlaganfall. Es wurden alle Patienten ausgeschlossen bei denen Vorhofflimmern bereits bekannt war, sowie Patienten die auf ein Antiarrhythmikum oder eine orale Antikoagulation eingestellt waren. Auf diese Weise verblieben 163 Patienten für die abschließende Auswertung. Über einen Beobachtungszeitraum von 1,1 Jahren wurde mit Hilfe der implantierten Geräte bei 45 Patienten (28%) Vorhofflimmern entdeckt.

### **Kommentar:**

Diese Studie ist sehr wichtig, da sie zeigt, dass mindestens ein Viertel aller Patienten mit einem cerebrovasculären Ereignis, bei denen Vorhofflimmern nicht bekannt ist, innerhalb eines Jahres Episoden von Vorhofflimmern aufweisen. Dies ist die Rechtfertigung für derzeit laufende randomisierte Studien in denen die Sensitivität und Spezifität von EKG-Langzeitableitungen, sei es mit Oberflächen Elektroden oder durch implan-

tierbare Geräte, untersucht wird. Die Fragestellung ist insbesondere wichtig bei Patienten mit kryptogenen Schlaganfällen. Die Entdeckung von Vorhofflimmern ist dadurch von zusätzlicher Bedeutung, da mit Dabigatran jetzt ein neuer direkter oraler Throm-

binantagonist zur Prävention des Schlaganfalls bei Vorhofflimmern zur Verfügung steht, der sehr viel einfacher einzusetzen ist als die bisher verwendeten oralen Vitamin K-Antagonisten. (HCD)

**\*\*\*\* Ay H, Gungor L, Arsava EM, Rosand J, Vangel , Benner T, Schwamm LH, Furie KL, Koroshetz WJ, Sorensen AG. A score to predict early risk of recurrence after ischemic stroke. Neurology 2010;74:128-135**

Eine Vielzahl von epidemiologischen und klinischen Studien zeigt, dass nach einer TIA oder einem ersten ischämischen Insult das Rezidivrisiko in ersten 90 Tagen am höchsten ist. Danach nimmt das Risiko rezidivierender Schlaganfälle tendenziell ab und das Risiko für Myokardinfarkte nimmt zu. Eine für den Kliniker sehr wichtige Frage ist, wie aggressiv Patienten nach einem initialen ischämischen Ereignis behandelt werden sollen. Dazu ist es wichtig das Rezidivrisiko ermessen zu können. Für Patienten mit transienten ischämischen Attacken steht in der Zwischenzeit ein validiertes Instrument, nämlich der ABCD2-Score, zur Verfügung. Für Patienten, die bereits einen ischämischen Insult hatten sind das Stroke Prognosis Instrument II und die Essener-Schlaganfall-Risiko-Skala validiert. Die Autoren sollten hier ein weiteres Risikomodell entwickeln.

Dazu analysierten sie Daten von 1458 konsekutiven Patienten mit ischämischen Insulten, die an der Harvard University stationär behandelt worden waren. Mit Hilfe einer multivariaten Analyse wurden Risikofaktoren und Prädiktoren errechnet. Im Beobachtungszeitraum von 90 Tagen traten 60 erneute Schlaganfälle auf. Dies entspricht einem Risiko von 6%. Prädiktoren in diesem Modell waren eine bereits vorausgegangene TIA oder ein Schlaganfall, eine Mikroangiopathie sowie in der Bildgebung multiple (simultane oder ältere) Infarkte. Der hier entwickelte RRE-90-Score hat Punkte zwischen 0 und 6. Das Rezidivrisiko schwankt zwischen 1,1% für 0 Punkte und 45% für 4 bis 6 Punkte. Werden die Daten der cerebralen Bildgebung integriert liegt das Risiko für 0 Punkte bei 0,7% und für 4 bis 6 Punkte bei 38,8%.

**Kommentar:**

Dieses neue prädiktive Risikomodell hat eine relativ gute Voraussagewahrscheinlichkeit. Es hat allerdings zwei große Nachteile: 1. das Modell ist nicht linear, so dass die Berechnung mit einem Computer erfolgen muss und 2. das Modell erfordert cerebrale

Bildgebung und kann daher in Ländern, in denen diese nicht für alle Patienten zur Verfügung steht, nicht angewandt werden. In deutschen Stroke Units sollte nach wie vor die Essener-Risiko-Skala verwendet werden, da sie an einer deutschen Population validiert wurde. (HCD)

**\* Gall SL, Donnan G, Dewey HM, Macdonnell R, Sturm J, Gilligan A, Srikanth V, Thrift AG. Sex differences in presentation, severity and management of stroke in a population based study. Neurology 2010;74:975-981**

Aus einer Datenbank über die Schlaganfall Inzidenz in North East Melbourne (NEMESIS, 133.816 Menschen) wurden 1316 Schlaganfallpatienten (0.29%) aus dem Jahr 1996-1999 ausgewertet. Erfasst wurden neben Alter und Geschlecht die Schlaganfallsymptome, Medikamentenanamnese, Risikofaktoren, NIH Stroke Scale bei Aufnahme, durchgeführte Diagnostik und 28 Tage Mortalität. Als Hauptergebnis fand sich, dass Frauen signifikant älter waren als Männer (76 versus 72 Jahre), schwerer betroffen, weniger häufig auf Lipidsenker eingestellt sowie häufiger inkontinent waren und eine höhere Mortalität aufwiesen. An Frauen wurde auch signifikant weniger Diagnostik durchgeführt (Echokardiogramm und Carotisdoppler). Nach Altersadjustierung sind diese Effekte nicht mehr signifikant. Die Schlussfolgerung lautet, dass

die durch das Alter, nicht durch das Geschlecht bedingten unterschiedlichen Faktoren weiter untersucht werden müssten.

**Kommentar:**

Man kann sich des Eindrucks nicht erwehren, dass diese Publikation eine typische Spätauswertung einer Datensammlung ist ohne eine konkrete primäre Fragestellung. Sie bringt für die Klinik keine neuen Erkenntnisse. Die gebildeten Gruppen in Männer und Frauen zeigten nicht nur wegen des Alters Heterogenitäten: so hatten die Männer vorher mehr Herzinfarkte, welche auch die vermehrten Lipidsenker erklären können, wiesen vermehrt Diabetes auf und waren öfter Raucher. 20% der Männer waren zudem alkoholabhängig. Frauen hingegen signifikant öfter dement (15% vs 8%) und bereits nicht mehr eigenständig lebend (22% vs 8%), was auch

die zurückhaltende Diagnostik und den Schweregrad der Betroffenheit (vaskuläre Demenz?) erklären kann. Die Studie trägt meines Erachtens nicht dazu bei, geschlechtsadjustierte Schlaganfallrisiken zu erkennen, son-

dern vielmehr die sozialen Risikofaktoren der Männer wieder in den Fokus zu rücken, wo die klinische Forschung in der Tat mehr ansetzen müsste, wenn man geschlechtsspezifische Prävention betreiben will. (MS)

## 2. Pathophysiologie

**\*\*\*\*Elkind MS, Ramakrishnan P, Moon YP, Boden-Albala B, Liu KM, Spitalnik SL, Rundek T, Sacco RL, Paik MC. Infectious burden and risk of stroke: The northern Manhattan study. Arch Neurol 2010;67:33-38**

Durch die gängigen kardiovaskulären Risikofaktoren lassen sich Berechnungen aufgrund epidemiologischer Daten zufolge etwa 60-70% aller Schlaganfälle erklären. Da diese Risikofaktoren auch nicht ausreichen, um alle Ergebnisse der Epidemiologie des Schlaganfalls zu erklären (wie z.B. eine erhöhte Schlaganfallinzidenz in den Wintermonaten sowie den Rückgang der Schlaganfallinzidenz im 20. Jahrhundert lange vor Einführung antihypertensiver Medikamente), rückten Infektionen als mögliche Risikofaktoren in den Fokus. In zahlreichen Untersuchungen konnten sowohl akute als auch chronische Infektionen als Schlaganfallrisikofaktoren identifiziert werden. Während bei akuten Infektionen v.a. Atemwegs- und Harnwegsinfektionen zu einem erhöhten Schlaganfallrisiko führen, konnten bei

einer Reihe chronischer Infektionen (z.B. Parodontitis, H. pylori -Infektionen) Assoziationen zwischen positiver Serologie und erhöhtem Schlaganfallrisiko gefunden werden. Aufgrund dieser Vielzahl identifizierter Pathogene postulierten u.a. Epstein et al. das Konzept der Infektionslast („infectious burden“, IB) (1). Die Hypothese, dass das Schlaganfallrisiko mit zunehmender Anzahl der Pathogene, denen das Individuum ausgesetzt war steigt, konnte in weiteren Studien belegt werden (2). Im vorliegenden Artikel erfolgte erstmalig die Evaluation eines sogenannten IB-Index. Grundlage bietet die NOMAS Studie. Im Rahmen dieser erfolgte die prospektive Untersuchung von insgesamt 1625 Teilnehmern aus dem nördlichen Manhattan über einen Zeitraum von insgesamt 8 Jahren. Bei

Studieneinschluss erfolgte die Bestimmung der Serologie von *C. pneumoniae*, *H. pylori*, CMV, HSV 1/2. In der Follow-up Periode ereigneten sich insgesamt 67 Schlaganfälle (davon 56 Ischämien). Für keinen der einzelnen untersuchten Erreger zeigte sich in der univariaten Analyse ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen positiver Serologie und erhöhtem Schlaganfallrisiko. Zur Untersuchung eines möglichen Zusammenspiels der positiven Serologiebefunde wurde ein IB-Index errechnet, in den die einzelnen serologischen Ergebnisse in gewichteter Form eingingen. Eine Zunahme der Indexwerte war dabei positiv mit dem Schlaganfallrisiko assoziiert; pro Standardabweichung ergab sich hierbei eine Hazard ratio (HR) von 1,39 (95%CI 1,04-1,87). Nach Adjustierung für demografische Variablen sowie die bekannten Risikofaktoren erwies sich der Effekt als weiterhin signifikant (HR 1,39; 95% CI 1,02-1,90). Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass der IB-Index mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko assoziiert ist und durch weitere Studien validiert werden sollte.

#### **Kommentar:**

Im Rahmen der vorliegenden prospektiven Kohortenstudie erfolgt die erstmalige Untersuchung des bereits erläuterten IB-Index. Neu ist hierbei, dass erstmals nicht einfach nur die Anzahl der serologisch positiven chro-

nischen Infektionen registriert wird, sondern eine Wichtung erfolgt. Leider erfolgt die Darstellung der Indexberechnung sehr abstrakt. Ansonsten erscheint die Auswertung sehr übersichtlich. Inhaltlich ist anzumerken, dass nicht alle chronischen Infektionen, bei denen ein Zusammenhang mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko gezeigt werden konnte, berücksichtigt wurden. So konnte in mehreren Studien ein Zusammenhang zwischen Parodontitis und Schlaganfall gezeigt werden (3-5). Aufgrund der weiten Verbreitung dieser Infektion wäre eine Berücksichtigung der Serologie entsprechender Erreger zu überlegen. Ferner wäre eine getrennte Auswertung für den Schlaganfall insgesamt sowie für Ischämien wünschenswert. Für eine Auswertung entsprechend der Ätiologie ischämischer Schlaganfälle ist die Fallzahl freilich zu gering. (FP/AG)

#### **Literatur:**

1. Epstein SE, YF Zhou, J Zhu. Infection and atherosclerosis: emerging mechanistic paradigms. *Circulation*. 1999;100:e20-28.
2. Ngeh J, Goodbourn C. Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, and Legionella pneumophila in elderly patients with stroke (C-PEPS, M-PEPS, L-PEPS): a case-control study on the infectious burden of atypical respiratory patho-



- gens in elderly patients with acute cerebrovascular disease. *Stroke* 2005;36(2):259-265.
3. Syrjanen J, Peltola J, Valtonen V, et al. Dental infections in association with cerebral infarction in young and middle-aged men. *J Intern Med.* 1989;225:179-184.
  4. Grau AJ, H Becher, CM Ziegler, et al. Periodontal disease as a risk factor for ischemic stroke. *Stroke* 2004;35:496-501.
  5. Pussinen PJ, Alfthan G, Rissanen H, Reunanen A, Asikainen S, Knekt P. Antibodies to periodontal pathogens and stroke risk. *Stroke* 2004;35(9):2020-2023

### 3. Klinik

**\*\* Giles MF, Rothwell PM. Systematic review and pooled analysis of published and unpublished validations of the ABCD and ABCD2 transient ischemic attack risk scores. *Stroke* 2010;41:667-673**

Kein Risikoscore für Schlaganfall ist mittlerweile so ausführlich untersucht wie der ABCD2 score. Mithilfe einer einfachen Aufaddierung der Variablen Alter ( $\geq 60$  Jahre = 1 Punkt), Blutdruck (systolisch  $\geq 140$  mmHg oder diastolisch  $\geq 90$  mmHg = 1 Punkt), klinische Symptome (Halbseitenlähmung = 2 Punkte, Sprachstörung ohne Lähmung = 1 Punkt), Symptombdauer ( $\geq 60$  min = 2 Punkte, 10-59 min = 1 Punkt), Diabetes mellitus (1 Punkt) kann hiermit eine Punktzahl von maximal 7 als Indikator des frühen Schlaganfallrisikos (bis 90 Tage) nach einer TIA berechnet werden. Die Autoren führten eine systematische Literatur-

recherche durch und bezogen auch nicht publizierte Daten in Ihre gepoolte Analyse aus insgesamt 20 Kohorten ein. Bei 9808 Patienten mit TIA waren 456 Schlaganfälle innerhalb von 7 Tagen zu verzeichnen. In 16 Studien mit Berechnung sowohl des ABCD2 als auch der früheren Version ABCD (ohne Diabetes) lag die Fläche unter der Kurve (AUC) in der ROC Statistik für beide Scores bei 0,72. Die Vorhersagegenauigkeit (AUC) variierte signifikant zwischen verschiedenen Studien, wobei dies überwiegend auf das Studiendesign zurückzuführen war: Die höchste Vorhersagegenauigkeit fand sich in prospektiven Studien

mit persönlicher klinischer Untersuchung, die niedrigste in retrospektiven Aktenauswertungen aus Notfallambulanz.

**Kommentar:**

Die Vorhersagegenauigkeit des ABCD2 scores ist in dieser gepoolten Analyse durchaus beachtlich. Ein Haken an den hier zitierten Validierungsstudien ist allerdings die Tatsache, dass die Schlaganfallrate immer ab Indexereignis (TIA) berechnet wurde. Diese Ereignisse machen bis zu 50% der erfassten Schlaganfälle nach TIA aus und sind naturgemäß nur durch Aufklärung über Schlaganfallsymptome zu beeinflussen. Das ist zwar durchaus relevant für die Versorgungsforschung, geht aber an der klinischen Realität vorbei, da sich ein nicht unerheblicher Teil von Schlaganfallpatienten erst nach dem Schlaganfall und nicht bereits nach einer kurz vorausgehenden TIA ärztlich vorstellt. Für die Entscheidung zu einer stationären Abklärung oder Sekundärprophylaxe sind diese Ereignisse daher irrelevant. Zudem sagt auch die ROC Statistik nur wenig zum prädiktiven Wert eines Vorhersageinstrumentes aus sondern beschreibt lediglich die Wahrscheinlichkeit, dass das vorhergesagte Risiko höher ist für einen Patienten mit diesem Ereignis als für einen Patienten ohne Ereignis. Hierfür wäre eine Dichotomisierung oder Trichotomisierung der ABCD2 Skala mit Berechnung des prädiktiven

Wertes geeigneter, wobei die Autoren ausgerechnet 3 Studien mit dieser Art von Auswertung von Ihrer Metaanalyse ausgeschlossen haben. Eine individuelle Aussage und damit Therapieentscheidung kann mit Hilfe der ABCD2 Skala also kaum getroffen werden kann. Glücklicherweise sind wir in Deutschland auch nicht in der Verlegenheit, eine Triage von TIA Patienten durchführen zu müssen, sondern können jede TIA stationär abklären. Nach stationärer Aufnahme von TIA Patienten zeigte sich in einer großen prospektiven deutschen Studie aufgrund der relative niedrigen Zahl von Schlaganfällen auch kein prädiktiver Wert der ABCD2 Skala.<sup>1</sup> (CW)

**Literatur**

1. Weimar C, Benemann J, Huber R, Miesck T, Kaendler S, Grieshammer S, Katsarava Z, Diener HC. Long-term mortality and risk of stroke after transient ischemic attack: A hospital-based cohort study. *Neurol.* 2009;256:639-644

**\*\*\*\* Sheehan OC, Kyne L, Kelly LA, Hannon N, Marnane M, Merwick A, McCormack PM, Duggan J, Moore A, Moroney J, Daly L, Harris D, Horgan G, Williams EB, Kelly PJ. Population-based study of ABCD2 score, carotid stenosis, and atrial fibrillation for early stroke prediction after transient ischemic attack: The north Dublin TIA study. Stroke.41:844-850**

Die rasche ätiologische Abklärung und Behandlung von Patienten mit TIA ist in anderen Gesundheitssystemen noch nicht bei allen Patienten unmittelbar bei ärztlicher Erstvorstellung möglich. Daher empfehlen nationale Leitlinien in Großbritannien und Australien die Verwendung des ABCD2 scores (s.o.) zur Abschätzung des nachfolgenden Schlaganfallrisikos und darauf basierend die Priorisierung der sekundärprophylaktischen Maßnahmen. In einer populationsbasierten Studie aus Dublin untersuchten die Autoren Prädiktoren für das Schlaganfall-Risiko nach einer TIA. Bei 443 Patienten konnte eine TIA diagnostiziert und von Schlaganfall-Experten gesichert werden. Mittels univariater Analyse war eine Karotisstenose (diagnostiziert von einem Radiologen) ein signifikanter Prädiktor für einen Schlaganfall innerhalb der ersten 90 Tage nach TIA, wobei das absolute Risiko von 5,4% bei Stenosen <50% bis auf 17,2% bei hochgradigen Stenosen oder Verschlüssen anstieg. Der ABCD2 score war dagegen kein signifikanter Prädiktor für einen

Schlaganfall innerhalb dieser Latenz und zeigte nur bei 700 Patienten mit TIA Verdacht (also auch später als Fehldiagnose eingeschätzten Patienten) eine schwache Signifikanz in der c-Statistik. Auch nach Trichotomisierung des ABCD2 scores zeigte sich lediglich in der Gruppe mit mittlerem (berechneten) Risiko eine erhöhte Schlaganfallrate (10,7%) nach 90 Tagen, bei annähernd gleicher Schlaganfallrate um etwa 5% in den beiden anderen Gruppen. Auch der Nachweis von Vorhofflimmern war kein signifikanter Risikofaktor für einen folgenden Schlaganfall. Die Autoren raten daher zur Vorsicht bei diagnostischen Entscheidungen alleine aufgrund des Punktwertes des ABCD2 scores und betonen die Notwendigkeit einer frühzeitigen vaskulären Abklärung nach einer TIA.

