



STROKE

NEWS

Aktuelle Literatur
zur Pathophysiologie
und Therapie
von
Schlaganfällen

ÖGSF

Österreichische Gesellschaft
für Schlaganfallforschung



2/2013

DEUTSCHE
SCHLAGANFALL-GESELLSCHAFT
German Stroke Society

STROKE-NEWS

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

18. Jahrgang, Nummer 2, Juni 2013, Auflage: 1400

Herausgeber und verantwortlich:

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

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

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

Autoren dieser Ausgabe:

Prof. Dr. H.J. Audebert, Klinik für Neurologie Campus Benjamin Franklin, Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin (HJA)

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

Prof. Dr. D.G. Nabavi, Neurologie, Vivantes Klinikum Neukölln, Rudower Str. 48, 12351 Berlin (DGN)

Dr. M. Olma, Klinik für Neurologie Charité Campus Mitte, Charitéplatz 1, 10117 Berlin (MCO)

Prof. Dr. D. Sander, Neurologie, Benedictus Krankenhaus, Dr.-Appelhans-Weg 6, 82340 Feldafing (DS)

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

PD 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

Inhaltsverzeichnis		Seite
1.	Epidemiologie	4
2.	Klinik	5
3.	Primärprävention	22
4.	Sekundärprävention	36
5.	Blutungen	43
6.	Rehabilitation	49
7.	Verschiedenes	50

Die vorherigen Stroke-News können über die Webpage www.stroke-news.de aufgerufen und nachbestellt werden.

Die Benotung erfolgt nach folgenden Kriterien

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

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

Die Firmen haben keinen Einfluss auf den Inhalt genommen.

ISSN 1431-7780

Copyright 2013 Prof. H. C. Diener

1. Epidemiologie

****** Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Derivation and validation of QStroke score for predicting risk of ischaemic stroke in primary care and comparison with other risk scores: a prospective open cohort study. *BMJ*. 2013;346: May 2; f2573. doi: 10.1136/bmj.f2573**

Für die Primärprävention vaskulärer schwerwiegender Ereignisse wie dem Schlaganfall ist es wichtig, populationsbezogene Risiko-Scores zu haben, um Patienten über ihr mögliches Schlaganfallrisiko aufzuklären und auch Strategien zu entwickeln um Schlaganfälle zu verhindern. Am besten validiert ist bisher in der Primärprävention der Framingham-Score, der aus der Framingham-Studie abgeleitet wurde. Er hat relativ wenige Items und ist daher leicht zu berechnen. Die englischen Autoren haben jetzt einen deutlich differenzierteren Score entwickelt und an einer großen Population validiert. Basierend auf Literaturrecherchen und großen epidemiologischen Studien wurden zahlreiche Risikofaktoren für den Schlaganfall identifiziert und für einen neuen Score erfasst. Dazu gehören die ethnische Zugehörigkeit, Alter, Geschlecht, Rauchen, Vorhofflimmern, systolischer Blutdruck, Cholesterin, Body-Mass-Index, Familiengeschichte einer koronaren Herzerkrankung, Townsend deprivation-Score, arterielle Hypertonie, rheuma-

toide Arthritis, chronische Nierenerkrankung, Diabetes mellitus, koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz und Erkrankungen der Herzklappen. Für die Studie wurden die Daten von 451 großen Praxen von Allgemeinmedizinern in England und Wales ausgewählt. Für die primäre Berechnung des Scores wurden die Daten von 3,5 Millionen Patienten im Alter zwischen 25 und 84 Jahren erfasst. In dieser Population traten 77.578 Schlaganfälle auf. Für die Validierung wurden die Daten von 1,9 Millionen Patienten erfasst, bei denen 38.404 Patienten einen Schlaganfall erlitten. Ausgeschlossen wurden Patienten die bereits eine TIA oder einen Schlaganfall erlitten hatten und Patienten die wegen Vorhofflimmern oral antikoaguliert wurden.

Der Q-Schlaganfall-Wert erklärt 57% der Varianz bei Frauen und 55% der Männer, die bisher noch keinen Schlaganfall erlitten hatten. Verglichen mit dem Framingham-Score war der Q-Schlaganfall-Score deutlich besser in seinen prädiktiven Eigenschaften. Bei Patienten mit

Vorhofflimmern war die Erklärung der Varianz geringer, der QStroke-Score war aber auch deutlich voraus-sagekräftiger als der bisher verwendete CHADS2- Score.

Kommentar:

Für die Ressourcenzuordnung innerhalb eines Gesundheitssystems ist die Erfassung von Risiken für bestimmte Erkrankungen außerordentlich wichtig. Eine Risikoabschätzung ist auch notwendig, wenn Patienten in großen randomisierten Therapie-studien eingeschlossen werden. Der

hier entwickelte Q-Schlaganfall-Score diskriminiert besser, als der bisherige Framingham-Score. Er ist allerdings auch deutlich aufwendiger in seiner Berechnung und erfordert ein Computerprogramm. Der Vorteil des Framingham-Scores ist, dass er sich auf einer einfachen Tabelle ablesen lässt und damit alltagstauglicher ist. Die Studie zeigt auch wie wertvoll es ist, wenn es in einem Gesundheitssystem möglich ist, auf aggregierte Daten aus großen Praxen zurückzugreifen. (HCD)

2. Klinik

****** Puetz V, Bodechtel U, Gerber JC, Dzialkowski I, Kunz A, Wolz M, Hentschel H, Schultheiss T, Kepplinger J, Schneider H, Widemann B, Wejciechowski C, Reichmann H, Gahn G, von Kummer R. Reliability of brain CT evaluation by stroke neurologists in telemedicine. Neurology 2013;80:332-338**

Die Anwendung der Telemedizin in der Schlaganfallakutversorgung (Tele-Stroke) hat sich in vielen Ländern bewährt und wird in zunehmendem Maße gerade in medizinisch unterversorgten Regionen eingesetzt. Nahezu unverändert zu den ersten Anwendungen basiert das Schlaganfall-Telekonsil auf einer telephonischen Vorab-Information durch den vor Ort behandelnden Arzt an den Tele-Neurologen, der Patientenunter-

suchung über Videokonferenz und der neurologischen Bewertung der elektronisch versandten Schnittbildgebung des Gehirns.

Trotz der breiten Anwendung und Aufnahme in internationale Leitlinien sind einige Fragestellungen noch nicht ausreichend beantwortet. Hierzu gehört auch die Frage, mit welchen Methoden und mit welcher Intensität ein Qualitätsmanagement des Telekonsildienstes erforderlich ist.

In ihrer Arbeit in Neurology stellen Puetz et al. eine Studie bzgl. der Reliabilität der CT-Bewertung während der Telekonsultation im SOS-Net in Sachsen vor, die vor allem in Hinblick auf das Qualitätsmanagement telemedizinischer Netzwerke interessant ist. Dabei re-evaluierten zwei Neuroradiologen die CT-Bilder von mehr als 500 Patienten, die der Neurologischen Universitätsklinik Dresden telekonsultativ vorgestellt worden waren. Die Autoren fanden dabei eine gute Interobserver Übereinstimmung (weighted kappa=0,62) zwischen der während der Telekonsultation durch Neurologen durchgeführten Bildbewertung und der nachträglichen neuroradiologischen Bildbefundung. Es wurden zwar unterschiedliche Befunde in 8% der Fälle dokumentiert, allerdings waren diese nur bei 9 Patienten (<2%) klinisch relevant. Glücklicherweise waren auch diese Fehlbefunde nicht mit einer über die Erwartungswerte erhöhten Komplikationsrate verbunden, da ein Patient mit übersehenem Subduralhämatom keine systemische Lyse erhielt und nur einer von 8 Lyse-Patienten mit ausgedehnten – nicht korrekt quantifizierten - Infarktfrühzeichen eine symptomatische sekundäre Einblutung erlitt. Bei insgesamt 351 ischämischen und 105 hämorrhagischen Schlaganfällen sowie 80 Stroke Mimics hatten die Teleneurologen mit Ausnahme des

erwähnten Subduralhämatoms und eines übersehenen intrakraniellen Tumors alle CTs hinsichtlich der Krankheitsentität korrekt klassifiziert.

Kommentar:

Die grundsätzlich als positiv zu wertenden Ergebnisse dürfen nicht zu der Schlussfolgerung führen, dass Neurologen diese hohe Expertise ohne spezifisches Training und ohne eine strukturiert ablaufende Bildinterpretation erreichen. Tatsächlich erhalten nämlich alle Neurologen im SOS-NET ein zertifiziertes Training in der CT-Befundung bevor sie in den Telekonsultationsdienst einbezogen werden. Dieser strukturierte Ansatz wird auch durch die regelhaft bereits während des Telekonsultationsdienstes erhobene Bewertung von Infarktfrühzeichen mit dem Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) deutlich.

Auch wenn die Bedeutung von Infarktfrühzeichen bzgl. einer Therapieentscheidung bei Lyseanwendungen zumindest im 3-Stundenfenster kontrovers diskutiert wird, ist eine strukturierte Bildanalyse im telemedizinischen Setting unverzichtbar. Gerade weil Neurologen dazu tendieren, intrakranielle Läsionen da zu suchen, wo sie die Ursache der klinischen Ausfälle vermuten, laufen sie Gefahr, pathologische Veränderungen in anderen (Hirn) Regionen zu übersehen. Gleichzeitig müssen unter hohem Zeitdruck telefo-

nisch übermittelte Informationen, die Video-Untersuchung und die Bildbewertung für eine klinische Entscheidungsfindung berücksichtigt werden. Da während der Telekonsile meist keine Rücksprachemöglichkeit mit anderen Fachdisziplinen wie der (Neuro-) Radiologie stattfinden kann, müssen mögliche Fehlerquellen noch kritischer kontrolliert werden als im normalen Krankenhausalltag. Wie die

Autoren schlussfolgern, kann eine entsprechend hochqualitative Beratungstätigkeit nur durch erfahrene und trainierte neurologische Spezialisten erbracht werden. Ein kontinuierliches Qualitätsmanagement der Bildbewertung ist dabei für eine hohe Versorgungsqualität in telemedizinischen Schlaganfallnetzwerken unverzichtbar. (HJA)

***** Frank B, Grotta JC, Alexandrov AV, Bluhmki E, Lyden P, Meretoja A, Mishra NK, Shuaib A, Wahlgren NG, Weimar C, Lees KR; VISTA Collaborators. Thrombolysis in stroke despite contraindications or warnings? Stroke 2013;44:727-733**

Frank und Kollegen untersuchten aus der VISTA Datenbank die Endergebnisse lysierter versus nicht lysierter Patienten bei Vorliegen von 1 oder mehr (per label) Kontraindikationen für IV rt-PA. 9613 Datensätze, davon 2755 lysierte Patienten wurden analysiert. In fast allen Subgruppen (Alter, TFH und OAK in der Vorbehandlung, Schweregrad, Diabetes (und Schlaganfall), CT Frühzeichen) zeigte sich die Lyse überlegen, alleine bei „leichten“ Schlaganfällen mit NIHSS <6 unterschieden sich die OR nicht. Die Autoren folgern, dass ihre retrospektive Analyse Sicherheit zu Gunsten des Nutzens einer proaktiven Lyse-Strategie gibt, auch wenn o.g. Gegenanzeigen vorliegen

Kommentar:

Insgesamt wichtige aber nicht mehr innovative Arbeit, weil sie noch einmal betont, dass man mit einer IV-Lyse fast nichts falsch machen kann. Leider ist das alles nicht neu, weil zum Teil mit denselben Daten schon zahlreiche Vorarbeiten publiziert wurden [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8], auf die ich verweisen möchte.

Ich hätte mir gewünscht diese aktuelle Arbeit um Beispiel in einer notfallmedizinischen Zeitschrift in den USA publiziert zu sehen, da wäre sie auch politisch gesehen besser aufgehoben gewesen! (PDS)

Literatur:

1. Ahmed N, Davalos A, Eriksson N et al. (2010) Association of admission blood glucose and outcome in patients treated with intravenous thrombolysis: results from the Safe Implementation of Treatments in Stroke International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR). *Arch Neurol* 67:1123-1130
2. Ahmed N, Wahlgren N, Brainin M et al. (2009) Relationship of blood pressure, antihypertensive therapy, and outcome in ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: retrospective analysis from Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR). *Stroke* 40:2442-2449
3. Ford GA, Ahmed N, Azevedo E et al. (2010) Intravenous alteplase for stroke in those older than 80 years old. *Stroke* 41:2568-2574
4. Meretoja A, Putaala J, Tatlisumak T et al. (2010) Off-label thrombolysis is not associated with poor outcome in patients with stroke. *Stroke* 41:1450-1458
5. Mishra NK, Ahmed N, Andersen G et al. (2010) Thrombolysis in very elderly people: controlled comparison of SITS International Stroke Thrombolysis Registry and Virtual International Stroke Trials Archive. *BMJ* 341:c6046
6. Mishra NK, Davis SM, Kaste M et al. (2010) Comparison of outcomes following thrombolytic therapy among patients with prior stroke and diabetes in the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA). *Diabetes Care* 33:2531-2537
7. Mishra NK, Diener HC, Lyden PD et al. (2010) Influence of age on outcome from thrombolysis in acute stroke: a controlled comparison in patients from the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA). *Stroke* 41:2840-2848
8. Mishra NK, Lyden P, Grotta JC et al. (2010) Thrombolysis is associated with consistent functional improvement across baseline stroke severity: a comparison of outcomes in patients from the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA). *Stroke* 41:2612-2617

****** Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, Feng L, Meyer BC, Olson S, Schwamm LH, Yoo AJ, Marshall RS, Meyers PM, Yavagal DR, Wintermark M, Guzy J, Starkman S, Saver JL; the MR RESCUE Investigators. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. N Engl J Med 2013; 368(10):914-923**

Die im Moment einzig verfügbare und zugelassene Therapie des akuten ischämischen Insults ist die systemische Thrombolyse mit rt-PA im 4,5 Stunden-Zeitfenster. In deutschen Stroke-Units erhalten etwa 10 bis 15% aller Patienten diese Therapie. Seit mehreren Jahren stehen jetzt endovaskuläre Therapieverfahren zur Verfügung mit denen eine höhere Rekanalisierungsrate bei M1-Verschläüssen erreicht wird als mit der systemischen Thrombolyse. Ein mögliches Auswahlkriterium um Patienten mit einer Thrombektomie zu behandeln ist das Schlaganfall-MR, in dem Patienten identifiziert werden können die eine Penumbra haben, d. h. bei denen noch potenziell rettbares Hirngewebe vorhanden ist. In diese in den Vereinigten Staaten durchgeführte randomisierte Studie wurden Patienten innerhalb eines 8-Stunden-Zeitfensters randomisiert und erhielten entweder eine Standardtherapie einschließlich systemischer Gabe von rt-PA oder eine mechanische Thrombektomie mit dem Merci-Retriever oder dem Penumbra-System. Bei allen Patienten wurden vor der Behandlung ein CT und ein

MR durchgeführt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert je nachdem ob die Patienten eine Penumbra in der Bildgebung hatten oder nicht. Der primäre Outcome war eine Shift-Analyse der modifizierten Rankin-Skala nach 90 Tagen.

Die Studie begann 2004 und endete 2011. Insgesamt wurden 118 auswertbare Patienten in die Studie eingeschlossen. In der Interventionsgruppe hatten 34 Patienten eine Penumbra und 30 keine. In der konservativen Therapiegruppe hatten 34 eine Penumbra und 20 keine. Die Patienten waren im Mittel 64 Jahre alt und hatten einen mittleren NIHSS-Score von 17. Bei 20 Patienten lag ein distaler Verschluss der Arteria carotis interna vor, bei 78 ein M1-Verschluss und bei 20 ein M2-Verschluss. Die mittlere Zeit bis zum Studieneinschluss betrug 5,5 Stunden. In der Embolektomiegruppe wurde eine Rekanalisierungsrate von 67% erreicht. Es gab keinerlei Unterschiede für primäre und sekundäre Endpunkte. Die Sterblichkeit nach 90 Tagen betrug 21% und die Rate symptomatischer intracranieller Blutungen 4%. Auch bezüglich der modifizierten Rankin-

Skala ergaben sich keine Unterschiede. Es bestanden auch keine Unterschiede in Abhängigkeit davon, ob die Patienten eine Penumbra hatten oder nicht.

