



STROKE

NEWS

Aktuelle Literatur
zur Pathophysiologie
und Therapie
von
Schlaganfällen

ÖGSF

Österreichische Gesellschaft
für Schlaganfallforschung



DEUTSCHE
SCHLAGANFALL-GESELLSCHAFT
German Stroke Society

2/2014

STROKE-NEWS

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

19. Jahrgang, Nummer 2, September 2014, 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.-C. Diener, Neurologische Universitätsklinik, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (HCD)

Prof. Dr. C. Foerch, Neurologische Universitätsklinik, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt (CF)

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

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

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

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

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

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

Dr. F. Palm, Neurologie, Klinikum Ludwigshafen, Bremsenstr. 79, 67073 Ludwigshafen (FCP)

Prof. B. Rosengarten, Neurologische Universitätsklinik, Am Steg 14, 35385 Gießen (BG)

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

Prof. Dr. W. Schäbitz, Neurologie, Ev. Krankenhaus Bielefeld, Kantensiek 11, 33617 Bielefeld (WS)

Prof. Dr. M. Sitzer, Neurologie, Klinikum Herford, Schwarzenmoorstr. 70, 32049 Herford (MS)

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

Prof. Dr. U. Ziemann, Neurologische Universitätsklinik, Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen (UZ)

Redaktion: Prof. Dr. C. Weimar

Inhaltsverzeichnis		Seite
1.	Epidemiologie	4
2.	Pathophysiologie	5
3.	Klinik	9
4.	Diagnostik	23
5.	Primärprävention	25
6.	Sekundärprävention	35
7.	Blutungen	41
8.	Vaskuläre Demenz	49
9.	Verschiedenes	52

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

Die Benotung erfolgt nach folgenden Kriterien

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

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

Die Firmen haben keinen Einfluss auf den Inhalt genommen.

ISSN 1431-7780

Copyright 2014 Prof. H. C. Diener

1. Epidemiologie

Diabetes und Schlaganfallrisiko, eine Sache des Geschlechts

Geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Pathogenese des ischämischen Schlaganfalls sind weitgehend bekannt. Im Rahmen der vorgestellten Meta-Analyse wurden geschlechtsspezifische Unterschiede des Schlaganfallrisikos bei Patienten mit Diabetes untersucht.

***** Peters SAE, Huxley RR, Woodward W. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts including 775.385 individuals and 12.539 strokes. Lancet 2014;383:1973-1980**

Für die vorliegende Arbeit wurden Daten aus insgesamt 64 Kohortenstudien aus den Jahren 1961 bis 2002 verwendet. Von den insgesamt erfassten 775.385 Personen erlitten während des Untersuchungszeitraums (Follow-up zwischen 5 und 32 Jahren) insgesamt 12.539 einen Schlaganfall. Hinsichtlich des Endpunktes „Schlaganfall“ war das Risiko bei Frauen mit Diabetes höher als bei Männern mit Diabetes (2.28; 95% CI 1.93-2.69 vs. 1.83; 95% CI 1.60-2.08) (Ratio Frau/Mann 1.27; 95% CI 1.10-1.46). Die Ergebnisse für den Endpunkt „schwerer Schlaganfall“ waren vergleichbar (2.29; 95% CI 1.73-3.04 vs. 1.74; 95% CI 1.45-2.08) (Ratio Frau/Mann 1.32; 95% CI 0.97-1.79). In der Analyse ergab sich insbesondere keine Abhängigkeit von Studienzeitpunkt, Schlaganfallsubtyp, diagnostischen Kriterien für Diabetes

sowie der Region der Datenerhebung. Als mögliche Ursache für die gefundenen Unterschiede führen die Autoren an, dass bei Frauen vor der definitiven Diagnose eines Diabetes ein chronisch erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil besteht. Um die Forderung nach einer frühzeitigen intensiven Therapie kardiovaskulärer Risikofaktoren insbesondere bei Frauen zu unterstützen, fordern die Autoren weitere große prospektive Kohortenanalysen.

Kommentar:

Die Ergebnisse der zu analysierenden Arbeit erscheinen trotz der z.T. schwer verständlichen Methodik einleuchtend. Eine separate Darstellung entsprechender Unterschiede getrennt für den ischämischen sowie den hämorrhagischen Schlaganfall wäre sicher wünschenswert gewesen. Leider bleibt auch, natürlich bedingt durch den

Charakter einer Meta-Analyse, die Frage nach dem Einfluss einer antidiabetischen Therapie unbeantwortet. (FP/AG)

2. Pathophysiologie

Kühlung in der Schlaganfalltherapie

Experimentelle wie klinische Studiendaten zeigen, dass die Folgen einer Hypoxie/Ischämie im Rahmen kardialer Reanimation durch Hypothermie gemindert werden können. Die aktuell laufende Studie versucht, diesen Ansatz auf wache Schlaganfallpatienten zu übertragen.

