



# STROKE

## NEWS

Aktuelle Literatur  
zur Pathophysiologie  
und Therapie  
von  
Schlaganfällen

**ÖGSF**

Österreichische Gesellschaft  
für Schlaganfallforschung



2/2012

DEUTSCHE  
SCHLAGANFALL-GESELLSCHAFT  
German Stroke Society

# STROKE-NEWS

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

**17. Jahrgang, Nummer 2, Juni 2012, Auflage: 1600**

### **Herausgeber und verantwortlich:**

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

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

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

### **Autoren dieser Ausgabe:**

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

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

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

PD Dr. H. Huttner, Neurol. Univ.-Klinik d. Universität Erlangen, Schwabachanlage 6, 91054 Erlangen (HH)

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

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

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

<b>Inhaltsverzeichnis</b>		<b>Seite</b>
<b>1.</b>	<b>Klinik</b>	<b>4</b>
<b>2.</b>	<b>Primärprävention</b>	<b>6</b>
<b>3.</b>	<b>Akuttherapie</b>	<b>9</b>
<b>4.</b>	<b>Sekundärprävention</b>	<b>16</b>
<b>5.</b>	<b>Blutungen</b>	<b>24</b>
<b>6.</b>	<b>Bericht von der 21. European Stroke Conference vom 22. – 25. Mai 2012 in Lissabon</b>	<b>26</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

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

ISSN 1431-7780

Copyright 2012 Prof. H. C. Diener

## 1. Klinik

**\*\*\* Mendonça N, Rodriguez-Luna D, Rubiera M, Boned-Riera S, Ribo M, Pagola J, Piñeiro S, Meler P, Alvarez-Sabin J, Montaner J, Molina CA. Predictors of tissue-type plasminogen activator nonresponders according to location of vessel occlusion. Stroke 2012;43:417-421**

Die systemische Thrombolyse mit rt-PA ist eine effektive Therapie zur Behandlung akuter ischämischer Schlaganfälle. Allerdings existieren "Therapieversager", deren Gefäße nicht rekanalisieren und welche klinisch nicht profitieren. Solche Patienten bereits im Vorfeld identifizieren zu können und eventuell einer aggressiveren, beispielsweise endovaskulären Rekanalisationsmaßnahme zuzuführen, war das Ziel der vorliegenden Arbeit. Es wurden über 500 akute Schlaganfallpatienten mit intrakraniellen Gefäßverschlüssen mittels Ultraschall untersucht, um Prädiktoren für ein intravenöses rt-PA-Versagen – kategorisiert nach Ort des Gefäßverschlusses, (i) proximaler MCA-Verschluss, (ii) distaler MCA-Verschluss, (iii) Carotis-T-Verschluss sowie (iv) Basilaristhrombose – zu identifizieren. Im Kern konnte gezeigt werden, dass bei proximalen MCA-Verschlüssen ein höheres Alter sowie vorgeschaltete Karotisstenosen/-verschlüsse mit fehlender Rekanalisation assoziiert waren, wohin gegen sich keine entsprechenden Parameter bei distalen MCA-Verschlüssen finden ließen. Bei

Patienten mit Carotis-T-Verschlüssen war das Vorliegen eines Hypertonus sowie das "Fehlen" eines Vorhofflimmerns mit Therapieversagen assoziiert, bei Basilaristhrombosen konnte ebenfalls der Nicht-Nachweis eines Vorhofflimmerns als unabhängiger Prädiktor für fehlende Rekanalisation identifiziert werden.

### **Kommentar:**

Prinzipiell versucht diese Arbeit eine Entscheidungshilfe bei dem zu wählenden Modus der Akutbehandlung ("Standard"-Thrombolyse versus endovaskuläre Therapie) bei großen intrakraniellen Gefäßverschlüssen zu bieten. Der Befund, dass unterschiedliche Parameter bei verschiedenen Regionen eines Gefäßverschlusses mit frustranter Rekanalisation assoziiert sein könnten, birgt zwar weiteren Wissenszuwachs in diesem derzeit sehr dynamischen Forschungsfeld. Allerdings ist die hier dargelegte Aussagekraft - nicht zuletzt aufgrund methodischer Limitationen (Diagnostik nicht mittels z.B. CT-Angiographie sondern mittels Untersucher- und Schallfensterabhängigen Ultra-

schalls) - eher gering. Das hier untersuchte, schwer betroffene Patientenkollektiv, wird in den letzten Jahren ohnehin zunehmend, wenn nicht schon fast routinemäßig, an den universitären Schlaganfallzentren interdisziplinär versorgt und häufig – ev. auch nach “Bridging”-Prozeduren (s.u.) – durch die Kollegen der Neuro-radiologie endovaskular (weiter-) behandelt. Basierend auf den hier dargestellten Resultaten sollte jedoch kein behandelnder Arzt auf die bewiesenermaßen hilfreiche intravenöse Thrombolyse verzichten, zumindest

im Rahmen eines “Bridging”, also iv.-Anbehandlung zur Überbrückung der Zeitspanne bis zur Angiographie, sollte rt-PA weiterhin zunächst intravenös gestartet werden. Das Pferd sollte vielmehr umgekehrt aufgezümt werden, sprich es sollten Parameter und Prädiktoren detektiert werden, die mit einem “Versagen” der endovaskulären Therapie assoziiert sind, um bereits im Vorfeld zu wissen, dass diese logistisch aufwendige Maßnahme nicht mit einem Vorteil für den Patienten verbunden ist. So herum wird eine Geschichte daraus. (HH)

**\*\*\* Gumbinger C, Krumsdorf U, Veltkamp R, Hacke W, Ringleb P. Continuous monitoring versus HOLTER ECG for detection of atrial fibrillation in patients with stroke. Stroke 2012;19:253-257**

Die Identifizierung von Patienten mit Vorhofflimmern als Mechanismus für einen Schlaganfall ist besonders wichtig. Die Identifizierung dieser Patienten hat an Bedeutung zugenommen seitdem es durch neue Antikoagulanzen möglich ist, auch Patienten zu behandeln, die bisher Vitamin K Antagonisten nicht einnehmen wollten oder bei dem Teil der Patienten bei denen Kontraindikationen bestehen, die für die neuen Antikoagulanzen nicht gelten. Besonders wichtig ist die Identifizierung bei Patienten mit sogenannten kryptogenen Schlaganfällen. In den meisten Stroke Units ist in der Zwischenzeit

bei Patienten mit nicht-lakunären Infarkten diagnostischer Standard ein 24-Stunden-Holter-EKG abzuleiten. Da nach den neuen OPS Kriterien der Erstattung für die Behandlung auf Stroke Units ein 72-stündiges Monitoring des EKG's notwendig ist, käme auch die Beurteilung dieser gemonitorten EKG-Ableitungen in Betracht. Die Kollegen aus Heidelberg haben daher prospektiv bei 370 Patienten mit ischämischem Insult oder TIA den Nutzen eines 24-Stunden-EKG's mit einem Monitoring auf der Stroke Unit verglichen. Beim Monitoring auf der Stroke Unit wurden die Schwestern der Stroke Unit

ausdrücklich darauf aufmerksam gemacht, bei jedem Patientenkontakt darauf zu achten, ob Herzrhythmusstörungen bestehen. Auch während der ärztlichen Visiten wurde dies erfasst. Bei 192 Patienten wurde ein 24-Stunden-Holter-EKG abgeleitet. Bei 44 Patienten wurde ein bis dahin nicht bekanntes Vorhofflimmern entdeckt und bei weiteren 13 Patienten war das Aufnahme-EKG unauffällig und beim kontinuierlichen Monitoring wurde Vorhofflimmern entdeckt. Insgesamt ergab sich kein Unterschied in der Diagnoserate von Vorhofflimmern beim 24-Stunden-EKG und beim regelmäßigen Überprüfen der EKG-Kurven auf dem Monitor der Stroke Unit. Insgesamt vergingen im Mittel 43 Stunden um Vorhofflimmern beim kontinuierlichen Moni-

toring zu entdecken.