#### **Kommentar:**

Nachdem bislang in STROKE nahezu ausschließlich positive Studie zum Vorhersagewert des ABCD2 scores publiziert wurden, ist nun endlich auch eine negative Studie in diesem Journal erschienen. Dabei sollten bei dieser

populationsbasierten Studie aus Irland eigentlich alle Voraussetzungen einer erfolgreichen Anwendung des ABCD2 scores erfüllt sein. Neben den im vorausgehenden Referat genannten Einschränkungen liegt hier daher nun auch ein praktischer Beweis für die Limitierung dieses Prognoseinstrumentes vor. Selbst wenn man also annimmt, dass sich jeder TIA Patient vor einem späteren Schlaganfall ärztlich vorstellen würde (was in der Praxis leider nie der Fall sein wird) kann man das künftige Schlaganfall-

risiko kaum mit Hilfe eines Prognose-scores abschätzen und sollte daher alle Patienten unverzüglich in einer TIA Klinik oder stationär abklären. Inwiefern sich der Nachweis einer Karotisstenose als Prädiktor eignet ist allenfalls spekulativ und natürlich wesentlich abhängig von der Latenz bis zur operativen bzw. interventionellen Versorgung der Stenose (In der deutschen TIA Studie war eine Karotisstenose ebenfalls kein signifikanter Prädiktor des Schlaganfallrisikos nach stationärer Aufnahme). (CW)

**\*\* Snaphaan L, van der Werf S, Kanselaar K. Post-stroke depressive symptoms are associated with post-stroke characteristics. Cerebrovasc Dis 2009;28(6):551-557**

In diese monozentrische, prospektive klinische Studie wurden 240 konsekutive Patienten mit ischämischem Schlaganfall oder TIA eingeschlossen und 6-8 Wochen nach Symptombeginn auf eine Depressionssymptomatik mittels Hamilton Depression Score (HADS) getestet. Patienten welche möglicherweise eine Depression bereits vor dem Insult aufwiesen, wurden ausgeschlossen. Zusätzlich wurden standardisierte Skalen wie Barthel Index, mod. Rankin Skala (mRS), NIHSS und Mini Mental State Examination (MMSE) erhoben sowie in einem Teil der Patienten ein MRT durchgeführt mit Auswertung der zerebralen

Atrophie, Bestimmung des Läsionsortes und die Anzahl der Marklagerläsionen. Die Ergebnisse zeigen eine bereinigte Prävalenz von 13% der Patienten mit einem pathologischen HADS (>8 Punkte) und einen hochsignifikanten Zusammenhang mit dem Behinderungsgrad (mRS >2: OR 5,39, CI 2.4-12.0). Andere Variablen (z.B. Läsionslast, Atrophie, MMSE) waren hingegen nicht positiv korreliert.

#### **Kommentar:**

Die Post-Schlaganfall-Depression ist ein klinisch relevantes Thema. Bisherige Studien haben möglicherweise die Prävalenzrate weit über-

schätzt (Angaben bis zu 78%). Hier wurde erstmalig versucht, systematisch die psychische Vorerkrankung zu erfassen und damit eine bessere Abschätzung der dem Schlaganfall zuzuschreibenden Ursache zu erhalten. Intuitiv überzeugend ist auch der Zusammenhang zwischen funktioneller Betroffenheit und depressiven Symptomen, obwohl dies in anderen Befunden nicht gesichert werden konnte. Einschränkungen der Studie sind die Vorselektion von Patienten - damit nicht repräsentativ -, die mono-zentrische Erhebung und die fehlende

Verblindung bzw. Vergleichsgruppe. Der HADS ist ein gutes Screeninginstrument, ersetzt aber nicht den psychiatrischen Befund einer Depression. Die Studie ist trotz aller qualitativer Einschränkungen für den klinischen Alltag bedeutsam, da sie erstmalig in einer hinreichend großen Patientenpopulation Indikatoren für die Komorbidität von Schlaganfallpatienten aufzeigt und damit Optionen zur medikamentösen und rehabilitativen Behandlungsstrategie gibt. (MS)

**\*\*\* Ferrari J, Knoflach M, Kiechl S, Willeit J, Schnabl S, Seyfang L, Lang W. Early clinical worsening in patients with TIA or minor stroke. *Neurology* 2010;74:136-141**

Patienten, die eine transitorische ischämische Attacke oder einen minor stroke erleiden, befinden sich bekanntermaßen in einem klinisch instabilen Zustand, welcher mit einem gesteigerten Risiko einhergeht, kurzfristig einen erneuten Schlaganfall zu erleiden. Ziel der vorliegenden Registerstudie war es, das Risiko für eine frühe klinische Verschlechterung nach einer transitorischen ischämischen Attacke oder einem minor stroke zu bestimmen. Außerdem sollten die maßgeblichen Prädiktoren für eine klinische Verschlechterung erfasst werden. In diesem Zusammenhang wurden im Zeitraum von März 2003 bis April

2008 insgesamt 29.287 Patienten an 27 österreichischen Zentren prospektiv in das österreichische Stroke Unit Register eingeschlossen. Follow-up Untersuchungen erfolgten bei Verlegung von der Stroke Unit und nach 3 Monaten. 8291 der eingeschlossenen Patienten erlitten eine TIA oder einen minor stroke, definiert durch einen NIH Stroke Scale (NIHSS) Score <4. Eine klinische Verschlechterung wurde als eine Verschlechterung von  $\geq 2$  Punkten auf der NIHSS definiert. Insgesamt kam es bei 374 Patienten (4,5%) zu einer frühen klinischen Verschlechterung binnen eines mittleren Stroke Unit Aufenthaltes von 2,97

Tagen. Bei 180 (2,2%) kam es zu einer Verschlechterung von >4 Punkten auf der NIHSS. In einer multivariaten Regressionsanalyse konnte gezeigt werden, dass Patienten, die an arterieller Hypertonie (odds ratio [OR] 1,5) oder Diabetes mellitus (OR 1,5) leiden, signifikant häufiger eine frühzeitige klinische Verschlechterung erlitten. Zudem waren Patienten, die an einer akuten Infektion (OR 5,1) (insbesondere einer Pneumonie) erkrankt waren oder eine kardiale Dekompensation (OR 4,4) erlitten, deutlich häufiger von einer frühen klinischen Verschlechterung betroffen. Außerdem konnte bei kardioembolischen (OR 1,5), makroangiopathischen (OR 2,0) und zerebralen Infarkten „aus anderen Gründen“ (v.a. hämodynamische und Dissektionen) (OR 2,4) ein gesteigertes Risiko für eine klinische Verschlechterung gezeigt werden. Der ABCD2-Score (Age, Blood pressure at admission, Clinical symptoms, Duration of symptoms., Dabetes) wurde in einer Untergruppe von 3886 Patienten erhoben und zeigte eine positive Korrelation mit dem Risiko einer Verschlechterung der neurologischen Symptome. In diesem Zusammenhang konnte außerdem gezeigt werden, dass das Risiko für intrazerebrale und systemische Blutungen bei den Patienten, die eine transitorisch ischämische Attacke oder einen minor stroke erlitten, sehr gering war (0,2%). Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse und dem vergleichs-

weise geringen Blutungsrisiko, sehen die Autoren möglicherweise eine aggressivere Therapie bei diesen Patienten als indiziert an. Diesbezüglich sind allerdings in Zukunft weitere Studien notwendig.

**Kommentar:**

Es handelt sich hier um eine gut strukturierte Studie, die allerdings im Kern lediglich bereits bekannte Zusammenhänge bestätigt. Eine Stärke der Studie sind ihre hohen Fallzahlen. Sie zeigt, dass trotz leitliniengerechter Versorgung in spezialisierten Stroke Units 4,5% der Patienten mit transitorisch ischämischer Attacke oder minor stroke eine frühe klinische Verschlechterung erlitten. Das Risiko für eine frühe klinische Verschlechterung lag somit höher im Vergleich mit vorangegangenen Studien mit geringerer Fallzahl. Bezüglich des deutlich gesteigerten Risikos einer frühen klinischen Verschlechterung im Rahmen einer akuten Infektion bleibt anzumerken, dass Infektionen nach einem akuten Schlaganfall bekanntermaßen eine klinisch relevante und wichtige Komplikation darstellen. Die Studie bestätigt die nicht neue Erkenntnis, dass Infektionen (insbesondere die Pneumonie) im Rahmen des akuten Schlaganfalls die Mortalität und das funktionelle Outcome verschlechtern und somit einer angemessenen frühzeitigen Versorgung bedürfen. Inwieweit die akute Infektion ambulant oder stationär erworben wurde, bleibt aller-

dings offen. Hier wäre eine genauere Differenzierung wünschenswert gewesen. Der Rückschluss der Autoren, bei Patienten mit ausgeprägtem Risikoprofil und hohem Verschlechterungs-

risiko eine aggressivere Therapie in Erwägung zu ziehen, muss durch weitere randomisierte, kontrollierte Studien belegt werden. (MDS/AG)

#### 4. Diagnostik

**\*\* Almandoz JE, Yoo AJ, Stone MJ, Schaefer PW, Oleinik A, Brouwers HB, Goldstein JN, Rosand J, Lev MH, Gonzalez RG, Romero JM. The spot sign score in primary intracerebral hemorrhage identifies patients at highest risk of in-hospital mortality and poor outcome among survivors. Stroke 2010;41:54-60**

Eine weitere Arbeit zum Spot Sign (SpS). Hatten wir kürzlich aus selbiger Arbeitsgruppe das Paper zur Entwicklung des SpS Score vorgestellt (Stroke-News 04/2009), wurde selbiger Score nun angewandt um die Genauigkeit zur Prädiktion der Krankenhausmortalität und eines schlechten Outcomes bei Patienten mit primären intracerebralen Blutungen (pICB) zu testen. Hierfür wurden die Daten von Patienten retrospektiv untersucht, die in einem Zeitraum von 9 Jahren in der Notfallaufnahme der Harvard Medical School mit einer pICB vorgestellt wurden (Nachweis mittels nativ CT) und bei denen innerhalb von 24h nach Klinikeinweisung eine CT-Angiographie (CTA) durchgeführt wurde. Ausschlusskriterien waren: Assoziierte Subarachnoidalblutung, Patienten mit vaskulären Läsionen als Ur-

sache der Blutung, Patienten mit Hinweisen auf vorangegangene territoriale ischämische Hirninfarkte, Patienteneinschluss in rFVIIa Studien. Zusätzlich wurden auch die bei einigen Patienten durchgeführten „verzögerten“ CTA untersucht. Zur Bestimmung der Blutungslokalisierung und des Vorhandenseins/Nicht-Vorhandenseins eines oder mehrerer SpS und zur Ermittlung des SpS-Scores wurden alle Bilder von 3 Neuroradiologen begutachtet. Zudem wurden die klinischen Akten der Patienten incl. 3 Monats Visite untersucht. Ein schlechtes Outcome der überlebenden Patienten wurde definiert als mRS Wert >3 (Unfähigkeit, ohne Hilfe zu gehen und unfähig, ohne Hilfe für die eigenen körperlichen Bedürfnisse zu sorgen). Allerdings war bei 16.8% der eingeschlossenen Patienten keine 3

Monats Visite erhältlich – bei diesen wurde der mRS zum Entlasszeitpunkt als 3 Monats Outcome definiert. Insgesamt wurden 573 Patienten in die Untersuchung eingeschlossen. Das initiale mediane Hämatomvolumen betrug 21,5 ml. Bei 314 (54,8%) war die Zeit des Symptombeginns zu eruieren. „Verzögerte“ CTA waren zusätzlich bei 116 Patienten vorhanden. 180 Patienten (31,4%) verstarben während des Krankenhausaufenthaltes. Von den 393 Überlebenden hatten 129 in der 3 Monats Visite einen mRS >3. Von allen Patienten hatten in der initialen CTA 122 zumindest ein SpS, bei 11 Patienten war nur in den verzögerten CTAs ein SpS zu diagnostizieren, insgesamt war also bei 133 ein SpS festzustellen (23,2%). Die SpS Häufigkeit war in den 116 verzögerten CTA signifikant höher als in der ersten CTA (38,8% vs. 21,3%,  $p < 0,0001$ ). Das „interobserver agreement“ der 3 Bildbeurteiler bezüglich Vorhandensein/Nichtvorhandensein von SpS und Höhe des SpS-Scores wird mit 0,86 bis 0,92 angegeben. 92 Patienten waren SpS positiv und zusätzlich war die Zeit des Symptombeginns bekannt. Bei diesen Patienten war die mediane Punktzahl im SpS-Score signifikant höher wenn die Bildgebung in einem Zeitfenster von  $\leq 3h$  nach Symptombeginn durchgeführt wurde (im Vergleich zur Bildgebung  $> 3h$  nach Symptombeginn, ( $p < 0,0001$ ). Die Gütekriterien

bei Präsenz eines SpS zur Voraussage der KH Mortalität waren folgendermaßen (in Klammern: 95% Konfidenzintervall): Sensitivität: 41 (34–49) Spezifität 85 (81–88), positiver prädiktiver Wert (PPV) 56 (47–64), negativer prädiktiver Wert (NPP) 76 (72–80) 70 (65–75) und zur Vorhersage eines mRS  $> 3$  in der 3 Monats Visite wie folgt: Sensitivität 23 (17–32), Spezifität 89 (85–92), PPV 51 (38–64), NPV 70 (65–75). Zudem fanden die Autoren folgende statistisch signifikanten Befunde: Je höher der SpS-Score, desto höher die KH Mortalität ( $p < 0,0001$ ) und desto höher die Wahrscheinlichkeit eines mRS  $> 3$  in der 3 Monats Visite der überlebenden Patienten ( $p = 0,04$ ). Mittels multivariater logistischer Regression wurden sowohl ein SpS als auch die Höhe des SpS-Scores als unabhängige Prädiktoren der KH Mortalität und eines mRS  $> 3$  identifiziert. Die Autoren schlussfolgern, dass der SpS-Score ein unabhängiger Prädiktor für Mortalität und schlechtes Outcome sei.