****** Van der Worp HB, Macleod MR, Bath PMW, Demotes J, Durand-Zaleski I, Gebhard B, Clud C, Kollmar R, Krieger DW, Lees KR, Molina C, Montaner J, Roine RO, Petersson J, Staykov D, Szabo I, Wardlaw JM, Schwab S, on behalf of the EuroHYP-1 investigators. EuroHYP-1: European multicenter, randomized, phase III clinical trial of therapeutic hypothermia plus best medical treatment vs. best medical treatment alone for acute ischemic stroke. Int J Stroke 2014;9:642-645**

Die Autoren sehen die Rationale ihrer geplanten Hypothermiestudie bei Schlaganfallpatienten darin, dass unbeachtet der positiven Effekte einer frühen intravenösen Lysetherapie, der Gabe von Aspirin, der Durchführung dekompressiver chirurgischer Verfahren oder/und der Behandlung auf Schlaganfalleinheiten die Hälfte der Patienten dennoch abhängig bleibt oder sogar verstirbt. Ursache sei, dass die vorgenannten Therapien nur einzelne Schritte der komplexen Schädigungskaskade adressieren, während die Hypothermie eine ganze Reihe von Faktoren wie z.B. Energieverbrauch, Integrität der Blut-Hirn-Schranke,

freie Radikalbildung und Inflammation beeinflusse. Diese Hypothese unterstützend, sei die Datenlage aus experimentellen Schlaganfallstudien und klinischen Studien an Patienten nach Herzstillstand vielversprechend. Da die Datenlage kleiner Studien zur Hypothermie bei wachen Schlaganfallpatienten erfolversprechend sei, jedoch Ergebnisse zum funktionellen Outcome fehlen, soll in der EuroHYP-1 Studie untersucht werden, ob eine 24-stündige Absenkung der Körpertemperatur zwischen 34-35°C, sechs Stunden nach ischämischem Ereigniseintritt, das funktionelle Outcome nach drei Monaten verbessert.

Hierzu sollen Patienten mit definierten Kriterien (u.a. NIHSS 6 bis 18) in einer international durchgeführten, multizentrischen, randomisierten und offenen Studie mit Parallelgruppe auf eine Hypothermie mit best medical treatment oder best medical treatment alleine randomisiert werden. Dabei können Patienten mit oder ohne Lysetherapie eingeschlossen werden, solange die Hypothermie in einem Zeitfenster <90min nach Aufnahme auf die Behandlungseinheit initiiert wird. Die Hypothermie kann systemisch oder mit Oberflächenkühlung durchgeführt werden, wobei das Kältezittern medikamentös unterbunden wird. Als primärer Endpunkt wird die modifizierte Rankin Skala nach 3 Monaten herangezogen. Die Auswertung erfolgt verblindet über eine Videodemonstration. Es wird geschätzt, dass etwa 1500 Patienten eingeschlossen werden müssen, um eine absolute Reduktion von Tod und Abhängigkeit (mRS>2) von 7% angeben zu können.

Kommentar:

Dies ist eine überfällige Studie, die erfreulicherweise von europäischen Zentren initiiert wurde, und zu einer unabhängigen amerikanischen Studie nahezu zeitgleich rekrutiert. Die Autoren sollten jüngste Ergebnisse zum unterschiedlichen Effekt der Hypothermie bei Patienten mit defibrillierbarem vs. nicht-defibrillierbarem

Herzstillstand berücksichtigen. So zeigt sich, dass die zumeist hämodynamisch schlechtere zweite Gruppe, in der auch eine Kreislaufstabilisierung später erreicht wird, von der Hypothermie nicht profitiert, sondern diese sogar schädigt (1). Diese Situation könnte Patientengruppen entsprechen, bei denen keine vollständige Rekanalisation zerebraler Gefäße erreicht werden kann. Erste Ergebnisse der amerikanischen Studie werden zum Jahreswechsel 2016/2017 erwartet, wahrscheinlich wird die vorgestellte Studie länger brauchen. (BG)

Literatur:

Dumas F, Grimaldi D, Zuber B, Fichet J, Charpentier J, Pène F, Vivien B, Varenne O, Carli P, Jouven X, Empana JP, Cariou A. Is hypothermia after cardiac arrest effective in both shockable and nonshockable patients?: insights from a large registry. *Circulation* 2011;123:877-886

Erhöhtes Homocystein fördert das Fortschreiten der zerebralen Mikroangiopathie

Die Rolle des Homocysteinlevels im Serum bezüglich der Entwicklung einer zerebralen Mikroangiopathie ist bislang unklar gewesen. Aktuelle Daten der SMART-MR Studie belegen beeindruckend den risikomodulierenden Effekt besonders hoher Homocysteinwerte auf die Entwicklung kernspintomographischer Marklagerveränderungen und neu aufgetretener lakunärer Hirninfarkte.

****** Kloppenborg RP, Geerlinks MI, Visseren FL, Mali WPTM, Vermeulen M, van der Graaf Y, Nederkoorn PJ, on behalf of the SMART Study Group. Homocysteine and progression of generalized small-vessel disease. Neurology 2014;82:777-783**