### **Kommentar:**

Diese Studie zeigt eindrucksvoll, dass es nicht notwendig ist, bei allen Patienten mit ischämischen Insult oder TIA ein 24-Stunden-EKG abzuleiten. Wahrscheinlich ist es genauso effektiv, die EKG's die während des Monitorings auf der Stroke Unit registriert werden, regelmäßig zu überprüfen. Die Heidelberger Studie kann allerdings nicht beantworten, ob ein längerdauerndes Monitoring beispielsweise über 7 Tage, sei es durch Langzeit-EKG oder andere Maßnahmen, die Diagnoserate für dieses unentdeckte Vorhofflimmern bei Patienten mit akutem ischämischem Insult erhöht. (HCD)

## **2. Primärprävention**

**\*\*\*\* Lee M, Saver JL, Hong KS, Hao Q, Ovbiagele B. Does achieving an intensive versus usual blood pressure level prevent stroke? Ann Neurol 2012;71:133-140**

Es gibt keinerlei Zweifel daran, dass das Schlaganfallrisiko mit einem erhöhten systolischen Blutdruck linear ansteigt. Daher wird bei allen Patienten eine Senkung des Blutdruckes unter systolisch 140 mm Hg und bei Patienten mit Diabetes mellitus oder

Niereninsuffizienz unter 130 mm Hg empfohlen. Es gibt allerdings eine Reihe von Studien die nahelegen, dass eine zu aggressive Blutdrucksenkung das Risiko von kardialen Ereignissen erhöhen kann. Daher ist immer noch umstritten, ob es wirklich Sinn macht,

Risikopatienten unter einen systolischen Blutdruck von 130 mm Hg zu bringen. Die amerikanischen Autoren führten daher eine Meta-Analyse aller Studien durch, die eine normale Blutdrucksenkung mit einer strikten Blutdrucksenkung in der Primär- und Sekundärprävention des Schlaganfalls verglichen. Insgesamt wurden 11 Studien mit 42572 Teilnehmern und 794 Schlaganfällen identifiziert. In den Patientengruppen mit strikter Blutdrucksenkung wurde ein mittlerer Blutdruckwert von 126,5 mm Hg erreicht und bei den Patienten mit der üblichen Blutdrucksenkung von 132,6 mm Hg. Über alle Patienten hinweg führte eine striktere Senkung des systolischen Blutdrucks zu einem 20% geringeren Schlaganfallrisiko und einem 9% geringen Risiko für schwer-

wiegende vaskuläre Ereignisse. In weiteren Subgruppenanalysen zeigten aber nur Patienten ohne bisherige kardiovaskuläre oder cerebrovaskuläre Ereignisse einen Nutzen für eine aggressive Senkung erhöhter systolischer Blutdruckwerte.

#### **Kommentar:**

Diese Literaturübersicht zeigt wie eine Reihe von Studien die in letzter Zeit durchgeführt wurden, dass insbesondere in der Sekundärprävention nach Herzinfarkt oder Schlaganfall eine zu aggressive Blutdrucksenkung nicht mehr zu einer weiteren Reduktion des Risikos schwerwiegender vaskulärer Ereignisse führt. Daher sollten systolische Blutdruckwerte zwischen 130 und 140 mm Hg in der Sekundärprävention angestrebt werden. (HCD)

**\*\*\* Kansal AR, Sorensen SV, Gani R, Robinson P, Pan F, Plumb JM, Cowie MR. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in UK patients with atrial fibrillation. Heart 2012;98:573-578**

Mit Dabigatran stand das erste neue Antikoagulanz zur Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit Vorhofflimmern zur Verfügung. Dabigatran ist als neu entwickeltes Medikament deutlich teurer, als das bisher in der Schlaganfallprävention verwendete Warfarin. In England wird der Zulassungsprozess eines neuen Medi-

kamentes in zwei Stufen vollzogen, zunächst erfolgt die rein medizinische Zulassung, die voraussetzt, dass ein Medikament seine Wirkung belegt und ein vertretbares Nebenwirkungsrisiko hat und in einer zweiten Stufe wird durch das National Institute of Excellence in Medicine (NICE) geprüft, ob die Behandlung mit der neuen Substanz für das englische

Gesundheitssystem insgesamt kosten-effektiv ist. Nur wenn diese Frage positiv beantwortet wird, wird ein neues Medikament auch vom englischen Gesundheitssystem erstattet. Bei der vorliegenden Publikation handelt es sich um eine Kosten-Nutzen-Analyse, erstellt von der Firma Boehringer Ingelheim in England. Diese Berechnung wurde dem NICE für seine Kosten-Nutzen-Analyse als Grundlage zur Verfügung gestellt. Verglichen wurden in der Kosten-Nutzen-Analyse die beiden Dosierungen von Dabigatran, nämlich 2 x 110mg und 2 x 150mg mit einer Behandlung mit Warfarin bezogen auf die RE-LY-Studie. In die Berechnung wurden nicht nur die tatsächlichen Medikamentenkosten, sondern auch die Kosten für das Gerinnungsmonitoring bei Warfarin und die Kosten für die einzelnen Endpunkte wie ischämischer Insult, intracranielle Blutung, akuter Myokardinfarkt oder schwerwiegende systemische Blutungskomplikationen aufgenommen. Wurde Dabigatran mit Warfarin verglichen, ergab sich sowohl bei Patienten im Alter unter – wie über – 80 Jahre eine positive kostennutzende Rechnung. Dies war erst recht der Fall, wenn Dabigatran mit Acetylsalicylsäure oder keiner Therapie verglichen wurde. Interessanterweise war der ökonomische Nutzen von Dabigatran im Verhältnis zu Warfarin nicht vom CHADS-Score und auch nicht von der

Qualität der INR-Einstellung bei Patienten unter Warfarin abhängig.

**Kommentar:**

Das englische Gesundheitssystem hat einen anderen Zugang zur Kosten-Nutzen-Analyse als das deutsche AMNOG. In England werden die Gesamtkosten einer Therapie für das Gesundheitssystem in Betracht gezogen, so beispielsweise die exorbitanten Kosten für Schlaganfälle, die zu einer permanenten schweren Behinderung und Pflege in einer Institution führen. Im deutschen System werden nur die reinen Medikamentenkosten berücksichtigt. Das NICE hat der Berechnung der Firma Boehringer Ingelheim in beiden Teilen Rechnung getragen, in seiner Veröffentlichung die Kosten-Nutzen-Analyse als positiv erachtet und damit den Weg zur Erstattung in England frei gemacht. Interessant ist allerdings, dass basierend auf exakt der selben Kosten-Nutzen-Analyse in England das Medikament für alle Patienten mit Vorhofflimmern erstattet wird, während in Schottland eine Erstattung nur für Patienten erfolgt, bei denen die INR schlecht eingestellt ist. (HCD)

### 3. Akuttherapie

**\*\* Barreto AD, Alexandrov AV, Lyden P, Lee J, Martin-Schild S, Shen L, Wu TC, Sisson A, Pandurengan R, Chen Z, Rahbar MH, Balucani C, Barlinn K, Sugg RM, Garami Z, Tsvigoulis G, Gonzales NR, Savitz SI, Mikulik R, Demchuk AM, Grotta JC. The argatroban and tissue-type plasminogen activator stroke study: final results of a pilot safety study. Stroke 2012;43:770-775**

Unter der systemischen Thrombolyse mit rt-PA erreichen nur 20-30% der Schlaganfallpatienten eine Gefäßrekanalisation, die einen der wichtigsten Parameter für das funktionelle Outcome darstellt. In einer bereits 1997 publizierten doppelblinden randomisierten Phase II-Studie bei insgesamt 60 Schlaganfallpatienten im Zeitfenster von 48 Stunden hatte der Thrombininhibitor Argatroban ein verbessertes neurologisches Behandlungsergebnis im Vergleich zu Placebo gezeigt [1]. Daher wurde in der referierten offenen Pilotstudie die Sicherheit und Rekanalisationsrate einer kombinierten systemischen Thrombolyse mit rt-PA und Argatroban (Bolusgabe und anschließende Infusion über 48 Stunden) bei 65 Schlaganfallpatienten mit einem medianen NIHSS von 13 untersucht. Der primäre Endpunkt der Studie war die Anzahl symptomatischer intracranialer Blutungen (ICB) oder parenchymaler Typ-2 Blutungen, die mehr als 30% des Infarktolumens umfassten.

Daneben wurde die Rekanalisationsrate nach 2 und 24 h mittels transkranieller Dopplersonographie oder CT-Angiographie erfasst.

90% der eingeschlossenen Patienten hatten einen M1 oder M2-Verschluss. 48% der Patienten erreichten die angestrebte Verlängerung der aktivierten partiellen Thromboplastin-Zeit innerhalb von 2 h. Eine signifikante ICB trat bei 4(6,2%) Patienten auf, die bei 3 Patienten symptomatisch war. Eine parenchymale Typ-2 Blutung zeigte sich bei 2 Patienten. Aufgrund der ersten beiden ICBs, die bei Patienten mit einem NIHSS 15 bzw. 21 auftraten, hatte das data safety monitoring board während der Studie den oberen zum Einschluss möglichen NIHSS-Wert auf 15 für rechtshemisphärische und 21 für linkshemisphärische Infarkte begrenzt. Bei 40% der 47 mittels TCD nach 2 h untersuchten Patienten fand sich eine komplette Rekanalisation, bei 21% eine partielle Rekanalisation. Nach 24 h fand sich bei 63% eine komplette und bei 15%

eine partielle Rekanalisation. Die Mortalität innerhalb von 7 Tagen lag bei 10%. Nach 7 Tagen zeigte sich eine signifikante mediane Verbesserung des NIHSS von 8 Punkten gegenüber dem NIHSS bei Aufnahme. 29% hatten einen Wert von 0 oder 1 auf der modifizierten Rankin Skala (mRS). Nach 90 Tagen hatten 36% einen mRS-Wert von 0-1 und 8 Patienten waren verstorben.