**Kommentar:**

Mit dieser Arbeit existiert nun eine weitere retrospektive Analyse zum Phänomen des Spot-Signs. Der Schwerpunkt dieser Arbeit liegt nun allerdings nicht auf der Rate und dem Ausmaß der Nachblutungen bei Vorhandensein eines SpS, sondern auf Mortalität und klinischem Outcome nach 3 Monaten und insbesondere



auch auf dem Versuch, den kürzlich vorgestellten SpS-Score anzuwenden. Dieser Ansatz ist interessant, da ja die Bedeutung von SpS für das klinische Outcome von ICB Patienten noch nicht hinreichend geklärt ist und ebendies jedoch für weitere Studien hochrelevant ist. Allerdings ist die Umsetzung leider enttäuschend: Wieder einmal scheinen große Teile der nun inzwischen schon mehrfach publizierten Patienten vorgestellt zu werden. Zudem handelt es sich bei der Population um einen nicht unwesentlichen Teil der Patienten, an denen der SpS-Score entwickelt wurde. Teile dieser Population jetzt sozusagen retro-retrospektiv erneut zu benutzen um eine Aussage über die Prädiktion dieses Scores machen zu können erscheint fragwürdig. Interessant ist jedoch der Umstand, dass insbesondere in den verzögerten CTA signifikant häufiger ein SpS gefunden wurde – ein Befund der schon durch Ederies et al. beschrieben wurde. Hier werden damit Hinweise gegeben, wie zukünftig nach diesem Phänomen gesucht werden sollte. Die ermittelten Gütekriterien bezüglich der Prädiktion des klinischen Verlaufes bei Vorhandensein eines SpS sind leider schwach (Sensitivitäten deutlich unter 50). Der Umstand, dass bei einem Teil der Patienten die Entlassbefunde als 3 Monatsbefunde definiert wurden und die Studie retrospektiv durchgeführt wurde trägt hierzu sicherlich bei. Der

Befund, dass die Mortalität und das Outcome bei der 3 Monats Visite größer bzw. schlechter sind je höher der SpS-Score ist, verwundert in Kenntnis der bisherigen Vorarbeiten zudem kaum. Es ist notwendig, den SpS-Score an von dieser Arbeitsgruppe unabhängigen Zentren in einer großen prospektiven Studie (möglichst multizentrisch) zu validieren. Die Frage nach der Bedeutung von SpS für das klinische Outcome von ICB Patienten wird mit dieser Studie leider noch immer nicht hinreichend geklärt. (TR/TS)

#### **Literatur:**

1. Ederies A, Demchuk A, Chia T, Gladstone DJ, Dowlathshahi D, Bendavit G, Wong K, Symons SP, Aviv RI. Postcontrast CT extravasation is associated with hematoma expansion in CTA spot negative patients. *Stroke*. 2009;40:1672–1676

## 5. Primärprävention

**\*\*\*\* The NAVIGATOR Study Group. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. N Engl J Med 2010;362:1477-1490**

Patienten mit gestörter Glukosetoleranz haben ein deutlich erhöhtes Risiko einen Diabetes mellitus Typ 2 zu entwickeln und damit auch ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Theoretisch müssten Substanzen, die das Renin-Angiotensin-System hemmen, in der Lage sein die Neuentwicklung eines Diabetes mellitus zu verhindern. Dies wurde für Ramipril, Valsartan und Candesartan bei Patienten mit vaskulären Risikofaktoren gezeigt. In diese Studie wurden 9.306 Patienten mit gestörter Glukosetoleranz und kardiovaskulären Erkrankungen oder kardiovaskulären Risikofaktoren aufgenommen. Sie erhielten entweder 160 mg Valsartan am Tag oder Placebo. Außerdem wurden alle Patienten angehalten ihren Lebensstil zu verändern. Die Patienten wurden über 5 Jahre nachverfolgt. Der primäre Endpunkt war die Kombination aus Entwicklung eines Diabetes mellitus, Tod durch vaskuläre Erkrankungen, nicht tödlicher Herzinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, eine Revaskularisationsoperation oder Krankenhausaufnahme wegen einer instabilen Angina pectoris. Das mittlere

Alter der Patienten betrug 64 Jahre, 50% der Patienten waren weiblich. Der mittlere systolische Blutdruck bei Studieneinschluss betrug 140 mm Hg und der diastolische Blutdruck 82 mm Hg. Ein Viertel der Patienten hatte bereits ein vaskuläres Ereignis erlitten. Davon 12% einen Herzinfarkt und 3% einen Schlaganfall. 85% der Patienten hatten ein metabolisches Syndrom. Die kumulative Auftretensrate eines Diabetes mellitus betrug 33,1% in der Valsartangruppe und 36,8% in der Placebogruppe. Dies entspricht einer Hazard Ratio von 0,86, die signifikant war. Valsartan führte allerdings nicht zu einer Reduktion der kardiovaskulären und vaskulären Endpunkte. So betrug die Zahl der kardiovaskulären Todesfälle 128 versus 116 (Valsartan versus Placebo), Myokardinfarkte 138 versus 140 und Schlaganfälle 105 versus 132. Nur der letzte Wert zeigte eine statistische Überlegenheit von Valsartan. Zusammengefasst kann eine 5-jährige Behandlung mit einem Angiotensin-Rezeptorblocker bei Patienten mit gestörter Glukosetoleranz das Neuauftreten eines Diabetes mellitus in geringem Umfang reduzieren. Kardiovaskuläre Ereignis-

nisse werden dadurch nicht verhindert.

### **Kommentar:**

Die NAVIGATOR-Studie ist eine weitere frustrierende Primär- und Sekundärpräventionsstudie, die im Kontext vieler anderer Studien bei der Therapie des Diabetes mellitus steht. Obwohl Valsartan zu einer durchschnittlichen Reduktion des systolischen Blutdrucks von über 9 mm Hg verglichen mit Placebo führte resultierte dies nicht in einer signifikanten Abnahme kardiovaskulärer Ereignisse. Für Neurologen ist allerdings wichtig, dass Valsartan die Schlag-

anfallhäufigkeit reduzierte. Dieses Ergebnis ist auch in vielen anderen Studien und Metaanalysen in letzter Zeit repliziert worden. Moderne Antihypertensiva scheinen, wenn überhaupt, nur das Risiko von Schlaganfällen und nicht das Risiko von kardialen Ereignissen zu reduzieren. Angiotensin-Rezeptorblocker haben aber eine therapeutische Rechtfertigung, da sie gut vertragen werden, im Gegensatz zu ACE-Hemmern nicht zu Husten führen und damit eine bessere Compliance besteht. (HCD)

**\*\*\*\*\* The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2010;362:1575-1585**

Diabetes mellitus ist ein wichtiger Risikofaktor für Schlaganfall, Herzinfarkt und vaskulären Tod. Ohne dass wirkliche überzeugende Daten aus randomisierten Studien vorliegen wird in internationalen und nationalen Leitlinien empfohlen, systolische Blutdruckwerte bei Patienten mit arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus auf Werte unter 130 mm Hg zu senken. Ob diese Annahme richtig ist wurde jetzt in der ACCORD-Studie untersucht. Im Rahmen der ACCORD-Studie wurden 4.733 Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus in zwei Gruppen randomisiert. In der einen Gruppe sollten systolische Blutdruckwerte von unter 120 mm Hg

erreicht werden, in der anderen Gruppe systolische Blutdruckwerte unter 140 mm Hg. Beim Einschluss in der Studie betrug der mittlere systolische Blutdruck 139,4 mm Hg. Der primäre Endpunkt war die Kombination von nicht tödlichem Herzinfarkt, nicht tödlichem Schlaganfall und kardiovaskulärem Tod. Die mittlere Beobachtungszeit betrug 4,7 Jahre. 2362 Patienten erhielten die intensive blutdrucksenkende Therapie und 2371 die Standardtherapie. Das mittlere Alter betrug 62 Jahre und 33% der Patienten hatten bereits ein kardiovaskuläres oder cerebrovaskuläres Ereignis erlitten. Der Diabetes bestand im Mittel

seit 10 Jahren. Nach einem Jahr war der mittlere systolische Blutdruck in der Behandlungsgruppe, die intensiv betreut wurde, 119,3 mm Hg und in der Standardtherapiegruppe 133,5 mm Hg. Für den primären Outcome war mit 1,87% in der Intensivtherapiegruppe und 2,09% in der Standardtherapiegruppe kein Unterschied zu verzeichnen. Dasselbe galt für die Mortalität, die 1,28 und 1,19% betrug. Der einzige statistische Unterschied ergab sich für die Schlaganfallrate, die mit 0,32% verglichen mit 0,53% signifikant niedriger war in der Gruppe der Patienten, die aggressiver behandelt wurden. Die relative Risikoreduktion betrug hier 41%. In der Behandlungsgruppe, die intensiv behandelt wurde, kam es signifikant häufiger zu Nebenwirkungen insbesondere zu ausgeprägten Blutdrucksenkungen und Störung der Nierenfunktion.

**Kommentar:**

Für diese Studie muß allerdings kritisch angemerkt werden, dass die Zahl der vaskulären Ereignisse nur halb so hoch war wie ursprünglich erwartet. Dies mag daran liegen, dass die meisten Patienten bezüglich ihrer übrigen vaskulären Risikofaktoren gut behandelt wurden und insbesondere fast alle Statine erhielten. Die Tatsache, dass die Studie nicht verblindet war hat sehr wahrscheinlich keinen Einfluss auf den Outcome. Die Studie zeigt eindrucksvoll wie wichtig es ist, dass bestimmte Zielsetzungen in Leitlinien für die Sekundärprävention und Primärprävention nicht durch Experten-Gruppen sondern basierend auf den Ergebnissen randomisierter Studien vorgenommen werden. Die Studie zeigt auch, dass eine aggressive Blutdrucksenkung nicht unbedenklich ist, da es bei einem Teil der Patienten zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion kam. (HCD)

**\*\*\*\*\* The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2010;362:1563-1574**

Patienten mit Diabetes mellitus haben ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Patienten mit Hypertonie und einer Fettstoffwechselstörung haben ein besonders hohes Risiko. Fibrate wirken überwiegend auf die Triglyzeride und Statine in erster Linie auf das LDL-Cholesterol. Daher war

es wichtig eine Studie durchzuführen, die die Kombinationstherapie mit der Monotherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 vergleicht. Es handelt sich um eine randomisierte offene Studie mit verblindeter Evaluation der Endpunkte in die 5.518 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

aufgenommen wurden. Die Patienten erhielten entweder 160 mg Fenofibrat am Tag oder Placebo und alle Patienten erhielten im Schnitt 20 mg Simvastatin pro Tag. Der primäre Endpunkt war die Kombination von nicht tödlichem Herzinfarkt, nicht tödlichem Schlaganfall und kardiovaskulärem Tod. Die mittlere Beobachtungszeit betrug 4,7 Jahre. Die Patienten waren im Mittel 62 Jahre alt und 30% waren Frauen. Die mittlere Dauer des Diabetes mellitus betrug 9 Jahre. Zwischen 36 und 37% der Patienten hatte bereits früher ein vaskuläres Ereignis erlitten. Die Cholesterolspiegel lagen bei Einschluss in die Studie bei 175 mg/dl und die Triglyzeride bei 160 mg/dl. Die jährliche Häufigkeit des primären Outcomes betrug 2,2% in der Gruppe, die zusätzlich Fenofibrat erhielt und 2,4% in der Gruppe, die zusätzlich Placebo erhielt. Dies entspricht einer Hazard Ratio von 0,92, die nicht signifikant war. Es ergaben sich keine Unterschiede bezüglich der Mortalität (1,47% versus 1,61%), für schwerwiegende koronare Ereignisse mit 2,58% versus 2,79% und für Schlaganfall mit 0,38% versus 0,36%. Bei den präspezifizierten Subgruppenanalysen ergab sich ein Trend zu einer besseren Wirkung von Fenofibrat bei Männern und einer deutlich schlechteren Wirkung bei Frauen. Zusammengefaßt ist die Kombination von Fenofibrat und Simvastatin gegenüber einer

Simvastatin-Monotherapie nicht in der Lage die Häufigkeit schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zu verringern.

**Kommentar:**

Diese wichtige Studie räumt mit einem weiteren therapeutischen Vorurteil auf. In vielen Leitlinien wird empfohlen Statine, die in erster Linie eine Wirksamkeit auf das Gesamt-Cholesterin und das LDL-Cholesterin haben, mit Fibraten zu kombinieren, die mehr auf HDL-Cholesterin und Triglyzeride wirken. Die große ACCORD-Studie zeigt aber, dass dieses Konzept in der Praxis nicht trägt, da Patienten mit Diabetes mellitus nicht von der zusätzlichen Gabe von Fibraten profitieren. Hinzu kommt noch, dass es bei einem Teil der Patienten mit Diabetes mellitus zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion unter Therapie mit Fibraten kam. (HCD)

**\*\*\* Mei W, Rong Y, Jinming L, Yongjun L, Hui Z. Effect of homocysteine interventions on the risk of cardiocerebrovascular events: a meta-analysis of randomised controlled trials. Int J Clin Pract 2010;64 (2):208-215**

Homocystein ist ein Biomarker der mit Atherosklerose und einem erhöhten Risiko für Schlaganfall und Herzinfarkt einhergeht. Aus diesem Grund hat eine Vielzahl von Primär- und Sekundärpräventionsstudien versucht durch eine Senkung des Homocystein-Spiegels durch Gabe von B Vitamin und Folsäure das kardiovaskuläre und das cerebrale Insultrisiko zu reduzieren. Die Autoren aus China haben in einer Metaanalyse die bisher durchgeführten randomisierten Studien ausgewertet. Insgesamt wurden 7 Studien mit 39.107 Patienten durchgeführt. Diese Patienten hatten entweder bereits ein kardiocerebrovaskuläres Ereignis erlitten oder hatten eine renale Manifestation der Atherosklerose. Insgesamt ergab sich kein Unterschied zwischen der Behandlung mit B Vitamin und Folsäure und Placebo. So betrug das relative Risiko für den kombinierten Endpunkt von kardiovaskulären Ereignissen 1,01, für Koronarereignisse ebenfalls 1,01, für Schlaganfälle 0,94 und für die Sterblichkeit 1,0. Sensitivitätsanalysen ergaben kein anderes Ergebnis.

**Kommentar:**

Diese große Metaanalyse belegt, dass es keinen Sinn macht erhöhte Homocystein-Werte im Serum bei Patienten zu behandeln, die vaskuläre Ereignisse hatten. Ganz offenbar ist erhöhtes Homocystein nur ein Indikator für ein erhöhtes Risiko, hat aber keinen kausalen Zusammenhang mit vaskulären Ereignissen. Patienten, die ein vaskuläres Ereignis hatten und erhöhte Homocystein-Spiegel haben, kann man daher eine Behandlung mit B Vitamin und Folsäure ersparen, was angesichts der schon erheblichen Zahl von notwendigen Medikamenten sicher die Gesamtcompliance der medikamentösen Sekundärprävention verbessert. (HCD)

## 6. Akuttherapie

**\*\*\* McCormick M, Hadley D, McLean JR, Macfarlane JA, Condon B, Muir KW. Randomized, controlled trial of insulin for acute poststroke hyperglycemia. Ann Neurol 2010;67:570-578**

Bis zu 60% aller Patienten mit einem akuten ischämischen Insult haben entweder einen Diabetes mellitus oder zum Zeitpunkt des Schlaganfalls und 24 Stunden danach erhöhte Glukose-Werte im Serum. Erhöhte Glukose-Werte sind mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Daher empfehlen die meisten Leitlinien erhöhte Glukose-Spiegel zu senken, unabhängig davon, ob ein Diabetes mellitus vorliegt oder nicht. Es handelt sich um eine kleine Phase II-Studie mit insgesamt 40 Patienten, die randomisiert wurden. Die Patienten erhielten entweder Kochsalzlösung (n=15) oder Infusion von Insulin in Kombination mit Kalium (n=25). Alle Patienten wurden innerhalb von 24 Stunden nach Beginn eines ischämischen Insultes eingeschlossen. Einschlusskriterium waren Glukosespiegel von über 126 mg/dl. Als Surrogatparameter wurde die Größenzunahme des Infarktareals in der Kernspintomografie zwischen Baseline und Tag 7 bestimmt, außerdem wurden mit Hilfe der Spektroskopie die Laktat-Spiegel im Gehirn gemessen. 30% der Patienten hatten vor dem Schlaganfall bereits einen

Diabetes mellitus. 13 der Patienten erhielten eine systemische Thrombolyse. Das mittlere Alter betrug 74 Jahre, der mittlere Wert auf der NIHSS-Skala für die Kontrollgruppe 14 und für die aktive Behandlungsgruppe 11. Die Dauer der Infusion mit Insulin betrug 1 Tag bei 10 Patienten, 2 Tage bei 5 Patienten und 3 Tage bei weiteren 10 Patienten. Für keinen der Endpunkte ergab sich ein Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen. Bezüglich des primären Endpunktes, einer Zunahme der Infarktgröße in der Kernspintomografie, ergab sich keine Wirkung von Insulin. Eine weitere Auswertung ergab, dass Patienten mit einem Verschluss einer intrakraniellen Arterie sogar eine deutlich schlechtere Prognose mit einer signifikanten Zunahme des Infarktolumens bei der Infusion von Insulin aufwiesen. 76% der Patienten, die Insulin erhielten hatten vorübergehend eine Hypoglykämie. Die Infusion von Glukose innerhalb von 24 Stunden nach einem Schlaganfall verringert also die Blutglukosespiegel, hat aber keinen Einfluss auf die Größenzunahme nach einem ischämischen Insult.

**Kommentar:**

Hier ist eine weitere kleine Phase II-Studie mit einem Surrogatparameter, die mit einem therapeutischen Vorurteil aufräumt. In vielen Leitlinien wird empfohlen bei Patienten mit erhöhtem Blutglukosespiegel diesen relativ aggressiv zu senken. Diese Schlussfolgerung resultiert aber lediglich aus epidemiologischen Studien, die zeigen, dass erhöhte Blutglukosewerte die Prognose verschlechtern. Dies impliziert aber keineswegs, dass die Senkung dieser erhöhten Blutzuckerwerte therapeutisch wirksam ist. Die Studie war zu klein, um klinische Endpunkte sinnvoll auszuwerten. Daher wurde ein Surrogatparameter verwendet, der sich auch in Tierexperimentmodellen bewährt hat, nämlich, Infarktgröße und Zunahme der Infarktgröße. Die Studie zeigt, dass in einer Untergruppe von Patienten mit intrakraniellen Gefäßverschlüssen die rasche Senkung der Blutglukosespiegel mit intravenöser Gabe von Insulin sogar schädlich ist.