Die SMART-MR Studie ist eine prospektive Kohortenstudie repetitiver kranialer Kernspintomographien bei Patienten mit einer symptomatischen atherosklerotischen Erkrankung. Primär eingeschlossen wurden 1309 Patienten, nach Ablauf von 3,9 Jahren konnten bei 663 dieser Patienten MRTs erneut durchgeführt werden. Alle Patienten hatten eine symptomatische periphere arterielle Verschlusskrankheit, eine koronare Herzerkrankung oder eine bestehende zerebrovaskuläre Erkrankung. Bei der Basisuntersuchung wurde der Serum-Homocysteinspiegel bestimmt. Darüber hinaus das komplette vaskuläre Risikofaktorprofil einschließlich der Intima-Media-Dicke der Karotis. Im Rahmen eines multivariaten statistischen Ansatzes wurde der unabhängige Effekt des Homocysteinlevels auf die Entstehung oder das Fortschreiten kernspintomographischer Zeichen

einer zerebralen Mikroangiopathie (Volumen der Leukoaraiosis oder Anzahl neu aufgetretener lakunärer Hirninfarkte) sowie auch auf die Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate) bestimmt. Die Ergebnisse zeigen, dass im obersten Quintil der Homocysteinkonzentration ($> 16,2 \mu\text{mol/l}$) das Risiko des Fortschreitens der zerebralen Mikroangiopathie um den Faktor 2,4 hochsignifikant auch nach Adjustierung für alle anderen Risikofaktoren erhöht ist. Auch das Risiko der Entwicklung eines neuen lakunären Hirninfarktes ist um den Faktor 1,8 erhöht, dies ist allerdings nicht signifikant. Eine lineare Beziehung zwischen Homocysteinspiegel und dem Erkrankungsrisiko zerebral mikroangiopathischer Veränderungen besteht nicht, so dass der Effekt auf besonders hohe Werte begrenzt ist. Zudem ist der Effekt begrenzt auf die Patienten, die bereits

im Vorfeld eine zerebrovaskuläre Erkrankung hatten, alle anderen Manifestationen einer Atheromatose zeigen keine Interaktion zwischen Homocystein und dem Risiko zerebral mikroangiopathischer Veränderungen. Die Autoren schließen daraus, dass Homocystein im Wesentlichen ein risikomodulierender Faktor ist, der wahrscheinlich das Vorhandensein anderer Risikofaktoren voraussetzt. Es besteht ebenfalls ein Effekt auf die glomeruläre Filtrationsrate. Auch dieser Effekt ist nach Adjustierung für die übrigen Risikofaktoren signifikant.

Kommentar:

Die vorliegende Studie hat eine ganze Reihe von Vorteilen: Die Studienpopulation ist groß, und es handelt sich um eine Risikopopulation bezüglich zerebrovaskulärer Ereignisse. Ein weiterer Vorteil ist die Wahl der Endpunkte. Bewusst wurden nicht nur kategorielle sondern auch kontinuierliche Parameter bestimmt, und die kernspintomographischen Veränderungen wurden mit standardisierter Volume-

trie erhoben. Daraus ergibt sich eine hohe statistische Power, um auch grenzwertige Effekte entdecken zu können. Dies ist die erste Studie, die eine prospektive Bedeutung der Hyperhomocysteinämie belegt. Interessant ist dieser Aspekt auch in Bezug auf eine individualisierte Sekundärprävention. Offensichtlich scheint dieser Parameter bevorzugt bei symptomatischen Patienten mit einer zerebralen Mikrongiopathie wirksam zu sein. Auch in den bereits erfolgten Vitamin-Interventionsstudien (zum Beispiel VITATOPS) lässt sich zumindest ein Trend für diese Subgruppe bezüglich der Substitution von Folsäure und Vitamin B₁₂ nachweisen, die effektiv den Homocysteingehalt senken können. Die Studie ist als exzellent gemachte Longitudinalstudie zu werten. Sie bringt neue Erkenntnisse bezüglich risikomodulierender Faktoren und erweitert damit das Potential einer individualisierten Sekundärprävention. (MS)

3. Klinik

Klinischer Stellenwert und prognostische Wertigkeit des Horner-Syndroms nach Dissektion der A. carotis interna oder A. vertebralis

Die klinische Relevanz und prognostische Bedeutung eines Horner-Syndroms (HS) nach Dissektion wird in dieser gut durchgeführten multizentrischen Beobachtungsstudie an einer großen Anzahl von Patienten untersucht. Der Nachweis eines HS ist bei Dissektionen der A. carotis interna (ACI), nicht aber der A. vertebralis (VA) mit einem günstigeren klinischen Verlauf assoziiert.

****** Lyrer PA, Brandt T, Metso TM, Metso AJ, Kloss M, Debette S, Leys D, Caso V, Pezzini A, Bonati LH, Thijs V, Bersano A, Touze E, Gensicke H, Martin JJ, Lichy C, Tatlisumak T, Engelter ST, Grond-Ginsbach C. Clinical importance of Horner syndrome in internal and vertebral artery dissection. *Neurology* 2014;82:1653-1659**

In diese Beobachtungsstudie wurden 765 Patienten mit ACI- (n=496) oder VA-Dissektion (n=269) von insgesamt 983 Patienten aus dem multizentrischem CADISP (Cervical Artery Dissection and Ischemic Stroke Patients) Register aufgenommen. Einschlusskriterien waren: Untersuchung auf HS erfolgt, Informationen über 3-Monats-Outcome, Schwere des Schlaganfalls und initiale antithrombotische Therapie bekannt. Ausgeschlossen wurden Patienten mit kombinierter Dissektion (ACI und VA). Ein HS fand sich bei 38,5% der Patienten mit ACI-Dissektion und bei 13,4% mit AV-Dissektion. Patienten mit ACI-Dissektion und HS wiesen im