#### **Kommentar:**

Es ist schon etwas überraschend, dass die Kombination Argatroban/rt-PA in dieser Studie nicht randomisiert gegen die etablierte Thrombolyse mit rt-PA allein getestet wurde, auch wenn es sich „nur“ um eine Phase II-Studie handelt. Problematisch an der referierten Studie ist auch, dass nach dem Einschluss von 15 Patienten und dem Auftreten von 2 symptomatischen und 1 asymptomatischen Hirnblutung Patienten mit schweren Schlaganfällen ausgeschlossen wurden. Dies ist höchstwahrscheinlich doch ein Hinweis auf eine erhöhte Blutungsrate unter der Kombinationstherapie. Möglicherweise wäre eine kürzere Infusionsdauer von Argatroban sinnvoller, da 3 der signifikanten Blutungen nach einem Zeitintervall 18 Stunden auftraten. Trotzdem rechtfertigt in meinen Augen die höhere Rekanalisationsrate eine nachfolgende größere randomisierte Studie gegen rt-PA allein. Es ist aber sehr zweifelhaft,

ob eine solche Studie in absehbarer Zeit durchgeführt werden wird, da zum einen ein bridging-Konzept aus iv-Thrombolyse mit rt-PA und anschließend interventioneller Thrombektomie bei großen Gefäßverschlüssen vielversprechender ist und randomisierte Studien zu diesem Therapiekonzept in diesem Jahr starten werden. Zum anderen benötigte es bereits 7 (!) Jahre um 65 Patienten in die referierte Studie einzuschließen. (RW)

#### **Literatur**

[1] Kobayashi et al. Semin Thromb Hemost. 1997; 23: 531-534

**\*\*\*\* Paciaroni M, Balucani C, Agnelli G, Caso V, Silvestrelli G, Grotta JC, Demchuk AM, Sohn SI, Orlandi G, Leys D, Pezzini A, Alexandrov AV, Silvestrini M, Fofi L, Barlinn K, Inzitari D, Ferrarese C, Tassi R, Tsvigoulis G, Consoli D, Baldi A, Bovi P, Luda E, Galletti G, Invernizzi P, DeLodovici ML, Corea F, Del Sette M, Monaco S, Marcheselli S, Alberti A, Venti M, Acciarresi M, D'Amore C, Macellari F, Lanari A, Previdi P, Gonzales NR, Pandurengan RK, Vahidy FS, Sline M, Bal SS, Chiti A, Gialdini G, Dumont F, Cordonnier C, Debette S, Padovani A, Cerqua R, Bodechtel U, Kepplinger J, Nesi M, Nencini P, Beretta S, Trentini C, Martini G, Piperidou C, Heliopoulos I, D'Anna S, Cappellari M, Donati E, Bono G, Traverso E, Toni D. Systemic thrombolysis in patients with acute ischemic stroke and Internal Carotid ARtery Occlusion: the ICARO study. Stroke 2012;43:125-130**

Es handelt sich hier um eine überwiegend italienische Studie zur Untersuchung des Einflusses der intravenösen Lyse bei Patienten mit akutem Schlaganfall und begleitendem Verschluss der A carotis interna.

Die Studie wurde als prospektive Fallkontrollstudie konzipiert. Es wurden matched-pairs gebildet zwischen Patienten mit Lyse innerhalb von 4,5 h nach Symptombeginn und solchen ohne Lyse mit vergleichbarem Alter, Geschlecht und Schlaganfallschwere. Als Wirksamkeitsnachweis wurde die Behinderung nach 90 Tagen auf der modifizierten Rankin Skala (mRS) bestimmt. Dabei wurde eine dichotomisierte Verteilung vordefiniert und ein Score von 0-2 als günstig und ein Score von 3-6 als ungünstig gegeneinander gestellt. Als Sicherheitsparameter wurden die Raten von intrakraniellen Blutungen und von Todes-

fällen bestimmt. Die Verschlüsse der A. carotis interna wurden mittels MRA, CTA oder Ultraschall bestimmt. Insgesamt konnten in die Studie 253 Patienten mit Lyse und 253 Kontrollen eingeschlossen werden. Ein günstiges Outcome (Rankin 0-2) hatten 73 Patienten (29,8%) unter Lyse, dies verglichen mit 52 Kontrollen (20,6%). Die Odds ratio lag damit bei 1,8 für eine bessere Prognose unter rt-PA Lyse (95 % CI 1,03- 3,15,  $p= 0,037$ ). Insgesamt verstarben 104 Patienten, 65 der lysierten (25,7%) und 39 der Kontrollpatienten (15,4%, OR 2,28, 95%CI 1,36- 3,22,  $p= 0,001$ ). Es gab unter der Lyse auch deutlich mehr nicht-tödliche Blutungen (2,8% vs 0,4%, OR 7,17, 95% CI 0,87- 58,71,  $p= 0,068$ ). Die Todesursachen waren v.a. hämorrhagische Veränderungen und malignes Hirnödem in der lysierten Gruppe.

Aufgrund dieser Ergebnisse schlussfolgern die Autoren, dass die Lyse bei akuten Schlaganfallpatienten mit Karotisverschluss die Rate der behinderten Patienten deutlich reduzieren konnte, allerdings auf Kosten der Zunahme der Todesfälle und Blutungen.

**Kommentar:**

Dies ist eine sehr wichtige Studie, da vielfach die Einschätzung vorherrscht, dass ein Karotisverschluss bedeutet, dass die systemische Lyse keinen Sinn machen würde. Dem ist nach diesen guten Daten keinesfalls so. Auch bei diesem Patientenkollektiv führt die Lyse zu einer Verbesserung der klinischen Prognose und zu weniger Behinderung, allerdings wird dies damit erkauft, dass einige Patienten versterben. Schaut man sich die genaue Verteilung auf der mRS an, so kann man schlussfolgern, dass die Lyse Patienten mit einem mRS Score von 5 schädigt. Es versterben also v.a. schwer betroffene Patienten mit großen Schlaganfällen, die dann eine Einblutung oder eine Ödementwicklung durch die Reperfusion von schon abgestorbenen Hirnarealen erleiden. Der kombinierte Anteil von Patienten mit mRS Score von 5 und 6 ist 36% unter Lyse und 39% ohne Lyse, davon versterben 2/3 unter Lyse und 2/3 überleben ohne Lyse.

Probleme dieser Studie sind die Sicherheit der Diagnose eines

Karotisverschlusses bei den Patienten und die Selektion der matched pair Kontrollpatienten. Wie die Autoren selbst offen zugeben, waren dies Patienten, die nach 4,5 h die Klinik erreichten. D.h. der Grund für die nicht-Lyse war das Zeitfenster. Man verglich also frühe Patienten mit Lyse mit späten Patienten ohne Lyse. Inwieweit diese Unterschiede die Ergebnisse wesentlich beeinflussen, kann nur vermutet werden. Die hohe Rate von Ultraschall-Diagnosen in der Kontrollgruppe kann dafür sprechen, dass hier auch einige Patienten mit hochgradigen Stenosen fälschlicherweise in die Studie aufgenommen wurden.

Die ethische Einschätzung des von den Autoren „trade-off“ genannten Tausches muss im individuellen Fall verstanden werden. Ich würde für mich und meine Angehörigen diesen eingehen. (GFH)

**\*\*\* Fuentes B, Martínez-Sánchez P, Alonso de Leciñana M, Simal P, Reig G, Díaz-Otero F, Masjuán J, Egido J, Vivancos J, Gil-Nuñez A, Díez-Tejedor E; Madrid Stroke Network. Diabetes and previous stroke: hazards for intravenous thrombolysis ? Eur J Neurol 2012;19:587-593**

Die systemische Thrombolyse mit Gewebeplasminogenaktivator (rt-PA) ist die einzige kausale medikamentöse Therapie des akuten ischämischen Insults, die ihre Wirksamkeit belegt hat. Bei der Zulassung in Europa wurden aber Patienten mit Diabetes mellitus mit vorausgegangener cerebraler Ischämie ausdrücklich von einer Behandlung mit rt-PA ausgeschlossen. Ähnlich wie das Ausschlusskriterium Alter über 80 Jahre haben die meisten Stroke Units in Europa dieses Ausschlusskriterium bei der Behandlung ihrer Patienten ignoriert. Bei der Studie aus Spanien handelt es sich um Daten aus einem multizentrischen prospektiven Register, in dem zwischen 2003 und 2010 alle Patienten erfasst wurden, die im Großraum Madrid mit einem akuten ischämischen Insult eine systemische Thrombolyse erhielten. Die Häufigkeit symptomatischer intracranialer Blutungen und das Ergebnis nach 3 Monaten, gemessen mit der modifizierten Rankin Skala (mRS) wurden für 4 Gruppen untersucht:

1. Patienten mit Diabetes mellitus und vorausgegangener cerebraler Ischämie.

2. Patienten mit Diabetes mellitus ohne vorausgegangene Ischämie.
3. Nicht-Diabetiker mit vorausgegangener cerebraler Ischämie.
4. Patienten ohne Diabetes und ohne vorausgegangene cerebrale Ischämie.