Weiterhin bedenklich ist die hohe Rate an Hypoglykämien bei dieser Therapieform. Als nächstes wäre es jetzt sinnvoll eine Studie mit subcutanem Insulin in Dosen durchzuführen, die die erhöhten Blutglukosewerte langsam senken. (HCD)

**Literatur:**

1. Karapanayiotides T, Piechowski-Jozwiak B, van Melle G, Bogousslavsky J, Devuyst G. Stroke patterns, etiology, and prognosis in patients with diabetes mellitus. *Neurology*. 2004;62:-1558-62.
2. Hacke W, Aichner F, Bode C, Diener HC, Grau A, Grund M, et al. Akuttherapie des ischämischen Insultes. In: Diener H, Putzki N, Berlit P, Deuschl G, Elger C, Gold R, et al., editors. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 4. Auflage ed. Stuttgart: Thieme; 2008. p. 243-60.

**\* Haley EC, Jr., Thompson JL, Grotta JC, Lyden PD, Hemmen TG, Brown DL, Fanale C, Libman R, Kwiatkowski TG, Llinas RH, Levine SR, Johnston KC, Buchsbaum R, Levy G, Levin B. Phase IIB/III trial of tenecteplase in acute ischemic stroke: Results of a prematurely terminated randomized clinical trial. *Stroke* 2010;41:707-711**

Die Autoren untersuchten Tenecteplase (TNK, bei uns als Metalyse für den Myokardinfarkt zugelassen) im Vergleich zu rt-PA bei akuten

Schlaganfallpatienten. Die Studie war eine Phase IIB Studie mit adaptivem Design, um eine sichere und möglicherweise effektive Dosis von TNK zu



identifizieren, und diese im Vergleich zu rt-PA weiter zu untersuchen. Bei einem guten Effektivitätssignal sollte die Studie dann als Phase III Studie weitergeführt werden. Die getesteten Dosen waren 0.1, 0.25, and 0.4 mg/kg TNK. Rt-PA wurde in der Standarddosis gegeben (0.9 mg/kg). Das Zeitfenster betrug 3h. Das adaptive Design glich eine frühe Response (NIHSS nach 24h) mit symptomatischen ICB ab, nach Identifikation der besten Dosis sollten mindestens 100 Patienten pro Arm gegen rt-PA verglichen werden. Die Studie wurde vorzeitig beendet wegen langsamer Rekrutierung nach genau 112 Patienten in 8 klinischen Zentren zwischen 2006 and 2008. Die 0.4-mg/kg Dosis wurde verlassen (ICB), ein Unterschied zwischen den beiden niedrigeren Dosen konnte nicht etabliert werden. 3-Monats Outcomes unterschieden sich nicht. Schlussfolgerung der Autoren ist, dass das es ein neues Studiendesign mit potentieller Effektivität gibt ??

#### **Kommentar:**

Was soll ich sagen. Mir fallen Attribute wie „nutzlos“, „Geldverschwendung“, „peinlich“ etc ein. Zwei Jahre, 112 Patienten, 8 Zentren für eine Phase II/III Studie. Die kardiologische Studie (Lancet 1999) mit dem Acronym ASSENT 2, die eine Vergleichsstudie zwischen rt-PA und TNK bei akutem MI war, randomisierte 16.949 Patienten in 1021 Krankenhäusern um Äquivalenz !! zu zeigen. Es sollte uns beschämen, dass wir obgleich viel höherer Effektgrößen nicht in der Lage sind, anständige Studiengrößen in anständigen Zeiten zu realisieren. Wenigstens in der Sekundärprophylaxe gelingt uns das jetzt (ob nun PRoFESS oder teilweise RE-LY). Ein Stern, in Ermangelung der Kategorie „kein Stern“ was gleichbedeutend wäre mit einem „ungenügend“ und das entspricht doch auch heute noch in der Schule nicht gemachten Hausaufgaben. Wenigstens haben die Autoren die Zivilcourage damit an die Öffentlichkeit zu gehen. Dem ist nichts hinzuzufügen. (PDS)

**\*\*\* Mishara NK, Albers GW, Davis SM, Donnan GA, Furlan AJ, Hacke W, Lees KR. Mismatch-based delayed thrombolysis. Stroke 2010;41:e25-e33**

Die Autoren poolten die Daten von fünf randomisierten Studien im erweiterten Zeitfenster von 3-6 bzw. 3-9 Stunden nach akutem Schlaganfallbeginn und werteten die Faktoren gün-

stiges Behandlungsergebnis, Reperfusion/Rekanalisation, Mortalität und symptomatische intrazerebrale Blutungsrate (SICH) bei lysierten und mit Placebo behandelten Patienten aus.

SICH wurde definiert als CT- oder MR-morphologisch nachgewiesene intrazerebrale Blutung in Assoziation mit einer klinischen Verschlechterung nach Thrombolyse innerhalb von 36 bis 72 Stunden, und gutes Behandlungsergebnis als Verbesserung um 8 NIHSS-Punkte oder das Erreichen eines NIHSS-Scores von 0 oder 1 oder ein modified Rankin Score von 0 oder 1. Studien mit rtPA und Desmoteplase-Therapie wurden zusammen ausgewertet. Die Auswertung der Studien DIAS I, DIAS II, und DEDAS (Desmoteplase im 3-9 Stundenzeitfenster) sowie EPITHET und DEFUSE (rtPA im 3-6 Stundenzeitfenster) ergab eine höhere Rate von Reperfusion/Rekanalisation bei Patienten mit thrombolytischer Therapie. Ein gutes klinisches Outcome wurde häufiger nach erfolgreicher Reperfusion/Rekanalisation beobachtet. Die Thrombolyse per se führte nicht zu einem besseren klinischen Outcome und die Thrombolyse im späten Zeitfenster nach 6 Stunden geht mit einer erhöhten SICH Rate einher. Die Autoren kommen zu der Schlussfolgerung, daß die ausgewerteten Studien methodische Mängel aufwiesen, eine Phase-3-Studie erforderlich ist und bis dahin die Thrombolyse im erweiterten Zeitfenster nicht als Standardbehandlung gelten kann.

**Kommentar:**

Die „Meta-Analyse“ bestätigt was

prospektive, frühere, MR-basierte Mismatch-Studien bereits gezeigt haben:

1. Die Thrombolyse führt zu einer höheren Rate von Reperfusion und Rekanalisation.
2. Die Wahrscheinlichkeit eines guten Behandlungsergebnisses ist im Falle einer Rekanalisation /Reperfusion größer, unabhängig von der Therapie.
3. Die Thrombolyse ist – aufgrund der kleinen Fallzahlen – nicht mit einem besseren Behandlungsergebnis korreliert.

Dies ist neben der zu geringen Fallzahl auch einer zu großzügigen Definition von DWI/PWI Mismatch geschuldet: Time to peak-Schwellenwerte von 2 Sekunden und marginale Unterschiede zwischen DWI und PWI von 20% führen zum Einschluss von Patienten mit nur geringem „tissue-at-risk-of-infarction“ und großen Arealen mit oligämischem Gewebe, so daß bei diesen Patienten ein positives Ansprechen auf eine rekanalisierende Therapie nicht zu erwarten ist. Wirft man Äpfel (rtPA-Studien wie DEFUSE und EPITHET) und Birnen (Studien mit dem derzeit in der DIAS III-Studie in Untersuchung befindlichen Desmoteplase) in einen Topf, darf man sich nicht wundern, daß in der Summe kein aussagekräftiges Ergebnis erzielt werden kann; zumal wenn fünf kleine Studien mit zum Teil erheblichen methodischen Mängeln gepoolt werden. Man kann sich der

Schlussfolgerung der Autoren anschließen: Eine randomisierte Phase III Studie im 4,5 – 9 Stundenzeitfenster ist erforderlich. Nach langem Tauziehen haben die australischen Kollegen mit der EXTEND-Studie einen Anfang gemacht. Bleibt nur zu hoffen, daß die Rekrutierungsrate

nicht ähnlich gering ist, wie bei EPITHET und niedrige Fallzahlen den Nachweis verhindern, daß Patienten mit einem relevanten Mismatch auch im erweiterten Zeitfenster bis 9 Stunden von der Thrombolyse profitieren. (JR)

**\*\*\*\* Walter A, Seidel G, Thie A, Raspe H. Semi-intensive stroke unit versus conventional care in acute ischemic stroke or TIA—a prospective study in Germany. J Neurol Sci 2009;287(1-2):131-137**

Das deutsche Stroke Unit-Konzept gilt international als nicht evidenzbasiert, da es keine randomisierten Studien gibt, und das Konzept in zwei wesentlichen Punkten von der Stroke Unit-Methodologie, die als evidenzbasiert gilt, abweicht. Zum einen hat sich die deutsche Stroke Unit-Variante aus der neurologischen Intensivmedizin und in Anlehnung an kardiologische Wachstationen entwickelt, für die es keine Evidenzbasierung gibt. Die Liegezeiten sind sehr kurz. Zum anderen fehlt nach Meinung tonangebender britischer und skandinavischer Experten dem deutschen Konzept der frührehabilitative Anteil. Letzterem Problem, das hauptsächlich sozialpolitische Hintergründe (Finanz- und Kostenzuständigkeit) hat, wird durch das Konzept der „Erweiterten Stroke Unit“ abgeholfen. Die vorliegende Arbeit von Walter et al hat immerhin das Niveau einer kontrollierten prospektiven Studie und wurde in einer

kürzlichen Metaanalyse der Stroke Unit Trialists von Seenan et al 2007 berücksichtigt, um die Wirksamkeit der Stroke Units „in their natural habitat“ zu belegen. Die hier vorliegende Beobachtungsstudie war in Schleswig-Holstein prospektiv unter kontrollierten Bedingungen im Jahr 2001 bis 2003 durchgeführt worden und betraf akute Schlaganfall-Patienten, die innerhalb von 24 Stunden auf einer semi-intensiven Stroke Unit behandelt wurden (N=393) im Vergleich zu 362 Patienten in internistischen Allgemeinstationen (Conventional Care). Alle Stroke Unit-Patienten wurden auf zwei, zum damaligen Zeitpunkt in Schleswig-Holstein durch die DGN zertifizierten Stroke Units an neurologischen Kliniken therapiert, die übrigen Patienten in vier internistischen Allgemeinstationen. Die Einzugsgebiete der sechs Häuser zeigten keine Überlappung, so dass ausschließlich der Wohnort entscheidend dafür war,

welche Klinik aufgesucht wurde. Das Stroke Unit-Konzept umfasste ein multiprofessionelles Team-Approach, die Möglichkeit zur Lyse-Therapie, das sofortige multimodale Monitoring vitaler Parameter und alle Mindestmerkmale eines „Primary Stroke Center“ nach den ESO Guidelines 2008 (European Stroke Organisation). Endpunkte der Studie waren Tod oder Behinderung (Modified Ranking Scale 3 – 5) ein Jahr nach Insultbeginn. Ischämische Insulte von der TIA bis zum schwer behindernden Schlaganfall waren zugelassen. Die besondere Delikatesse dieser Studie liegt in der Tatsache, dass das Schicksal aller Patienten durch den Medizinischen Dienst der Krankenkassen genau eruiert wurde, so dass diesbezüglich eine besonders hohe Datenqualität vorliegt. Die Datenerfassung schloss soziodemographische Merkmale, Risikofaktoren, den neurologischen Befund, Behinderung vor dem Schlaganfall, akute neurologische Symptomatik, Länge der Krankenhausbehandlung, Diagnostik- und Therapiemaßnahmen, Zeit zwischen Aufnahme und Diagnostik, Behandlungskomplikationen und TOAST-Klassifikation mit ein. Ein methodisches Problem stellen Ungleichgewichte prognostisch wichtiger Ausgangsparameter dar: So waren die Patienten auf Stroke Units durchschnittlich signifikant jünger (68.1 vs. 77.1 Jahr), hatten signifikant weniger Bluthochdruck (70.7 vs.

80.1%) und signifikant weniger Vorhofflimmern (20.9 vs. 33.1%). Aber auch in umgekehrter Richtung bestanden Ungleichgewichte, die durch multivariate Regressionsanalyse für den Outcome-Vergleich rechnerisch kompensiert wurden.

Die Einweisungsrate innerhalb der ersten drei Stunden nach Symptombeginn war signifikant höher in der Stroke Unit-Gruppe im Vergleich zu der Allgemeinstation-Gruppe (45 vs. 39 %). Auch das CT innerhalb der ersten drei Stunden war häufiger (85 vs. 33 %). Wenn für alle Ungleichgewichte kontrolliert wurde, war in der Gesamtkohorte (TIA und Schlaganfall) kein Unterschied mehr in der Einjahresmortalität zu sehen wohl aber für Patienten mit vollendetem Schlaganfall (Odds-Ratio 0,47; 95 % CI 0.27 – 0.83). Die Behandlung auf der Stroke Unit führte zu einem signifikant geringeren Risiko einer bleibenden Behinderung (sowohl für TIA als auch Schlaganfall) mit einer Odds-Ratio von 0.53 (95 % CI 0.31 – 0.92). Die Einjahres-Letalität von 26 % auf den Allgemeinstationen entspricht nahezu exakt der Zahl von 25,2 % eines Cochrane Reviews 2004 der Stroke Unit Trialists. Die Fibrinolyse-Therapie zieht keine wesentliche Änderung des Ergebnisses nach sich (was im Hinblick auf die damals noch geringe Lyserate nicht überraschend ist).

**Kommentar:**

Einige methodische Schwächen der Studie sind unübersehbar: Nur 28 % bis 64 % aller Schlaganfall-Patienten wurden in den internistischen Kliniken für die Studie berücksichtigt, in den Stroke Units waren das 63 % bis 100 %, so dass hier möglicherweise unkontrollierbare Selektionsartefakte Eingang gefunden haben. Leider waren auch die Outcome-Daten nicht ganz komplett, 5,3 % fehlende Daten zur Mortalität und 11,4 % zur Behinderung nach einem Jahr. Wurde dann ein „Worst-Case“-Szenario gerechnet, so ging der signifikante Vorteil der Stroke Unit-Behandlung für Letalität und Behinderung verloren. Der Versuch, das bessere Outcome in den Stroke Units genauer zu operationalisieren, zeigte, dass diagnostische und therapeutische Maßnahmen in den internistischen

Allgemeinstationen sehr stark von der Verfügbarkeit bestimmter Ressourcen und dem Fehlen eines einheitlichen Behandlungsplanes bestimmt wurden. Trotz dieser Schwächen ist die Arbeit sehr bemerkenswert, weil sie die einzige kontrollierte Studie im deutschsprachigen Raum darstellt und sollte deshalb auch möglichst häufig zitiert werden. (EBR)

**Literatur:**

1. ESO Guidelines, Cerebrovasc Dis 2008; 25: 457-507.
2. Seenan P, Long M, Langhorne P: Stroke units in their natural habitat. Systematic review of observational studies. Stroke 2007;38:1886-1892
3. SUT: Organized inpatient (Stroke Unit) care for stroke. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Cochrane Database syst. Rev. 2004.

**\*\*\* Mori E, Minematsu K, Nakagawara J, Yamaguchi T, Sasaki M, Hirano T, for the J-ACT II Group. Effects of 0.6 mg/kg intravenous alteplase on vascular and clinical outcomes in middle cerebral artery occlusion. Japan Alteplase Clinical Trial II (J-ACT II). Stroke 2010;41:461-465**

Die offene Phase IV Multicenter-Studie untersuchte prospektiv die Effektivität einer systemischen Lysetherapie mit Alteplase (tPA) in einer Dosierung von 0,6 mg/kg bei Patienten mit MR-angiografisch nachgewiesenem Verschluss der A. cerebri media. Die übrigen Ein- und Ausschlusskriterien orientierten sich im

Wesentlichen an der NINDS-Studie sowie der japanischen Zulassungsstudie für den Einsatz von tPA in der geringeren Dosis von 0,6 mg/kg. Endpunkte waren eine wenigstens partielle oder nahezu komplette Rekanalisation 6 und 24 Stunden nach Störungsbeginn und der Anteil von Patienten mit gutem bis sehr gutem

funktionellen Outcome (modified Rankin Scale  $\leq 1$ ) nach 3 Monaten. In Ermangelung einer Kontrollgruppe wurden die angestrebten Inzidenzen der primären Endpunkte aus den angiomorphologischen und klinischen Daten einer Meta-Analyse 5 älterer Studien und dem geschätzten 90% Konfidenzintervall für 50 Patienten errechnet. Als Therapieziele wurden damit Rekanalisierungsraten von wenigstens 33,5% (6h) und 57,7% (24h) sowie ein günstiges Outcome bei mindestens 22,6% ermittelt. 58 durchschnittlich 70 Jahre alte Patienten, von denen 71% einen M1-Verschluss aufwiesen, wurden im Mittel 2,2 Stunden nach Störungsbeginn lysiert. Nach 6 Stunden waren 51,7%, nach 24 Stunden 69% der Verschlüsse wenigstens partiell rekanalisiert. Ein günstiges klinisches Ergebnis erreichten 46,6% der Patienten. In keinem Fall kam es zu einer symptomatischen intrakraniellen Blutung. Der Nachweis einer Rekanalisierung sowohl nach 6 als auch nach 24 Stunden und der klinische Schweregrad waren unabhängige Prädiktoren für ein günstiges Outcome.