Vergleich zu Patienten ohne HS initial signifikant seltener einen Hirninfarkt oder eine TIA auf, zeigten seltener eine bilaterale Dissektion oder einen Gefäßverschluss sowie weniger schwere Schlaganfälle. Auch nach Korrektur für relevante Ko-Faktoren (Alter, Geschlecht, Zentrum, Gefäßverschluss, bilaterale Dissektion, initialer NIHSS und Antikoagulation als erste antithrombotische Therapie) war ein HS bei ACI-Dissektion mit einem besseren klinischen Verlauf (mRS 0 oder 1) nach 3 Monaten assoziiert (OR 2,0; 95% KI 1,1 - 4,0). Auch entwickelten diese Patienten seltener neue Schlaganfälle im Verlauf (p=0,039). Im Gegensatz zur ACI-

Dissektion fanden sich vergleichbare Unterschiede nicht bei VA-Dissektion und HS; lediglich ein Gefäßverschluss war in der Gruppe mit HS häufiger ($p=0,014$).

Kommentar:

Diese multizentrische Beobachtungsstudie zeigt, dass ein HS bei mehr als einem Drittel aller Dissektionen der ACI aber lediglich bei 13% nach VA-Dissektion auftritt. Da das HS einfach zu diagnostizieren ist, sollte insbesondere bei jüngeren Patienten mit HWS-Beschwerden gezielt nach einem HS gesucht werden. Bei der Bewertung dieser Befunde ist allerdings einschränkend zu berücksichtigen, dass sowohl ein retrospektiver ($n=462$) als auch prospektiver ($n=303$) Studieneinschluss möglich war.

Nur nach ACI-Dissektionen ist der Nachweis eines HS mit einer günstigeren Prognose aufgrund eines geringeren Schlaganfall-Rezidivrisikos assoziiert. Als Grund vermuten die Autoren, dass ein HS bei ACI-Dissektion eher auf ein Hämatom der äußeren Wandschichten mit Affektion des Sympathikus und weniger auf eine Beteiligung der inneren Wandstrukturen mit konsekutiv erhöhtem thromboembolischen Risiko hinweist. Ein HS bei VA-Dissektion soll dagegen für eine Hirnstammischämie sprechen. Leider fehlen in der vorliegenden Arbeit Daten zu bildgebenden Befunden, die diese Vermutungen belegen. Auch muss berücksichtigt

werden, dass nur wenige Patienten mit schwerem Schlaganfall eingeschlossen wurden, so dass die prognostische Wertigkeit eines HS bei dieser Gruppe nur eingeschränkt beurteilt werden konnte. Die optimale Sekundärprävention nach einer Dissektion (TFH vs. orale Antikoagulation) wird nach wie vor kontrovers diskutiert. So ergab kürzlich eine Meta-Analyse keinen Unterschied zwischen diesen beiden Therapien [1], wobei aber ausschließlich retrospektive Studien ausgewertet wurden. Da der Nachweis eines HS bei ACI-Dissektion auf einen günstigeren Verlauf hinweist, sollte in weiteren randomisierten Studien - die zur Zeit durchgeführt werden, z.B. [2] - auch untersucht werden, ob der Nachweis eines HS eine antithrombotische Differentialtherapie (TFH vs. Antikoagulation) ermöglicht. (DS)

Literatur:

Kennedy F, Lanfranconi S, Hicks C, Reid J, Gompertz P, Price C, Kerry S, Norris J, Markus HS for the CADISS investigators. Antiplatelets vs anticoagulation for dissection. CADISS non-randomized arm and meta-analysis. *Neurology* 2012;79:686-689

Cervical Artery Dissection in Stroke Study Trial Investigators. Antiplatelet therapy vs. anticoagulation in cervical artery dissection: rationale and design of the Cervical Artery Dissection in Stroke Study (CADISS). *Int J Stroke* 2007;2:292-296

Outcome nach endovaskulärer Behandlung des Schlaganfalls

Aus einer multizentrischen Beobachtungsstudie wurden die Daten von 536 endovaskulär behandelten Patienten analysiert. Das Ergebnis: erfolgreiche Rekanalisierung und kurzes Zeitfenster sind die wichtigsten Prädiktoren für ein gutes Outcome.

**** Abilleira S, Cardona P, Ribó M, Millán M, Obach V, Roquer J, Cánovas D, Martí-Fàbregas J, Rubio F, Álvarez-Sabín J, Dávalos A, Chamorro A, Angeles de Miquel M, Tomasello A, Castano C, Macho JM, Ribera A, Gallofré M. Outcomes of a contemporary cohort of 536 consecutive patients with acute ischemic stroke treated with endovascular therapy. Stroke 2014;45:1046-1052**

Nach drei parallelen Publikationen zur endovaskulären Therapie des Schlaganfalls (SYNTHESIS, IMS III und MR-Rescue) herrschte große Verunsicherung, ob die intraarterielle Behandlung des akuten Schlaganfalls überhaupt eine Zukunft haben wird. Die spanischen Autoren untersuchten das Outcome von 536 konsekutiven Patienten mit einem akuten ischämischen Schlaganfall, deren Daten aus einer multizentrischen prospektiven Beobachtungsstudie aus Spanien zur Verfügung standen. Die Patienten wurden von Januar 2011 bis Dezember 2012 in die Studie eingeschlossen. Die meisten dieser Patienten wurden intraarteriell thrombektomiert, die pharmakologische oder andere intraarterielle Therapien spielten praktisch keine Rolle. Ungefähr die Hälfte der Patienten erhielt zusätzlich zur intraarteriellen Therapie noch eine intravenöse Therapie mit rt-PA. Das Outcome

der Patienten wurde nach dem bewährten Schema bestimmt. Das Ergebnis der Studie: Für das Outcome der Patienten sind entscheidend die Rekanalisierung und die Zeit bis zum Beginn der Behandlung.