Kommentar:

Diese in den Vereinigten Staaten durchgeführte Studie hat auf den ersten Blick ein sehr attraktives Studiendesign, da sie Patienten danach stratifizierte, ob sie in der Bildgebung eine Penumbra hatten oder nicht. Die Studie hat allerdings auch sehr viele Schwächen. Zum Ersten dauerte es 7 Jahre um 127 Patienten einzusch-

ließen. Zum Zweiten war die Dauer bis zur Thrombektomie mit durchschnittlich 5,5 Stunden viel zu lang. Drittens wurden Devices wie Merci oder Penumbra eingesetzt, von denen man in der Zwischenzeit weiß, dass sie gegenüber Solitaire und Trevo deutlich geringere Rekanalisierungsraten haben. Ob aus der Studie geschlossen werden kann, dass für zukünftige Interventionsstudien das Schlaganfall-CT oder MRA mit Diffusions- und Perfusionmessung entbehrlich ist, kann noch nicht abgeschätzt werden, bis entsprechende Studien mit modernen Devices vorliegen. (HCD)

******* Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, Jauch EC, Jovin TG, Yan B, Silver FL, von Kummer R, Molina CA, Demaerschalk BM, Budzik R, Clark WM, Zaidat OO, Malisch TW, Goyal M, Schonewille WJ, Mazighi M, Engelter ST, Anderson C, Spilker J, Carrozzella J, R T R, Ryckborst KJ, Janis LS, Martin RH, Foster LD, Tomsick TA; the Interventional Management of Stroke (IMS) III Investigators. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. N Engl J Med 2013;368(10):893-903**

Im Moment werden die meisten Patienten mit einem akuten Schlaganfall die keine Kontraindikation haben, systemisch mit Gewebeplasminogenaktivator (rt-PA) im 4,5 Stunden-Zeitfenster behandelt. Seit einiger Zeit gibt es eine Reihe von interventionellen Verfahren mit denen eine höhere Rekanalisationsrate als mit der systemischen Thrombolyse erreicht wird. Die IMS III Studie verg-

lich die endovaskuläre Therapie mit der systemischen Thrombolyse. In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, bei denen innerhalb eines 3-Stunden-Zeitfensters nach Beginn der Symptome eine systemische Thrombolyse mit rt-PA möglich war. Dann wurden die Patienten im Verhältnis 2:1 zu einer interventionellen Therapie oder einer Monotherapie mit rt-PA randomisiert. Der primäre Outcome

der Studie war ein Wert auf der modifizierten Rankin-Skala von 2 oder weniger nach 90 Tagen. Bei allen Patienten wurde die systemische Thrombolyse begonnen. Patienten die der Interventionsgruppe zu-randomisiert wurden, wurden schnellstmöglich angiographiert und wurden dann nach den lokalen Gegebenheiten entweder mit dem Merci-Retriever, dem Penumbra-System oder gegen Ende der Studie mit dem Solitaire-Device behandelt. Eine weitere Therapieoption war die lokale Gabe von rt-PA über einen Mikrokatheter.

Die Studie begann 2006 und wurde im April 2012 vom Sicherheitskomitee abgebrochen wegen einer zu geringen Wahrscheinlichkeit einen Therapieunterschied zu zeigen. Zu diesem Zeitpunkt waren 434 Patienten in der endovaskulären Therapiegruppe und 222 in der systemischen Thrombolysegruppe behandelt. Das mittlere Alter der Patienten betrug 68 Jahre, 50% waren Männer und der mittlere NIHSS-Score betrug 16. Die mittlere Zeit vom Beginn des Schlaganfalls bis zur Initiierung der systemischen Thrombolyse betrug 122 Minuten. Zum Zeitpunkt des Studienabbruchs betrug der Prozentsatz der Patienten mit gutem Outcome 40,8% in der endovaskulären Therapiegruppe und 38,7% in der Gruppe die systemisch rt-PA erhielt. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Es gab auch keine Unterschiede für Patienten,

die weniger schwer und schwer betroffen waren. Auch für alle sekundären Endpunkte ergab sich kein Unterschied. Die Rekanalisierungsraten in der Interventionsgruppe betrugen 65% für Verschlüsse der Arteria carotis interna, 81% für M1-Verschlüsse, 70% für M2-Verschlüsse und 77% für multiple M2-Verschlüsse. Der Outcome der Patienten hing von dem Zeitraum bis zur Rekanalisierung und vom Ausmaß der Rekanalisierung ab. Die Mortalität war mit durchschnittlich 11% innerhalb der ersten 7 Tage in beiden Therapiearmen gleich. Es gab auch keine Unterschiede für intracerebrale Blutungen oder schwerwiegende Komplikationen. Bei 16% der Patienten mit interventioneller Therapie kam es zu einer Komplikation wie einem lokalen Hämatom oder einer Perforation des Gefäßes.

Kommentar:

Die IMS-III Studie ist ein gutes Beispiel dafür, wie große randomisierte Studien nicht durchgeführt werden sollten. Die Studiendauer war viel zu lange, der Studieneinschluss pro Zentrum viel zu klein und bedingt durch die lange Studiendauer wurde eine Vielzahl von älteren und zuletzt auch neueren Devices zur Thrombektomie benutzt, so dass es keinerlei Möglichkeiten gibt herauszufinden, ob moderne Devices möglicherweise den älteren und insbesonde-

re der lokalen Thrombolyse und Mikrokatheter überlegen sind. Daher müssen die Ergebnisse der jetzt beginnenden Thrombektomie-Studien mit modernsten Stentretreibern abgewartet

werden, bis endgültig entschieden werden kann, ob es einen therapeutischen Unterschied der Intervention gegenüber der systemischen Thrombolyse gibt. (HCD)

****** Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, Boccardi E and the SYNTHESIS Expansion Investigators. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. N Engl J Med 2013;368(10):904-913**

Die systemische Thrombolyse mit rt-PA ist die einzig verfügbare und zugelassene medikamentöse Therapie des akuten ischämischen Insults. Allerdings beträgt bei proximalen Verschlüssen der Arteria cerebri media die Rekanalisierungsrate mit systemischer Gabe von rt-PA nur etwa 50 bis 60%. In Analogie zur Kardiologie wurden deshalb Katheter-basierte Verfahren entwickelt mit denen entweder eine lokale Lyse mit rt-PA oder eine mechanische Rekanalisierung durch Verkleinerung des Thrombus oder Absaugen des Thrombus durchgeführt wird. Die SYNTHESIS-Studie ist eine von 3 Studien die beim amerikanischen Schlaganfallkongress im Februar in Hawaii vorgestellt wurden und die beide Therapieoptionen miteinander verglich. Es handelt sich um eine randomisierte Studie mit 362 Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall, die innerhalb von 4,5 Stunden randomisiert wurden. Patienten die in der Interventionsgruppe randomisiert wurden, erhielten

zunächst intravenös rt-PA, dann erfolgte die diagnostische Angiographie. Es wurde dann dem Neuroradiologen überlassen, ob er eine lokale Lyse mit rt-PA oder eine mechanische Thrombolyse mit dem Merci-Device oder der Penumbra-Device vornahm. Der primäre Outcome war definiert als ein Wert auf der modifizierten Ranking-Skala von 0 oder 1 nach 90 Tagen. Sekundärer Endpunkt war die Rückbildung der neurologischen Defizite auf der NIHSS-Skala ≤ 6 . Die Sicherheitsendpunkte wurden innerhalb der ersten 7 Tage bestimmt. Diese umfassten tödliche und nicht tödliche symptomatische intracranielle Blutung, tödliches oder nicht tödliches symptomatisches Hirnödem, tödlicher oder nicht tödlicher erneuter ischämischer Insult, Sterblichkeit und Verschlechterung des neurologischen Befundes definiert als ein Wert auf der NIHSS-Skala von ≥ 4 Punkten.

Die Studie wurde zwischen Februar 2008 und April 2012 in Italien durch-

geführt. Jeweils 181 Patienten wurden der endovaskulären Therapiegruppe und der konservativen Therapiegruppe zu-randomisiert. Die Patienten waren im Mittel 66 Jahre alt, 60% waren Männer und der mittlere NIHSS-Score betrug 13 Punkte. Der Löwenanteil der Schlaganfälle war in der vorderen Zirkulation. Die mittlere Zeit von Beginn des Schlaganfalls bis zur intravenösen Thrombolysen mit rt-PA betrug 2 Std. und 45 Min. und für die Intervention 3 Std. und 45 Min. Der primäre Endpunkt wurde von 55 Patienten in der endovaskulären Therapiegruppe und 63 in der konservativen Therapiegruppe erreicht. Dies entspricht 30,4% und 34,8%. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Auch bzgl. der Sterblichkeit gab es mit 14,4% vs. 9,9% entsprechend 26 und 18 Patienten keinen Unterschied. Für keinen der Sicherheitsendpunkte ergab sich ein Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen. Die Häufigkeit symptomatischer intracranieller Blutungen lag bei jeweils 6%, eine Zunahme des Hirnödems bei 20% und eine Verschlechterung des neurologischen Befundes bei 8%. Innerhalb der Gruppe die interventionell behandelt wurden, erhielten 109 Patienten lokal rt-PA. Von den Devices wurde Solitaire bei 18 Patienten benutzt, Penumbra bei 9 Patienten, Trevo bei 5 Patienten und Merci bei 5 Patienten.

Kommentar:

Die Ergebnisse dieser Studie sind auf den ersten Blick sehr ernüchternd, da die Studie keinen therapeutischen Benefit einer lokalen Therapie sei es mit rt-PA oder Devices im Vergleich zu einer systemischen Thrombolysen mit rt-PA fand. Für diese Studie muss allerdings kritisch angemerkt werden, dass es relativ lang dauerte, bis die lokale Lyse oder Thrombus-Entfernung erfolgte. Außerdem war die Studie relativ klein. Nimmt man die Odds Ratio von 0,71 als Maßstab, was eine 29%ige Risikoreduktion zugunsten der Intervention bedeutet, wäre eine Studie mit einer doppelten Patientenzahl zugunsten der Thrombektomie statistisch signifikant geworden. Außerdem wurden nur bei einem Bruchteil der Patienten moderne Stent-Retriever wie Solitaire oder Trevo eingesetzt. Daher müssen noch die Ergebnisse der derzeit beginnenden Studien mit den modernen Stent-Retrievern im Vergleich zur systemischen Thrombolysen abgewartet werden, bevor endgültig entschieden werden kann, ob die lokale Therapie wirklich der systemischen Thrombolysen nicht überlegen ist. (HCD)

****** Whiteley WN, Adams HP Jr, Bath PM, Berge E, Sandset PM, Dennis M, Murray GD, Wong KS, Sandercock PA. Targeted use of heparin, heparinoids, or low-molecular-weight heparin to improve outcome after acute ischaemic stroke: an individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet Neurol 2013;12:539-545**

Patienten mit einem akuten ischämischen Insult haben ein hohes Rezidiv-Risiko für frühe ischämische Re-Insulte. Dies gilt vor allem für Patienten mit kardialen Emboliequellen wie Vorhofflimmern. In mehreren Studien wurde die frühe Antikoagulation mit Heparin, Heparinoiden oder niedermolekularem Heparin untersucht (IST, TOAST, FISS-tris, HAEST und TAIST). Die meisten dieser Studien zeigten zwar eine Reduktion von Re-Insulten. Der therapeutische Effekt wurde aber durch eine höhere Zahl von zerebralen Blutungen wieder aufgehoben. Es ist bisher nicht bekannt, ob es Patientencharakteristika gibt, die Patienten identifizieren die von einer frühen Antikoagulation profitieren würden ohne ein erhöhtes Blutungsrisiko aufzuweisen. Es handelt sich hier um eine Meta-Analyse individueller Patientendaten aus den fünf größten randomisierten Studien zum Einsatz von unfraktioniertem Heparin, Heparinoiden oder niedermolekularem Heparinen im Vergleich zu Acetylsalicylsäure oder Placebo. Verglichen wurden prädiktive Faktoren für thrombotische Ereignisse

wie Myokardinfarkt, Schlaganfall, tiefe Beinvenenthrombosen oder Lungenembolien im Vergleich zu symptomatischen intracraniellen Blutungen oder schwerwiegenden extracraniellen Blutungen. Der untersuchte Zeitraum umfasste die ersten 14 Tage nach dem Schlaganfall. Der primäre Endpunkt war Tod oder Pflegebedürftigkeit. Eine der Studien hatte eine Placebo-Gruppe, in den anderen Studien erfolgte der Vergleich zu Acetylsalicylsäure.

Patienten mit ischämischem Insult hatten mit zunehmendem Alter schwerere neurologische Ausfälle.

Vorhofflimmern erhöhte sowohl das Risiko für thrombotische Ereignisse wie für Blutungskomplikationen. Patienten mit einem im CT-nachweisbaren Infarktareal hatten ebenfalls ein erhöhtes Risiko für thrombotische Ereignisse. Es ließ sich kein prädiktives Modell errechnen, das Patienten identifizieren würde, die einen therapeutischen Nutzen von einer frühen Antikoagulation hatten ohne ein gleichzeitig erhöhtes Risiko für Blutungskomplikationen aufzuweisen. Diese individuelle Patienten-Meta-Analyse belegt, was schon lange

bekannt war: Es gibt keine Patienten-Untergruppe die von einer frühen Antikoagulation nach einem ischämischen Insult profitieren würde ohne gleichzeitig ein erhöhtes Blutungsrisiko aufzuweisen. Erhöhtes Lebensalter und Vorhofflimmern und Schwere des Schlaganfalls waren sowohl Prädiktoren für einen schlechten Outcome und thrombotische Ereignisse nach ischämischem Insult wie auch Prädiktoren für eine schwer-

wiegende Blutungskomplikation. Daher sollte, wie in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft empfohlen, keine frühe Antikoagulation erfolgen. Dies gilt auch für Patienten die im Rahmen eines Vorhofflimmerns ihren Schlaganfall erlitten haben. Die Zeit bis zur Initiierung der oralen Antikoagulation sollte mit Acetylsalicylsäure überbrückt werden. (HCD)

******* CLOTS (Clots in Legs Or sTockings after Stroke) Trials Collaboration. Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3): a multicentre randomized controlled trial. Lancet 2013 May 30 pii: S0140-6736(13)61050-8. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61050-8 [Epub ahead of print]**

Venöse Thromboembolien und Lungenembolien waren früher eine schwerwiegende Komplikation bei immobilisierten Patienten im Krankenhaus. Patienten die wegen eines Schlaganfalls immobilisiert sind, haben ein besonders hohes Risiko. Prospektive Studien zu Zeiten als weder eine Antikoagulation noch mechanische Maßnahmen verfügbar waren, zeigten dass bis zu 30% aller Patienten nach Schlaganfall eine tiefe Beinvenenthrombose entwickelten. Therapiestandard ist bei immobilisierten Patienten nach Schlaganfall eine Antikoagulation mit subkutanen niedermolekularen Heparinen. Alterna-

tiven oder zusätzliche Maßnahmen sind das Tragen von Stützstrümpfen (in randomisierten Studien nicht wirksam) oder eine intermittierende pneumatische Kompression der Beine. Diese Technik wurde überwiegend nach chirurgischen Eingriffen angewendet. Eine Metaanalyse aus 52 randomisierten Studien und 2.759 Patienten zeigte eine 64%ige Reduktion des Risikos tiefer Beinvenenthrombosen. Diese Technik wurde bisher im größeren Umfang bei Patienten nach Schlaganfall nicht untersucht. Besonders hilfreich wäre diese Methode bei Patienten mit cerebralen Blutungen, bei denen die sub-

kutane Gabe von niedermolekularem Heparin möglicherweise das Risiko einer Größenzunahme der Blutung erhöhen könnte. In die CLOTS 3 Studie wurden Patienten nach akutem Schlaganfall eingeschlossen wenn sie nicht ohne fremde Hilfe gehen konnten. Die Patienten konnten bis zu 3 Tagen nach der stationären Aufnahme randomisiert werden und erhielten entweder eine intermittierende pneumatische Kompression oder keine Kompressionstherapie. Der Nachweis einer tiefen Beinvenenthrombose erfolgte durch eine Kompressionsduplexsonographie beider Beine nach 7 bis 10 Tagen und erneut nach 25 bis 30 Tagen. Die Patienten wurden bis zu 6 Monate nachuntersucht um Mortalität und späte symptomatische venöse Thromboembolien zu erfassen. Der primäre Endpunkt war eine tiefe Beinvenenthrombose innerhalb von 30 Tagen nach der Randomisierung. Die intermittierende pneumatische Kompression erfolgte bis zum Tag 30 oder bis zu dem Zeitpunkt zu dem die Patienten wieder mobil waren.