Insgesamt wurden 1475 Patienten behandelt. Die Patientenzahlen über die 4 Gruppen hinweg, betragen 34, 258, 119 und 1062. Erwartungsgemäß hatten Patienten mit Diabetes mellitus und vorausgegangener cerebraler Ischämie mehr Risikofaktoren, als die übrigen Patientengruppen. 36 Patienten, dies entspricht 3,6%, entwickelten eine symptomatische intracraniale Blutung. Die Häufigkeit dieser Blutungen war zwischen den 4 Behandlungsgruppen nicht unterschiedlich. Auch für einen schlechten Outcome mit einer mRS  $\geq 3$  nach 3 Monaten, ergab sich kein Unterschied über die 4 Patientengruppen hinweg.

#### **Kommentar:**

Diese Register-basierte Analyse, die nicht den Kriterien einer randomisierten Studie entspricht, zeigt, dass

Patienten mit vorausgegangener cerebraler Ischämie und Diabetes mellitus genauso häufig symptomatische intracerebrale Blutungen erleiden, wie Patienten für die rt-PA zugelassen ist und dass sich auch ihr klinischer Outcome nicht unterscheidet. Die statistische Analyse hatte für Alter, Schwere des Schlaganfalls und Glukosespiegel bei der Aufnahme korrigiert. Die Ergebnisse dieser Register-Analyse stimmen mit denen überein, die aus dem großen SITS-Register gewonnen wurden. In dieser

Analyse waren Patienten mit einer Thrombolyse verglichen worden mit nicht behandelten Patienten aus der VISTA-Register-Datenbasis. Für diesen klinischen Alltag bedeutet dies, dass auch Patienten mit Diabetes mellitus und vorausgegangener cerebraler Ischämie mit einer Thrombolyse behandelt werden können. Allerdings müssen diese Patienten ausdrücklich darauf aufmerksam gemacht werden, dass es sich um eine Off-label-Therapie handelt. (HCD)

**\*\*\* Galimanis A, Jung S, Mono ML, Fischer U, Findling O, Weck A, Meier N, Marco De Marchis G, Brekenfeld C, El-Koussy M, Mattle HP, Arnold M, Schroth G, Gralla J. Endovascular therapy of 623 patients with anterior circulation stroke. Stroke 2012;43:1052-1057**

Die Neuroradiologen und Neurologen am Universitätsklinikum in Bern haben seit vielen Jahren die interventionelle Therapie des akuten ischämischen Insults eingeführt, ursprünglich beginnend mit der intraarteriellen Thrombolyse, später mit mehreren Generationen von Rekanalisierungsmethoden. In der vorliegenden Studie untersuchten die Autoren Prädiktoren für einen guten klinischen Outcome bei 623 Patienten, die zwischen 1992 und 2010 behandelt wurden. Die Patienten waren im Mittel 64 Jahre alt und bei den meisten lag ein kardioembolischer Insult vor. Die meisten Patienten hatten einen M1-Verschluss

der Arteria cerebri media. Bei allen Patienten wurde vor und nach dem Eingriff eine cerebrale Bildgebung durchgeführt und der klinische Outcome wurde 3 Monate nach dem Schlaganfall mit der modifizierten Rankin Skala erfasst. Der mittlere NIHSS Wert zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme betrug 15. Eine partielle oder völlige Rekanalisation gelang bei 70,3% der Patienten. Prädiktoren für eine Rekanalisation waren der fehlende Nachweis einer koronaren Herzerkrankung, mehr proximale Verschlüsse und eine Hypercholesterinämie. Nach drei Monaten hatten 80,5% der

Patienten überlebt und bei 50% wurde ein guter Outcome definiert als ein Wert auf der modifizierten Rankin Skala zwischen 0 und 2 erreicht. Prädiktoren für das Überleben waren gute Kollateralen, eine erfolgreiche Rekanalisierung, das Vorhandensein einer Hypercholesterinämie, ein niedriger NIHSS bei der Aufnahme und jüngeres Lebensalter. Für einen guten Outcome waren Prädiktoren mehr distale Verschlüsse, erfolgreiche Rekanalisation, Hypercholesterinämie, gute Kollateralen, ein niedriger NIHSS, jüngeres Alter, kein Diabetes mellitus und keine vorausgegangene antithrombotische Therapie. Die Zeit bis zur lokalen Therapie spielte keine wesentliche Rolle. Symptomatische intracerebrale Blutungen traten bei 5,5% der Patienten auf. Der wesentliche Prädiktor für intracerebrale Blutungen waren schlechte Kollateralen.

**Kommentar:**

Die Schweizer Kollegen verfügen mit über die größte Fallsammlung von intraarteriellen Lysen und Thrombektomien. Dies erlaubt ihnen Prädiktoren für einen guten Outcome bzw. für einen schlechten Outcome definiert als Sterblichkeit zu berechnen. Ohne Überraschung sind die Ergebnisse bezogen auf Alter und Schweregrad des Schlaganfalls zu Beginn der Behandlung, da dies die wesentlichsten Prädiktoren für den

Outcome bei Schlaganfällen sind. Wenig überraschend ist auch die Tatsache, dass eine erfolgreiche Kollateralisierung und eine erfolgreiche Rekanalisation die Prognose verbessern. Neu sind die Ergebnisse zu den symptomatischen intracraniellen Blutungen. Diese betrugten 10,2% bei Patienten ohne Kollateralen, 4,9% bei Patienten mit schlechten Kollateralen und 2,6% bei Patienten mit guten Kollateralen. Erwartungsgemäß waren die Rekanalisationsquoten am höchsten für M1-Verschlüsse und am schlechtesten für M3/M4-Verschlüsse. Leider haben die Autoren die Fortschritte die in letzter Zeit bei der Entwicklung von Stentretreibern gemacht wurden in ihrer Analyse nicht berücksichtigt können. (HCD)

## 4. Sekundärprävention

**\*\*\*\*\* Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, Becker RC, Breithardt G, Caroli A, Diener HC, Donnan GA, Halperin JL, Mahaffey KW, Mas JL, Massaro A, Norrving B, Nessel CC, Paolini JF, Roine RO, Singer DE, Wong L, Califf RM, Fox KA, Hacke W; for the ROCKET AF Steering Committee Investigators. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. Lancet Neurol 2012;11:315-322**

Patienten die bereits eine TIA oder einen ischämischen Insult erlitten haben und unter Vorhofflimmern leiden, haben ein besonders hohes Rezidivrisiko. Dieses kann durch Vitamin K Antagonisten wie Warfarin um durchschnittlich 65 bis 70% reduziert werden. Allerdings hat Warfarin viele Nachteile wie Interaktionen mit Nahrungsmitteln und anderen Medikamenten und erfordert eine regelmäßige Kontrolle des Gerinnungsstatus. Daher wurden neue Antikoagulanzen entwickelt, die in fixer Dosis unabhängig von Größe, Körpergewicht, Ethnizität und Alter eingenommen werden und bei denen keine Kontrollen des Gerinnungsstatus routinemäßig notwendig sind. Zu diesen Substanzen gehören die direkten Thrombinantagonisten wie Dabigatran und die Faktor Xa Antagonisten wie Rivaroxaban und Apixaban. In der hier publizierten prädefinierten Subgruppenanalyse sollte verglichen werden, ob der thera-

peutische Nutzen von Rivaroxaban bei Patienten in der Sekundärprävention nach TIA und ischämischem Schlaganfall genauso gut ist wie in der Primärprävention. Die ROCKET AF Studie schloss Patienten mit Vorhofflimmern und vaskulären Risikofaktoren ein und behandelte sie randomisiert entweder mit 20 mg Rivaroxaban 1 mal täglich oder Warfarin mit einer Ziel-INR zwischen 2,0 und 3,0. In die Studie wurden 14.264 Patienten in 45 Ländern aufgenommen. Der primäre Endpunkt war die Kombination von Schlaganfall und systemischen Embolien.