Kommentar:

Sehr dankenswert, dass die spanischen Autoren sich die Mühe gemacht haben, aus ihrem Register diese Daten zu analysieren. In Wirklichkeit helfen uns die Daten jedoch nicht sehr in der Entscheidung, ob die intraarterielle Therapie der intravenösen Therapie wirklich überlegen ist. Derartige Beobachtungsstudien können zwar etwas über die Sicherheit der einzelnen Methoden sagen (die Rate an Blutungen war nicht besonders hoch), können aber die im Moment wirklich entscheidende Frage, welche therapeutische Option besser ist, in keinsten Weise beantworten. Insofern lohnt es

sich zwar, die Arbeit zu lesen, weil der ein oder andere Aspekt auch über die Art der Behandlung erwähnt wird, aber daraus Schlussfolgerungen für oder gegen die endovaskuläre Therapie des Schlaganfalls abzuleiten, ist nicht möglich. Man kann nur hoffen,

dass die jetzt angelaufenen randomisierten Studien möglichst schnell genügend Patienten rekrutieren und sich dann klare Handlungsanweisungen für die Therapie des akuten Schlaganfalls ergeben. (MF)

Reduktion der Door-to-Needle Time bei der systemischen Thrombolyse von ischämischen Insulten

Ein großes Qualitätssicherungsprogramm in den Vereinigten Staaten zeigte, dass es möglich ist, durch entsprechende Organisationsmaßnahmen die Door-to-Needle Time bei der systemischen Thrombolyse mit rt-PA bei Patientinnen und Patienten mit ischämischen Insult signifikant zu reduzieren.

****** Fonarow GC, Zhao X, Smith EE, Saver JL, Reeves MJ, Bhatt DL, Xian Y, Hernandez AF, Peterson ED, Schwamm LH. Door-to-needle times for tissue plasminogen activator administration and clinical outcomes in acute ischemic stroke before and after a quality improvement initiative. JAMA 2014;311:1632-1640**

Die systemische Thrombolyse mit rt-PA bei Patienten mit ischämischem Insult in einem Zeitfenster von 3 Stunden ist in den Vereinigten Staaten seit Ende der 90iger Jahre zugelassen. Dessen ungeachtet wurden anfangs nur sehr wenige Patienten lysiert, was ganz überwiegend daran lag, dass die Patienten zu spät ins Krankenhaus kamen und dort zu viel Zeit mit Diagnostik verloren ging. Seit 2003 gibt es in den Vereinigten Staaten ein großes prospektives Register für Patienten die lysiert werden, an dem etwa die Hälfte aller Krankenhäuser in den Vereinigten Staaten teilnimmt, die

eine systemische Thrombolyse anbieten. Im Rahmen des Registers fiel auf, dass in vielen Krankenhäusern die Door-to-Needle Time viel zu lange ist und meistens die erwünschten 60 Minuten überschreitet. Daher wurde ein Programm aufgelegt, in dem die teilnehmenden Krankenhäuser geschult werden, wie sie ihre Door-to-Needle Time reduzieren können. In die Studie wurden 71.169 Patienten mit akutem ischämischen Insult eingeschlossen, die mit rt-PA behandelt wurden. Analysiert wurden 27.319 Patienten in der Periode vor dem strukturierten Training der Schlagan-

fallzentren zwischen April 2003 und Dezember 2009 und 43.850 Patienten im postinterventionellen Zeitraum zwischen Januar 2010 und September 2013. Insgesamt nahmen 53% aller Krankenhäuser an dem Register teil, die in den Vereinigten Staaten lizensieren. Primärer Endpunkt der Analyse war eine Verbesserung der Door-to-Needle Time auf 60 Minuten oder weniger, und die sekundären Endpunkte waren die Risiko-adjustierte Sterblichkeit, die Rate an symptomatischen intracraniellen Blutungen und die Frage, ob Patienten nach Hause oder in eine Pflegeeinrichtung entlassen wurden. Die Schulungsmaßnahmen umfassten eine Benachrichtigung des Stroke-Teams durch den Rettungsdienst bei Anlieferung des Patienten, die Information aller an der Schlaganfallversorgung Beteiligten über eine Telefonnummer, die Reduktion der Zeit und Auswertung bis zur cerebralen Bildgebung, die Umsetzung von SOPs und einen Performance Feedback an alle Schlaganfallzentren. Vergleicht man die Ergebnisse vor der Intervention und nach der Intervention, reduzierte sich die Door-to-Needle Time von durchschnittlich 77 Minuten auf 67 Minuten. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Der Prozentsatz der Patienten, bei der die Door-to-Needle Time unter 60 Minuten lag stieg von 26,5% auf 41,3%. Am Ende der jeweiligen

Beobachtungsphase betrug dieser Anteil 29,6 vs. 53,3%. Die Sterblichkeit reduzierte sich signifikant von 9,93% auf 8,25%, der Prozentsatz der Patienten die nach Hause entlassen werden konnte, stieg von 37,6% auf 42,7%, und die symptomatischen intracraniellen Blutungen innerhalb von 36 Stunden gingen von 5,68% signifikant auf 4,68% zurück.