Die Studie erfolgte zwischen Dezember 2008 und September 2012. In 94 Zentren in England wurden 2.876 Patienten eingeschlossen. Das mittlere Alter betrug 74 Jahre. 84% der Patienten hatten eine zerebrale Ischämie und 13% eine zerebrale Blutung. Zum Zeitpunkt der Rekrutierung nahmen 2/3 der Patienten einen Thrombozytenfunktionshemmer

ein. 24% der Patienten wurden entweder mit Heparin oder Warfarin behandelt bzw. erhielten eine systemische Thrombolyse. Der primäre Endpunkt ereignete sich bei 122 von 1438 Patienten (8,5%) in der Gruppe, die eine intermittierende pneumatische Kompression erhielt. In der Kontrollgruppe trat der Endpunkt bei 174 von 1438 Patienten auf (12,1%). Damit ergibt sich eine absolute Risikoreduktion von 3,6%, die statistisch signifikant war. In der Behandlungsgruppe verstarben 156 Patienten und in der Kontrollgruppe 189 Patienten. Dies entspricht 11% vs. 13% und dieser Unterschied verpasste knapp die statistische Signifikanz. Die aktive Therapie wurde gut vertragen und es kam nur sehr selten zu Hautulzerationen. Diese sehr wichtige Studie aus England belegt, dass die intermittierende pneumatische Kompression der Beine bei immobilisierten Patienten nach Schlaganfall eine gute Methode ist, um tiefe Beinvenenthrombosen zu verhindern. Der positive Effekt wurde bei fast allen Untergruppen gesehen, beispielsweise unabhängig davon, ob die Patienten eine Antikoagulation erhielten oder nicht. Besonders bemerkenswert ist die über 60%ige Risikoreduktion bei Patienten mit cerebralen Blutungen. Angesichts der guten Wirksamkeit und der praktisch nicht vorhandenen Risiken, sollte diese Methode auch in deutschen Stroke Units Eingang finden. (HCD)

**** Saposnik G, Gladstone D, Raptis R, Zhou L, Hart RG; Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network (RCSN) and the Stroke Outcomes Research Canada (SORCan) Working Group. Atrial fibrillation in ischemic stroke. Predicting response to thrombolysis and clinical outcome. Stroke 2013;44:99-104**

Vorhofflimmern (VHF) ist ein sehr bedeutsamer Risikofaktor für Hirninfarkte, insbesondere im fortgeschrittenen Alter. Es ist bekannt, dass VHF-assoziierte Schlaganfälle, im Vergleich zu den übrigen Insulten, mit schwereren klinischen Defiziten einhergehen, zu größeren und häufiger hämorrhagisch transformierten Infarkten führen und mit einem schlechteren klinischen Outcome assoziiert sind. In der vorliegenden Arbeit wurden gut 12.000 ischämische Insulte analysiert, die von 12 Zentren im Rahmen eines Kanadischen Registers aus der Provinz Ontario prospektiv und konsekutiv erfasst wurden. Dabei wurden die VHF-assoziierten Ereignisse (17,2 %) im Hinblick auf das Thrombolyse-assoziierte Outcome näher beleuchtet. Zur prognostischen Einschätzung wurde dafür auch der sogenannte iScore eingesetzt, der im Vorfeld durch das Kanadische Register validiert worden war [Saposnik, Circulation 2011]. In diesen iScore fließen neben Alter, Geschlecht und Schweregrad des Schlaganfalles, in gewichteter Weise, auch der Schlaganfalltyp (lakunär vs non-lakunär), die kardiale Komorbi-

dität (VHF, Herzinsuffizienz), andere Begleitkrankheiten (Malignom, Niereninsuffizienz), der Blutglukosespiegel bei Aufnahme und das prämorbid klinische Niveau (unabhängig vs abhängig) mit ein. Insgesamt können beim iScore bis zu 270 Punkte erzielt werden, wobei sich die Prognose mit zunehmender Punktezahl verschlechtert. Wenig überraschend konnte nachgewiesen werden, dass Patienten mit VHF eine schwerere Behinderung bei Entlassung und höhere Sterblichkeit nach 30 Tagen und 1 Jahr aufweisen. Vergleicht man nun die beiden Gruppen (VHF vs non-VHF) im Hinblick auf den Thrombolyse-Effekt, so zeigt sich zunächst für beide Gruppen ein besseres Outcome nach Thrombolyse. Die Autoren führten daraufhin eine logische Regressionsanalyse durch, die nach Adjustierung ein günstiges klinisches Outcome (mRS 0-2) nach Thrombolyse nur für non-VHF-Patienten (n = 1380), nicht jedoch für die VHF-Gruppe (n = 316) nachweisen konnte. In einem weiteren Ansatz wurde die positive prognostische Aussagekraft des iScore herausgearbeitet. In etwas kompliziert dargestellten Subgruppenanalysen konnte

jedoch auch für den iScore kein unabhängig prädiktiver Wert für die Gruppe der Thrombolyse an VHF-Patienten nachgewiesen werden.

Kommentar:

Wer diese Studie nicht liest, hat m. E. nicht viel verpasst. Die prognostische Bedeutung von VHF für den Hirninfarkt ist hinlänglich bekannt. Auch konnte bislang in den großen randomisierten Studien nicht gezeigt werden, dass VHF eine mögliche Kontraindikation für die Thrombolyse darstellt. Die vorliegende Arbeit kann nicht viel dazu beitragen, insbesondere wegen der relativ kleinen Subgruppe von Thrombolyse an VHF-assoziierten Insulten. Der propagierte iScore ist für den klinischen Alltag wenig tauglich, da viel zu kompliziert und von nur sehr fraglichem

Zugewinn. Schade ist, dass diese Studie keinen Vergleich enthält zwischen der prognostischen Aussagekraft des iScore und etablierten Prädiktoren wie z. B. Alter und NIHSS bei Aufnahme. Bedauerlich ist auch, dass der iScore nicht den mittlerweile fest etablierten NIHSS enthält, sondern auf einer Kanadischen Schlaganfallsskala basiert. Das hebt die Schwelle für eine mögliche klinische Einführung noch weiter an. Interessante Nebenerkenntnis: Nur 2,4 % der Patienten wurden in dem Beobachtungszeitraum (2003-2008) einer endovaskulären Therapie zugeführt. Als innovatives Element dieser Arbeit bleibt wohl nur der hippe Name (iScore) des evaluierten Prognoseinstrumentes im Gedächtnis des Lesers. (DGN)

**** Cappellari M, Bovi P, Moretto G, Zini A, Nencini P, Sessa M, Furlan M, Pezzini A, Orlandi G, Paciaroni M, Tassinari T, Procaccianti G, Di Lazzaro V, Bettoni L, Gandolfo C, Silvestrelli G, Rasura M, Martini G, Melis M, Calloni MV, Chiodo-Grandi F, Beretta S, Guarino M, Altavista MC, Marcheselli S, Galletti G, Adobbati L, Del Sette M, Mancini A, Orrico D, Monaco S, Cavallini A, Sciolla R, Federico F, Scoditti U, Brusaferrri F, Grassa C, Specchio L, Bongioanni MR, Sparaco M, Zampolini M, Greco G, Colombo R, Passarella B, Adami A, Consoli D, Toni D. The THRombolysis and STatins (THRaST) study. Neurology 2013;80:655-661**

Statine stellen ein fest etabliertes Element in der Primär- und Sekundärprävention zerebro- und kardiovaskulärer Ereignisse dar. Neben der anti-

arteriosklerotischen Wirkung durch Verbesserung des Fettstoffwechsels werden den Statinen sogenannte pleiotrope Effekte nachgesagt. Dazu

gehören u.a. eine anti-inflammatorische Aktivität, Plaquestabilisierung, sowie Förderung der Rheologie und der Endothelfunktion. In der vorliegenden Italienischen Studie werden prospektiv erhobene Daten vorgestellt, die im Rahmen von SITS-MOST (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke – MONitoring Study) generiert wurden, einem Europa-weiten Register zur Sicherheit der Thrombolyse im klinischen Alltag. Dabei wurde der frühe klinische und bildgebende Verlauf und das Outcome nach 3 Monaten von etwa 2000 thrombolysierten Patienten mit ischämischen Insult im Hinblick auf die frühe Statin-Therapie untersucht. Insgesamt wurden etwa 40 % der Patienten frühzeitig (< 72 Stunden) nach Thrombolyse mit einem Statin behandelt, die übrigen 60 % hatten keine Statin-Therapie in dieser Phase. In der Statin-Gruppe wurde unterschieden zwischen sog. Statin-Startern (26%), Fortsetzern (10%) und Wechslern (4%). Auch wurden sehr unterschiedliche Behandlungsregime verfolgt bezüglich Statinpräparat und -dosierung. In der Nicht-Statin-Gruppe hatte die weit überwiegende Mehrzahl (57 %) bislang keine Statin-Therapie, nur 3 % waren sogenannte Statin-Unterbrecher. Erschwerend für die Analyse fanden sich bereits vor Thrombolysetherapie signifikante klinische Unterschiede in den beiden Gruppen: So waren die Patienten in

der Statin-Gruppe häufiger mit einem Thrombozytenfunktionshemmer (41 vs. 32 %) vorbehandelt, litten häufiger unter einer arteriellen Hypertonie (71 vs. 57 %) und wiesen mehr als doppelt so häufig eine Hypercholesterinämie auf (57 vs. 25 %). Patienten in der Non-Statin-Gruppe hingegen waren signifikant schwerer betroffen (NIH-SS 13,3 vs. 11,7 Pkt.) zeigten häufiger Vorhofflimmern (26 vs. 17 %) sowie ein hyperdenses Gefäßzeichen (22,0 vs. 17,6 %) und wurden seltener in der Spätphase (3-4,5 Stunden) thrombolysiert (14 vs. 19 %). In der multivariaten Analyse war die Statin-Applikation mit einem günstigen klinischen und bildgebenden Verlauf assoziiert: Die Wahrscheinlichkeit für eine frühe klinische Verbesserung und für ein günstiges 3-Monats-Outcome war um etwa 60 % erhöht, das Risiko für eine symptomatische intrazerebrale Blutung und Tod in etwa halbiert. In einer weiterführenden Analyse war das 3-Monats-Outcome allerdings nur bei frühzeitiger Statin-Gabe (< 24 Stunden) signifikant mit einem besseren Outcome assoziiert.

Kommentar:

Die Fragestellung der Studie ist sehr interessant, allerdings ist die Aussagekraft aufgrund methodischer Mängel stark eingeschränkt. Hauptkritikpunkt ist der große Unterschied zwischen der Statin- und der Non-Statin-Gruppe. Insofern ist

die Statin-Therapie zunächst als Marker für eine günstigere Risikokonstellation und weniger als kausaler Einflussfaktor für den klinischen Verlauf nach Thrombolyse zu werten. Schade ist, dass nicht zumindest die Statin-Therapie selbst im Hinblick auf Dosierung und Präparat vereinheitlicht wurde. Das hätte man für diese prospektive, mono-nationale Studie durchaus realisieren können. Auch wurde im Rahmen der 3-Monats-Nachbefragung nicht nachgehalten, ob die Statin-Therapie bis zu diesem Zeitpunkt überhaupt fortge-

setzt wurde. Insofern verbleiben sehr viele Fragen, die nur durch eine prospektive randomisierte Studie zu beantworten sind. Möglicherweise können die vorliegenden Daten aber als Pilotstudie für eine Power-Kalkulation herangezogen werden. Zusammenfassend bestätigt diese Studie, trotz methodischer Probleme, Sicherheitsaspekte vorheriger Studien, wonach eine Statin-Therapie auch nach Lysetherapie ohne Anhalt für ein erhöhtes Risiko fortgesetzt werden kann. (DGN)

**** Yeo LL, Paliwal P, Teoh HL, Seet RC, Chan BP, Liang S, Venketasubramanian N, Rathakrishnan R, Ahmad A, Ng KW, Loh PK, Ong JJ, Wakerley BR, Chong VF, Bathla G, Sharma VK. Timing of recanalization after intravenous thrombolysis and functional outcomes after acute ischemic stroke. JAMA Neurol. 2013; 70: 353-358**

Die Autoren dieser retrospektiven Analyse eines monozentrischen prospektiven Thrombolyse-Registers in Singapur untersuchten Behandlungsergebnis der Rekanalisation und deren Zeitpunkt bei 240 intravenös lysierten Patienten. Alle Patienten erhielten initial eine CT-Angiographie zum Nachweis eines Gefäßverschlusses. Die frühe Rekanalisation wurde mittels transcranieller Doppleruntersuchung während der ersten 2 Stunden nach Behandlungsbeginn untersucht. Nach 24 h wurde die Rekanalisation mittels CT-Angiographie untersucht.

Die Lysequote in diesem tertiären Schlaganfallzentrum lag bei 11%, das mediane Alter der lysierten Patienten bei 65 Jahren und der mediane NIHSS-Wert bei 17. Die mediane Zeit zwischen Symptombeginn und Start der Thrombolyse betrug 2,5 Stunden. Von den 240 Patienten hatten 122 (50,8%) der Patienten nach 3 Monaten einen Wert von 0 oder 1 auf der modifizierten Rankin Skala (mRS). Bei 160 der 240 Patienten (66,6%) konnte das Rekanalisationsergebnis mittels TCD und CT-Angiographie ausgewertet werden. 82 (51,3%) dieser Patienten

zeigten eine frühe Rekanalisation nach 2 Stunden, von denen noch 67 Patienten nach 24 Stunden eine persistierende Rekanalisation aufwiesen. Insgesamt zeigte sich in der CT-Angiographie nach 24 Stunden eine Rekanalisation bei 84 der 160 Patienten (52,5%), so dass es bei 17 Patienten zu einer späten Rekanalisation zwischen 2 und 24 Stunden gekommen war. Es zeigte sich kein Unterschied in den Rekanalisationsraten zwischen M1-, Carotis-T- oder Basilarisverschluss. In der multivariablen Analyse waren der NIHSS-Wert bei Aufnahme, die frühe Rekanalisation (OR 3,05; 95% KI 1,54-6,05) als auch die Rekanalisation nach 24 h (OR 4,33; 95% KI 2,13-8,79) unabhängige Prädiktoren für einen mRS-Wert von 0 oder 1 nach 3 Monaten.