**Kommentar:**

Aus Untersuchungen zur Therapie des Myokardinfarktes ist bekannt, dass bei japanischen Patienten niedrigere tPA-Dosierungen als bei Kaukasiern zur Rekanalisierung von Koronararterien wirksam sind. Vor diesem Hinter-

grund war, nach Durchführung einer Zulassungsstudie (Stroke 2006;37:1810-5), 2005 die systemische Lyse bei Hirninfarkt mit einer tPA-Dosis von 0,6 mg/kg in Japan zugelassen worden. Die Ergebnisse der vorgelegten Arbeit sind auf den ersten Blick erstaunlich, da sowohl die ermittelten Rekanalisierungsraten als auch der Anteil von Patienten mit einem guten funktionellen Outcome angesichts der Ausgangssituation (Mediaverschluss) sehr hoch sind und zudem keine intrakraniellen Blutungen registriert wurden. Bei genauerer Betrachtung lassen sich allerdings verschiedene Gründe hierfür identifizieren. So war die Schwere des neurologischen Defizits vor Therapiebeginn mit einem mittleren NIHSS von 12 im Vergleich zu den angeführten Vergleichsstudien, aber auch neueren Arbeiten relativ niedrig (z.B. Stroke 2008;39:379-83: NIHSS 17). Im Weiteren unterschied sich die Studie durch einen um mehr als 30% höheren Anteil (hier 84,5%) kardioembolischer Verschlüsse bzw. Ereignisse. Postuliert man, dass Thromben kardialen Ursprungs im Vergleich zu atherothrombotisch entstandenen ‚weicher‘ und damit besser lysierbar sind, könnte dies möglicherweise zu der hohen Rate von Rekanalisierungen beigetragen haben. Schließlich wurden in der hier vorgestellten Arbeit die Patienten im 3-Stunden-Zeitfenster (Durchschnitt 2h 12min nach Störungsbeginn) lysiert, während die angeführten Vergleichs-

studien Patienten bis zu 6 Stunden nach Symptombeginn rekrutierten. Neben dem Fehlen einer Kontrollgruppe und dem offenen Design besteht ein Manko der Arbeit in der geringen Fallzahl, was sich u.a. auch in den sehr großen Konfidenzintervallen bei der Analyse von Outcome-Prädiktoren ausdrückt. Darüber hinaus ist sicher fraglich, ob

die Ergebnisse einer japanischen Studie auf Kaukasier übertragbar sind. Dennoch sind die Resultate möglicherweise auch für hiesige Breiten von Bedeutung, legen sie doch zumindest nahe, dass eine geringere tPA-Dosis, wie sie z.B. im Rahmen eines Bridging eingesetzt wird, durchaus effektiv sein kann. (HCK)

## 7. Sekundärprävention

**\*\*\*\* Sørensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ, Hvelplund A, Andersson C, Jørgensen C, Madsen JK, Hansen PR, Køber L, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. Lancet 2009;374:1967-1974**

Standardprävention nach einem akuten Myokardinfarkt ist zumindest zeitweise die Kombination von Acetylsalicylsäure und Clopidogrel. Bei Patienten, die Vorhofflimmern haben wird diese Kombinationstherapie häufig durch Vitamin K-Antagonisten ergänzt. Die Kombination hat allerdings ein erhöhtes Blutungsrisiko. Wie hoch es tatsächlich ist untersuchten die Autoren aus Dänemark anhand eines großen Krankenhausregisters. In diesem Register wurden zwischen 2000 und 2005 40.812 Patienten identifiziert, die mit ihrem ersten Myokardinfarkt stationär aufgenom-

men wurden. Die Entlassungsberichte wurden dahingehend durchgesehen, welche Therapie mittels Sekundärprävention verordnet wurde. Die Patienten wurden eingeteilt in Monotherapie mit ASS, Clopidogrel oder Vitamin K-Antagonisten, Kombinationstherapie oder 3-fach-Therapie. Im Weiteren wurden erfasst das Risiko einer Krankenhausaufnahme wegen einer Blutung, erneute Myokardinfarkte und Tod. Während der durchschnittlichen Beobachtungszeit von 476 Tagen wurden 1891 Patienten mit Blutungskomplikationen ins Krankenhaus aufgenommen, dies entspricht

4,6%. Die jährliche Inzidenz von Blutungskomplikationen betrug 2,6% für Acetylsalicylsäure, 4,6% für Clopidogrel, 4,3% für Vitamin K-Antagonisten, 3,7% für die Kombination aus ASS plus Clopidogrel, 5,1% für ASS plus Vitamin K-Antagonist, 12,3% für Clopidogrel plus Vitamin K-Antagonist und 13% für die 3-fach-Therapie. Wurde Acetylsalicylsäure als Referenzsubstanz benutzt betragen die Risikoerhöhungen bezüglich einer Blutung 1,33 für Clopidogrel, 1,23 für Vitamin K-Antagonisten, 1,47 für ASS plus Clopidogrel, 1,84 für ASS plus Vitamin K-Antagonisten, 3,52 für Clopidogrel plus Vitamin K-Antagonisten und 4,05 für eine 3-fach-Therapie. 702 dieser Patienten, dies entspricht 37,9%, hatten erneute Myokardinfarkte oder verstarben. Bei den 38960 Patienten ohne Blutungskomplikationen betrug die Kombination von erneuten Myokardinfarkt und Tod 18,4%.

**Kommentar:**

Diese sehr wichtige große Studie aus Dänemark zeigt, dass die Kombination von Thrombozytenfunktionshemmern mit Vitamin K-Antagonisten ein besonders hohes Blutungsrisiko hat. Dies gilt mehr für die Kombination für Clopidogrel plus Vitamin K-Antagonisten als für ASS plus Vitamin K-Antagonisten. Diese Ergebnisse müssen insbesondere unter dem Aspekt gesehen werden, dass der therapeutische Nutzen der Kombinationstherapie zur Verhinderung ischämischer Ereignisse bisher nicht belegt werden konnte. Problem der hier referierten Studie ist allerdings, dass es sich um eine Registerstudie und nicht um eine prospektive Studie handelt. Weiterhin wurden nur nicht-tödliche Blutungen erfasst, wobei tödliche Blutungen klinisch relevanter sind. Betrachtet man allerdings die Lokalisation der Blutung waren cerebrale Blutungen am häufigsten tödlich. (HCD)

**\*\*\*\* Wong KS, Chen C, Fu J, Chang HM, Suwanwela NC, Huang YN, Han Z, Tan KS, Ratanakorn D, Chollate P, Zhao Y, Koh A, Hao Q, Markus HS; for the CLAIR study investigators. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for reducing embolisation in patients with acute symptomatic cerebral or carotid artery stenosis (CLAIR study): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial. Lancet Neurol. 2010;9:489-497.**

Patienten mit einer Makroangiopathie und einer TIA oder einem ischämischen Insult haben ein relativ hohes Risiko ein erneutes ischämisches

Ereignis zu erleiden. Darüber hinaus haben diese Patienten eine erhöhte Zahl von klinisch stummen Mikroembolien, die sich mit Hilfe der trans-



kraniellen Dopplersonografie nachweisen lassen. In der CARESS-Studie war mit Hilfe der transkraniellen Dopplersonografie nachgewiesen worden, dass bei Patienten mit symptomatischen extrakraniellen Stenosen der Arteria carotis interna die Kombination von Clopidogrel plus Aspirin cerebrale Mikroembolien besser verhindert als eine Monotherapie mit Aspirin. Ob dies auch für intrakranielle Stenosen gilt wurde jetzt in einer Studie in Asien untersucht. Es handelt sich um eine randomisierte Studie bei der die Patienten offen entweder mit 300 mg Clopidogrel am ersten Tag gefolgt von 75 mg täglich plus Aspirin 75 bis 160 mg täglich im Vergleich zu Aspirin Monotherapie über 7 Tage behandelt wurden. Die Erfassung der Endpunkte erfolgte verblindet. Die transkranielle Dopplersonografie im Bereich der Arteria cerebri media erfolgte über 30 Minuten am Tag 2 und 7 nach Beginn der Symptome. Der primäre Endpunkt war die Anzahl der Patienten, die am zweiten Tag Mikroembolien hatten. In die Studie wurden 100 Patienten aufgenommen von denen 47 die Kombinationstherapie und 53 die Monotherapie erhielten. Bei 93 der 100 Patienten lagen symptomatische Stenosen des intrakraniellen Abschnitts der Arteria carotis interna oder Arteria cerebri media vor. Am Tag 2 hatten 27 der 50 Patienten in der Monotherapiegruppe Mikroembolien verglichen mit 14 von

45 Patienten in der Kombinationstherapiegruppe, dies entspricht einer relativen Risikoreduktion von 42,4%, die signifikant war. In absoluten Zahlen betrug die Zahl der Mikroembolien bei Baseline 3,2 mit der Kombinationstherapie und 4,1 in der Monotherapiegruppe, am Tag zwei 0,5 in der Kombinationsgruppe und 2,2 in der Monotherapiegruppe und Tag sieben 0,3 versus 1,8. Auch der letztere Unterschied war signifikant. Für die übrigen Endpunkte, nämlich neue ischämische Läsionen in der Kernspintomografie, die Schwere des Schlaganfalls gemessen mit der NIHSS und die modifizierte Ranking-Skala ergaben sich keine Unterschiede. Zwei Patienten in der Monotherapiegruppe erlitten innerhalb der ersten 7 Tage ein erneutes ischämisches Ereignis und keiner in der Kombinationstherapiegruppe. Bezogen auf TIAs hatten 2 Patienten in der Kombinationsgruppe und 1 Patient in der Monotherapiegruppe ein solches Ereignis. Alle klinischen Ereignisse waren im Versorgungsgebiet der Arterie in der die ursprüngliche cerebrale Ischämie manifest geworden war. Zusammengefasst ist die Kombinationstherapie von Clopidogrel und Aspirin wirksamer als eine Monotherapie mit Aspirin um Mikroembolien bei Patienten mit vorwiegend intrakraniellen symptomatischen Stenosen zu verhindern.

**Kommentar:**

Diese Studie ist eine wichtige Ergänzung der CARESS-Studie. Sie zeigt nämlich ähnlich wie CARESS, dass die Kombination von Clopidogrel und Aspirin deutlich besser in der Lage ist Mikroembolien bei symptomatischen Carotisstenosen zu verhindern als eine Monotherapie mit Acetylsalicylsäure. Der wesentliche Unterschied ist, dass Patienten in der CARESS-Studie ausschließlich extrakranielle Stenosen hatten, während in

der CLAIR-Studie die Patienten, überwiegend wie in Asien üblich, intrakranielle Stenosen hatten. Bezogen auf beide Studien fehlt allerdings bisher nach wie vor ein überzeugender Beweis, dass die Kombinationstherapie bei Patienten mit symptomatischen Stenosen der hirnversorgenden Arterien signifikant klinische Endpunkte wie erneute cerebrale Ischämien verhindert. Eine solche Studie steht noch aus. (HCD)

**\*\*\*\* Diedler J, Ahmed N, Sykora M, Uyttenboogaart M, Overgaard K, Luijckx GJ, Soinne L, Ford GA, Lees KR, Wahlgren N, Ringleb P. Safety of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in patients receiving antiplatelet therapy at stroke onset. Stroke 2010;41:288-294**

Seit vielen Jahren ist die systemische Thrombolyse mit Gewebeplasminogenaktivator im 3-Stunden-Fenster beim akuten ischämischen Insult zugelassen. Seitdem die Ergebnisse der ECASS 3-Studie bekannt sind wird an den meisten Stroke Units die Thrombolyse jetzt auch in einem Zeitfenster von 4 ½ Stunden durchgeführt. In der Zulassung für Actilyse ist die Vorbehandlung mit Acetylsalicylsäure keine Kontraindikation. Rein theoretisch kann aber eine Vorbehandlung mit Thrombozytenfunktionshemmern das Blutungsrisiko bei der systemischen Thrombolyse erhöhen. Zum Zeitpunkt der Zulassung verlangte die europäische

Zulassungsbehörde, dass ein prospektives Register eingerichtet wird in dem konsekutiv Patienten erfasst werden, die einer systemischen Thrombolyse unterzogen wurden. Dies ist das Safe Implementation of Treatments in Stroke-Register (SITS). Hier werden prospektiv symptomatische intrakranielle Blutungen (Verschlechterung auf der NIHSS  $\geq 4$ ) erfasst sowie der funktionelle Outcome nach 3 Monaten und die Sterblichkeit. Für die Analyse, die hier publiziert wurde standen die Daten von 11.865 Patienten zur Verfügung. 3.782 Patienten, dies entspricht 31,9%, hatten zum Zeitpunkt der Thrombolyse einen Thrombozytenfunktionshemmer

erhalten (25,4% Acetylsalicylsäure, 2% Clopidogrel, 1,5% Acetylsalicylsäure plus Dipyridamol 1,3% Aspirin plus Clopidogrel 1,7% andere). Patienten, die unter Thrombozytenfunktionshemmern standen waren im Schnitt 5 Jahre älter als die Kontrollgruppe und hatten mehr vaskuläre Risikofaktoren. Die Häufigkeit symptomatischer intrakranieller Blutungen betrug 1,1% bei Patienten ohne Thrombozytenfunktionshemmer, 2,5% bei jedwedem Thrombozytenfunktionshemmer, 2,5% für Aspirin, 1,7% für Clopidogrel, 2,3% für Acetylsalicylsäure plus Dipyridamol und 4,1% für Acetylsalicylsäure plus Clopidogrel. In einer multivariaten Analyse war lediglich die Kombination für Acetylsalicylsäure und Clopidogrel mit einem erhöhten Blutungsrisiko bei Thrombolyse assoziiert.

Es ergab sich kein Zusammenhang zwischen der vorherigen Einnahme von Thrombozytenfunktionshemmern und der Sterblichkeit oder einem schlechten funktionellen Outcome.

**Kommentar:**

Die Studie ergab insgesamt eine 1,4%ige Zunahme von symptomatischen intrakraniellen Blutungen bei Thrombolyse bei Patienten, die Thrombozytenfunktionshemmer erhalten. Interpretiert man die Studie im Kontext der täglichen klinischen Praxis sollte lediglich bei der Einnahme von Acetylsalicylsäure in Kombination mit Clopidogrel eine sorgfältige Güterabwägung zwischen therapeutischem Nutzen und cerebralem Blutungsrisiko erfolgen. (HCD)

**\*\*\*\*\* Webb AJS, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on interindividuell variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2010;375:506-515**

Der Hypertonus stellt den wichtigsten Schlaganfallrisikofaktor dar. Eine Zunahme des systolischen Blutdruckes um 20 mm Hg verdoppelt das Schlaganfallrisiko bei 40-69 Jahre alten Personen. Allerdings stellt unabhängig vom mittleren Blutdruck offensichtlich auch die Blutdruckvariabilität (BV) einen Risikofaktor

für vaskuläre Ereignisse dar, dies belegen u.a. Daten mittels ambulanter 24-Blutdruckmessung (ABDM) [1]. In der vorliegenden Metaanalyse wurde daher der Einfluss von Antihypertensiva auf die BV und die Schlaganfallrate analysiert. Im Vergleich zu Placebo führten nur Ca-Antagonisten (CA) (HR 0,76; 0,67-0,85) zu einer

signifikanten Reduktion der inter-individuellen BV. Zwischen BV und Schlaganfallrisiko ließ sich eine signifikante Assoziation nachweisen. Im Vergleich zu jeweils allen anderen Antihypertensiva ließ sich nur für CA eine signifikante Risikoreduktion für Schlaganfälle aufzeigen (HR 0,88; 0,83-0,94). Aufgrund des vergleichbaren Effekts von CA auf BV und Schlaganfallrate gehen die Autoren von einer kausalen Beziehung aus und schlussfolgern, dass die Verminderung der BV unabhängig vom mittleren Blutdruck zu einer Reduktion der Schlaganfallrate führt und dieser Mechanismus klassenspezifische Effekte der Antihypertensiva erklären kann.