Kommentar:

Diese Studie aus den Vereinigten Staaten hat auch wichtige Implikationen für die Schlaganfallversorgung in Deutschland. Es zeigt sich ganz eindrucksvoll wie sich durch relativ wenige organisatorische Verbesserungen und regelmäßiges Feedback die Zeit bis zur Thrombolyse verringern lässt. Die Ausweitung des Zeitfensters für die Thrombolyse bis zu 4,5 Stunden hat nämlich bei einigen Kollegen zu der falschen Auffassung geführt, dass man jetzt mehr Zeit hätte bis zur Thrombolyse. Da die Wirksamkeit der Thrombolyse mit zunehmendem Zeitfenster dramatisch abnimmt, gilt weiterhin die Devise „Time is brain“. (HCD)

Thrombolyse bei unklarem Zeitfenster

Eine große prospektive randomisierte Studie untersucht in einem Placebo-kontrollierten Design ob Patienten mit einem ischämischen Wake-up Schlaganfall von einer systemischen Thrombolyse mit rt-PA profitieren.

****** Thomalla G, Fiebach JB, Ostergaard L, Pedraza S, Thijs V, Nighoghossian N, Roy P, Muir KW, Ebinger M, Cheng B, Galinovic I, Cho TH, Puig J, Boutitie F, Simonsen CZ, Endres M, Fiehler J, Gerloff C; WAKE-UP investigators. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to test efficacy and safety of magnetic resonance imaging-based thrombolysis in wake-up stroke (WAKE-UP). *Int J Stroke* 2014;9:829-836**

Bei etwa 20% aller ischämischen Insulte tritt das Ereignis im Schlaf auf. Diese Patienten können in der Regel nicht thrombolysiert werden, da das Zeitfenster zwischen dem ischämischen Insult und dem Aufwachen nicht exakt bekannt ist. Die Arbeitsgruppe aus Hamburg hat ein MR-Paradigma entwickelt, mit dem es möglich ist festzustellen, ob ein ischämischer Insult frischer oder älter als 4,5 Stunden ist. Das Paradigma impliziert, dass diese Insulte in der diffusionsgewichteten Sequenz im MRT zu sehen sind, aber nicht in der Flair-Sequenz. Die WAKE-UP Studie ist eine prospektive randomisierte Studie, die das Mismatch-Konzept bei Patienten mit Schlaganfällen untersucht, die im Schlaf aufgetreten sind. Es gelten die üblichen Ein- und Ausschlusskriterien für Thrombolyse-Studien. Die Patienten werden in einem doppelblinden Design entweder mit rt-PA oder Placebo behandelt. Der

primäre Endpunkt ist definiert als ein Wert auf der modifizierten Rankin Skala von 0 bis 1 am Tag 90. Der primäre Sicherheitsendpunkt ist die Sterblichkeit und die Kombination aus Tod und Pflegebedürftigkeit definiert durch einen Wert auf der modifizierten Rankin Skala von 4-6 nach 90 Tagen.

Kommentar:

Die WAKE-UP Studie ist eine extrem wichtige Studie, die beweisen soll, dass bei Patienten, die ihren Schlaganfall im Schlaf erleiden, die MR-Bildgebung in der Lage ist, die Patienten zu identifizieren, bei denen der Schlaganfall nicht älter als 4,5 Stunden ist und die demnach von einer Thrombolyse profitieren. Um ihr Ziel zu erreichen, wird die Studie 400 Patienten in jeden Behandlungsarm einschließen. Besonders bemerkenswert ist es, dass es sich hier um eine Investigator-initiierte Studie handelt, die von der EU gefördert wird. (HCD)

Hemikraniektomie nach malignem Mediainfarkt bei Patienten >60 Jahre

Eine Hemikraniektomie beim malignen Mediainfarkt bei über 60-jährigen Patienten reduziert signifikant die Sterblichkeit. Allerdings verbleiben viele der überlebenden Patienten mit schwerwiegenden neurologischen Behinderungen.

******* Jüttler E, Unterberg A, Woitzik J, Bösel J, Amiri H, Sakowitz OW, Gondan M, Schiller P, Limprecht R, Luntz S, Schneider H, Pinzer T, Hobohm C, Meixensberger J, Hacke W; DESTINY II Investigators. Hemicraniectomy in older patients with extensive middle-cerebral-artery stroke. N Engl J Med 2014;370:1091-1100**