Innerhalb der ROCKET AF Studie hatten 7468 Patienten, dies entspricht 52% einen vorhergehenden Schlaganfall (n=4907) oder eine TIA (n=2561). 6736 Patienten, dies entspricht 48% hatten keine TIA und keinen Schlaganfall. Diese Subpopulation entspricht der Primärpräventionsgruppe. Die Patienten waren im Schnitt in der Primärpräventions-

gruppe 75 Jahre alt und in der Sekundärpräventionsgruppe 71 Jahre alt, 60% waren Männer. Patienten mit vorausgehendem Schlaganfall oder TIA hatten seltener eine Hypertonie, einen Diabetes mellitus oder einen vorausgegangenen Myokardinfarkt. Die Ereignisraten waren bei Patienten in der Sekundärprävention signifikant häufiger, als bei Patienten in der Primärprävention. So betrug die Zahl der Schlaganfälle und systemischen Embolien pro 100 Patientenjahre 1,44 in der Primärprävention mit Rivaroxaban und 1,88 mit Warfarin. Dies entspricht einer relativen Risikoreduktion von 23%. Bei den Patienten mit vorausgegangenem Schlaganfall betragen die Ereignisraten 2,79 unter Rivaroxaban und 2,96 unter Warfarin, entsprechend einer 6%igen Risikoreduktion. Für alle übrigen sekundären Endpunkte wie parenchymatöse Hirnblutung, ischämische Schlaganfälle, schwerwiegende behindernde Schlaganfälle, tödliche Schlaganfälle, Myokardinfarkte, vaskulärer Tod und nicht-vaskulärer Tod ergaben sich keinerlei Unterschiede zwischen Patienten in der Primär- und in der Sekundärprävention. Bei den Blutungskomplikationen zeigte sich bzgl. schwerwiegender Blutungen kein Unterschied zwischen Rivaroxaban und Warfarin. Dies galt für die Primär- und Sekundärprävention, in gleicher Weise zeigte sich eine signifikante

Reduktion tödlicher Blutungen, intracranieller Blutungen zugunsten von Rivaroxaban.

**Kommentar:**

ROCKET AF unterschied sich von anderen Studien zum Einsatz neuer Antikoagulanzen bei Vorhofflimmern dadurch, dass mehr als die Hälfte aller Patienten bereits eine TIA oder einen Schlaganfall hatten und damit als Hochrisikopatienten für Rezidiv-Ereignisse anzusehen sind. Diese präspezifizierte Subgruppenanalyse zeigt, dass Rivaroxaban in der Sekundärprävention genauso gut wirkt wie in der Primärprävention, wobei der absolute Therapieeffekt angesichts der erhöhten Ereignisraten besser ist. Patienten die bereits eine TIA und einen Schlaganfall erlitten haben, haben auch ein erhöhtes Risiko von intracerebralen und intracraniellen Blutungen unter Antikoagulation. Dieses Risiko war unter Rivaroxaban signifikant geringer, als unter Warfarin. Damit stellt Rivaroxaban eine wichtige wirksame und gegenüber Warfarin sicherere Therapieoption in der Sekundärprävention des Schlaganfalls dar. (HCD)

**\*\*\*\*\* Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, Ameriso SF, Dalby AJ, Fish MP, Fox KA, Lipka LJ, Liu X, Nicolau JC, Ophuis AJ, Paolasso E, Scirica BM, Spinar J, Theroux P, Wiviott SD, Strony J, Murphy SA; TRA 2P-TIMI 50 Steering Committee and Investigators. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med 2012;366:1404-1413**

Thrombozyten spielen eine wichtige Rolle bei der Entstehung atherothrombotischer vaskulärer Ereignisse. Thrombozytenfunktionshemmer reduzieren eindeutig das Risiko von Myokardinfarkt, ischämischen Insult und vaskulären Tod bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung, nach TIA oder Schlaganfall und bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Der Protease-aktivierte Rezeptor (PRA) wird auf Thrombozyten exprimiert und ist ein wichtiger Promotor für die biologische Aktivität von Thrombin. Vorapaxar ist ein kompetitiver und selektiver Antagonist am PRA-1 Rezeptor und eine potente Substanz zur Hemmung der Thrombozytenaggregation. Die TRA 2-P-TIMI 50 Studie sollte den klinischen Nutzen von Vorapaxar bei Patienten mit vaskulären Erkrankungen untersuchen. In die TRA 2-P-TIMI 50 Studie wurden 26.449 Patienten eingeschlossen, die einen Myokardinfarkt oder einen ischämischen Insult erlitten hatten oder eine periphere arterielle Verschlusskrankheit hatten. Die Patienten erhielten entweder 2,5 mg Vorapaxar pro Tag oder Placebo. Die Behandlung erfolgte zusätzlich zu einer bereits vorhandenen Behandlung mit Throm-

bozytenfunktionshemmern. Die mittlere Beobachtungszeit betrug 30 Monate. Der primäre Endpunkt der Studie war die Kombination aus Tod durch kardiovaskuläre Erkrankung, Myokardinfarkt oder Schlaganfall.

Das mediane Alter der Patienten betrug 61 Jahre. 67% hatten einen Myokardinfarkt, 18% einen Schlaganfall erlitten und 14% litten unter einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. Patienten mit Myokardinfarkt erhielten in 98% Acetylsalicylsäure und in 78% zusätzlich Clopidogrel. Von den Patienten mit Schlaganfall erhielten 81% Acetylsalicylsäure, 24% Clopidogrel und 20% Dipyridamol zusätzlich zu Acetylsalicylsäure. 91% der Patienten erhielten ein Statin und 73% einen ACE-Hemmer oder einen Angiotensin Rezeptorblocker. Nach 2 Jahren Beobachtungszeit empfahl das Data and Safety Monitoring Board den Studienarm mit den Patienten mit ischämischem Insult zu beenden, da sich hier ein signifikant erhöhtes Risiko intracranieller Blutungen zeigte. Nach 3 Jahren Beobachtungszeit war der primäre Endpunkt bei 1028 Patienten in der Vorapaxar-

Gruppe und bei 1176 Patienten in der Placebo-Gruppe aufgetreten. Dies entspricht Häufigkeiten von 9,3% und 10,5%. Die Risikoreduktion betrug 13% und war statistisch signifikant. Mittelschwere oder schwere Blutungen traten bei 4,2% der Patienten auf die Vorapaxar erhielten und bei 2,5% bei Patienten die Placebo erhielten. Dies entspricht einer Hazard Ratio von 1,66 die statistisch signifikant war. Es zeigte sich auch eine Risikoerhöhung für intracranielle Blutungen mit 1,5% in der Vorapaxar-Gruppe und 0,5% in der Placebo-Gruppe. Betrachtete man die Endpunkte einzeln, war der signifikante Behandlungseffekt auf die Reduktion von kardialen Ereignissen zurückzuführen. Schlaganfälle wie auch ischämische Insulte wurden nicht statistisch signifikant reduziert, auch die Sterblichkeit war identisch.

#### **Kommentar:**

Die Studie zeigt, dass neue potente Thrombozytenaggregationshemmer

wie PRA-1 Rezeptor Antagonisten in der Lage sind, in Kombination mit anderen Thrombozytenfunktionshemmern kardiovaskuläre Ereignisse signifikant zu reduzieren. Dies wird allerdings mit einer erhöhten Rate von mittelschweren und schweren Blutungskomplikationen erkauft. Das Studienergebnis macht es sehr schwer, den therapeutischen Nutzen, nämlich eine Verringerung von Myokardinfarkten und kardiovaskulären Todesfällen gegen das erhöhte Blutungsrisiko abzuwägen. Die Studie zeigt aber auch, wie andere Studien mit neueren potenten Thrombozytenfunktionshemmern, dass das Risiko von intracraniellen und intracerebralen Blutungen durch diese Therapieansätze signifikant erhöht wird und dass der therapeutische Nutzen verloren geht. Wenn überhaupt, wird Vorapaxa bei Patienten nach Myokardinfarkt eingesetzt werden und definitiv nicht bei Patienten nach ischämischen Insult. (HCD)

**\*\*\* Wahl A, Jüni P, Mono ML, Kalesan B, Praz F, Geister L, Räber L, Nedeltchev K, Mattle HP, Windecker S, Meier B. Long-term propensity score-matched comparison of percutaneous closure of patent foramen ovale with medical treatment after paradoxical embolism. Circulation 2012;125:803-812**

Patienten mit einem stattgehabten ischämischen cerebralen Ereignis, welches auf ein persistierendes foramen ovale (PFO) zurückzuführen ist,

könnten ein erhöhtes Re-Schlaganfallrisiko haben. Unterschiede in einer klinischen Langzeitbeobachtung sollen zwischen Patienten, deren PFO

interventionell verschlossen wurde oder konventionell medikamentös therapiert wurde, analysiert werden. Hierfür wurden zwischen 1994 und 2000 308 Patienten mit einem PFO als mögliche Ursache eines Schlaganfalles untersucht, von denen 150 einen PFO-Verschluss erhielten und 158 konservativ therapiert wurden. Als primärer Endpunkt wurde eine Kombination von Schlaganfall, transienter ischämischer Attacke oder peripherer Embolie gewählt. Analysiert wurden 103 Patientenpaare (propensity score-matched) die eine der beiden Therapien erhalten hatten. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 9 Jahren trat der primäre Endpunkt bei 11 (11%) mit PFO-Verschluss und bei 22 (21%) mit konservativer Therapie auf (Hazard ratio: 0,31, 95% Konfidenzintervall: 0,10-0,94,  $p=0,039$ ). Ursächlich hierfür war vor allem eine Reduktion der transienten ischämischen Attacken in der PFO-Verschluss-Gruppe (5% vs. 14%). Die Mortalität war zwischen den Gruppen nicht unterschiedlich. In der vorliegenden Langzeit-Beobachtungsstudie erscheint ein PFO-Verschluss effektiver in der Sekundärprävention vaskulärer Ereignisse verglichen zu der medikamentösen Therapie bei Patienten, deren initiales Schlaganfallereignis vermeintlich auf ein PFO zurückzuführen war.