**Kommentar:**

Diese große Meta-Analyse zeigt, dass neben der Höhe des Blutdruckes auch die interindividuelle BV einen Risikofaktor für Schlaganfälle darstellt, dass eine Reduktion der BV mit einer Abnahme des Schlaganfallrisikos assoziiert ist und dass CA-Antagonisten offensichtlich über diesen Mechanismus zu einer Reduktion des Schlaganfallrisikos zusätzlich zur Senkung des mittleren Blutdruckes führen. Methodisch ist die vorliegende Studie aufwändig und statistisch umfangreich durchgeführt, allerdings musste ein erheblicher Anteil der initial identifizierten Studien aufgrund fehlender Daten ausgeschlossen

werden (1460 von 1858). Die verbleibenden Studien wiesen eine signifikante Heterogenität auf, zudem war die Ermittlung der BV aufgrund spärlicher Angaben in zahlreichen Studien nur eingeschränkt möglich. Aus diesem Grund erfolgte auch nur die Analyse der inter-individuellen und nicht der intra-individuellen BV. Die möglichen klinischen Implikationen der vorliegenden Arbeit wurden - verbunden mit weiteren Analysen - in weiteren Publikationen analysiert [2-4]:

- Auch unter antihypertensiver Behandlung weist eine fortbestehende erhöhte systolische BV auf ein erhöhtes vasculäres Risiko hin [2].
- Für eine optimale Risikoreduktion sollten Antihypertensiva verwendet werden, die den Blutdruck und die BV reduzieren (z.B. CA). Vermieden werden sollten Substanzen, die zu einem Anstieg der BV führen [3].
- In der Zukunft sollten die BV und auch ein episodischer Hypertonus als vasculäre Risikofaktoren und Parameter einer akzelerierten Endorganschädigung stärker beachtet werden, zumal die BV auch einen Risikofaktor für die (vasculäre) Demenz darstellt.
- Ob eine Reduktion der BV auch bei normotonen Blutdruckwerten in der Sekundärprävention des Schlaganfalls wirksam ist, müssen

weitere Untersuchungen zeigen [4]. Die Entwicklung von Substanzen die überwiegend auf die BV wirken, könnte dann ein weiteres Therapieprinzip in der Sekundärprävention des Schlaganfalls darstellen. (DS)

#### Literatur:

1. Tatasciore A, Zimarino M, Renda G et al. Awake blood pressure variability, inflammatory markers and target organ damage in newly diagnosed hypertension. *Hypertens Res* 2008; 31: 2137-2146
2. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E et al. Prognostic significance of visit to visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375: 895-905
3. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E et al. Effects of  $\beta$ -blockers and calcium-channel-blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol* 2010; 9: 469-480
4. Rothwell PM. Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375: 938-948

**\*\*\*\* Kurre W, Berkefeld J, Brassel F, Brüning R, Eckert B, Kamek S, Klein GE, Knauth M, Liebig T, Maskova J, Mucha D, Neumann-Haefelin T, Pilgram-Pastor S, Sitzler M, Sonnberger M, Tietke M, Trenkler J, Turowski B, for the INTRASTENT Study Group. In-Hospital Complication Rates After Stent Treatment of 388 Symptomatic Intracranial Stenoses – Results From the INTRASTENT Multicentric Registry. *Stroke* 2010;41:494-498**

Die deutsche INTRASTENT-Studiengruppe veröffentlicht jetzt ihre Resultate zu den Komplikationsraten nach Stentbehandlungen von fast 400 symptomatischen intrakraniellen Stenosen. Insgesamt kam es bei 4,8 % der 372 Patienten (mit 388 Stenosen) zu behindernden Schlaganfällen, die Mortalität betrug 2,2 %. TIAs oder kleinere Schlaganfälle kamen bei 5,4 % der Patienten vor. Hämorrhagische Komplikationen gab es bei 3,5 %, hier

häufiger bei Behandlung von Stenosen der Arteria cerebri media. Insgesamt lag die Komplikationsrate dieser deutschen multizentrischen Studie in der Größenordnung, die vorher publizierte Daten aus anderen Studien erwarten ließen.

**Kommentar:**

Die Studiengruppe hat hervorragende Arbeit geleistet und es ist ein großes Verdienst der beteiligten Zentren, dass jetzt eine deutsche Datenbank vorliegt, in der die Behandlung von intrakraniellen Stenosen mit Stents gesammelt wird. Ein weiteres wichtiges Ergebnis ist, dass, anders als in der US-Multicenter-Wingspan-Registry, die deutschen Ergebnisse keine Risikoberechnung für den einzelnen Patienten etwa nach Alter, Geschlecht, anderen Gefäßrisikofaktoren und Symptomatik zulassen. Es gab keine speziellen Stenose-lokalisierung oder Symptomatik, die mit einem signifikant erhöhten prozeduralen Risiko behaftet war. Auffällig war jedoch, dass die Rate an hämorrhagischen Komplikationen deutlich höher war bei Behandlung von Stenosen der Arteria cerebri media. Die Autoren führen dies zurück auf die etwas schwierigeren anatomischen Beding-

ungen im Carotissiphon und die damit erhöhte Wahrscheinlichkeit, mit dem Draht eine Gefäßperforation zu verursachen. Die Autoren weisen auch auf die Limitationen der Studie hin. Die Datensammlung ist nicht rein prospektiv und die angiographischen Resultate und auch die Bilder von intrakraniellen Komplikationen wurden nicht von einer zentralen Einheit ausgewertet. Auch umfasst die Arbeit lediglich die Komplikationen während des stationären Aufenthalts und nicht die klassischen 30 Tage Follow-Up-Daten. Nichtsdestotrotz, diese Publikation gibt weitere Hinweise auf die zu erwartenden Komplikationsarten und Komplikationshäufigkeiten bei der Behandlung von symptomatischen intrakraniellen Stenosen und ist deswegen ein wichtiger Mosaikstein für die Entwicklung von Studienprotokollen für demnächst anstehende prospektive Studien. (MF)

**\*\*\* Weber R, Goertler M, Benemann J, Diener HC, Weimar C; German Stroke Study Collaboration. Prognosis after cryptogenic cerebral ischemia in patients with coagulopathies. Cerebrovasc Dis 2009;28:611-617**

Das Schicksal von Schlaganfallpatienten mit Gerinnungsstörungen ist nicht gut erforscht. Prognostische Beobachtungen solcher Patienten können dazu beitragen, den Einfluss der Behandlung von erkannten Gerinnungsstörungen auf die Rezidivrate zu

erkennen. Diese Studie aus dem Verbund deutscher Stroke Units stellte sich zur Aufgabe, die Rezidivrate von kryptogenen Schlaganfällen zu erfassen, bei denen eine definierte Gerinnungsstörung erkannt worden war und diese im Verlauf mit den

Patienten zu vergleichen, die keine solche Störung aufwiesen. Die spezialisierte Testung umfasste den Nachweis von angeborenen oder erworbenen Koagulopathien, im speziellen den Nachweis von Faktor V Leiden Mutation/Resistenz gegenüber aktiviertem Protein C, Prothrombin Mutation, Mangel von Protein C, Protein S, Antithrombin III, Vorhandensein von Anticardiolipin IgG Antikörpern und Lupus antikoagulans. 429 Patienten mit kryptogenem Schlaganfall aus 14 Stroke Units wurden identifiziert. Die Nachbeobachtungszeit betrug im Schnitt 2,5 Jahre und erfasste insgesamt 339 (79%) der Patienten. 89 Patienten davon zeigten eine definierte Koagulopathie und weitere 250 Patienten, in denen keine Koagulopathie gefunden werden konnte, diente als Kontrollgruppe. Die Rezidivrate waren bei Koagulopathiepationen etwas höher (13,6% über 3 Jahre versus 9,3% in der modellierten Kontrollgruppe), allerdings ohne Signifikanz wenn mittels einer Regressionsanalyse für Risikofaktoren ausgeglichen wurde. Als einziger unabhängiger Faktor von Belang zeigte sich ein vorangegangener Schlagfall als Risikoprädiktor für ein neuerliches Ereignis. Es wird daher geschlossen, dass weder das Vorliegen einer Koagulopathie, noch deren Behandlung sich erkennbar in der Rezidivrate dieser Kohorte nieder schlägt.

**Kommentar:**

Diese Studie beschäftigt sich mit dem vernachlässigten Verhältnis von Koagulopathie und Schlaganfall. Obwohl keine höhere Belastung der Koagulopathiegruppe durch vermehrte Rezidive gefunden werden konnte, ist anzunehmen, dass diese Gruppe dennoch einer besonderen Betreuung und Beobachtung bedarf. Dies ist zu schließen trotz erheblicher methodischer Einschränkungen dieser Studie durch den Ausfall von Patienten infolge von fehlenden Einverständniserklärungen, weiters, dass die Kontrollgruppe ‚posthoc‘ aus koagulopathienegativen Patienten modelliert wurde, und keine im Voraus definierten Labormethoden oder einheitliche Abnahmezeiten für die Koagulationstestung vorlagen und auch keine zentral abgestimmte oder monitorierte Behandlungsstrategie (MB)

**\*\*\*\*\* Dengler R, Diener HC, Schwartz A, Grond M, Schumacher H, Machnig T, Eschenfelder CC, Leonard J, Weissenborn K, Kastrup A, Haberl R; EARLY investigators. Early treatment with aspirin plus extended-release dipyridamol for transient ischaemic attack or ischaemic stroke within 24 h of symptom onset (EARLY trial): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial. Lancet Neurol 2010;9:159-166**

Zahlreiche Studien sind zur antithrombotischen Therapie nach Schlaganfall durchgeführt worden, jedoch gibt es kaum Daten über die Therapiemöglichkeiten unmittelbar nach Auftreten eines Schlaganfalls oder einer TIA. Bedenkt man, dass das Risiko unmittelbar nach einem ischämischen Ereignis am höchsten ist, sind neue Daten, die als Anleitung zur Therapie dienen können, dringend erforderlich. Das EARLY Trial hatte zum Ziel, den Outcome bei jenen Patienten nach Schlaganfall oder TIA zu messen, die entweder innerhalb von 24 Stunden mittels Aspirin plus Dipyridamol behandelt wurden oder diese Therapie erst nach 7 Tagen Aspirinmonotherapie erhielten. Die Randomisierung erfolgte daher entweder zu 25mg Aspirin plus 200mg Dipyridamol zweimal täglich oder 100mg Aspirin Monotherapie einmal täglich über 7 Tage. Danach erhielten alle Patienten die Aspirin/Dipyridamoltherapie über eine Dauer von bis zu 90 Tagen. Der Endpunkt wurde verblindet ausgewertet, wobei die telemedizinisch erfasste modifizierte Rankin Scala (mRS) verwendet wurde. Insgesamt wurden 543 Patienten rando-

misiert, wobei in der ASS/Dipyridamolgruppe 283 und in der initial mit ASS behandelten Gruppe 260 Patienten waren. Am Tag 90 nach Schlaganfall hatten 154 (56%) der mit der Kombination behandelten und 133 (52%) der initial mit ASS behandelten Gruppe einen Wert von 0 oder 1 auf der mRS (tele-mRS 0 oder 1; Differenz 4,1%, 95% CI -4,5 bis 2,6,  $p=0.45$ ). Vaskuläre unerwünschte Ereignisse wurden als eine Kombination von Endpunkten erfasst, die entweder nicht-tödlichen Schlaganfall, TIA, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, und größere Blutungskomplikation sowie Mortalität umfassten. Diesen kombinierten Endpunkt erreichten 28 Patienten in der Frühbehandlungsgruppe und 38 Patienten in der spät behandelten (Hazard ratio 0,73, 95% CI 4,5-12,6,  $p=0,45$ ). Es wird daher geschlossen, dass die frühe Behandlung mit ASS/Dipyridamol unmittelbar nach Schlaganfall zumindest so wirksam ist wie jene mit ASS alleine und nach einer Woche Umstellung auf die Kombinationsbehandlung.



**Kommentar:**

Dies ist eine wesentliche, die tägliche Praxis beeinflussende Studie. Das Konzept folgt der Logik, dass die Prävention früh einsetzen soll, da das Risiko von neuerlichen vaskulären Ereignissen in den ersten Tagen am höchsten ist. Weitere Studien werden folgen müssen, die die Effektivität von frühen Kombinationstherapien beim ischämischen Schlaganfall testen. Erst wenn ausreichende Daten dazu vorliegen, können neue bindende Empfehlungen gegeben werden. Mittlerweile

wissen wir, dass die frühe Gabe von ASS/Dipyridamol sicher und effektiv ist. Weiters ist hervor zu heben, dass diese Studie an 46 Stroke Units in Deutschland innerhalb von 18 Monaten zwischen 2007 und 2009 durchgeführt wurde, und der Endpunkt blind mittels Telemedizin evaluiert wurde. Dies ist ein Novum in der Sekundärprävention des Schlaganfalls und zeigt wie kosteneffektiv und methodisch sicher telemedizinische Methoden zur Verbesserung solcher Trials beitragen können (MB).

## 8. Blutungen

**\*\*\*\* Wong GK, Poon WS, Chan MT, Boet R, Gin T, Ng SC, Zee BC; for the IMASH Investigators. Intravenous magnesium sulphate for aneurysmal subarachnoid hemorrhage (IMASH): a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter phase III trial. Stroke 2010;41:921-926**

Eine wichtige Komplikation der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung ist das Auftreten ischämischer Insulte, überwiegend bedingt durch Vasospasmen. Es gibt eine Reihe von kleineren Studien, die nahelegen, dass möglicherweise die Gabe von Magnesium das Auftreten von Spasmen und ischämischen Insulten verhindern kann. Daher haben die Autoren aus Hongkong und Neuseeland eine Phase II-Studie zur möglichen Wirksamkeit von intravenösem Magnesium durch-

geführt. In die Studie wurden Patienten innerhalb von 48 Stunden nach Auftreten einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung aufgenommen. Die eine Hälfte der Patienten erhielt über einen Zeitraum von 10 bis 14 Tagen intravenös Magnesium bis die Blutspiegel von Magnesium doppelt so hoch waren wie in der Baseline, die andere Hälfte der Patienten erhielt Placeboinfusionen. Die Behandlung war offen, die Endpunkte wurden von verblindeten

Adjudikatoren erfasst. Alle Patienten wurden oral mit Nimodipin behandelt. Nach 3 Monaten wurde die Extended Glasgow Outcome Scale, die modifizierte Ranking Skala und der Barthel Index erfasst. Dieselben Werte wurden nochmals nach 6 Monaten erfasst, zusätzlich hier die Lebensqualität mit der Short Form 36. Der primäre Endpunkt war ein guter Outcome mit Werten zwischen 5 und 8 auf der Extended Glasgow Outcome Scale. 169 Patienten erhielten Magnesium und 158 Kochsalzlösung. Das mittlere Alter betrug 57 Jahre. 2/3 der Patienten waren Frauen. Die Hälfte der Aneurysmen wurde gecoint, 40% wurden geklippt und der Rest blieb unbehandelt. Den primären Endpunkt, nämlich, einen Wert zwischen 5 und 8 auf der Extended Glasgow Outcome Scale erreichten 64% der Patienten in der Magnesiumgruppe und 63% in der Kontrollgruppe. Für alle sekundären Endpunkte ergaben sich keine

Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. In keiner der prädefinierten Untergruppen zeigte sich eine Überlegenheit der Infusion von Magnesium gegenüber Placebo.

#### **Kommentar:**

Wie beim ischämischen Insult ist auch bei der Subarachnoidalblutung Magnesium nicht in der Lage Vasospasmen und ischämische Insulte zu verhindern. Die Substanz kann auch nicht die Gesamtprognose der Patienten verbessern. In dieser Studie erlitten etwa 1/4 der Patienten vasospastische Insulte, so dass die Zahl der Ereignisse groß genug war, um die Studie valide zu gestalten. Diese gut durchgeführte Studie zeigt erneut wie wichtig es ist positive Ergebnisse aus kleinen Beobachtungsstudien in großen placebokontrollierten Studien zu verifizieren oder zu widerlegen. (HCD)

## **9. Rehabilitation**

**\*\*\* Langhorne P, Stott D, Knight A, Bernhardt J, Barer D, Watkins C. Very early rehabilitation or intensive telemetry after stroke: a pilot randomised trial. Cerebrovasc Dis 2010;29(4):352-360**

Warum haben Schlaganfallpatienten nach einer Versorgung auf der Stroke-Unit besser Behandlungsergebnisse? Welches sind die wirksamen Bestand-

teile der Stroke-Unit? Dieser Frage gingen die Autoren in der vorliegenden Studie nach. Sie untersuchten zwei wesentliche Merkmale der

Stroke-Unit Versorgung: 1) frühe Mobilisierung und 2) automatisiertes Monitoring von Komplikationen. Insbesondere der Nutzen einer frühen Mobilisierung wurde bisher nicht zweifelsfrei belegt und wird kontrovers diskutiert [1]. Patienten mit einem akuten Schlaganfall wurden innerhalb von 36 Stunden einer von 4 Behandlungsgruppen zugeteilt: a) standardisierte Stroke-Unit Behandlung, b) frühe aktive Mobilisierung, c) automatisiertes Monitoring oder d) Kombination aus früher Mobilisierung und automatisiertem Monitoring. Primärer Zielpunkt war der Rankin-Score nach 3 Monaten. In jeder der 4 Behandlungsgruppen wurden 8 Patienten untersucht. Die früh mobilisierten Patienten erreichten häufiger innerhalb von 5 Tagen Gehfähigkeit. Komplikationen durch Immobilität wie Harn- und Atemwegsinfektionen oder Thrombosen traten seltener auf. Patienten mit automatisierter Beobachtung von Parametern wie Blutdruck, Temperatur, Blutzucker, O<sub>2</sub>-Sättigung hatten signifikant weniger Komplikationen. In Bezug auf die Sicherheit gab es keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Autoren folgern, dass charakteristische Merkmale der Stroke-Unit Behandlung wie frühe Mobilisierung und Überwachung von wichtigen klinischen Parametern in einer randomisierten, kontrollierten Studie untersucht werden können.

**Kommentar:**

Es handelt sich in erster Linie um eine Machbarkeitsstudie. Wichtige Studienziele wie die Rekrutierung einer adäquaten Stichprobengröße, Durchführung von experimentellen Interventionen unter Routinebedingungen und Darstellung von messbaren Veränderungen (z.B. frühere Gehfähigkeit) konnten erreicht werden. Die Autoren halten sich mit Aussagen zur Wirksamkeit der Interventionen zurück. Diese sollen jetzt in einer größeren Studie überprüft werden. (GN)

1. Bernhardt J, Thuy MN, Collier JM, Legg LA. Very early versus delayed mobilization after stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jan 21;(1):CD006187.