Kommentar:

Dies ist wieder ein Beispiel für eine Arbeit, bei der man sich fragt, warum sie bei einer renommierten Zeitschrift mit hohem impact factor (JAMA Neurol ist der Namensnachfolger der Arch Neurol) in dieser Form zur Publikation angenommen wurde. Zum einen ist schon aus mehreren früheren Publikationen zur i.v. und/oder i.a.-Lyse und der Meta-Analyse von Rha [1] bekannt, dass die Rekanalisation neben dem Alter der Patienten, der Schwere des Schlaganfalls bei Aufnahme und evtl. vorhandenen

Kollateralen der entscheidende Parameter für das funktionelle Ergebnis von akuten Schlaganfallpatienten ist. Die Autoren führen zwar an, dass das Wissen über eine frühe Rekanalisation helfen kann, Patienten zu identifizieren, die von einer Notfallreperfusionstherapie profitieren könnten. Aber wie soll diese aussehen? Wir wissen inzwischen aus der ARTIS-Studie, dass die frühe i.v. Gabe von ASS nach i.v.-Lyse signifikant das Blutungsrisiko erhöht [2]. Und ob Patienten 2 h nach Beginn der i.v.-Lyse noch von einer endovaskulären Therapie profitieren, erscheint fraglich, da auch bei der mechanischen Thrombektomie eine möglichst frühe Rekanalisation entscheidend für das funktionelle Ergebnis ist. Zum anderen erstaunt doch das sehr gute outcome der lysierten Patienten nach 3 Monaten, wenn man bedenkt, dass der mediane NIHSS-Wert bei Aufnahme bei 17 (!) lag. Im Vergleich dazu hatten z.B. nur 39% der Patienten im SITS-MOST-Register bei einem deutlich niedrigeren medianen NIHSS-Wert von 12 nach 3 Monaten einen mRS-Wert von 0 oder 1. Obwohl das mediane Alter der Patienten in Singapur mit 65 vs. 68 Jahren etwas niedriger lag, stellt sich für mich die Frage, wodurch dieser doch große Behandlungsunterschied bei deutlich schwer betroffenen Patienten zustande kommt, zumal in SITS-MOST ja auch sehr renommierte Kliniken Patienten

eingeschlossen haben. Des Weiteren stimmen Daten im Abstract und im Manuskript teilweise nicht überein, so wird der range der onset-to-treatment time im Abstract mit 46-270 Minuten angegeben, im Manuskript selbst dann mit 50-330 Minuten. Auch war die Patientenzahl mit letztlich 160 analysierten Patienten, für die TCD- und CTA-Daten vorlagen, gering. Diese

Punkte lassen einen die Datenqualität und den Reviewprozess hinterfragen. (RW)

Literatur:

[1] Rha and Saver. Stroke 2007; 38:967-973

[2] Zinkstok et al. Lancet 2012; 380: 731-737

3. Primärprävention

****** Rist PM, Buring JE, Kase CS, Kurth T. Effect of Low-Dose Aspirin on Functional Outcome From Cerebral Vascular Events in Women. Stroke 2013 Feb;44(2):432-436**

Der Nutzen von ASS zur Primärprävention vaskulärer Ereignisse wird seit längerem kontrovers diskutiert [1]. In der vorliegenden Post-hoc Analyse der "Women's Health Study" (WHS) wurde daher der Effekt von ASS auf die Schlaganfallmorbidity bei 39.876 initial kardiovaskulär gesunden Frauen mit einem mittleren Alter von 55 Jahren und einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 9,9 Jahren im Vergleich zu Placebo analysiert. Primäre Endpunkte waren Schlaganfall oder TIA bzw. ein modifizierter Rankin Score (mRS) von 0-1, 2-3 oder 4-6. Es traten 460 Schlaganfälle (366 Ischämien, 90 Blutungen, 4 unbekannt) und 405 TIAs auf. Frauen unter ASS ent-

wickelten signifikant weniger TIAs (RR 0.77; 95% KI 0,63-0,94) und ischämische Schlaganfälle (RR 0,80; 95% KI 0,65-0,98) aber auch nicht-signifikant mehr Blutungen (RR 1,30; 95% KI 0,86-1,97), so dass sich für den Endpunkt "jeglicher Schlaganfall" kein signifikanter Unterschied ergab. Auch für den funktionellen Outcome gemessen mittels mRS ergaben sich vergleichbare Ergebnisse zwischen ASS- und Placebo-Gruppe. Subgruppenanalysen ergaben eine signifikante Reduktion von TIAs und einen besseren funktionellen Outcome (mRS 0-1) bei Nichtrauchern oder ehemaligen Rauchern im Vergleich zu aktiven Rauchern.

Kommentar:

Diese Post-hoc Analyse der WHS-Daten ergab, dass die Gabe von ASS bei Frauen mittleren Alters (im Mittel: 55 Jahre) im Vergleich zu Placebo keinen positiven Einfluss auf die Schlaganfallrate oder den funktionellen Outcome hat. Allerdings wurde das Risiko von TIAs signifikant reduziert. Bei der Interpretation der Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass es sich 1) um eine Post-hoc-Analyse handelt und 2) der Endpunkt TIA lediglich aus den Krankenunterlagen ermittelt wurde und damit einem gewissen Bias unterliegen kann.

Eine aktuelle Meta-Analyse (9 Studien, 102621 Teilnehmer) unter Einschluss der WHS-Daten [2] ergab keine Reduktion der Schlaganfallrate oder der vaskulären Mortalität. Es zeigte sich eine signifikante Reduktion nichttödlicher Myokardinfarkte (NNT 162 über 6 Jahre) und ein signifikanter Anstieg schwerwiegender Blutungen (NNH 73 über 6 Jahre). Interessanterweise zeigte diese Meta-Analyse, dass ASS in Studien, die nach 2000 publiziert wurden, keinen positiven Effekt bezüglich des Myokardinfarktes hatte. Die Autoren führen dies auf die bessere Kontrolle anderer Risikofaktoren, insbesondere der Hyperlipidämie und des Blutdrucks zurück [2]. Zusammenfassend ergab diese Studie keinen positiven Effekt von ASS auf den funktionellen Outcome bei gesun-

den Frauen. Unter Berücksichtigung aktueller Meta-Analysen ist der Nutzen von ASS in der Primärprävention nicht belegt. Wichtiger scheint die optimale Kontrolle bekannter Risikofaktoren wie Hypertonie, Hyperlipidämie und Diabetes. (DS)

Literatur:

Antithrombotic Trialists Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomized trials. *Lancet* 2009; 373: 1849-1860
Seshasai SRK, Wijesuriya S, Sivakumaran R et al. Effect of Aspirin on Vascular and Nonvascular Outcomes. Meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012; 172: 209-216

***** Reddy VY, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Neuzil P, Huber K, Halperin JL, Holmes D; PROTECT AF Investigators. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-Year Follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) Trial. Circulation 2013;127:720-729**

Verschlussysteme des Vorhofohrs werden eingesetzt, um bei Patienten mit Vorhofflimmern Schlaganfälle zu vermeiden. Im klinischen Alltag erfolgt dieser Eingriff überwiegend bei Patienten, bei denen es unter Antikoagulation zu einer schwerwiegenden Blutungskomplikation gekommen ist und die deshalb nicht wieder antikoaguliert werden können. Die PROTECT AF Studie war eine randomisierte Studie mit 707 Patienten von denen 463 einen Watchman-Device erhielten oder mit Warfarin antikoaguliert wurden (n=244). Bei den Patienten die das Device bekamen, wurde die orale Antikoagulation nach 45 Tagen beendet und die Patienten wurden dann noch 4,5 Monate mit Clopidogrel behandelt. Die restliche Studienzeit erhielten sie Aspirin. Die Zeit im therapeutischen Bereich für Warfarin betrug 66%. Bei der ersten Analyse mit 1050 Patientenjahren in der Zeitschrift Lancet im Jahre 2009 zeigte sich kein Unterschied für primäre und sekundäre Endpunkte zwischen dem Verschluss des Vorhofohrs und der oralen Antikoagulation. Die jetzige Analyse bezieht sich auf 1588 Patientenjahre

und einer mittleren Beobachtungszeit von 2,3 Jahren. Der primäre Endpunkt der Studie war Schlaganfall, systemische Embolie und kardiovaskuläre Sterblichkeit. Diese betrug 3% im Watchman-Arm und 4,3% im Warfarin-Arm. Das relative Risiko betrug 0,71 und war statistisch nicht signifikant. Die absoluten Zahlen betragen 31 für die Verschlussgruppe und 24 für die Kontroll-Gruppe. Ischämische Schlaganfälle traten 19-mal in der Interventionsgruppe und 8-mal in der Warfarin-Gruppe auf. In der Device-Gruppe traten signifikant mehr unerwünschte Ereignisse auf. Diese betragen 54 in der Device-Gruppe und 20 in der Kontroll-Gruppe. Schwerwiegende Ereignisse in der Interventionsgruppe umfassten u.a. perikardiale Tamponaden und peri-prozedurale Schlaganfälle.

Kommentar:

Die Langzeitanalyse der PROTECT Studie zeigt wie die ursprüngliche Studie keine Überlegenheit des Verschlusses des Vorhofohrs bei Patienten mit Vorhofflimmern. Hauptkritikpunkt an der Studie ist, dass die Patienten nicht danach ausge-

wählt worden waren, ob sie sich für eine orale Antikoagulation eignen oder nicht. Die Wahrscheinlichkeit eines positiven Outcomes der Studie wäre sicher sehr viel größer gewesen in einer Studienpopulation, in der es unter Antikoagulation zu einer cere-

bralen Ischämie gekommen war oder einer Studienpopulation mit intracerebralen Blutungen unter Warfarin und hier ein Vergleich zwischen Vorhoffohrverschluss und Thrombozytenfunktionshemmern. (HCD)

******* Patel MR, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Piccini JP, Zhang Z, Mohanty S, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Becker RC, Nessel CC, Berkowitz SD, Califf RM, Fox KA, Mahaffey KW. Outcomes of discontinuing rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: analysis from the ROCKET AF trial (Rivaroxaban Once-Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation). J Am Coll Cardiol 2013;61:651-658**

In der ROCKET AF Studie wurde der direkte Faktor Xa Antagonist Rivaroxaban gegen Warfarin untersucht bei Patienten mit Vorhofflimmern und hohem Schlaganfallrisiko. Fast die Hälfte der Patienten hatte bereits eine TIA oder einen Schlaganfall erlitten. In der Zulassung durch die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) gibt es einen Vermerk, dass das Absetzen von Rivaroxaban möglicherweise das Risiko thrombotischer Ereignisse erhöht und dass ein erhöhtes Schlaganfallrisiko beobachtet wurde, wenn Patienten die Behandlung mit Rivaroxaban beendeten. Dies war Anlass in einer Post-hoc-Analyse vorübergehende oder permanente Unterbrechungen der Therapie

mit Rivaroxaban im Vergleich zu Warfarin zu analysieren. Für diesen Zweck wurden alle Schlaganfälle und systemischen Embolien erfasst, die innerhalb von 30 Tagen nach vorübergehender Unterbrechung der Einnahme von Rivaroxaban oder Warfarin oder jenseits von 3 Tagen bei permanenter Beendigung der Einnahme der Studienmedikation auftraten. Wurde die Behandlung mit Studienmedikation vorübergehend unterbrochen, waren die Raten an Schlaganfällen und systemischen Embolien mit 9 Ereignissen in der Rivaroxaban-Gruppe und 8 in der Warfarin-Gruppe identisch. Bei den Patienten die die Behandlung vor dem Studienende abbrachen, traten 42 Ereignisse unter Rivaroxaban und 36

unter Warfarin auf. Dies entspricht einer Hazard Ratio von 1,10, die statistisch nicht signifikant war. Am Ende der Studie, zu einem Zeitpunkt zu dem die Patienten von einer verblindeten Behandlung zu einer offenen Behandlung wechselten, traten signifikant mehr Schlaganfälle in der Rivaroxaban-Gruppe mit 22 im Vergleich zu Warfarin-Gruppe mit 6 auf. Dies entspricht einer Hazard Ratio von 6,42, die statistisch signifikant war. Keine Unterschiede ergaben sich bzgl. Myokardinfarkt und vaskulärem Tod. Hauptgrund der erhöhten Schlaganfallrate war das sehr langsame Einsetzen der Wirkung von Warfarin in der Gruppe der Patienten, die im Rahmen der Studie Rivaroxaban erhalten hatten. So wurde eine INR von ≥ 2 nach 15 Tagen erst von 35% der Patienten und nach 30 Tagen erst von 48% der Patienten erreicht die ursprünglich mit Rivaroxaban behandelt worden waren. Erschreckend ist allerdings die Beobachtung, dass 24% aller Patienten bei denen die Behandlung mit Studienmedikation unterbrochen oder beendet wurde, keine oralen Antikoagulanzen mehr erhielten.

Kommentar:

Die Analyse der ROCKET AF Studie ist besonders wichtig da sie zeigt, dass eine vorübergehende Unterbrechung der Einnahme von Rivaroxaban per se kein erhöhtes Schlaganfallrisiko

bewirkt. Die Analyse zeigt allerdings auch das Problem von verblindeten Studien bei dem Einsatz von Antithrombotika besonders am Studienende. Zu diesem Zeitpunkt müssen die behandelnden Ärzte die Patienten auf Vitamin K Antagonisten einstellen ohne zu wissen, ob sie zuvor mit einem neuen Antikoagulanzen oder mit Vitamin K Antagonisten behandelt wurden. Nur auf diese Art kann die Verblindung erhalten bleiben. Für zukünftige Studien müssen daher klare Strategien entwickelt werden, wie der Übergang von der Studienmedikation zu einer suffizienten Antikoagulation mit Vitamin K Antagonisten so schnell wie möglich erfolgen kann. (HCD)

***** Singer DE, Hellkamp AS, Piccini JP, Mahaffey KW, Lokhnygina Y, Pan G, Halperin JL, Becker RC, Breithardt G, Hankey GJ, Hacke W, Nessel CC, Patel MR, Califf RM, Fox KA; ROCKET AF Investigators Impact of global geographic region on time in therapeutic range on warfarin anticoagulant therapy: Data From the ROCKET AF Clinical Trial. J Am Heart Assoc 2013;2(1):e000067. Epub 2013/03/26**

Die ROCKET AF Studie untersuchte die einmal tägliche Gabe von Rivaroxaban im Vergleich zu Warfarin bei Patienten mit hohem Risiko für einen Schlaganfall oder Vorhofflimmern. Ein wesentlicher Prädiktor für die Qualität einer Antikoagulation mit einem Vitamin K Antagonisten ist die Zeit im therapeutischen Bereich (TTR), definiert als eine INR zwischen 2,0 und 3,0. In den bisherigen Publikationen hierzu handelte es sich um die TTR innerhalb eines Studienzentrums. In der hier referierten Publikation wurden zum ersten Mal die individuellen Zeiten im therapeutischen Bereich berechnet. Für die 6983 Patienten die Warfarin einnahmen, betrug die mittlere individuelle TTR 55,2%. Die mittlere Zeit mit einer INR unter 2 war 29,1% und die mittlere Zeit mit einer INR über 3 war 15,7%. Es gab zwei wesentliche Prädiktoren für niedrige Werte im therapeutischen Bereich. Bei Warfarin erfahrenen Patienten betrug die individuelle TTR 61,1% und für Warfarin naive Patienten 47,4%. Die größten Unterschiede ergaben sich allerdings wenn man die individuelle TTR in den

teilnehmenden Ländern oder Regionen untersuchte. Die höchste individuelle TTR fand sich in Westeuropa, Kanada und in den Vereinigten Staaten und dann in abnehmender Qualität in Lateinamerika, Südafrika, Ostasien, Osteuropa und Indien.