Komplette Mediainfarkte haben aufgrund ihres raumfordernden Effektes durch das resultierende Hirnödem eine schlechte Prognose. Unbehandelt beträgt die Sterblichkeit bis zu 80%. Die Sterblichkeit ist allerdings altersabhängig, da bei Patienten unter 60 Jahren meist noch keine Hirnatrophie vorliegt und das maligne Hirnödem sich negativer auswirkt, als bei Patienten über 60 Jahren. Die ersten randomisierten Studien waren ganz überwiegend an Patienten im Alter unter 60 Jahren durchgeführt worden. Dort zeigte sich in einer gepoolten Analyse von 3 Studien (1), dass das Überleben nach einem Jahr bei den konservativ behandelten Patienten 29% betrug und 78% bei den operierten Patienten. Es ergab sich auch eine eindeutige Reduktion schwerwiegender Behinderungen. Bisher war allerdings nicht bekannt, ob auch Patienten im Alter über 60 Jahren von der dekompressiven Hemikraniektomie profitieren. Dies sollte in einer

von der Deutschen Forschungsgemeinschaft finanzierten multizentrischen Studie in Deutschland untersucht werden, der s. g. DESTINY II Studie. Die Studie wurde von der Universitätsklinik in Heidelberg koordiniert. In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, die 61 Jahre und älter waren, mit einem Wert auf der NIHSS Skala von über 14 bei Infarkt in der nicht dominanten Hemisphäre oder über 19 bei Infarkt in der dominanten Hemisphäre und einem reduzierten Bewusstseinszustand. In der Bildgebung musste das infarzierte Areal mindestens 2/3 des Mediagebietes umfassen. Ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen bereits durch einen vorausgegangenen Schlaganfall eine Behinderung vorlag. Die Patienten wurden innerhalb von 48 Stunden randomisiert und behandelt. Die konservative Behandlung erfolgte auf einer Intensivstation mit typischer Hirndrucktherapie. In der operativen Gruppe wurde eine große Hemi-

kraniektomie durchgeführt. Die Endpunkte wurden am Ende des stationären Aufenthaltes sowie nach 6 und 12 Monaten erfasst. Der primäre Endpunkt war ein Wert auf der modifizierten Rankin Skala von 0 bis 4 nach 6 Monaten, sekundäre Endpunkte umfassten u. a. auch den Wert auf der NIHSS Skala, den Barthel-Index sowie Lebensqualität und Depression. Zwischen August 2009 und März 2012 wurden 112 Patienten rekrutiert und randomisiert. Die Patienten waren im Mittel 70 Jahre alt und die Hälfte war männlich. Der Wert auf der NIHSS betrug 20 in der Hemikraniektomie-Gruppe und 21 in der konservativen Behandlungsgruppe. Im Mittel vergingen 28 Stunden zwischen Beginn der Symptome und Hemikraniektomie. Einen Wert auf der modifizierten Rankin Skala zwischen 0 und 4 erreichten 10 von 63 Patienten in der Kontrollgruppe und 20 von 49 Patienten in der Hemikraniektomie-Gruppe. Dies entspricht 38% in der Hemikraniektomie-Gruppe und 18% in der Kontrollgruppe. Aus diesen Ergebnissen resultierte eine Odds Ratio von 2,91, die mit einem P-Wert von 0,04 signifikant war. Keiner der Patienten hatten einen Wert auf der modifizierten Rankin Skala zwischen 0 und 2. Die Überlebensrate nach 12 Monaten betrug 57% in der Hemikraniektomie-Gruppe und 24% in der Kontrollgruppe. Es ergaben sich auch signifikante Vorteile der

Hemikraniektomie für den NIHSS Score, den Barthel Index, die Lebensqualität und den Depressions-Score. Erwartungsgemäß waren Todesfälle durch Einklemmung in der Kontrollgruppe signifikant häufiger als in der Operationsgruppe.

Kommentar:

Diese sehr gut geplante und durchgeführte randomisierte Studie belegt, was bereits zuvor aus Beobachtungsstudien bekannt war, nämlich dass die Wirksamkeit der Hemikraniektomie mit dem Alter abnimmt. Dies erklärt auch, warum es bisher eine Altersgrenze von 60 Jahren gab, um eine Hemikraniektomie durchzuführen. Die DESTINY II Studie belegt eindeutig, dass auch bei über 60-jährigen Patienten die Hemikraniektomie die Mortalität reduziert. Bei den überlebenden Patienten waren die neurologischen Ausfälle geringer, die Lebensqualität besser und die Werte auf den Depressions-Skalen ebenfalls besser. Allerdings verbleiben viele der überlebenden Patienten auch in der Hemikraniektomie-Gruppe mit schweren neurologischen Behinderungen. Dies ist ein relevanter Unterschied zu den Ergebnissen bei unter 60-jährigen Patienten. Die Ergebnisse der Studie legen nahe, dass im Gegensatz zu unter 60-jährigen Patienten bei über 60-jährigen Patienten die Hemikraniektomie nicht unkritisch eingesetzt werden sollte. Bei Patienten, die kommunikations-

fähig sind, sollte mit den Patienten und den Angehörigen die Prognose diskutiert werden und erst dann entschieden werden, ob eine Hemikraniektomie in Frage kommt. Bei aphasischen Patienten sollte dies mit den Familienangehörigen, soweit vorhanden, besprochen werden. (HCD)

Literatur:

1. Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, Vicaut E, George B, Algra A, et al. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2007;6(3):215-222.

Reperfusion und Therapieerfolg nach Thrombektomie

Bei der Thrombektomie ist die Zeit bis zur Reperfusion der wichtigste Prädiktor für einen positiven Therapieerfolg in Patienten mit akutem ischämischem Insult. Dies zeigt eine post-hoc-Analyse der IMS III Studie.