## 10. Verschiedenes

### Bericht von der International Stroke Conference der AHA/ASA, San Antonio, USA 2010

Im Februar 2010 fand der Jahreskongress der American Heart Association zusammen mit der amerikanischen Schlaganfallgesellschaft in San Antonio statt. Der folgende Bericht fasst die wichtigsten Vorträge und die Präsentation der derzeit laufenden großen randomisierten Studien zusammen.

#### 1. Risikofaktoren

Die Arbeitsgruppe Hacke, Heidelberg und Grau, Ludwigshafen hatte schon vor über 15 Jahren entdeckt, dass ein schlechter Zahnstatus ein Risikofaktor für Schlaganfälle ist. Vorgestellt wurde in San Antonio eine kleine Studie an Patienten mit TIA und ischämischem Insult (Sen et al.). Eingeschlossen wurden 88 konsekutive Patienten mit Schlaganfall oder TIA. Das Ausmaß einer Zahnparodontose wurde quantitativ bestimmt. Dann wurden alle Patienten für 24 Monate nachverfolgt. Der primäre Endpunkt der Studie, erneute vaskuläre Ereignisse (23%), wurde für andere Risikofaktoren korrigiert. Das Risiko eines vaskulären Ereignisses war bei Patienten mit Parodontose mit 47%

signifikant höher als bei Patienten mit gutem Zahnstatus (19%).

Die Intima-Media-Dicke (IMT) der A. carotis communis wird in vielen prospektiven Studien als Risikofaktor für eine Arteriosklerose angesehen. Dabei besteht eine nicht besonders gute Korrelation zwischen der Intima-Media-Dicke und dem Risiko für Schlaganfälle. Die Arbeitsgruppe aus Boston (Polak et al.) untersuchte, ob die Änderung der IMT über einen Zeitraum von 32 Monaten ein besserer Prädiktor ist. Untersucht wurden 5640 Teilnehmer an einer multiethnischen Arteriosklerose-Studie. Diese Studie zeigte, dass die Progression der IMT gut mit dem Schlaganfallrisiko korreliert, währenddessen die IMT zu Beginn der Studie keine signifikante Korrelation aufwies.

#### 2. Primärprävention

In der ACTIVE-W-Studie hatte sich gezeigt, dass die Kombination von Acetylsalicylsäure und Clopidogrel einer oralen Antikoagulation mit Warfarin für die Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhof-

flimmern eindeutig unterlegen ist (1). Eine kanadische Arbeitsgruppe untersuchte jetzt anhand der englischen Forschungsdatenbank bei Hausärzten eine Kohorte von 74.095 Patienten mit neu diagnostiziertem Vorhofflimmern (Azoulay et al.). Während der Beobachtungszeit von 3,8 Jahren erlitten 5.996 Patienten einen Schlaganfall. Dies entspricht einer Rate von 21,3 Schlaganfällen pro 1000 Personen pro Jahr. Gegenüber unbehandelten Patienten, hatten Patienten die eine orale Antikoagulation mit Warfarin erhielten, ein um 48% geringeres Schlaganfallrisiko. Für Patienten, die eine Aspirin-Monotherapie erhielten, war das Risiko um 22% erniedrigt, und für Patienten, die eine Kombination von Warfarin und Acetylsalicylsäure erhielten, betrug die Risikoreduktion 43%. Diese Studie unterstellt auf den ersten Blick, dass die Kombination von Warfarin und Aspirin wirksam ist. Sie ist allerdings ganz offensichtlich nicht wirksamer als eine Monotherapie mit Warfarin. Leider wurden die schwerwiegenden Blutungskomplikationen nicht referiert, die bei der Kombination Warfarin und Aspirin eindeutig höher sind (2).

### 3. Akuttherapie des ischämischen Insultes

Eine Arbeitsgruppe aus Ontario untersuchte die Frage, ob Patienten mit

unterschiedlichen Untertypen von ischämischen Insulten in gleichem Umfang von einer strukturierten Schlaganfallbehandlung profitieren (Smith et al.). Dazu wurden alle 6.223 konsekutiven Patienten mit ischämischen Schlaganfällen, die im Bundesstaat Ontario im Rahmen des kanadischen Schlaganfallregisters zwischen 2003 und 2007 erfasst wurden, ausgewertet. Dabei ergab sich für alle Schlaganfalluntertypen, nämlich Makroangiopathie, Mikroangiopathie, kardiale Embolie und andere Ursachen, eine eindeutig signifikante Reduktion der 30-Tage-Sterblichkeit bei der Behandlung auf der Stroke Unit oder durch ein Stroke-Team. Diese Studie zeigt also, dass die Untertypen des ischämischen Insultes in gleicher Weise von einer Behandlung auf der Stroke Unit profitieren.

In den Vereinigten Staaten wurde untersucht, ob eine Befolgung der Leitlinien zur Therapie des akuten Schlaganfalls im Laufe der Zeit den Outcome verbessert (Schwamm et al.). Dazu wurden die Daten von 505.744 Patienten mit akuten Schlaganfällen aus 1.290 Krankenhäusern im Zeitraum 2003 bis 2009 untersucht. Die Sterblichkeit ging dabei von 5,8 bzw. 6% in den Jahren 2003 und 2004 auf 5,5 und 5,4% in den Jahren 2008 und 2009 zurück. Der Prozentsatz der Patienten, der nach Hause entlassen werden konnte, stieg von 46,8 und 47,1%

auf 48,9 und 49,6%. Auch eine multivariate Analyse zeigte, dass sich im Laufe der Zeit der Outcome von Schlaganfallpatienten signifikant verbessert hat.

Die systemische Thrombolyse ist durch mehrere Studien für den Zeitraum von 0 – 4,5 Stunden beim akuten ischämischen Insult als wirksam belegt (3, 4). Eine neue gepoolte Analyse der ECASS-, ATLANTIS- und NINDS-Schlaganfallstudien umfasst jetzt 3.570 Patienten, die entweder mit Gewebeplasminogenaktivator oder Placebo behandelt wurden (Lees et al.). Der therapeutische Nutzen der Thrombolyse nimmt mit dem Zeitintervall zwischen akutem Ereignis und Beginn der systemischen Thrombolyse systematisch ab. Nach einem Zeitintervall von etwa 270 min gibt es keinen Unterschied mehr zwischen Lyse und Placebo. 42% der mit Lyse behandelten Patienten erreichten einen Wert auf der modifizierten Rankin-Skala von  $\leq 2$  nach 90 Tagen. Die Häufigkeit großer parenchymatöser Blutungen lag bei 5,1% bei den Patienten, die rt-PA erhielten, und 1% bei den Kontrollen. Hier gab es keinen zeitlichen Zusammenhang zwischen Beginn der Behandlung und Blutungskomplikationen. Diese große Metaanalyse legt nahe, dass jenseits des 4,5-Stunden-Fensters kein therapeutischer Nutzen mehr für eine systemische Thrombolyse mit rt-PA besteht.

Eine weitere interessante Frage untersuchten Hemmen et al. Sie führten eine kleine randomisierte Studie durch und schlossen 59 Patienten ein, die alle eine systemische Thrombolyse im Zeitfenster zwischen 0 und 3 bzw. 3 und 6 Stunden erhielten. Die Hälfte der Patienten erhielt zusätzlich eine Hypothermie. Nach 3 Monaten hatten 18% der Patienten, die mit Hypothermie behandelt worden waren, einen Wert auf der modifizierten Rankin-Skala von 0 oder 1 verglichen mit 24% in der Kontrollgruppe. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Sterblichkeit und intracranielle Blutungen waren ebenfalls nicht unterschiedlich. Patienten, die eine Hypothermie hatten, erlitten signifikant häufiger eine Pneumonie. Diese kleine Studie legt nahe, dass eine Hypothermie auch bei systemisch lysierten Patienten durchgeführt werden kann. Ob diese Kombination allerdings wirksamer ist als eine Thrombolyse allein, könnte nur durch eine größere randomisierte Studie untersucht werden.

In den Vereinigten Staaten ist in der Zwischenzeit eine Reihe von Kathetern zur Akutbehandlung des ischämischen Insultes zugelassen. Im Gegensatz zu Medikamenten müssen diese Devices lediglich belegen, dass sie eine Rekanalisation eines verschlossenen Gefäßes erreichen, ohne den Beweis, dass die Prognose der

Patienten verbessert wird. Für das MERCI-Device gibt es aber in der Zwischenzeit zwei prospektive Beobachtungsstudien an insgesamt 33 Zentren in den USA. Jovin et al. berichteten über Ergebnisse bei 553 Patienten, die mit dem Device behandelt wurden. Bei 54% lag ein M1-Verschluss vor, bei 20% ein Internaverschluss, bei 9% ein M2-Verschluss und bei 8% ein vertebrobasilärer Verschluss. 64% der Patienten wurden in intubiertem Zustand behandelt. Die Rekanalisierungsrate betrug 77%. Ein guter Outcome definiert als ein Wert auf der Rankin-Skala von  $\leq 2$  erreichten 30% und die Mortalität betrug 35%. Der mittlere NIHSS zu Beginn der Behandlung betrug 18. Die Studie zeigt, dass das MERCI-Device eine gute Rekanalisierungsrate erreicht. Ob der Eingriff allerdings dem Patienten wirklich nützt, ist weiterhin ungeklärt.

Eine wichtige Studie wurde von Gupta et al. präsentiert. Sie untersuchten insgesamt 841 Patienten an 12 Schlaganfallzentren in den Vereinigten Staaten, die eine interventionelle Therapie ihres Schlaganfalls erhielten. Einschlusskriterium waren eine Ischämie in der vorderen Zirkulation und ein Zeitfenster von 8 Stunden. Verglichen wurden ein Eingriff in Narkose versus unter Sedierung. Bei 40% der Patienten erfolgte der Eingriff in Narkose. Die Rate einer erfolgreichen Rekanalisation betrug 66%. Prä-

diktoren für einen schlechten Outcome umfassten höheres Lebensalter, höherer NIHSS bei der Aufnahme, persistierender Gefäßverschluss, symptomatische Blutung und Eingriff in Allgemeinnarkose. Die Odds ratio für eine erhöhte Mortalität betrug 1,89. Die Studie war nicht randomisiert, so dass unterstellt werden kann, dass wahrscheinlich schwerer betroffene Patienten, die unruhig sind, eher in Allgemeinnarkose operiert wurden. Die Studie sollte aber Anlass genug sein, im Einzelfall zu überprüfen, ob eine Narkose wirklich notwendig ist.

Ähnlich wie in der Kardiologie wird jetzt zunehmend auch beim akuten ischämischen Insult überlegt, sehr früh interventionell einzugreifen und der Rekanalisation ein Stenting des betroffenen Gefäßes folgen zu lassen. Die Cleveland Clinic stellte ihre ersten Beobachtungsdaten aus 12 Schlaganfallzentren vor, bei denen unterschiedliche Therapieansätze untersucht wurden. Es handelt sich insgesamt um 841 Patienten mit endovaskulärer Therapie. Das mittlere Alter betrug 67 Jahre und der mediane NIHSS betrug 16. Die Häufigkeit asymptomatischer intracranieller Blutungen betrug 23% und die Rate symptomatischer Blutungen 8,4%. Die folgenden Verfahren wurden angewandt: intraarterielle Gabe von rt-PA 449 Patienten, MERCI-Device 503 Patienten, Penumbra-System 99 Patienten,

Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten 173 Patienten, Angioplastie 212 Patienten, intracranielle Stents 135 Patienten. Die folgenden Variablen waren Prädiktoren für eine erfolgreiche Rekanalisation: intraarterielle Lyse und Einsetzen eines intracraniellen Stents. Diese Studie legt nahe, dass in Zukunft doch eine gute randomisierte Studie zum Einsatz von intracraniellen Stents beim akuten Schlaganfall und intracraniellen Gefäßverschluss durchgeführt werden sollte.

Grigoryan et al. berichteten von einem großen Register aus den USA und Europa, in dem prospektiv Patienten mit akutem Basilarisverschluss untersucht werden. Das Register umfasst jetzt 212 Patienten. Eine erfolgreiche Rekanalisation war der wichtigste Prädiktor für einen guten Outcome. Für eine mechanische Thrombektomie ergab sich eine höhere Rekanalisierungsrate als für den Einsatz von Thrombolytika. Umgekehrt war allerdings der funktionelle Outcome besser, wenn Thrombolytika eingesetzt wurden. Die Rate symptomatischer Blutungen betrug 13% und war bei beiden Ansätzen vergleichbar.

#### 4. Sekundärprävention

Cordina et al. führten eine Studie durch, bei der sie unterstellten, dass Patienten, die unter der Gabe von Acetylsalicylsäure eine erneute zerebrale

Ischämie erleiden, als sog. Aspirin-Versager anzusehen sind. Zu diesem Zweck untersuchten sie 1.275 Patienten in der TOAST-Studie und 624 Patienten der NINDS-rt-PA-Studie. 40 bzw. 35% der Patienten waren zum Zeitpunkt des ischämischen Insultes mit Aspirin behandelt worden. Patienten, bei denen das ischämische Ereignis unter Aspirin aufgetreten war, hatten im folgenden Jahr dasselbe Risiko eines rezidivierenden Schlaganfalls als Patienten, die zum Zeitpunkt der ersten Ischämie kein Aspirin eingenommen hatten. Diese Studie zeigt, dass das Konzept des Aspirin-Therapieversagers ein statistisches Konstrukt ist, dem keine wissenschaftliche Validität zugrunde liegt. Echte Therapieversager sind außerordentlich selten.

Brott et al. stellten die Ergebnisse der CREST-Studie vor. Diese Studie verglich das Stenting der A. carotis interna mit einer Endarteriektomie. Eingeschlossen wurden Patienten mit einer symptomatischen Carotisstenose von über 50% oder einer asymptomatischen Carotisstenose von über 60%. Die Verlaufsbeobachtung erfolgte über 4 Jahre. Eingeschlossen wurden 1.326 symptomatische und 1.196 asymptomatische Personen in den Vereinigten Staaten. Die Komplikationsrate innerhalb der ersten 30 Tage betrug 5,2% für das Stenting und 4,5% für die Operation.



Der Unterschied war statistisch nicht signifikant. In der Gruppe der operierten Patienten kam es häufiger zu einem Myokardinfarkt (2,3% versus 1,1%) und in der Gruppe der Patienten, die gestentet wurde, kam es häufiger zu einem ischämischen Insult (4,1% versus 2,3%). Beide Unterschiede waren statistisch signifikant. Die Rate ipsilateraler Schlaganfälle in den nächsten 4 Jahren war zwischen den beiden Gruppen nicht unterschiedlich. Es ergab sich allerdings eine Interaktion zwischen Alter und Langzeitergebnis. Patienten unter 70 Jahre hatten bessere Ergebnisse beim Stenting und Patienten über 70 Jahre ein besseres Ergebnis bei der Operation.

Für deutsche Verhältnisse ist diese Studie allerdings nicht sehr hilfreich, da sie unter den Kriterien des amerikanischen Gesundheitssystems durchgeführt wurde. In Deutschland wird empfohlen, sich weiterhin an der SPACE-Studie zu orientieren, die keinen Unterschied zwischen Stenting und Carotis-Operation erbrachte.

Diener et al. stellten die Ergebnisse der Subgruppe der Patienten mit TIA und Schlaganfall vor, die im Rahmen der RE-LY-Studie bei Vorhofflimmern mit Dabigatran oder Warfarin behandelt wurden. Die Studie umfasste insgesamt 18.113 Patienten. Ein Drittel wurde mit 2 x

110 mg Dabigatran behandelt, ein Drittel mit 2 x 150 mg und ein weiteres Drittel mit Warfarin. Die Beobachtungszeit betrug 2 Jahre. Die Häufigkeit von rezidivierenden Schlaganfällen war in allen drei Behandlungsgruppen gleich. Die Rate von zerebralen Blutungen oder intracraniellen Blutungen war allerdings in den beiden Dabigatran-Gruppen um 70-80% geringer als in der Gruppe mit Warfarin. Damit bietet Dabigatran in der Sekundärprävention von TIA und Schlaganfall bei Patienten mit Vorhofflimmern eine mindestens genauso gute Wirksamkeit wie Warfarin, eine deutlich geringere Rate an zerebralen Blutungen bei dem gleichzeitigen Vorteil, dass ein regelmäßiges Monitoring der Gerinnungswerte nicht notwendig ist.

## 5. Zerebrale Blutungen

Eine weiterhin sehr umstrittene Frage ist, ob bei Verdacht auf zerebrale Blutungen die initiale Diagnostik mit einem CT oder einer Kernspintomographie durchgeführt werden sollte. Die Neurologen des Schlaganfallszentrums der Stanford-Universität in den Vereinigten Staaten führten bei 160 konsekutiven Patienten mit zerebralen Blutungen zunächst ein CT und dann eine Kernspintomographie durch. Bei 70% der Patienten lag eine hypertensive Blutung vor. Bei 26% der Patienten änderte der betreu-

ende Neurologe die diagnostische Einordnung durch die zusätzliche Durchführung der Kernspintomographie. Das Management der Patienten änderte sich bei 15%. Die Kernspintomographie hatte die höchste Aussagekraft bei der Differenzierung zwischen hämorrhagischer Transformation und parenchymatöser Blutung zur Erfassung vaskulärer Malformationen und bei der Diagnose der zerebralen Venenthrombose.