**Kommentar:**

Die vorliegende Langzeitbeobachtungsstudie zeigt, wie auch einige vorangegangene Single-Center Studien, einen positiven Effekt des PFO-Verschlusses nach einem kryptogenen Schlaganfall. Positiv anzumerken ist die lange Nachbeobachtungszeit der Studienpopulation. Als Kritikpunkt könnte gelten, dass der klinische „Vorteil“ des PFO-Verschlusses lediglich durch das vermehrte Auftreten von transienten Symptomen zu Stande kam, deren Evaluation allerdings nicht hinsichtlich der Gruppenzugehörigkeit verblindet war und daher einem Bias unterliegen hätte können. Auch wenn die Daten dieser Studie sehr optimistisch hinsichtlich eines PFO-Verschlusses argumentieren, sprechen die Ergebnisse der letzten großen randomisierten Studie (CLOSURE1) eine andere Sprache: hier fanden sich nicht unerhebliche periinterventionelle Komplikationen und vor allem eine erhöhte Inzidenz von Vorhofflimmern im Verlauf, was hinsichtlich seiner therapeutischen Konsequenz in zukünftigen Studien auch genau mit beleuchtet werden sollte. So lange randomisierte Studien hier keine positiven Daten bezüglich der Wirksamkeit des PFO-Verschlusses beim kryptogenen Schlaganfall liefern, ist der weitere steigende Absatz der PFO-Devices sicherlich nicht gerechtfertigt und kritisch zu hinterfragen. (KG)

**\*\*\*\*\* Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, Mauri L, Adams H, Albers GW, Felberg R, Herrmann H, Kar S, Landzberg M, Raizner A, Wechsler L; CLOSURE I Investigators. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. N Engl J Med 2012;366:991-999**

Zwischen 20% und 40% aller akuten ischämische Insulte haben keinen erkennbaren Grund und werden daher als kryptogene Schlaganfälle eingestuft. Eine Reihe von Fall-Kontrollstudien hat nahegelegt, dass es einen Zusammenhang zwischen einem offenen Foramen ovale und kryptogenen Schlaganfällen gibt. Die Prävalenz eines Foramen ovale liegt bei etwa 25% und bei jungen Patienten mit einem ischämischen Insult und kryptogenen Schlaganfall kann diese Häufigkeit bis auf 55% ansteigen. Prinzipiell gibt es mehrere Möglichkeiten bei dieser Konstellation einem erneuten Schlaganfall vorzubeugen. Viele Kardiologen propagieren den Verschluss des Foramen ovale, obwohl es bis dato keinen wissenschaftlichen Beweis für die Wirksamkeit dieser Maßnahme gab. Es handelt sich um eine multizentrische, randomisierte Studie bei Patienten im Alter zwischen 18 und 60 Jahren, die einen kryptogenen Schlaganfall oder eine transiente ischämische Attacke und echokardiographisch ein offenes Foramen ovale hatten. Der Zeitpunkt des ischämischen Ereignisses durfte nicht mehr als 6 Monate zurückliegen. Die eine

Hälfte der Patienten erhielt einen perkutanen Verschluss des Foramen ovale in Kombination mit Thrombozytenfunktionshemmern, die andere Patientengruppe wurde rein konservativ behandelt. Verwendet wurde zum Verschluss des Foramen ovale das STARFlex device. Die Patienten wurden nach 1, 6, 12 und 24 Monaten nachuntersucht. Bei Patienten mit Schirmchenverschluss erfolgte nach 6 Monaten eine Echokardiographie. Der primäre Endpunkt der Studie war die Kombination aus TIA oder Schlaganfall während einer 2-jährigen Verlaufsbeobachtung, Tod jedweder Ursache in den ersten 30 Tagen und Tod aus neurologischer Ursache zwischen 31 Tagen und 2 Jahren. Sekundäre Endpunkte waren schwerwiegende Blutungskomplikationen, die Sterblichkeit sowie Schlaganfall, TIA's und transiente neurologische Ereignisse unbekannter Ätiologie. Die Studie wurde zwischen 2003 und 2008 in den Vereinigten Staaten und Kanada durchgeführt. Eingeschlossen wurden 909 Patienten, von denen 447 einen Schirmchenverschluss erhielten und 462 rein medikamentös behandelt wurden. Die medikamentöse Therapie bestand entweder in einer oralen

Antikoagulation mit Warfarin oder der Gabe von Acetylsalicylsäure in einer Dosis von 325 mg täglich. Bei 90% der Patienten gelang der Verschluss des offenen Foramen ovale. Die kumulative Häufigkeit des primären Endpunktes betrug 23 von 447 Patienten in der Verschlussgruppe, entsprechend 5,5% und 29 von 462 Patienten, entsprechend 6,8% in der konservativen Behandlungsgruppe. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Dies galt auch für die Endpunkte Schlaganfall und TIA. Die Mortalität betrug 0. Bei 13 Patienten in der Verschlussgruppe kam es zu Komplikationen. Schwerwiegende Blutungskomplikationen waren mit 2,6% in der Verschlussgruppe und 1,1% in der konservativen Behandlungsgruppe nicht statistisch unterschiedlich.

**Kommentar:**

Die CLOSURE I Studie hat ein eindeutiges Ergebnis: Es macht keinen Sinn, bei Patienten mit einem kryptogenen Schlaganfall oder einer TIA, ein offenes Foramen ovale mit einem Device zu verschließen. Die einzige Ausnahme sind Patienten, bei denen sich definitiv eine paradoxe Embolie belegen lässt, das heißt Patienten die zum Zeitpunkt ihres Schlaganfalls eine tiefe Beinvenenthrombose haben und bei denen das cerebrale ischämische Ereignis im Rahmen eines Valsalva-Manövers auftritt. Die Auto-

ren untersuchten allerdings nicht, ob ein Verschluss des offenen Foramen ovale bei Patienten sinnvoll ist, die ein erstes Ereignis erlitten haben, mit Thrombozytenfunktionshemmern oder Antikoagulantien behandelt werden und dann ein erneutes ischämisches Ereignis haben. Bemerkenswert ist auch die Beobachtung, dass bei Patienten mit offenem Foramen ovale und kryptogenem Schlaganfall kein Unterschied besteht bzgl. der medikamentösen Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmern oder oralen Antikoagulantien. Deshalb können diese Patienten problemlos mit Thrombozytenfunktionshemmern behandelt werden. Von vielen Kardiologen wird propagiert, dass es sich beim Schirmchenverschluss um ein ungefährliches Verfahren mit einer niedrigen Komplikationsrate handelt. In der vorliegenden Studie kam es bei 23 Patienten in der Verschlussgruppe zu einem permanenten Vorhofflimmern, das eine orale Antikoagulation erforderlich machte. Zusammengefasst ist diese eine weitere Studie in einer ganzen Reihe von kürzlich publizierten Studien, die die Gleichwertigkeit oder Überlegenheit einer konservativen Therapie gegenüber einer invasiven Therapie zeigt. (HCD)

\*\*\*\*\* Kitsios GD, Dahabreh IJ, Abu Dabrh AM, Thaler DE, Kent DM. Patent foramen ovale closure and medical treatments for secondary stroke prevention: a systematic review of observational and randomized evidence. *Stroke* 2012;43(2):422-431

Die CLOSURE I Studie konnte keinen Nutzen des transfemorale Schirmchenverschlusses eines persistierenden foramen ovale (PFO) bei Patienten mit einem kryptogenem Schlaganfall nachweisen. Eine optimale medikamentöse (oder interventionelle) Sekundärprophylaxe bleibt auch nach dieser Studie weiterhin umstritten. Die Autoren um das Team von D. Kent führten eine neue systematische Metaanalyse von Nachbeobachtungsstudien zu erneuten cerebrovaskulären Ereignissen nach einem kryptogenem Schlaganfall mit Nachweis eines PFO durch. Es wurden 52 unkontrollierte Studien bzw. Fallserien, 7 nicht-randomisierte und eine randomisierte Studie (CLOSURE 1) in die Auswertung der Intervention eingezogen. Die Rate von ischämischen Schlaganfällen lag über alle Studien nach Schirmchenverschluss bei 0,36 Ereignisse pro 100 Patientenjahre versus 2,53 Ereignisse unter medikamentöser Behandlung alleine. In den nicht-randomisierten Studien war ein Schirmchenverschluss einer medikamentösen Behandlung alleine überlegen. In der randomisierten CLOSURE 1 Studie war jedoch die Ereignisrate nach Schirmchenverschluss deutlich höher

und es konnte kein Nutzen gegenüber einer medikamentösen Behandlung alleine nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu zeigten Beobachtungsstudien und 9 randomisierte Studien zur medikamentösen Sekundärprophylaxe konsistent einen Nutzen (IR 0,41) von Antikoagulantien versus Thrombozytenfunktionshemmern bei diesen Patienten.