Kommentar:

Diese wichtige Post-hoc-Analyse der ROCKET AF Studie zeigt, dass es eine große Varianz in der Qualität der oralen Antikoagulation mit Warfarin in einer großen klinischen Studie wie der ROCKET AF Studie gab. Dies ist statistisch und wissenschaftlich bedeutsam, da eine niedrige Zeit im therapeutischen Bereich eine neue Substanz bevorzugt die im Vergleich zu Warfarin untersucht wird. Erwartungsgemäß war die Zeit im therapeutischen Bereich in Nordamerika und in Westeuropa sehr gut, wobei wie in allen Studien Schweden die besten Werte aufweist. Dies liegt daran, dass Schweden ein perfekt organisiertes System mit Antikoagulations-Ambulanzen vorhält. Insbesondere in Asien wurden viele Patienten subthe-

reapeutisch antikoaguliert, was sicher damit zu tun hat, dass die dort verschreibenden Ärzte Angst vor den Blutungskomplikationen von Vitamin K Antagonisten haben. Die Ergebnisse dieser Subgruppenanalyse zeigen auch, dass die Auswahl von Ländern

die Patienten in klinischen Studien einschließen, sorgfältig geplant werden muss, um eine optimale Versorgung der Patienten in der Vergleichsgruppe zu gewährleisten. (HCD)

****** Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, Adriaenssens T, Vrolix M, Heestermans AA, Vis MM, Tijssen JG, van 't Hof AW, ten Berg JM; WOEST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. Lancet 2013;381:1107-1115**

Patienten mit Vorhofflimmern und vaskulären Risikofaktoren müssen zur Schlaganfallprävention antikoaguliert werden. Erleiden diese Patienten ein akutes Koronar-Syndrom und werden gestentet, galt bisher die Regel, dass diese Patienten bei einem unbeschichteten Stent mindestens 1-2 Monate und bei einem beschichteten Stent 6 bis 12 Monate mit der Kombination aus Warfarin, Clopidogrel und Acetylsalicylsäure behandelt werden müssen. Es ist allerdings nicht bekannt, ob diese Triple-Therapie ein erhebliches Blutungsrisiko hat, wobei ebenfalls nicht geklärt ist, ob eine so aggressive antithrombotische Therapie wirklich notwendig ist. Es handelt sich um eine offene multizentrische randomisierte kontrollierte Studie, die in 15 kardiologischen Zentren in Belgien und Holland durchgeführt wurde. Die

Patienten die im Zeitraum zwischen November 2008 und November 2011 eingeschlossen und eine perkutane Koronar-Intervention erhielten, wurden randomisiert auf die Kombination einer oralen Antikoagulation mit Warfarin und Clopidogrel-Monotherapie oder eine Triple-Therapie mit Warfarin, Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure eingestellt. Der primäre Endpunkt der Studie waren Blutungen innerhalb eines Jahres nach dem Koronareingriff. In die Studie wurden 573 Patienten eingeschlossen, von denen 279 die duale Therapie erhielten und 284 die Triple-Therapie. Die Patienten waren im Schnitt 70 Jahre alt. In der Therapiegruppe mit 2-fach Therapie erlitten 54 Patienten (19,4%) eine Blutung und in der Triple-Therapiegruppe 126 Patienten (44,4%). Der Unterschied war stati-

stisch signifikant. Der sekundäre Endpunkt war die Kombination aus Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Revaskularisierung und Stent-Thrombose. Dieses Ereignis trat 31-mal auf unter 2-fach Therapie und 50-mal unter Triple-Therapie. Die Prozentzahlen betragen 11,1% und 17,6% und die Hazard Ratio 0,6, was statistisch signifikant war. Bezogen auf Schlaganfälle betragen die Zahlen für Schlaganfälle bei 2-fach Therapie drei und acht bei Triple-Therapie. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Kommentar:

Für Neurologen ist es durchaus notwendig gelegentlich über den Tellerrand der eigenen Disziplin zu schauen. Wir alle erleben eine eindeutige Zunahme von schwerwiegenden

intracraniellen Blutungen seit dem die Kardiologen die Triple-Therapie bei gestenteten Patienten, die antikoaguliert werden müssen, einsetzen. Die Studie aus Holland und Belgien ist sehr wichtig, da sie zeigt, dass die duale Therapie im Vergleich zu einer Triple Therapie nicht zu einem Anstieg von vaskulären Ereignissen führt (sogar signifikant weniger vaskuläre Ereignisse aufweist) jedoch signifikant weniger Blutungskomplikationen hat. Insgesamt ist allerdings die Zahl der Patienten in der Studie zu gering, um jetzt schon zu rechtfertigen, dass die Leitlinien bei Patienten mit Koronar-Stent und Vorhofflimmern geändert werden. Daher wäre es wichtig eine zweite Studie mit entsprechend großen Patientenzahlen durchzuführen. (HCD)

***** Larsen TB, Rasmussen LH, Skjøth F, Due KM, Callréus T, Rosenzweig M, Lip GY. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in 'real world' patients with atrial fibrillation: A prospective nationwide cohort study. J Am Coll Cardiol 2013 DOI:10.1016/j.jacc.2013.03.020**

Patienten mit Vorhofflimmern haben ein besonders hohes Schlaganfallrisiko. Dieses kann durch eine orale Antikoagulation signifikant reduziert werden. Bisher erfolgte die orale Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten weltweit mit Warfarin und in Deutschland mit Phenprocoumon. In den letzten Jahren wurden

mehrere neue Antikoagulantien entwickelt u. a. Dabigatran. Dabigatran wurde in 2 Dosierungen in der RELY-Studie mit Warfarin verglichen und zeigte dort für die niedrige Dosis Nichtunterlegenheit und für die höhere Dosis Überlegenheit bzgl. des Endpunktes Schlaganfall und systemische Embolie. Patienten in großen ran-

domisierten Studien sind allerdings nicht immer mit den Patienten vergleichbar, die in der klinischen Praxis mit neuen Medikamenten behandelt werden. Daher ist es außerordentlich wichtig nach der Zulassung neuer Medikamente, Behandlungsdaten und unerwünschte Ereignisse entweder aus großen Registern oder populationsbezogenen Datenbanken zu erhalten. Die Publikation aus Dänemark bezieht sich dabei auf ein nationales dänisches Patientenregister. In Dänemark gibt es drei Register die gut validiert sind. Im nationalen Zivilregister sind die biologischen Daten von allen in Dänemark geborenen Menschen erfasst. Das dänische nationale Patientenregister, das seit 1977 besteht, erfasst bei allen Menschen, die in Dänemark in ein Krankenhaus eingewiesen werden, die Entlassungsdiagnose und das Datum der Krankenhausaufnahme. Seit 1994 werden in Dänemark alle Verschreibungen für Medikamente in einem zentralen Register erfasst. Da jeder dänische Staatsbürger eine Identifikationsnummer hat, können die Daten zwischen den drei Registern abgeglichen und ausgewertet werden. Im Rahmen der Studie wurden alle Patienten erfasst, die nach dem 01. August 2011 mit einer der beiden Dosierungen von Dabigatran oder Warfarin wegen Vorhofflimmern behandelt wurden. Die Auswertung geht bis zum 31. Dezember 2012. Erfasst wurden allerdings nur

Patienten, die zum ersten Mal eine Verschreibung für ein Antikoagulanz erhielten. Die primären Endpunkte der Studie waren Schlaganfall, systemische Embolien, intracranielle Blutung. Sekundäre Endpunkte waren Tod, gastrointestinale Blutungen, traumatische intracranielle Blutungen oder schwerwiegende Blutungen. Außerdem wurden erfasst: Myokardinfarkt, Lungenembolie und Krankenhausaufnahmen. Die Auswertung selbst erfolgte mit Hilfe von Propensity Scores. Hierbei werden für jeden Patienten der Dabigatran erhält, zwei Patienten ausgewählt, die mit Warfarin behandelt wurden und die ein vergleichbares Risikoprofil aufweisen. Die wichtigsten Faktoren für die korrigiert wurden, waren Alter und Geschlecht.

Für die Analyse standen 8936 Patienten zur Verfügung die mit Warfarin behandelt wurden und 4978 die mit Dabigatran behandelt wurden. Der Endpunkt Schlaganfall war zwischen Warfarin und Dabigatran nicht unterschiedlich. Für die niedrige Dosis von Dabigatran ergab sich eine Risikoreduktion von 27%, für die hohe Dosis eine Risikoerhöhung von 18%. Beide Werte waren statistisch nicht signifikant. Intracranielle Blutungen waren für beide Dosierungen von Dabigatran signifikant erniedrigt gegenüber Warfarin mit einer Risikoreduktion von 76% für die niedrige Dosis von Dabigatran und 92% für die höhere

Dosis von Dabigatran verglichen mit Warfarin. Die Mortalität war für beide Dosierungen von Dabigatran signifikant reduziert. Auch Myokardinfarkte waren signifikant seltener mit einer Risikoreduktion von 70% für die niedrige Dosis und 60% für die hohe Dosis von Dabigatran. Gastrointestinale Blutungen waren um 40% geringer unter der niedrigen Dosis von Dabigatran verglichen mit Warfarin, für die höhere Dosis bestand eine Risikoerhöhung von 12% die statistisch nicht signifikant war. Krankenhausaufnahmen waren für beide Dosierungen von Dabigatran signifikant seltener als unter Warfarin. Schwerwiegende Blutungskomplikationen waren insgesamt numerisch unter Dabigatran geringer, der Unterschied war allerdings statistisch nicht signifikant.

Kommentar:

Die Ergebnisse dieser großen populationsbezogenen Studie sind sehr beruhigend, da sie in weiten Teilen die Ergebnisse der RELY-Studie widerspiegeln. Auf den ersten Blick ist überraschend, dass es keinen Unterschied zwischen Dabigatran und Warfarin bzgl. des Endpunktes Schlaganfall und systemische Embolie gibt. Noch erstaunlicher ist die Tatsache, dass es hier eine statistisch grenzwertige Reduktion zugunsten der niedrigen Dosis von Dabigatran verglichen mit Warfarin gegenüber der höheren Dosis

von Dabigatran verglichen mit Warfarin ergibt. Insgesamt waren aber wahrscheinlich die Patientenzahlen zu niedrig um das Ergebnis der RELY-Studie für diesen Endpunkt zu reproduzieren. Ansonsten werden die wichtigen Ergebnisse der RELY-Studie reproduziert. Für Neurologen relevant ist die dramatische Reduktion von intracraniellen Blutungen. Ein weiteres überraschendes Ergebnis ist die über 50%ige Reduktion von Myokardinfarkten. Hier hatte sich bei einer relativ geringen Zahl von Ereignissen in der RELY-Studie ein gegenteiliger Trend ergeben. Daraufhin wurden eine Reihe von Meta-Analysen durchgeführt die postulierten, dass Dabigatran möglicherweise Myokardinfarkte bedingen könnte. Dies ist nach den Ergebnissen des dänischen Registers sehr unwahrscheinlich. Es muss hier besonderes berücksichtigt werden, dass die Patienten bzgl. ihres Risikos für arterielle vaskuläre Ereignisse gematcht waren, was in den Studien zur Prävention tiefer Beinvenenthrombosen mit Dabigatran nicht notwendigerweise der Erfolg war. Die hier gewonnenen Daten passen auch gut zu den Ergebnissen eines großen Registers der amerikanischen Zulassungsbehörde, das ebenfalls ein signifikant erniedrigtes Risiko von intracraniellen Blutungen unter Dabigatran zeigt. Im amerikanischen Register zeigte sich auch eine signifikante

Reduktion von gastrointestinalen Blutungen unter der hohen Dosis von

Dabigatran verglichen mit Warfarin. (HCD)

****** Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, Yang S, Nakamya J, Brueckmann M, Ezekowitz M, Oldgren J, Eikelboom JW, Reilly PA, Yusuf S. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) trial. Circulation 2013;127:634-640**

Patienten mit Vorhofflimmern haben ein hohes Schlaganfallrisiko. Die wirksamste Form der Schlaganfallprävention ist eine orale Antikoagulation. Diese wurde bis vor kurzem mit Vitamin K Antagonisten wie Phenprocoumon oder Warfarin durchgeführt. Seit kurzem stehen drei neue orale Antikoagulanzen zur Verfügung, die viele der Nachteile von Warfarin nicht haben. Seit langem ist bekannt, dass die Kombination von Thrombozytenfunktionshemmern mit Antikoagulanzen das Blutungsrisiko erhöht. Ob dies auch der Fall in der RE-LY Studie ist, wurde in dieser Subgruppenanalyse untersucht. Die RE-LY Studie war eine randomisierte Studie mit 18.113 Patienten mit Vorhofflimmern und mindestens einem vaskulären Risikofaktor. Die Patienten wurden in 3 Gruppen randomisiert und erhielten entweder Warfarin mit einer Ziel-INR von 2,0 bis 3,0 oder 2 x 110 mg bzw. 2 x 150 mg Dabigatran. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Häufigkeit von Schlaganfall und

systemischer Embolie und der primäre Sicherheitsendpunkt die Häufigkeit schwerwiegender Blutungskomplikationen. Im Laufe der Studie erhielten durchschnittlich 27% aller Patienten Thrombozytenfunktionshemmer zumeist Acetylsalicylsäure und Clopidogrel.

Patienten die Thrombozytenfunktionshemmer erhielten hatten häufiger einen vorausgegangenen Myokardinfarkt, eine koronare Herzerkrankung, arterielle Hypertonie, einen CHADS-Score von über 3 und einen Diabetes mellitus. Die Wirksamkeit von Dabigatran 2 x 110 mg unterschied sich nicht in Abhängigkeit davon, ob Patienten Thrombozytenfunktionshemmer einnahmen oder nicht. Für beide Gruppen war Dabigatran nicht unterlegen im Vergleich zu Warfarin. Bei der hohen Dosis die wirksamer ist als die niedrige Dosis, betrug die relative Risikoreduktion für Schlaganfall und systemische Embolien bei Patienten die keine Thrombozytenfunktionshemmer einnahmen 48% und für Patienten die Thrombozyten-

funktionshemmer einnahmen nur 20%. Die Einnahme von Thrombozytenfunktionshemmern erhöhte das Blutungsrisiko, wobei hier zwischen Warfarin und Dabigatran kein Unterschied bestand. Die Einnahme eines Thrombozytenfunktionshemmers zusätzlich zur Antikoagulation erhöhte das Risiko schwerwiegender Blutungen um 60% und bei einer Triple-Therapie mit 2 Thrombozytenfunktionshemmern stieg das Risiko um den Faktor 2,3. Das absolute Blutungsrisiko war erwartungsgemäß bei der niedrigen Dosis von Dabigatran geringer als bei der hohen Dosis oder bei Warfarin.

Kommentar:

Diese Subgruppenanalyse der RE-LY Studie zeigt, dass eine Kombinationstherapie aus Antikoagulanzen und Thrombozytenfunktionshemmern das Blutungsrisiko erheblich steigert.

Daher sollten Thrombozytenfunktionshemmer nur bei Patienten eingesetzt werden, bei denen eine klare Indikation besteht wie beispielsweise ein akutes Koronar-Syndrom, ein abgelaufener Myokardinfarkt in den letzten 12 Monaten oder bei Patienten, die einen Stent erhalten haben. Interessanterweise zeigt sich bei der hohen Dosis von Dabigatran ein ähnlicher Trend wie er früher bereits in den Ximelagatran-Studien beobachtet worden war, nämlich dass die Zugabe von Thrombozytenfunktionshemmern zur Antikoagulation die Risikoreduktion für vaskuläre Ereignisse abschwächt. Von besonderer Bedeutung ist die Beobachtung, dass Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung von der Zugabe von Acetylsalicylsäure zur Antikoagulation nicht profitieren, sondern lediglich eine erhöhte Blutungsrate haben. (HCD)

****** Dentali F, Riva N, Crowther M, Turpie AG, Lip GY, Ageno W. Efficacy and safety of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Circulation* 2012;126:2381-2391**

Patient mit Vorhofflimmern haben ein um den Faktor 5 erhöhtes Risiko einen ischämischen Insult zu erleiden. Dieses Risiko kann durch die Gabe von oralen Antikoagulanzen wie Vitamin K Antagonisten um 70 bis 80% reduziert werden. Vitamin K

Antagonisten wie Warfarin oder Phenprocoumon sind allerdings im klinischen Alltag schwierig zu handhaben. Dies erklärt warum nur eine Minderheit aller Patienten die Vorhofflimmern und keine Kontraindikation haben oral antikoaguliert

werden. Die modernen oralen Antikoagulanzen wie Apixaban, Dabigatran oder Rivaroxaban haben viele der Nachteile der Vitamin K Antagonisten nicht und werden in einer fixen täglichen Dosis unabhängig vom Alter und Körpergewicht gegeben. Die Gerinnungswerte müssen im Gegensatz zu Vitamin K Antagonisten nicht kontrolliert werden. Nachdem jetzt eine Reihe von Phase II und Phase III Studien zu den neuen Antikoagulanzen publiziert wurde, haben die Autoren der vorliegenden Publikation eine systematische Literaturrecherche und eine Meta-Analyse durchgeführt. Die Autoren führten eine Meta-Analyse aller Phase II und Phase III Studien durch bei denen neue Antikoagulanzen mit Vitamin K Antagonisten bei Patienten mit Vorhofflimmern untersucht wurden. Extrahiert wurden aus den Studien die Mortalität, die Häufigkeit von Schlaganfall und systemischen Embolien, die Häufigkeit ischämischer Insulte, schwerwiegende und intracranielle Blutungen und Myokardinfarkte. In 3 der Studien wurde Dabigatran gegeben, in 4 Studien Rivaroxaban, in 2 Studien Apixaban und in 3 Studien Edoxaban. Die Meta-Analyse umfasste 54.879 Patienten. Bezogen auf die Sterblichkeit verringerten neue Antikoagulanzen das Risiko um insgesamt 11%, die jährlichen Raten betragen 5,61% vs. 6,02%. Die kar-

diovaskuläre Mortalität nahm ebenfalls um 11% ab mit jährlichen Raten von 3,45% vs. 3,65%. Die Häufigkeit von Schlaganfällen und systemischen Embolien wurde um 23% reduziert mit jährlichen Raten von 2,40% vs. 3,13%. Es kam zu einer nicht signifikanten Reduktion von ischämischen Insulten mit einer Risikoreduktion von 8% und einer nicht signifikanten Reduktion schwerwiegender Blutungskomplikationen von 14%. Intracranielle Blutungen waren signifikant verringert mit einer Risikoreduktion von 54%. Bezüglich Myokardinfarkt ergab sich kein Unterschied.