Die Arbeitsgruppe um Hanley von der Johns-Hopkins-Universität in Baltimore präsentierte eine neue Methode, um mit Hilfe der Sonothrombolysie die Aspiration von intraventrikulären Blutungen zu erleichtern. Bei 9 Patienten mit intraventrikulären Blutungen wurde ein Katheter angelegt und zusätzlich ein Ultraschall-Mikrokatheter stereotaktisch implantiert. Die Patienten wurden mit Gewebefibrinolyse lokal behandelt und zusätzlich wurde über 24 Stunden die Ultraschallsonde aktiviert. Das Volumen der Blutung nahm nach 24 Stunden um durchschnittlich 60% ab. Die Arbeitsgruppe plant jetzt eine größere prospektive Studie zu diesem Therapieansatz.

Eine Arbeitsgruppe aus New York führte eine Metaanalyse von Studien durch, bei denen intracranielle arteriovenöse Malformationen stereotaktisch bestrahlt worden waren. Die Autoren

finden insgesamt 18 Studien mit 2.423 Patienten. Die mittlere Beobachtungszeit lag zwischen 21 und 93 Monaten. Bei 70% der Patienten kam es zu einem kompletten Verschluss der arteriovenösen Malformation. Die Rate an zerebralen Blutungen nach der Strahlentherapie betrug insgesamt 6,7%. Die jährliche Blutungsrate betrug 2,0%. Die Komplikationsrate betrug 7,3%. Die Studie zeigt, dass die stereotaktische Bestrahlung eine hohe Verschlussrate hat. Allerdings fehlen weiterhin randomisierte Studien, in denen stereotaktische Bestrahlung, operative Resektion und neuroradiologische interventionelle Verfahren miteinander verglichen werden.

Umstritten ist auch die Frage, ob bei bettlägerigen Patienten mit intracraniellen Blutungen eine Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin oder unfraktioniertem Heparin erfolgen werden sollte. Die Arbeitsgruppe um James Grotta von der University of Texas in Houston führte eine retrospektive Studie an 86 Patienten mit intracraniellen Blutungen durch. Die gleichzeitige Behandlung mit niedermolekularem oder unfraktioniertem Heparin hatte keinerlei Einfluss auf das Größenwachstum der Blutung. (HCD)

## Literatur

1. ACTIVE Writing Group on behalf of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903-12.
2. Akins PT, Feldman HA, Zoble RG, Newman D, Spitzer SG, Diener HC, et al. Secondary stroke prevention with ximelagatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: pooled analysis of SPORTIF III and V clinical trials. *Stroke* 2007 Mar;38(3):874-80.
3. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Hacke W, Millan M, Muir K, et al. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet* 2008 Oct 11;372(9646):1303-9.
4. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008;359(13):1317-29.

## Kongressbericht von der 19. Europäischen Schlaganfallkonferenz vom 25. bis 28.05.2010 in Barcelona

In der folgenden Übersicht werden die wichtigsten Ergebnisse größerer Studien, die auf der Europäischen Schlaganfallkonferenz vorgestellt wurden, kurz referiert.

### *VITATOPS-Studie*

In der randomisierten VITamins TO Prevent Stroke (VITATOPS) Studie wurden 8164 Patienten mit einer vorherigen TIA, einem ischämischen (Makroangiopathie 38%, Mikroangiopathie 34%, kardioembolisch 5%) oder hämorrhagischen (ca. 10% der Gesamtpopulation) Schlaganfall doppelblind entweder mit der Ko-

mbinationstherapie Folsäure (2,0 mg/d), Vitamin B12 (0,5 mg/d), Vitamin B6 (25 mg/d) oder Placebo behandelt. Die Studie schloss 42% kaukasische, 24% asiatische und 26% südasiatische Patienten ein. Der kombinierte primäre Studienendpunkt war Schlaganfall, Herzinfarkt und vaskulärer Tod. Nach einer medianen Behandlungszeit von 3,4 Jahren zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den mit Vitaminen und Placebo behandelten Patienten: in der Vitamingruppe trat der primäre Endpunkt bei 15,06%, in der Placebogruppe bei 16,64% der Patienten auf (risk ratio

0,91, 95% KI 0,82-1,00,  $p = 0,05$ ). Dieser lange Beobachtungszeitraum ist bei Vitaminstudien sehr wichtig und umso erfreulicher, da es sich bei VITATOPS um eine nicht von der Industrie gesponserte Studie handelt. Als einziger vordefinierter sekundärer Endpunkt zeigte sich eine signifikante Reduktion vaskulärer Todesfälle (8,0% vs. 9,3%, risk ratio 0,86, 95% KI 0,75-0,99,  $p = 0,04$ ). In den Subgruppen der Patienten mit hämorrhagischem Schlaganfall und den durch Mikroangiopathie verursachten ischämischen Schlaganfällen zeigte sich ein etwas besserer outcome bei den mit B-Vitaminen behandelten Patienten, allerdings war auch dieser nicht signifikant. Hinsichtlich der Sicherheit zeigte sich kein Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen.

Graeme Hankey stellte die VITATOPS Ergebnisse auch in einer kombinierten Analyse der bisher durchgeführten großen Vitaminstudien und zusammen mit den Ergebnissen der anderen bisher durchgeführten Schlaganfallsekundärprophylaxestudie VISP vor. Auch in diesen beiden Analysen zeigte sich weder für den kombinierten Endpunkt Schlaganfall, Herzinfarkt, vaskulärer Tod als auch für den alleinigen Endpunkt Schlaganfall kein signifikanter Unterschied. Nachdem auch diese große Studie negativ verlaufen ist, kann der Einsatz von B-Vitaminen in der Schlaganfallprophylaxe nicht empfohlen werden.

#### *CSPS II-Studie*

Die doppelblinde Cilostazol Stroke Prevention Study (CSPS) II randomisierte 2672 japanische Patienten mit einem nicht-kardioembolischen Schlaganfall in den vergangenen 26 Wochen entweder auf eine antithrombotische Behandlung mit Acetylsalicylsäure (ASA) (81 mg/d) oder den Phosphodiesterasehemmer Cilostazol. Über eine mittlere Behandlungszeit von 2,5 Jahren trat der primäre Studienendpunkt Schlaganfall (ischämisch und hämorrhagisch) bei 3,71% der mit ASA behandelten und 2,75% der mit Cilostazol behandelten Patienten auf (relative Risikoreduktion 25,7%). Dieser Unterschied war statistisch signifikant ( $p = 0,0357$ ). Hauptsächlich hat zu diesem Unterschied eine signifikante Reduktion der hämorrhagischen Schlaganfälle beigetragen (31 unter AS vs. 10 unter Cilostazol). Betrachtet man die schwerwiegenden Blutungskomplikationen (hämorrhagischer Schlaganfall und Blutungen, die eine stationäre Aufnahme notwendig machen) insgesamt, so traten diese bei 1,78% der mit ASA und 0,77% der mit Cilostazol behandelten Patienten auf (relative Risikoreduktion 54,2%,  $p = 0,0004$ ). Cilostazol führte zu einer signifikant erhöhten Rate an Kopfschmerzen, Durchfall, Tachykardie und Schwindel.

Cilostazol könnte damit eine weitere Alternative zu ASA in der Sekundärprophylaxe sein, es sind aber weitere

randomisierte Studien in anderen ethnischen Gruppen und insbesondere auch im Vergleich zu Clopidogrel und der Kombination ASA/Dipyridamol notwendig.

### *SITS-Register*

Eine interessante und für die Akutbehandlung sehr relevante Analyse hinsichtlich einer eventuellen Beeinflussung der intravenösen Thrombolyse mit Gewebefibrinolyse-aktivator (Änderung der door-to-needle-time, Sicherheit der i.v.-Thrombolyse im erweiterten Zeitfenster von 3 bis 4,5 h) durch die Ergebnisse der ECASS III-Studie wurde aus dem internationalen Thrombolyseregister SITS vorgestellt. Dazu wurde der Zeitraum von 17 Monaten seit Oktober 2008 mit den vorhergehenden 17 Monaten verglichen. In diesem Zeitraum stieg der Anteil der im erweiterten Zeitfenster lysierten Patienten deutlich auf ca. 20% an. Dabei zeigte sich keine Zunahme der door-to-needle-time durch diesen längeren Behandlungszeitpunkt. Der Median der door-to-needle-time lag in beiden Beobachtungsperioden bei ca. 70 Minuten. Wie zu erwarten lag die Rate an symptomatischen intracerebralen Blutungen (odds ratio 1,44, 95% KI 1,05-1,97) und die Mortalität nach 3 Monaten (odds ratio 1,26, 95% KI 1,07-1,49) bei den im Zeitfenster von 3 bis 4,5 h lysierten Patienten signifikant höher.

Diese Daten sind vor dem Hintergrund der Tatsache, dass die i.v.-Thrombolyse in dem erweiterten Zeitfenster immer noch nicht von den Behörden zugelassen ist, umso wichtiger.

### *CREST-Studie*

Die ersten Ergebnisse des nordamerikanischen Carotid Revascularization Endarterectomy vs. Stenting Trial (CREST) waren im Februar diesen Jahres auf dem Internationalen Schlaganfall-Kongress in San Antonio vorgestellt worden. Jetzt wurden die Daten in den beiden Untergruppen der symptomatischen und asymptomatischen Patienten vorgestellt. Bei den 1321 symptomatischen Patienten trat der primäre Endpunkt (perioperativer Schlaganfall, Myokardinfarkt, Tod, ipsilateraler Schlaganfall im Beobachtungszeitraum von bis zu 4 Jahren) in beiden Behandlungsgruppen gleich häufig auf (8,6% Carotis-Stenting vs. 8,4 Carotis-TEA). Periprozedural traten signifikant mehr Schlaganfälle und Todesfälle in der Stentinggruppe auf (6,0% vs. 3,25,  $p = 0,019$ ), während die Rate an Herzinfarkten nicht-signifikant niedriger in der Stentinggruppe war (1,0% vs. 2,3%). Bei den 1181 asymptomatischen Patienten zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen (5,6% vs. 4,9% für den primären Endpunkt). Die perioperative Schlaganfall- und Todesrate lagen in beiden Behandlungsarmen unter den gefor-

derten 3% (2,5% Carotis-Stenting vs. 1,4% Carotis-TEA).

*Gepoolte Analyse der SPACE-, EVA-3S- und ICSS-Studien zur Behandlung einer symptomatischen Carotisstenose*  
Leo Bonati stellte die ersten Ergebnisse der vordefinierten kombinierten Analyse der 3 anderen großen bei symptomatischen höhergradigen Carotisstenosen durchgeführten Studien vor, die das Carotis-Stenting mit der Carotis-TEA verglichen haben. Der primäre Endpunkt in dieser Analyse waren Schlaganfall oder Tod in den ersten 120 Tagen nach Randomisierung. Dieser Endpunkt trat bei 8,9% der 1725 gestenteten Patienten und bei 5,8% der 1708 operierten Patienten auf. Dieser Unterschied war statistisch hochgradig signifikant unterschiedlich (risk ratio 1,53, 95% KI 1,2-1,95,  $p = 0.0006$ ). Dabei zeigte sich wie in der CREST-Studie, dass die Carotis-TEA bei älteren Patienten > 70 Jahre eindeutig dem Carotis-Stenting überlegen ist, während sich bei den Patienten < 70 Jahren das Risiko für einen Schlaganfall oder Tod in den ersten 120 Tagen in beiden Behandlungsgruppen nicht unterscheidet.

#### *ACES-Studie*

Gleichzeitig mit der Publikation im Lancet Neurology wurden die Ergebnisse der Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES) vorgestellt. In diese prospektiven multinationalen

Beobachtungsstudie wurden insgesamt 482 Patienten mit einer mind. 70%-igen asymptomatischen Carotisstenose eingeschlossen und mittels transkraniellem Doppler (TCD) über einen Zeitraum von 2 Jahren nachverfolgt. TCD-Messungen wurden zu Beginn des Beobachtungszeitraumes und danach halbjährlich für eine Stunde in der ipsilateralen A. cerebri media durchgeführt und zentral verblindet ausgewertet. Mikroemboliesignale waren bei 77 von 467 analysierten Patienten in der baseline-Untersuchung nachweisbar. Bei diesen Patienten zeigte sich ein signifikant erhöhtes Risiko in den folgenden 2 Jahren eine ipsilaterale TIA oder Schlaganfall zu erleiden. Das absolute jährliche Risiko für einen ipsilateralen Schlaganfall oder eine TIA lag bei 7,13% in der Gruppe mit Mikroembolien vs. 3,04% in der Gruppe ohne Mikroembolien, für einen ipsilateralen Schlaganfall bei 3,62% bei Patienten mit Mikroembolien vs. 0,7% ohne Nachweis solcher.

Die Ergebnisse dieser Studie sind für den klinischen Alltag sehr relevant, da der Nutzen einer Operation bei asymptomatischen Carotisstenosen aufgrund niedriger Ereignisraten und einer verbesserten medikamentösen Schlaganfallprophylaxe (siehe Marquardt L et al., Stroke. 2010 Jan;41(1):e11-7) umstritten ist und es wichtig ist, die Patienten zu identifizieren, die ein hohes Schlaganfallrisiko haben.

*COSSACS*

Zu der wichtigen Frage, ob bei Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall eine bestehende antihypertensive Medikation in der Akutphase fortgeführt oder pausiert werden soll, wurden die Ergebnisse der prospektiven randomisierten Continue or Stop post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study (COSSACS) vorgestellt. Die Studie wurde nach 763 eingeschlossenen Patienten aufgrund von Rekrutierungs- und Finanzierungsproblemen vorzeitig beendet, so dass die Ergebnisse vor dem Hintergrund einer eingeschränkten statistischen power gesehen werden müssen. Die Patienten wurden innerhalb von 48 h nach Beginn der Schlaganfallsymptome randomisiert und führten ihre antihypertensive Medikation für 2 Wochen fort oder setzten sie für diese Zeit ab. Der primäre Studienendpunkt war Tod oder ein Wert von  $> 3$  auf der modifizierten Rankin Scale innerhalb dieser 2 Wochen. Er trat bei 19,0% der Patienten auf, die ihre Medikation fortführten und bei 21,4% der Patienten, die ihre Medikation stoppten. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Der systolische und diastolische Blutdruck war signifikant niedriger in der Patientengruppe die die antihypertensive Medikation fortführte.

Trotz der insgesamt zu niedrigen Patientenzahl unterstützt diese Studie

frühere Studienergebnisse, dass eine vorbestehende antihypertensive Therapie bei akuten Schlaganfallpatienten fortgeführt werden sollte.

*INTERSTROKE 1*

In Barcelona wurden mehrere Analysen der in insgesamt 23 Ländern durchgeführten Fall-Kontroll-Studie INTERSTROKE 1 vorgestellt, u.a. zum Einfluss der Ernährung auf das Schlaganfallrisiko. Für diese Analyse wurden Ernährungsfragebögen von 2791 Schlaganfallpatienten mit 2403 Kontrollen verglichen. Nach Korrektur für Geschlecht, Alter, Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Rauchen, Alkoholkonsum, Herkunft, Einkommen, körperlicher Aktivität und BMI zeigte sich eine unabhängige signifikante Assoziation zwischen einer ungesünderen Ernährung und dem Risiko sowohl für einen ischämischen als auch hämorrhagischen Schlaganfall. Dabei fand sich sowohl für eine fruchtreiche (odds ratio 0,62, 95% KI 0,52-0,74) als auch fischreiche Ernährung (odds ratio 0,78, 95% KI 0,66-0,93) eine signifikante Reduktion des Schlaganfallrisikos, während eine gemüsereiche Ernährung nicht signifikant das Risiko senkte. Dagegen erhöhte die vermehrte Einnahme von rotem Fleisch, frittiertem Essen/Pizza und Kochen mit Schweinefett signifikant das Schlaganfallrisiko. (RW)





# DIE ERSTEN ANZEICHEN FÜR EINEN SCHLAG- ANFALL SIND NICHT IMMER GANZ KLAR.

Einen Schlaganfall bekommt man nicht einfach so. Es gibt Risikofaktoren. Es gibt Warnsignale. Und es gibt Möglichkeiten, sich zu schützen. Also, passen Sie auf sich und Ihren Körper auf. Und informieren Sie sich. Denn nur, wer Bescheid weiß, kann sich schützen. Die Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe informiert, unterstützt Hilfsprojekte und stellt finanzielle Mittel für die Rehabilitation Erkrankter zur Verfügung. Dabei brauchen wir jede Unterstützung.

STIFTUNG



DEUTSCHE  
SCHLAGANFALL  
HILFE

## GEGEN DEN SCHLAGANFALL – FÜR DAS LEBEN.

Weitere Informationen bekommen Sie gegen Rückporto von 4,- DM unter: Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe, Postfach 104, 33311 Gütersloh, Tel. (05241) 97700, Fax 702071, Spendenkonto: Deutsche Bank Gütersloh, BLZ 48070040, Konto-Nr. 50

---

---



---

**ÖGSF**

**Österreichische Gesellschaft  
für Schlaganfallforschung**



---

---

**DEUTSCHE  
SCHLAGANFALL-GESELLSCHAFT**  
German Stroke Society

---

---