#### **Kommentar:**

Aufgrund der sehr geringen Reinsultate bei jungen Patienten mit kryptogenem Schlaganfall ist ein therapeutischer Effekt auch in den noch laufenden randomisierten Studien (PC Trial und RESPECT werden in den nächsten Monaten veröffentlicht) nicht zu erwarten. Ob ein möglicher Nutzen in einer Metaanalyse nachgewiesen werden kann bleibt ebenfalls abzuwarten. Bis dahin ist angesichts der nun vorliegenden Ergebnisse aus CLOSURE I sowie dieser Metaanalyse eine konservativ medikamentöse Behandlung indiziert. Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie empfehlen als first line Therapie bei kryptogenem Schlaganfall und Nachweis eines PFO Thrombozytenfunktionshemmer und erst bei

erneutem ischämischen Ereignis eine Antikoagulation oder in besonderen Fällen einen Schirmchenverschluss. Alternativ sollte geeigneten Patienten bis 60 Jahren jedoch auch die

Teilnahme an der in Deutschland rekrutierenden CLOSE Studie nahe gelegt werden. Interessierte Zentren oder Zuweiser können sich hierzu gerne beim Referenten melden. (CW)

## 5. Blutungen

**\*\*\*\* Demchuk AM, Dowlathshahi D, Rodriguez-Luna D, Molina CA, Blas YS, Dzialowski I, Kobayashi A, Boulanger JM, Lum C, Gubitza G, Padma V, Roy J, Kase CS, Kosior J, Bhatia R, Tymchuk S, Subramaniam S, Gladstone DJ, Hill MD, Aviv RI; for the PREDICT/Sunnybrook ICH CTA study group. Prediction of haematoma growth and outcome in patients with intracerebral haemorrhage using the CT-angiography spot sign (PREDICT): a prospective observational study. Lancet Neurol 2012;11:307-314**

Cerebrale Blutungen machen 7 bis 15% aller Schlaganfälle aus und haben eine schlechte Prognose mit einer Sterblichkeit von bis zu 40%. Die wichtigsten Prädiktoren für einen schlechten Outcome sind die initiale Größe der Blutung, die Bewusstseinslage, der Nachweis von Blut in den Ventrikeln, das Lebensalter und die Größenzunahme der Blutung in den ersten Stunden. Bisher gab es keinen guten Parameter, der die Größenzunahme einer Hirnblutung voraussagen würde. Dies könnte auch erklären, warum die Therapiestudien zu rekombinantem Faktor VII negativ verliefen, da hier Patienten mit und ohne Größenzunahme der Blutung in einer Studie vermischt wurden. Das sogenannte Spot-Zeichen in den

Quellenbildern der CT-Angiographie zeigt Kontrastmittelaustritt ins Hirnparenchym und belegt, dass offenbar noch Gefäßwände undicht sind. Dieses Spot-Zeichen könnte ein Prädiktor für eine Größenzunahme einer bestehenden Hirnblutung sein. Es handelt sich um eine prospektive multizentrische Beobachtungsstudie. Eingeschlossen wurden Patienten mit einer Hirnblutung von weniger als 100 ml Volumen, die sich innerhalb von 6 Stunden nach Beginn der Symptomatik vorstellten. Bei allen Patienten wurde eine initiale CT durchgeführt und nach dem Spot-sign in der CT-Angiographie geschaut. Ein Neurologe der über den klinischen Zustand des Patienten keine Informationen hatte, bestimmte das Volumen der

intracerebralen Blutung mit einer computerisierten Planimetrie. Der primäre Endpunkt der Studie war eine Zunahme der Blutung definiert als eine absolute Volumenzunahme von 6 ml oder mehr oder eine relative Volumenzunahme von 33% zwischen dem initialen CT und dem nachfolgenden CT.

Es wurden 268 Patienten in die Studie aufgenommen. Die mittlere Zeit von Beginn der Symptomatik bis zum initialen CT war 135 Minuten und bis zur Durchführung der CT-Angiographie 159 Minuten. 81 Patienten, dies entspricht 30%, hatten ein positives Spot-sign. Bei 228 Patienten lagen ein initiales und ein Nachfolge-CT vor. Bei diesen Patienten war keine Operation durchgeführt worden und es handelte sich um überlebende Patienten. Der Median des Blutungsvolumens beim ersten CT betrug 19,9 ml. Die mediane Ausdehnung der Blutung betrug 8,6 ml für Patienten mit positivem Spot-sign und 0,4 ml für Patienten mit negativem Spot-sign. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Der mittlere klinische Outcome gemessen mit der modifizierten Rankin-Skala nach 3 Monaten war 5 bei den Patienten die Spot-sign positiv waren und 3 bei den Patienten, die Spot-sign negativ waren. Die Sterblichkeit nach 3 Monaten betrug in der ersten Gruppe 43,4% und in der zweiten Gruppe 19,6%. Beide Unterschiede bzgl.

Outcome waren statistisch signifikant.

#### **Kommentar:**

Diese große multizentrische prospektive Studie belegt eindeutig, dass das Spot-sign ein guter Prädiktor für die Größenzunahme einer intraparenchymatösen Blutung ist und auch den Outcome bzgl. neurologischer Ausfälle und Mortalität voraussagt. Die Bestimmung ist sehr einfach, weil lediglich eine CT-Angiographie erforderlich ist. Das Spot-sign wird in Zukunft ein wichtiger Parameter sein, um Patienten in Therapiestudien bzgl. ihrer Prognose zu stratifizieren. Studien mit hämostatischer Therapie sollten daher ganz überwiegend Patienten mit positivem Spot-Zeichen einschließen, da es hier am wahrscheinlichsten ist, einen Unterschied in der Therapie zwischen aktiver Substanz und Placebo zu zeigen. (HCD)

## 6. Bericht von der 21. European Stroke Conference vom 22.-25. Mai 2012 in Lissabon

M. Lansberg und G. Albers präsentierten die Ergebnisse der DEFUSE-2 Studie, welche die prognostische Bedeutung der MRT Bildgebung vor einer intraarteriellen Behandlung eines distalen Carotis- oder Mediaverschlusses untersuchte. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem Schweregrad auf der NIH-SS  $\geq 5$  und einem Interventionsbeginn  $< 12$  h. Das MRT Protokoll dauerte 9 min und umfasste eine DWI als auch PWI Wichtung, mit denen das Mismatch Verhältnis vollautomatisch und standardisiert innerhalb von 15 min berechnet wurde. Von 104 Patienten hatten 78 ein Ziel-Mismatch  $> 1,8$ . Diese Patientengruppe zeigte im Falle einer angiographisch nachgewiesenen Reperfusion (ca. 60%) eine odds ratio von 5 für eine deutliche klinische Verbesserung (NIH-SS  $< 2$  oder  $\geq 8$  Punkte Verbesserung), was bei den Patienten ohne Mismatch nicht der Fall war (odds ratio 0,2). Auch die Infarktgröße konnte nach erfolgreicher Rekanalisation nur bei Nachweis eines Mismatch Verhältnisses signifikant verringert werden. Eine Substudie zeigte auch im Zeitfenster zwischen 6 und 12h ein identisches Ergebnis, d.h. das MRT Mismatch sagte zuverlässig einen klinischen Nutzen einer Reperfusion voraus. Bei Vorliegen eines Mismatch und fehlender Reper-

fusion kam es dagegen auch nach 6h zu einem signifikanten Wachstum des Infarktes. Diese Ergebnisse bilden die Grundlage für eine geplante randomisierte Studie zur MRT-basierten intraarteriellen Behandlung des ischämischen Schlaganfalls in einem Zeitfenster bis 12 h.