Kommentar:

Dies ist die erste große Meta-Analyse in der alle Phase II und III Studien mit neuen Antikoagulanzen bei Patienten mit Vorhofflimmern Eingang gefunden haben. Die Meta-Analyse zeigt eine eindrucksvolle Reduktion für die Mortalität und die Häufigkeit von Schlaganfällen, wobei das eindrucksvollste Ergebnis die dramatische Reduktion intracraneller Blutungen ist. Dies ist von besonderer Bedeutung, da intracranielle Blutungen unter Antikoagulanzen eine Sterblichkeit von 40 bis 50% haben. Wichtig ist auch, dass insgesamt ein starker Trend dahingehend besteht, dass die neuen Antikoagulanzen zu wenigen Blutungskomplikationen führen. Die Autoren berechneten auch

die Number needed to treat (NNT). Die NNT für die Mortalität beträgt 244 Patienten pro Jahr, für Schlaganfall und systemische Embolie 137 pro Jahr und für die Verhinderung schwerwiegender Blutungen 157 pro Jahr. Der Endpunkt ischämischer Schlaganfall, der eigentliche Zielwert für die orale Antikoagulation, erreichte nicht die statistische Signifikanz. In der Meta-

Analyse wurde allerdings keine Unterscheidung zwischen den beiden Dosierungen von Dabigatran vorgenommen, wobei die RE-LY Studie zeigte, dass es unter Einnahme von 2 x 150 mg Dabigatran zu einer signifikanten Reduktion von ischämischen Insulten im Vergleich zu Warfarin kam. (HCD)

******* Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Martínez-González MA; PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. N Engl J Med 2013;368(14):1279-1290**

Ernährung spielt eine wichtige Rolle in der Prävention von arteriosklerotischen Erkrankungen. Dies gilt insbesondere für salzreiche Kost und Ernährungen die reich an Fleisch und Kalorien sind. Es gab schon immer die Beobachtung, dass die Rate an Schlaganfällen und Herzinfarkten in Mittelmeerländern geringer war, als in Mitteleuropa, Ost- oder Nord-Europa, wenn für andere Risikofaktoren korrigiert wurde. In diese große multizentrische randomisierte Studie wurden 7447 Patienten im Alter zwischen 55 und 80 Jahren eingeschlossen. Sie wurden im Verhältnis 1:1:1 in 3 Ernährungsgruppen randomisiert. Die erste Gruppe erhielt eine mediterrane

Diät mit viel Fisch, Gemüse und Obst sowie zusätzlich mindestens 50g am Tag Olivenöl, außerdem sollten mindestens 7 Gläser Weißwein pro Woche getrunken werden. Die zweite Diätgruppe erhielt zusätzlich 30g Nüsse pro Tag, davon 15g Walnüsse, 7,5g Mandeln und 7,5g Haselnüsse. Die Kontrollgruppe wurde lediglich bzgl. Diät beraten, bekam aber keine detaillierten Ernährungsvorschriften. Der primäre Endpunkt waren schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse wie Herzinfarkt, Schlaganfall oder Tod durch kardiovaskuläre Erkrankungen. Die Studie wurde nach einer vorgeplanten Interimsanalyse nach einer mittleren Beobachtungszeit

von 4,8 Jahren beendet.

Insgesamt wurden 7447 Probanden eingeschlossen. 57% waren Frauen. Der primäre Endpunkt trat auf bei 288 Studienteilnehmern. Die Hazard Ratio war 0,70 und 0,72 für die beiden mediterranen Diäten verglichen mit der Kontrollgruppe. Die absoluten Ereignisraten waren 96 Ereignisse für den Zusatz von Olivenöl, 83 Ereignisse für den Zusatz von Nüssen gegenüber 109 Ereignissen in der Kontrollgruppe. Betrachtet man die einzelnen vaskulären Endpunkte, so war das Studienergebnis ganz überwiegend auf eine Reduktion von Schlaganfällen zurückzuführen. So kam es zu 49 Schlaganfällen in der Gruppe die Olivenöl erhielten, 32 in der Gruppe die Nüsse erhielten und 58 in der Kontrollgruppe. Diese Unterschiede waren statistisch signifikant.

Kommentar:

Diese sehr große und gut durchgeführte Studie belegt eindeutig, dass eine gesunde Ernährung mit viel Fisch, Gemüse und Obst und ggf. Zusatz von Olivenöl und/oder Nüssen in der Lage ist, bei Menschen im mittleren und höheren Lebensalter das Risiko von kardiovaskulären und cerebrovaskulären Ereignissen signifikant zu reduzieren. Dies ist bemerkenswert, da der Therapieerfolg nicht durch aufwendige und teure medikamentöse Therapien sondern durch alltägliche Nahrungsbestandteile erreicht werden konnte. Der Therapieeffekt war so ausgeprägt, dass die Studie vorzeitig abgebrochen werden musste. Es bleibt zu hoffen, dass die Ergebnisse dieser Studie genauso propagiert werden, wie es bei Studien mit Medikamenten üblich ist. (HCD)

4. Sekundärprävention

***** Morrow DA, Alberts MJ, Mohr JP, Ameriso SF, Bonaca MP, Goto S, Hankey GJ, Murphy SA, Scirica BM, Braunwald E; Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events—TIMI 50 Steering Committee and Investigators. Efficacy and safety of vorapaxar in patients with prior ischemic stroke. Stroke 2013;44:691-698**

Vorapaxar ist ein neuer Thrombozytenfunktionshemmer, der über den Protease-aktivierten Rezeptor 1 an menschlichen Blutplättchen wirkt. In

die große Phase III Studie TRA 2 P-TIMI 50 mit insgesamt 26.449 Patienten wurden Patienten mit Myokardinfarkt, ischämischem Insult

oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit eingeschlossen. In dieser vordefinierten Subgruppenanalyse wurden die Patienten analysiert, bei denen zuvor ein ischämischer Insult aufgetreten war. Die 4.883 Patienten mit vorausgegangenem Schlaganfall wurden in einem Zeitraum zwischen 2 Wochen und 12 Monaten nach dem Ereignis randomisiert und erhielten entweder 2,5 mg täglich Vorapaxar oder Placebo zusätzlich zu Acetylsalicylsäure. Der primäre Endpunkt war die Kombination aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall. Der Schlaganfall der zum Studieneinschluss führte, war ätiologisch bei 35% der Patienten eine Makroangiopathie, bei 47% eine Mikroangiopathie und bei 18% eine unbekannte Ursache. In der Untergruppe der Patienten mit Schlaganfall waren über einen Zeitraum von 3 Jahren die Endpunkte kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall zwischen Vorapaxar und Placebo nicht unterschiedlich. Die Ereignisraten betragen 13% vs. 11,7% mit einer Hazard Ratio von 1,03. Auch erneute ischämische Schlaganfälle waren mit einer Hazard Ratio von 0,99 nicht unterschiedlich. Allerdings kam es unter Vorapaxar zu einer signifikanten Zunahme an intracraniellen Blutungen mit 2,5% vs. 1% und einer Hazard Ratio von 2,52.

Kommentar:

Das Ergebnis der TIMI 50 Studie bei Patienten mit vorausgegangenem ischämischen Insult ist eindeutig: Vorapaxar in Kombination mit Acetylsalicylsäure ist einer Monotherapie mit Acetylsalicylsäure nicht überlegen und erhöht das Risiko von intracerebralen und intracraniellen Blutungen. Die Zahl der intracraniellen Blutungen betrug 45 unter Vorapaxar und 18 unter Placebo. Intracerebrale Blutungen traten bei 42 Patienten in der Vorapaxar und 15 in der Placebo-Gruppe auf. Damit steht jetzt schon fest, dass dieser neue Thrombozytenfunktionshemmer in der Neurologie definitiv keinen Eingang finden wird. (HCD)

****** Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, Smalling RW, Berry S, MacDonald LA, Marks DS, Tirschwell DL; RESPECT Investigators. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. N Engl J Med 2013;368:1092-1100**

Bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall im Alter unter 60 Jahren wird in Fallkontrollstudien überproportional häufig ein offenes Foramen ovale gefunden. Daher wurde angenommen, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen einem offenen Foramen ovale und kryptogenen Schlaganfällen besteht. Die Mitte letzten Jahres publizierte CLOSURE I Studie hatte allerdings bei Verwendung des STARFlex-Verschluss-systems keine Überlegenheit der Intervention gegenüber einer konservativen Therapie finden können. In der vorliegenden RESPECT Studie sollte der Occluder der Firma Amplatzer untersucht werden.

Es handelt sich um eine prospektive multizentrische randomisierte Studie, in die Patienten im Alter unter 60 Jahren mit kryptogenem Schlaganfall entweder in eine Interventionsgruppe mit Verschluss des offenen Foramen ovale oder eine konservative Behandlung mit Thrombozyten-funktionshemmern oder oralen Antikoagulanzen randomisiert wurden. Der primäre Endpunkt war die Kombination aus erneutem nicht tödlichen ischämischen Schlaganfall, tödlichem ischämischen Insult oder Tod

innerhalb von 30 Tagen nach der Implantation bzw. 45 Tagen nach der Randomisierung.

In die Studie wurden 980 Patienten in einem mittleren Alter von 46 Jahren eingeschlossen. Die meisten Patienten hatten ein großes offenes Foramen ovale und 35% ein Vorhofseptumaneurysma. Die mediane Zeit vom initialen Schlaganfall bis zur Randomisierung betrug 120 Tage. Die durchschnittliche Beobachtungszeit innerhalb der Studie betrug 2,6 Jahre. Die Drop-out-Rate lag bei 14,2% in der Gruppe die konservativ behandelt wurde und 9,2% in der Gruppe die interventionell behandelt wurde. Im konservativen Studienarm bestand bei 46,5% der Patienten eine Aspirin-Monotherapie, bei 25,2% eine Monotherapie mit Warfarin, bei 14% eine Monotherapie mit Clopidogrel, und bei 8% eine Kombination von Aspirin und Dipyridamol.

Insgesamt traten 25 primäre Endpunkte auf, allesamt nicht tödliche ischämische Schlaganfälle. In der Intention-to-treat-Analyse traten in der Gruppe mit PFO-Verschluss 9 Ereignisse auf versus 16 in der Gruppe die konservativ behandelt wurde. Dies entspricht einer Risikoreduktion von

51% die statistisch nicht signifikant war. In der Per-Protocol-Analyse traten 20 primäre Endpunkte auf, davon 6 in der Verschlussgruppe und 14 in der konservativen Gruppe. Die hier beobachtete Risikoreduktion von 63% war statistisch signifikant. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 23% der Patienten in der Verschlussgruppe und bei 21,6% in der konservativen Therapiegruppe auf. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Nebenwirkungen der interventionellen Therapie traten bei 21 von 499 Patienten auf. Dies entspricht 4,2%.

Kommentar:

Diese große prospektive randomisierte Studie ist methodisch und technisch gut durchgeführt. Allerdings war sie bzgl. des primären Endpunktes in der Intention-to-treat-Analyse nicht signifikant. Der Unterschied zwischen der Intention-to-treat und der Per-Protocol-Analyse liegt darin, dass einige Patienten die in die Gruppe mit PFO Verschluss randomisiert worden waren, keinen PFO-Verschluss erhielten. Schaut man sich die Subgruppenanalysen an, dann sieht es so aus, als wenn PFOs mit großem Shunt-Volumen und Vorhofseptumaneurysma am ehesten von einem Verschluss profitieren. Betrachtet man die konservative Therapie ergab sich bei Patienten die antikoaguliert waren kein Unterschied zur Intervention,

während es einen signifikanten Unterschied gab für Patienten die nur mit Thrombozytenfunktionshemmern behandelt wurden. Zusammengefasst ist leider immer noch nicht endgültig geklärt, ob der Verschluss eines offenen Foramen ovale beim kryptogenen Schlaganfall wirklich weitere Schlaganfälle verhindert. Nach den Ergebnissen der RESPECT Studie ist eine orale Antikoagulation möglicherweise ebenso wirksam. Der PFO-Verschluss käme dann insbesondere zum Einsatz, bei Patienten mit einem Rezidiv-Ereignis unter oraler Antikoagulation. (HCD)

****** Meier B, Kalesan B, Mattle HP, Khattab AA, Hildick-Smith D, Dudek D, Andersen G, Ibrahim R, Schuler G, Walton AS, Wahl A, Windecker S, Jüni P; PC Trial Investigators. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. N Engl J Med 2013;368:1083-1091**

Bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall im Alter unter 60 Jahren wird überproportional häufig ein offenes Foramen ovale gefunden. Daher wird seit langem diskutiert, ob durch einen interventionellen Verschluss des offenen Foramen ovale das Risiko eines Rezidivs reduziert werden kann. Es handelte sich um eine multizentrische randomisierte Studie, in der Patienten mit offenem Foramen ovale und ischämischen Insult im Alter unter 60 Jahren entweder mit dem AMPLATZER-Device einen PFO-Verschluss erhielten oder mit Thrombozytenfunktionshemmern oder Antikoagulanzen behandelt wurden. Der primäre Endpunkt war die Kombination aus Tod, nicht tödlichem Schlaganfall, TIA oder peripherer Embolie. Die Studie begann im Jahr 2000 und endete im Jahr 2009. 414 Patienten wurden randomisiert. Das mittlere Alter der Patienten betrug 44 Jahre. Die mittlere Beobachtungszeit betrug 4 Jahre. Der primäre Endpunkt trat bei 7 von 204 Patienten, entsprechend 3,4% in der Verschlussgruppe auf und bei 11 von 210 Patienten, entsprechend 5,2% in der konservativen Behandlungsgruppe. Dies entspricht einer relativen Risikoreduktion von

37%, die nicht statistisch signifikant war. Auch für die übrigen sekundären Endpunkte ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen PFO-Verschluss und konservativer Therapie. Subgruppenanalysen die die Patienten unter und über 45 Jahren untersuchten, das Vorhandensein eines Vorhofseptumaneurysmas, Schlaganfall vs. TIA oder ein bzw. mehr vorausgegangene ischämische Ereignisse zeigten ebenfalls keinen Unterschied zwischen der Intervention und der konservativen Therapie.

Kommentar:

Die aus der Schweiz koordinierte Studie war bzgl. des primären Endpunktes und der sekundären Endpunkte wie auch der Subgruppenanalysen negativ, d. h. es fand sich kein Unterschied für rezidivierende Schlaganfälle zwischen PFO-Verschluss und konservativer Therapie. Die Studie hatte allerdings eine ganze Reihe von methodischen Problemen: die Dauer der Studie war mit 9 Jahren viel zu lang, die Fallzahl war relativ gering und ein schwacher Endpunkt ist das Auftreten einer transienten ischämischen Attacke. Die relativ lange Studiendauer bedingte

auch eine nicht unerhebliche Zahl von Drop-outs. Allerdings ist das Ergebnis

der PC Studie vergleichbar mit dem der RESPECT Studie. (HCD)

****** The SPS3 Study Group. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. Lancet 2013, May 28. doi:pii: S0140-6736(13)60852-1. 10.1016/S0140-6736(13)60852-1. [Epub ahead of print]**

Arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus sind die wichtigsten Risikofaktoren für lakunäre Infarkte. Daher macht es Sinn, eine prospektive Studie durchzuführen, um zu klären, ob eine aggressive vs. eine milde Blutdrucksenkung das Risiko erneuter Infarkte, vaskulärer Endpunkte und cerebraler Blutungen reduziert. Die randomisierte offene SPS3-Studie schloss Patienten mit einem in der MR-Tomographie gesicherten lakunären Infarkt ein. Die Studie lief zwischen März 2003 und April 2011. Es handelte sich um ein faktorielles Design. In der einen wissenschaftlichen Fragestellung wurde untersucht, ob eine duale Plättchenhemmung mit Acetylsalicylsäure plus Clopidogrel einer Monotherapie mit Acetylsalicylsäure überlegen ist. Die Studie musste vorzeitig abgebrochen werden, da es bei der Kombinationstherapie zu einer erhöhten Blutungsrate kam. Die zweite Fragestellung war, ob eine aggressive Blutdrucksenkung die Prognose verbessert. Die Patienten wurden randomisiert und sollten entweder einen systolischen Blutdruck

von 130 bis 149 mm Hg erreichen oder einen systolischen Blutdruck von unter 130 mm Hg. Der primäre Endpunkt war die Reduktion aller Schlaganfälle.

In die Studie wurden 3020 Patienten eingeschlossen. Die Beobachtungszeit betrug im Mittel 3,7 Jahre. Das mittlere Alter betrug 63 Jahre. Die antihypertensive Therapie erfolgte bei etwa 70% der Patienten mit ACE-Hemmern oder Angiotensin-Rezeptor-Blockern bei etwa der Hälfte mit Thiaziden, bei 35% mit Kalziumkanalblockern und bei 30% mit Betablockern. 85% der Patienten wurden mit Statinen behandelt. Bei Studieneinschluss betrug der systolische Blutdruck im Mittel 143 mm Hg und der diastolische 78 mm Hg. Nach 1 Jahr betrug der mittlere systolische Blutdruck in der Therapiegruppe mit den höheren Blutdruckzielen 138 mm Hg und in der Gruppe mit den niedrigen Blutdruckzielen 127 mm Hg. Für den primären Endpunkt Schlaganfall ergab sich eine 19%ige Risikoreduktion, die knapp die statistische Signifikanz verpasste. In absoluten Zahlen waren dies

152 Schlaganfälle in der Gruppe mit höheren Blutdruckzielwerten und 125 in der Gruppe mit niedrigen Zielwerten. Ein signifikanter Unterschied ergab sich für intracerebrale Blutungen mit 16 vs. 6 Ereignissen. Die anderen vaskulären Endpunkte sowie Myokardinfarkte und schwerwiegende vaskuläre Ereignisse und die Mortalität waren nicht unterschiedlich. Obwohl eine aggressivere antihypertensive Therapie bei Patienten mit lakunären Infarkten die Rate an Schlaganfällen nicht signifikant reduzierte, ergab sich ein starker Trend zugunsten niedrigerer Blutdruckzielwerte.

Kommentar:

Die SPS3-Studie ist auf den ersten Blick, was die Blutdrucksenkung angeht, eine Studie, die ihren primären Endpunkt verpasst hat. Allerdings musste die Studie, die ursprünglich über einen Zeitraum von 5 Jahren geplant war, wegen der erhöhten Komplikationsrate bei der Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmern abgebrochen werden, so dass die notwendige Beobachtungszeit und damit die statistische Power nicht erreicht wurde. Eine 19%ige Risikoreduktion für Schlaganfälle und eine 63%ige Risikoreduktion für intracerebrale Blutungen rechtfertigt aber bei Patienten mit lakunären Schlaganfällen den systolischen Blutdruck unter 130 mm Hg zu senken. Nimmt

man alle Studien zusammen, die in der Sekundärprävention nach Schlaganfall eine aggressive mit einer weniger aggressiven antihypertensiven Therapie verglichen haben, ergibt sich summarisch eine 20 bis 25%ige Risikoreduktion. In der SPS3-Studie waren die behandelten Ärzte in der Wahl ihrer antihypertensiven Therapie frei. Es ist eindrucksvoll, dass der Löwenanteil der Patienten mit Angiotensin-Rezeptor-Blockern und ACE-Hemmern behandelt wurde. (HCD)

5. Blutungen

***** Mould WA, Carhuapoma JR, Muschelli J, Lane K, Morgan TC, McBee NA, Bistran-Hall AJ, Ullman NL, Vespa P, Martin NA, Awad I, Zuccarello M, Hanley DF; MISTIE Investigators. Minimally invasive surgery plus recombinant tissue-type plasminogen activator for intracerebral hemorrhage evacuation decreases perihematomal edema. Stroke 2013;44(3):627-634**

Zerebrale Blutungen haben mit einer Sterblichkeit von 40 bis 50% eine sehr viel schlechtere Prognose als cerebrale Ischämien mit einer Mortalität, die zwischen 10 und 15% liegt. Die Schädigung des Gehirns kommt nicht nur unmittelbar durch den raumfordernden Effekt der Blutung selbst zustande, sondern auch mit zeitlicher Verzögerung durch die Bildung eines meist ausgeprägten Ödems um die eigentliche Blutung herum. Randomisierte Studien mit offener Hämatomausräumung durch Kraniektomie zeigten keine Überlegenheit gegenüber einer konservativen Therapie. Deshalb ist es notwendig neue minimal-invasive neurochirurgische Verfahren zu entwickeln, um die Prognose insbesondere von Basalganglienblutungen zu verbessern. Einer dieser neuen Ansätze wurde in Baltimore an der Johns Hopkins Universität entwickelt. Die Neurochirurgen dort benutzen einen minimal-invasiven Zugang und platzieren einen kleinen Katheter in die Blutung. Dann wird die Blutung durch

die lokale Gabe von rt-PA lysiert und abgesaugt.

Es handelt sich bei der MISTIE-Studie um eine kombinierte Dosisfindungs- und Sicherheitsstudie als Vorbereitung für eine größere Phase III-Studie. Die Studie wurde randomisiert durchgeführt. 79 Patienten wurden operativ behandelt und 39 konservativ. Der primäre Endpunkt der Studie war die Reduktion der Hämatomgröße und das Ausmaß des um die Blutung herum gelegenen Ödems. Alle Patienten erhielten initial ein CT und die Größe der Blutung wurde von zwei unabhängigen Neuroradiologen ausgemessen. Dann erfolgten weitere CTs nach jeweils 24 Stunden bzw. am Ende des neurochirurgischen Eingriffs. Im Rahmen des Eingriffes erfolgte die lokale Gabe von rt-PA 1 ml alle 8 Stunden bis entweder die Blutung auf 20% ihrer ursprünglichen Größe geschrumpft war oder unter 10 cm^3 betrug.

Die Patienten waren im Schnitt 60 Jahre alt und 67% waren Männer. Mehr als die Hälfte der Blutungen lag

im Putamen, etwa 1/3 waren lobäre Blutungen, die restlichen Blutungen fanden sich im Thalamus und im Globus pallidus. Bei 12% der Patienten in der Operationsgruppe und 53% in der konservativen Behandlungsgruppe musste zusätzlich eine Osmotherapie zur Senkung des Hirndrucks durchgeführt werden. Das Volumen des Hämatoms betrug am Ende der Behandlung in der chirurgischen Kohorte 19 cm^3 und in der konservativ behandelnden Gruppe 40 cm^3 . Das Volumen des Hirnödems betrug in der chirurgischen Gruppe am Ende der Behandlung 27 cm^3 und in der konservativen Behandlungsgruppe 41 cm^3 . Es bestand eine eindeutige, hohe Korrelation zwischen dem Ausmaß des Ödems um die Blutung herum und der Größe der Blutung selbst.

Kommentar:

Die intraventrikuläre Lyse mit rt-PA bei Blutungen die in die Ventrikel eingebrochen sind, ist in der Zwischenzeit in den meisten neurochirurgischen und neurologischen Intensivstationen in Deutschland therapeutischer Standard. Die in Baltimore entwickelte Methode mit der parenchymatöse Blutungen offenbar durch die lokale Gabe von rt-PA signifikant verkleinert werden können und auch das umgebende Ödem reduziert wird, ist sehr erfolgversprechend. In der in Stroke publizierten Arbeit

werden allerdings die klinischen Endpunkte nicht berichtet, da hierfür eine Beobachtungszeit von 90 Tagen bzw. 1 Jahr notwendig ist. Auf dem amerikanischen Schlaganfallkongress wurden aber die Ergebnisse nach 90 Tagen berichtet, die für die operative Gruppe signifikant besser waren als für die konservativ behandelte Gruppe. Dies betraf sowohl die Sterblichkeit wie den klinischen Outcome. Die Arbeitsgruppe aus Baltimore plant jetzt eine größere Phase III-Studie um die Wirksamkeit dieser neuen minimal-invasiven Therapie zu belegen. (HCD)

Subarachnoidalblutung

****** Steiner T, Juvela S, Unterberg A, Jung C, Forsting M, Rinkel G. European stroke organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. Cerebrovasc Dis 2013;35:93-112**

Subarachnoidalblutungen haben eine Inzidenz von etwa 9/100.000. Trotz optimaler neuer Therapieansätze beträgt die Sterblichkeit der Subarachnoidalblutungen immer noch zwischen 50% und 60%. Eine Arbeitsgruppe aus Neurologen, Neuroradiologen und Neurochirurgen hat eine konsensusbasierte Leitlinie zum Management intracranieller Aneurysmen und Subarachnoidalblutungen verfasst. Im Folgenden sollen die wichtigsten Empfehlungen wiedergegeben werden. Die wichtigsten Risikofaktoren für Subarachnoidalblutungen, abgesehen vom Alter, sind arterielle Hypertonie, Rauchen und Alkoholmissbrauch. Kommt es bei 2 oder mehr Blutsverwandten zu einer Subarachnoidalblutung ist ein Screening mit Hilfe der CT oder MR-Angiographie gerechtfertigt. Im Akut-Management der Subarachnoidalblutung sollten Patienten zunächst immobilisiert werden und mit Antiemetika, Analgetika und Laxantien behandelt werden. Hypoglykämien von über 10 mmol/l sollten behandelt werden. Dies gilt auch für eine erhöhte Körper-

temperatur. Bis zur Ausschaltung des Aneurysmas sollte der systolische Blutdruck unter 180 mm Hg gehalten werden. Bei Patienten mit Subarachnoidalblutung die bettlägerig sind, sollten Kompressionsstrümpfe zur Verhinderung tiefer Beinvenenthrombosen angewendet werden. Bezüglich der spezifischen Therapie sollten Patienten mit Subarachnoidalblutungen so schnell wie möglich operativ oder interventionell behandelt werden. Dabei sollte der optimale Therapieansatz zwischen Neuroradiologen, Neurochirurgen und Neurologen diskutiert werden. Die bevorzugte Therapie ist das Coiling. Faktoren die für eine operative Intervention sprechen sind jüngeres Lebensalter, Raumforderung der intracraniellen Blutung, Aneurysmen der Arteria cerebri media oder der Arteria pericallosa und Abgang von Arterien direkt aus dem Aneurysma. Zur Prophylaxe angiospastischer Insulte sollten Patienten oral mit Nimodipin 60mg alle 4 Stunden behandelt werden. Magnesium ist nicht wirksam.

Kommentar:

Diese von der Europäischen Schlaganfallorganisation erarbeiteten und veröffentlichten Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Subarachnoidalblutungen sind eine wertvolle Hilfe für den klinischen Alltag. Mit Ausnahme der randomisierten Studien zum Coiling und Clipping von Aneurysmen gibt es allerdings relativ wenige randomisier-

te Therapiestudien auf die sich die Therapieempfehlungen stützen können. Studien gibt es im medikamentösen Bereich bisher nur für Nimodipin, alle anderen Neuroprotectiva waren nicht wirksam. Erfreulicherweise stimmen die Europäischen Leitlinien weitestgehend mit denen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie überein. (HCD)

***** Dequatre-Ponchelle N, Hénon H, Pasquini M, Rutgers MP, Bordet R, Lays D, Cordonnier C. Vitamin K antagonists-associated cerebral hemorrhages: what are their characteristics? Stroke 2013;44:350-355**

Die beste Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern ist der Einsatz von Antikoagulanzen, bisher der Einsatz von Vitamin K Antagonisten wie Warfarin oder Phenprocoumon. Eine gefürchtete und leider häufige Komplikation der Antikoagulation mit Vitamin K Antagonisten sind intracranielle und intracerebrale Blutungen. Es gibt zwei Begleiterkrankungen die zu Blutungskomplikationen prädestinieren, nämlich die Amyloidangiopathie bei der es zu lobären Blutungen kommt und die cerebrale Mikroangiopathie mit Blutungen im Bereich der Basalganglien und des Thalamus. Die französische Arbeitsgruppe wollte untersuchen, ob sich Blutungen bei Vitamin K Antagonisten bzgl. ihrer

Lokalisation von Spontanblutungen unterscheiden. Zu diesem Zweck wurden 545 konsekutive Patienten mit cerebralen Blutungen untersucht, von diesen nahmen 462 keine Vitamin K Antagonisten und 83 Vitamin K Antagonisten ein. Patienten die antikoaguliert wurden waren signifikant älter, hatten mehr vaskuläre Risikofaktoren und auch häufiger bereits zuvor einen Schlaganfall erlitten. Die Einnahme von Vitamin K Antagonisten hatte keinen Einfluss auf die anatomische Verteilung intracerebraler Blutungen. Allerdings war bei Stammganglienblutungen das Volumen der Blutung bei Patienten die Vitamin K Antagonisten einnahmen, signifikant größer als bei Patienten ohne Vitamin K Antagonisten.

Erwartungsgemäß bestand bei 35% der Patienten mit Vitamin K Antagonisten ein INR Wert von über 3 und bei 15% ein INR Wert über 4,5.

Kommentar:

Diese Studie zeigt, dass es unter Vitamin K Antagonisten genauso häufig zu lobären und Basalganglienblutungen kommt, wie bei Patienten

die nicht antikoaguliert sind. Allerdings ist die Größe der Blutung bei Basalganglienblutungen unter Vitamin K Antagonisten deutlich größer, was auch die schlechtere Prognose erklärt. Keine Überraschung ist, dass es bei der Hälfte der Patienten die antikoaguliert waren, zu einer cerebralen Blutung kam, weil die INR über 3 lag. (HCD)

****** Anderson CS, Heeley E, Huang Y, Wang J, Stapf C, Delcourt C, Lindley R, Robinson T, Lavados P, Neal B, Hata J, Arima H, Parsons M, Li Y, Wang J, Heritier S, Li Q, Woodward M, Simes RJ, Davis SM, Chalmers J; the INTERACT2 Investigators. Rapid Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Intracerebral Hemorrhage. N Engl J Med 2013 May 29**

Die arterielle Hypertonie ist der wichtigste Risikofaktor für cerebrale Blutungen. Bei den meisten Patienten die mit einer intracerebralen Blutung aufgenommen werden, liegen erhöhte Blutdruckwerte vor. Bisher ist nicht bekannt, ob eine aggressive frühe blutdrucksenkende Therapie die Prognose von Patienten mit cerebralen Blutungen verbessert. INTERACT2 war eine randomisierte Studie mit 2.839 Patienten mit überwiegend im Bereich der Basalganglien gelegenen spontanen Blutungen die erhöhte Blutdruckwerte hatten. Die Einschlusszeit betrug 6 Stunden. Die Patienten wurden in zwei Gruppen randomisiert in denen entweder ein systolischer Blutdruck von unter 140 mm Hg innerhalb einer Stunde

erreicht werden sollte oder eine Behandlung gemäß Leitlinien mit einem Zielwert von unter 180 mm Hg erfolgte. Die Auswahl der Medikamente wurde dem behandelnden Arzt überlassen. Der primäre Endpunkt war Tod und Behinderung definiert als ein Wert auf der modifizierten Rankin Skala zwischen 3 und 5 nach 90 Tagen. Sekundärer Endpunkt war eine ordinale Berechnung der modifizierten Rankin Skala.

Bei 2.794 Patienten konnte der primäre Endpunkt erhoben werden. Die Patienten waren im Mittel 63 Jahre alt und 65% waren Männer, 2/3 der Patienten wurden in China randomisiert. Die mediale Dauer zwischen Blutung und Randomisierung betrug 3,7 Stunden. Der systolische

Blutdruck betrug bei Aufnahme im Mittel 180 mm Hg. Die Schwere des Schlaganfalls auf der NIHSS Scala betrug 10. Die Patienten wurden in der intensiven Behandlungsgruppe überwiegend intravenös behandelt. Am häufigsten eingesetzt wurden Alpha-Blocker wie Urapidil oder Kalziumkanalblocker. 40% der Patienten wurden auf einer Intensivstation behandelt. Den primären Endpunkt erreichten 719 von 1382 Teilnehmern in der Gruppe die intensiv behandelt wurden, verglichen mit 785 von 1412 die eine Standardtherapie erhielten. Die entsprechenden Prozentzahlen betragen 52 und 55,6%. Die Odds Ratio betrug 0,87 und war mit einem P-Wert von 0,06 gerade eben nicht signifikant. Für die ordinale Analyse der modifizierten Rankin Skala ergab sich eine Odds Ratio von 0,87, die mit einem P-Wert von 0,04 signifikant war. Die Sterblichkeit war nicht unterschiedlich und betrug 11,9% in der intensiv behandelnden Gruppe und 12% in der normal behandelnden Gruppe. Die Zahl von Nebenwirkungen war vergleichbar. Patienten mit intracerebralen Blutungen, bei denen der Blutdruck stark gesenkt wird, haben somit eine erniedrigte Wahrscheinlichkeit einer schweren Behinderung. Der Effekt war allerdings statistisch nicht signifikant. Die INTERACT Studie ist eine von vielen Studien die in letzter Zeit beendet wurden, bei denen der primäre Endpunkt ganz

knapp verpasst wurde. Dies bedeutet allerdings nicht, dass die hier verglichene aggressive Therapie gegenüber einer Standardtherapie bei Patienten mit intracerebralen Blutungen und erhöhten Blutdruckwerten nicht wirksam wäre. Insgesamt war die Studie wahrscheinlich mit 2839 Patienten nicht ausreichend gepowert. Eine wesentliche Frage stellt sich, ob die Ergebnisse auf eine kaukasische Population zu übertragen sind. 2/3 der Patienten wurden nämlich in China rekrutiert. Die Ergebnisse der INTERACT2 Studie stimmen mit den Therapieempfehlungen der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie überein, auch hier wird bei intracerebralen Blutungen eine aggressive antihypertensive Therapie empfohlen. Diese ist allerdings beim ischämischen Insult nicht wirksam. (HCD)

6. Rehabilitation

Mortensen JK, Larsson H, Johnson SP, Andersen G. Post stroke use of selective serotonin reuptake inhibitors and clinical outcome among patients with ischemic stroke. Stroke 2013;44:420-426.

Selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer (SSRI) werden häufig bei Depression eingesetzt, welche bei rund 40% aller Patienten innerhalb eines Jahres nach Schlaganfall auftritt. Mittels einer nationalen dänischen Registerstudie führten die Autoren einen propensity score gematchten Vergleich zwischen ischämischen Schlaganfallpatienten mit und ohne Einnahme eines SSRI durch. 64.117 Patienten mit ischämischem Schlaganfall im Zeitraum zwischen 2003 und 2009 wurden hierfür über ein nationales Krankheitsregister identifiziert. Nach Ausschluss von Patienten mit früherem Schlaganfall, antidepressiver Vormedikation sowie einem Endpunktereignis innerhalb von 30 Tagen nach Schlaganfall verblieben 36.175 Patienten, von denen 5.837 innerhalb von 6 Monaten ein Rezept für einen SSRI einlösten. Mittels propensity score konnten hierzu 5.833 Kontrollen ohne SSRI-Verschreibung gematcht werden. Die mittlere Nachbeobachtungsdauer betrug 1159 Tage. In dieser Zeit traten bei 2,9% Myokardinfarkte, bei 8,1% erneute ischämische Schlaganfälle, bei 20,2%

eine schwere Blutung, bei 1,4% eine intrakranielle Blutung auf und 34,4% der Patienten verstarben. In einer multivariaten Cox Regressions Analyse hatten Patienten mit SSRI Einnahme ein signifikant niedrigeres Risiko für einen Myokardinfarkt oder erneuten ischämischen Schlaganfall (HR 0,77; 95%-KI 0,62-0,96). Unter SSRI Einnahme bestand ein signifikant erhöhtes Blutungsrisiko (HR 1,33; 95% KI 1,14-1,55) sowie ein nicht signifikant erhöhtes Risiko für eine intrakranielle Blutung (HR 1,14; 95% KI 0,62-2,12). Die Gesamt Mortalität unter SSRI Einnahme war erhöht (HR 1,13; 95% KI 1,00-1,28), ebenso wie die Mortalität aufgrund einer Blutungskomplikation (HR 1,89; 95% KI 0,97-3,66). Als Gründe für das reduzierte Myokardinfarkt- und ischämische Schlaganfallrisiko wird eine die Plättchenaggregation hemmende Wirkung durch Senkung der Serotoinkonzentration in den Thrombozyten diskutiert, welche im Gegenzug auch zu einer erhöhten Blutungsneigung führt. Die erhöhte Mortalität unter SSRI Einnahme ist hingegen vorwiegend durch einen bias

by indication bedingt, da depressive Patienten bekanntermaßen eine höhere Mortalität haben, welche nicht durch Einnahme von Antidepressiva gesenkt wird.

Kommentar:

SSRI sind nach ischämischem Schlaganfall, ähnlich wie nach Myokardinfarkt, offensichtlich auch sekundärprophylaktisch wirksam. Da alle Thrombozytenfunktionshemmer aber auch das Blutungsrisiko erhöhen, sind die weiteren Ergebnisse dieser großen Registerstudie nicht unerwartet. Trotz eines hier nachgewiesenen erhöhten Blutungsrisikos werden SSRI auch weiterhin die Standardbehandlung nach ischämischem

Schlaganfall bleiben. Bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko (insbesondere unter Kombinationstherapie) oder nach intracerebralen Blutungen ist jedoch eine strengere Indikationsstellung angezeigt.

Eine randomisierte Studie zum sekundärprophylaktischen Einsatz von SSRI, wie von den Autoren vorgeschlagen, hat zurzeit wenig Aussicht auf Umsetzung. Zwar läuft derzeit eine randomisierte Studie welche den Einsatz von SSRI nach der Akutphase zur Unterstützung der neuronalen Regeneration untersucht (LIFE Studie), eine Langzeitnachbeobachtung ist hier jedoch nicht vorgesehen. (CW)

7. Verschiedenes

**** Khadzhyrov D, Wagner F, Formella S, Wiegert E, Moschetti V, Slowinski T, Neumayer HH, Liesenfeld KH, Lehr T, Härtter S, Friedman J, Peters H, Clemens A. Effective elimination of dabigatran by haemodialysis - A phase I single-centre study in patients with end-stage renal disease. *Thromb Haemost.* 2013 Apr 8;109(4):596-605**

Dabigatran ist ein reversibler direkter Thrombininhibitor, der zur Prävention des ischämischen Schlaganfalls bei Patientin mit Vorhofflimmern eingesetzt wird. Aktuell ist jedoch kein Antidot kommerziell verfügbar, um in Notfallsituationen (wie z.B. bei einer schweren Blutung oder einer Überdo-

sierung) den gerinnungshemmenden Effekt schnell umzukehren. In der vorliegenden Studie ging es um die Frage inwieweit mittels Dialyse eine schnelle Elimination von Dabigatran aus dem Blutkreislauf möglich ist. Die Autoren untersuchten in einer offenen monozentrischen Phase I Studie die

Elimination von Dabigatran via Hämodialyse bei sieben Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ohne Vorhofflimmern. Vor der Dialyse erhielten diese Patienten mehrere Dosen Dabigatran, um Plasmakonzentrationen zu erreichen, die bei Patienten ohne terminale Niereninsuffizienz unter 150mg Dabigatran üblicherweise erzielt werden. Der Einfluss zwei verschiedener Blutfluss-Zielwerte während der Dialyse wurde im Hinblick auf die Eliminierungsrate von Dabigatran untersucht: 200ml/min (entspricht dem Blutfluss während einer Dialyse über einen Zentralvenenkatheter) und 400ml/min. Die Hauptergebnisse der Studie waren:

- 1) Eine vierstündige Hämodialyse entfernte durchschnittlich 48,8% (Messwerte von 41,3% bis 58,0%) des Plasmadabigatrans bei einer Blutflussrate von 200ml/min und durchschnittlich 59,3% (Messwerte von 54,3% bis 64,9%) bei einer Blutflussrate von 350-395 ml/min.
- 2) Die antikoagulative Aktivität von Dabigatran verminderte sich proportional zur Plasmakonzentration.
- 3) Nach Ende der Hämodialyse wurde eine geringfügige Umverteilung von Dabigatran (7,5-15%) in das Plasmakompartiment festgestellt.

Kommentar:

In dieser im Wesentlichen gut designeten und durchgeführten Studie wird die Hämodialyse als Option zur

Elimination von Dabigatran mithilfe pharmakodynamischer und pharmakokinetischer Messgrößen untersucht. Diese Studie beleuchtet damit ein klinisch hoch relevantes Thema, da bisher kein spezifisches Gegenmittel zu Dabigatran existiert. Aufgrund der kleinen Fallzahl von sieben Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und relativ geringer Komorbidität bleibt indes noch nachzuweisen, ob sich diese Befunde auch auf Patienten mit Dabigatran assoziierten Notfallsituationen übertragen lassen. Die klinische Erfahrung zeigt, dass Patienten mit lebensbedrohlichen Blutungen nur schwer zu dialysieren sind; darüber hinaus ist ein erhöhtes Komplikationsrisiko zu erwarten, wenn unter effektiver Antikoagulation der für die Hämodialyse notwendige Zentralvenenkatheter angelegt wird. Ob der klinische Nutzen der Hämodialyse im Kontext von Notfallsituationen hierbei noch überwiegt, sollte durch größere kontrollierte (bestenfalls randomisierte) Studien bestätigt werden. Aus methodischer Sicht ist zudem noch einzuwenden, dass der berichtete Zusammenhang zwischen der Plasmakonzentration von Dabigatran und der antikoagulativen Aktivität von Dabigatran mit einer linearen Regressionsgeraden dargestellt wurde und hierbei Messwiederholungsdaten von einzelnen Patienten als unabhängige Messpunkte behandelt wurden. Dies ist aus statistischer Sicht unzuläs-

sig. Trotz dieser Limitierungen liefert die vorliegende Studie Hinweise auf eine potentiell relevante Rolle der Hämodialyse bei Patienten, bei denen unter therapeutischer Antikoagulation

mit Dabigatran die Funktionsfähigkeit des Gerinnungssystems aufgrund eines Notfalls schnellstmöglich wiederhergestellt werden sollte. (MCO)

****** Jungehulsing GJ, Israel H, Safar N, Taskin B, Nolte CH, Brunecker P, Wernecke KD, Villringer A. Levetiracetam in patients with central neuropathic post-stroke pain—a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Eur J Neurol 2013;20:331-337**

Bis zu 15% aller Patienten nach einem Schlaganfall, insbesondere im Bereich des Thalamus und der Basalganglien entwickeln in einem Zeitintervall von bis zu 6 Monaten chronisch-neuropathische Schmerzen. Bisher sind für diese Bedingung Lamotrigin und Pregabalin untersucht worden. Die Autorengruppe aus Berlin und Leipzig führte angesichts der guten Verträglichkeit von Levetiracetam eine prospektive, doppelblinde Placebo-kontrollierte Studie an Patienten mit chronischen Schmerzen nach Schlaganfall durch. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten, wenn sie Schmerzen nach Schlaganfall über mehr als 3 Monaten hatten und auf einer numerischen Skala von 0 bis 10 eine Schmerzintensität von ≥ 4 angaben. Während der Studie zeichneten die Patienten ihre Schmerzen 3-mal täglich in einem Tagebuch auf. Es handelte sich um eine doppelblinde Placebo-kontrollierte crossover Studie

über 24 Wochen. Zunächst wurden die Patienten in der 4-wöchigen Baseline gebeten, das Tagebuch zu führen und wurden dann auf Levetiracetam oder Placebo eintitriert, dann kam es zu einer 4-wöchigen Ausschlussphase und der jeweils gegenläufigen Therapie. Die initiale Dosis von Levetiracetam betrug 2 x 500 mg und die Enddosis 3000 mg am Tag. Der primäre Endpunkt war eine Reduktion der Schmerzintensität von ≥ 2 Punkten in der letzten Behandlungswoche verglichen mit der Baseline. Sekundäre Endpunkte waren weitere Schmerzska-len, das Ausmaß einer Depression, die Schlafqualität, die Lebensqualität und die globale Einschätzung der Patienten. 33 von 42 Patienten beendeten die Studie. Erwartungsgemäß waren Nebenwirkungen und Studienabbrüche bei Levetiracetam häufiger als in der Placebo-Gruppe. Für keinen der vorbefindeten primären und sekundären Endpunkte ergab sich eine

Überlegenheit von Levetiracetam gegenüber Placebo.

Kommentar:

Diese relativ kleine aber gut durchgeführte Studie an Patienten mit chronischen Schmerzen nach Schlaganfall zeigt, dass Levetiracetam im Gegen-

satz zu Pregabalin und Lamotrigin bei chronischen Schmerzen nach Schlaganfall nicht wirksam ist. Dies ist ein enttäuschendes Ergebnis, da Levetiracetam in aller Regel besser toleriert wird, als Pregabalin und Lamotrigin. (HCD)

Bericht von der 22. Europäischen Schlaganfall Konferenz vom 29-31.5.2013 in London

Ergänzend zu den bereits online publizierten (und in dieser Ausgabe referierten) randomisierten, kontrollierten Studien wurden auf der diesjährigen Europäischen Schlaganfall Konferenz in drei Sitzungen weitere randomisierte Studien präsentiert.

M.D. Ginsberg stellte am Donnerstag die Ergebnisse der ALbumin In Acute Stroke (ALIAS) Studie vor. Albumin hatte zuvor in experimentellen Studien antioxidative sowie perfusionssteigernde Eigenschaften gezeigt. Patienten mit akutem (<5h) ischämischen Schlaganfall und einem Schweregrad ≥ 6 auf der NIH-SS waren randomisiert entweder mit Albumin 25% 2g/kg oder Placebo behandelt worden, davon hatten 85% zuvor eine systemische Thrombolyse erhalten. Die Studie wurde nach Einschluß von 841 Patienten vorzeitig abgebrochen. Es zeigte sich eine erhöhte Inzidenz von Lungenödem,

Luftnot, Vorhofflimmern und intracerebralen Blutungen unter der Behandlung mit Albumin, jedoch kein therapeutischer Effekt.

H. Audebert stellte die Ergebnisse der PHANTOM-S Studie aus Berlin vor. Mittels eines Rettungswagens mit integriertem CT (Stroke Mobil) sollte die Zeit bis zum Beginn der Thrombolyse um mind. 20 min reduziert werden. Der wochenweise Einsatz des Stroke Mobils erfolgte hierfür zufällig in der Hälfte der Zeit. Von 7098 Einsätzen waren etwa die Hälfte Patienten mit akutem Schlaganfall. Von diesen konnte während der Einsatzzeit aus Kapazitätsgründen nur etwa die Hälfte im Stroke Mobil behandelt werden. Es wurden bei Versorgung im Stroke Mobil 33% aller Patienten mit ischämischem Schlaganfall systemisch thrombolysiert und lediglich 0,3% Patienten, bei denen die Diagnose

eines ischämischen Schlaganfalls später nicht bestätigt werden konnte. Die Latenz zwischen Notruf und Lysebeginn lag bei Versorgung im Stroke Mobil bei 48 min und im normalen Rettungswagen bei 62 min bzw. 77 min (innerhalb bzw. außerhalb der Einsatzwoche des Stroke Mobils). Die Mortalität war hierbei nicht unterschiedlich. Die Studie zeigt die mögliche Zeitersparnis durch Einsatz des Stroke Mobils in der prä-stationären Phase der Schlaganfallversorgung, die allerdings auch ihren Preis hat. So waren 1 neurol. Notarzt, 1 Radiologe und ein MTRA neben den Rettungsassistenten als Besatzung auf dem Stroke Mobil anwesend. An einer mobilen elektronischen Datenübermittlung zur zentralen Befundung wird derzeit jedoch gearbeitet.

Weiters wurden Follow-up Daten aus der International Carotid Stenting Study (ICSS) präsentiert. In dieser Studie waren 1713 Patienten mit symptomatischer Carotis-Stenose $\geq 50\%$ (NASCET) randomisiert mit entweder stentgestützter Angioplastie oder Thrombendarteriektomie behandelt worden. Nach im Mittel 4,2 Jahren war das Ereignis Tod oder Schlaganfall sowie der Grad der funktionellen Unabhängigkeit in beiden Gruppen identisch. Eine Restenose $\geq 70\%$ trat nicht signifikant häufiger nach stentgestützter Angioplastie auf. Auch in der EVA-3S Studie waren im Langzeit Follow-up bis 9 Jahre nach

dem Eingriff an der A. carotis eine identische Mortalität sowie eine höhere Stenoserate (8,7% vs. 5,2%) nach stentgestützter Angioplastie zu verzeichnen. Die Reinsultrate war dagegen in beiden Gruppen annähernd identisch. (CW)

ÖGSF

**Österreichische Gesellschaft
für Schlaganfallforschung**



**DEUTSCHE
SCHLAGANFALL-GESELLSCHAFT**
German Stroke Society