Das dritte International Stroke Trial (IST-3) untersuchte randomisiert den Nutzen einer systemischen Thrombolyse mit rtPA versus Placebo in Patienten außerhalb der aktuellen Zulassungskriterien. 3035 Patienten wurden innerhalb von 6 h behandelt, davon 72% nach 3h, 53%  $> 80$  Jahre und 43% mit einer Ischämie im hinteren Stromkreislauf. In die Studie wurden allerdings nur solche Patienten eingeschlossen, in denen sich der behandelnde Arzt nicht sicher über die optimale Behandlung war (uncertainty principle). Innerhalb der ersten 7 Tage traten in 7% der lysierten versus 1% der nicht lysierten Patienten intracerebrale Blutungen auf, was etwa der Häufigkeit von symptomatischen Blutungen im SITS Register entspricht. Ebenfalls signifikant erhöht war die Mortalität innerhalb von 7 Tagen (11% versus 7%), nicht jedoch nach 6 Monaten (jeweils 27%). Der Unterschied im primären Endpunkt (aktiv und nicht behindert) nach 6

Monaten war nicht signifikant (37% versus 35%, NNT 14/1000), allerdings zeigte sich mittels ordinal shift Analyse (Vergleich des Behandlungsergebnisses aller Patienten auf der Oxford handicap scale) eine signifikante Überlegenheit, d.h. 27 von 1000 Patienten zeigten irgendeine Verbesserung des Behandlungsergebnisses. Leider beeinträchtigt das angewandte uncertainty principle in dieser Studie die Interpretation, da unklar bleibt auf welche Patientenpopulation diese Ergebnisse übertragbar sind. Nach Korrektur für die hierdurch bedingte ungleiche Verteilung (alte Patienten und schwere Schlaganfälle wurden vermehrt im frühen Zeitfenster, Patienten mit Infarkt-demarkation im späten Zeitfenster eingeschlossen) zeigte sich insbesondere ein Nutzen in Patienten über 80 Jahre, mit bereits demarkiertem Infarkt oder schweren neurologischen Ausfällen. Eine mit diesen Daten aktualisierte Metaanalyse zeigt nun erstmals eine signifikant erhöhte Mortalität innerhalb von 7 Tagen. Die NNT für ein gutes Behandlungsergebnis innerhalb von 3h nach Symptombeginn beträgt nun 95/1000 und Patienten >80 Jahre haben demnach keinen geringeren Nutzen als jüngere Patienten. Der Nutzen einer systemischen Thrombolyse zwischen 3-4,5h ist unabhängig davon bereits in der ECASS-3 Studie nachgewiesen worden und hat Eingang in die europäischen, nicht

jedoch die amerikanischen Zulassungskriterien gefunden.

Die ARTIS Studie untersuchte eine kombinierte Gabe von ASS zusammen mit systemischer Thrombolyse in bislang ASS naiven Patienten. Grundlage war die Überlegung, dass sowohl der Thrombus, der Endothelschaden als auch die Thrombolyse selbst zu einer Plättchenaktivierung führen und in Beobachtungsstudien etwa 1/3 aller Patienten nach zunächst erfolgreicher Lyse eine Re-Okklusion zeigen. Die randomisierte Behandlung erfolgte offen mit verblindeter Endpunktadjudizierung. Die Studie wurde nach Einschluss von 624 Patienten vorzeitig beendet, da eine signifikant höhere Blutungsrate (4,8% versus 1,5%) in der ASS Gruppe ohne Hinweis für einen klinischen Nutzen beobachtet wurde. Trotz der insgesamt relativ niedrigen Blutungsrate zeigte sich im primären Endpunkt ein Trend für ein schlechteres Behandlungsergebnis nach Gabe von ASS. Dies sollte jedoch kein Grund sein mit ASS vorbehandelte Patienten von einer Thrombolyse auszuschließen.

CDP-Cholin (Citicolin) hatte in einer Metaanalyse von mehreren kleineren randomisierten Studien eine Überlegenheit in der Akutbehandlung beim ischämischen Schlaganfall gezeigt und wurde daraufhin in einigen Ländern Asiens, Südamerikas und Südeuropas

in dieser Indikation eingesetzt. Die ICTUS Studie war eine erstmals ausreichend gepowerte randomisierte Studie gegen Placebo in 2298 Patienten mit ischämischem Schlaganfall innerhalb der letzten 24h, einem NIH-SS  $\geq 8$  sowie der Möglichkeit auch lysierte Patienten einzuschließen. Für den primären sowie sämtliche sekundären Endpunkte war das Ergebnis nicht signifikant, d.h. es fand sich kein Hinweis auf einen neuroprotektiven Effekt von Citicolin. Auch wenn post-hoc Analysen in Patienten  $>70$  Jahren und nicht lysierten Patienten einen möglichen Nutzen ergaben, dürfte dies das Ende dieser Substanz (einem Zwischenprodukt des Zellmembranstoffwechsels) bedeuten.

M. Brown aus London stellt die Langzeit-Ergebnisse der International Carotid Stenting Study (ICSS) vor, welche randomisiert eine Carotis Angioplastie mit Stentversorgung (CAS) gegen eine Carotis Endarterektomie (CEA) bei kürzlich symptomatischen Patienten mit  $>50\%$  Stenose nach NASCET Kriterien untersuchte. In den ersten 30 Tagen hatte sich eine Überlegenheit von CEA versus CAS gezeigt. Nach einer mittleren Nachbeobachtungsdauer von 4,2 Jahren zeigte sich kein signifikanter Unterschied für den primären Endpunkt tödlicher oder behindernder Schlaganfall. Für andere sekundäre Endpunkte wie jeglicher Schlaganfall,

ipsilateraler Schlaganfall, sowie Schlaganfall 30 Tage nach Intervention zeigte sich jedoch eine signifikante Überlegenheit von CEA. Diese war unabhängig vom Alter der Patienten. Überraschenderweise waren auch kontralaterale Schlaganfälle nach CEA signifikant seltener als nach CAS. Diese Ergebnisse sind eine weitere Bestätigung der CEA als Standardtherapie der symptomatischen hochgradigen Carotis Stenose. In einer gepoolten Auswertung der 3 großen randomisierten Studien zu CAS versus CEA (EVA 3S, SPACE, ICSS) untersuchte F. Wodag aus Kiel den Einfluß des verwendeten Stenttyps auf die Prognose. Geschlossene Stentsysteme, d.h. mit einer Maschenöffnung  $<5\text{mm}^2$  zeigten hierbei ein signifikant besseres Behandlungsergebnis als offene Stentsysteme. Dieser Effekt persistierte auch nach Adjustierung. Die Verwendung eines Embolieschutzes war dagegen nicht mit einem besseren Ergebnis korreliert.

Die randomisierte SPS-3 Studie, vorgestellt von O. Benavente, untersuchte eine duale Thrombozytenfunktionshemmung mit ASS (325 mg) und Clopidogrel (75 mg) versus ASS Monotherapie in Patienten mit magnetresonanztomographisch nachgewiesenen kleinen subkortikalen Infarkten innerhalb der letzten 6 Monate. Parallel hierzu wird außerdem eine

Blutdruckeinstellung auf <130 mmHg versus 130-149 mmHg untersucht. Der Teil der Plättchenhemmung wurde nach einer mittleren Nachbeobachtungsdauer von 3,4 Jahren vorzeitig beendet. Für den primären Endpunkt erneuter Schlaganfall zeigte sich eine nicht signifikante Reduktion unter dualer Thrombozytenfunktionshemmung (2,5% versus 2,7%, n.s.), ebenso wie für ischämische Schlaganfälle (2,1% versus 2,4%, n.s.) und kombinierte vaskuläre Ereignisse (3,1% versus 3,4%). Wie schon in früheren Studien war jedoch die Rate von schweren Blutungsereignissen signifikant erhöht (2,1% versus 1,1%, HR 2,0) ebenso wie die Mortalität (2,1% versus 1,4%, HR 1,5) was letztlich zum Abbruch dieses Teils der Studie führte. Die Ergebnisse zur Blutdrucksenkung werden im Laufe dieses Jahres erwartet, wobei auch die Ergebnisse zur Kognition interessant sind.

S. Mees stellte die Ergebnisse der Magnesium in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage (MASH-II) Studie vor. Bislang ist Nimodipin die einzige Substanz, welche effektiv Vasospasmen und hierdurch bedingt sekundäre ischämische Schlaganfälle (bei 20-30% aller Patienten) verhindert. Magnesium führt bekanntermaßen zu einer Blockade von NMDA Glutamat Rezeptoren sowie Antagonisierung von Spannungs-abhängigen

Ca-Kanälen. 1203 Patienten mit aneurysmatischer SAB innerhalb der letzten 4 Tage wurden randomisiert auf eine Behandlung mit Magnesium (64 mmol/d) versus Placebo. Zusätzlich erhielten alle Patienten Nimodipin. Der primäre Endpunkt Behinderung auf der modifizierten Rankin Skala ( $\geq 4$ ) wurde nach 3 Monaten mittels einer validierten telefonischen Nachbefragung erhoben. Hier zeigte sich ein neutrales Ergebnis sowohl in Bezug auf den primären Endpunkt als auch den Anteil der symptomfreien Patienten. Leider wurde weder das Auftreten von Vasospasmen noch der Schweregrad der ischämischen Schlaganfälle erhoben. (CW)





---

---



---

**ÖGSF**

**Österreichische Gesellschaft  
für Schlaganfallforschung**



---

---

**DEUTSCHE  
SCHLAGANFALL-GESELLSCHAFT**  
German Stroke Society

---

---