****** Khatri P, Yeatts SD, Mazighi M, Broderick JP, Liebeskind DS, Demchuk AM, Amarenco P, Carrozzella J, Spilker J, Foster LD, Goyal M, Hill MD, Palesch YY, Jauch EC, Haley EC, Vagal A, Tomsick TA; IMS III Trialists. Time to angiographic reperfusion and clinical outcome after acute ischaemic stroke: an analysis of data from the Interventional Management of Stroke (IMS III) phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014;13:567-574**

In den letzten Jahren wird in den großen Schlaganfallzentren zunehmend bei Patienten mit distalen Verschlüssen der A. carotis interna oder des M1-Segments der A. cerebri media die Thrombektomie eingesetzt. Letztes Jahr wurden drei randomisierte Studien publiziert, die entweder die intraarterielle Lyse oder die Thrombektomie mit einer systemischen Thrombolyse verglichen und keine Überlegenheit der interventionellen Therapie nachweisen konnten. Eine dieser Studien war die Interventional Management of Stroke (IMS III) Studie (1). Trotz des negativen

Studienergebnisses können aber aus diesen Studien Erkenntnisse gewonnen werden, die für die Planung zukünftiger randomisierter Studien wichtig sind. In die ursprüngliche IMS III Studie wurden 656 Schlaganfallpatienten eingeschlossen, die mit intravenöser rt-PA innerhalb von 3 Stunden behandelt wurden und die mittelschwere bis schwere neurologische Ausfälle hatten. Die Patienten mussten einen proximalen Verschluss der A. cerebri media oder einen distalen Verschluss der A. carotis interna haben. Am Anfang der Studie erhielten die Patienten in der aktiven Be-

handlungsgruppe intraarteriell rt-PA. In der Folgezeit wurde dann eine Thrombektomie zunächst mit dem Merci Device und später mit Penumbra oder Solitaire durchgeführt. Der primäre Endpunkt der Studie war ein gutes klinisches Ergebnis definiert auf der modifizierten Rankin Skala mit einem Wert von 0 bis 2 nach 3 Monaten. Für die hier publizierte Subgruppenanalyse wurden nur die Patienten eingeschlossen, bei denen eine vollständige Rekanalisierung gelang. Die Ergebnisse wurden für Alter, Schwere des Schlaganfalls, Geschlecht und Blutglukose korrigiert. 202 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien und bei 182, dies entspricht 76%, konnte eine komplette Reperfusion des primär verschlossenen Gefäßes erreicht werden. Das mittlere Alter der Patienten betrug 66 Jahre und der mittlere NIHSS Score betrug 18. Das mittlere Zeitintervall von Beginn der Symptome bis zur Reperfusion betrug im Mittel 325 Minuten. In einer multivariaten Analyse war eine zunehmende Zeit bis zur Reperfusion mit einem schlechteren klinischen Outcome verbunden. Weitere Prädiktoren für einen schlechten Outcome war die Schwere des Schlaganfalls und ein vorbestehendes neurologisches Defizit.

Kommentar:

Obwohl die IMS III Studie insgesamt negativ war, identifiziert diese

Subgruppenanalyse eine Population, die von einer interventionellen Therapie profitiert. Dies sind erwartungsgemäß Patienten, bei denen eine erfolgreiche Rekanalisierung des verschlossenen Gefäßes gelingt. Ähnlich wie bei der systemischen Lyse hängt der Therapieerfolg vom Zeitintervall zwischen Beginn der Symptomatik und erfolgreicher Rekanalisierung ab. Mit jeweils 30 Minuten Verzögerung verschlechtert sich die Prognose um jeweils 15%. Dieses Ergebnis hat erhebliche Implikationen für die derzeit laufenden randomisierten Studien zur Thrombektomie beim akuten ischämischen Insult. Nur wenn es durch zahlreiche organisatorische Maßnahmen gelingt, die Zeit bis zur Rekanalisation im Vergleich zur IMS III Studie signifikant zu reduzieren, kann erwartet werden, dass diese Studien positiv ausgehen. (HCD)

Literatur:

1. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* 2013;368(10):893-903

Qualitätssicherung der Akut-Therapie des ischämischen Insultes mit systemischer Thrombolyse

Der Einsatz der Thrombolyse beim akuten ischämischen Insult zeigt Ergebnisse, die denen der großen randomisierten Studien vergleichbar sind. Kritischer Parameter für einen guten Outcome ist das Zeitintervall zwischen Beginn der Symptomatik und Beginn der Thrombolyse. Jenseits eines Zeitintervalls von 270 Minuten steigt allerdings die Mortalität signifikant an.

******* Gumbinger C, Reuter B, Stock C, Sauer T, Wiethölter H, Bruder I, Rode S, Kern R, Ringleb P, Hennerici MG, Hacke W; AG Schlaganfall. Time to treatment with recombinant tissue plasminogen activator and outcome of stroke in clinical practice: retrospective analysis of hospital quality assurance data with comparison with results from randomised clinical trials. BMJ 2014;348:g3429. doi: 10.1136/bmj.g3429**

Die systemische Thrombolyse mit Gewebefibrinolyse (rt-PA) ist die einzig zugelassene medikamentöse Therapie des akuten ischämischen Insults in einem Zeitfenster von 4,5 Stunden. Randomisierte Studien und Meta-Analysen haben eindeutig gezeigt, dass der Therapieeffekt mit dem Zeitintervall zwischen Beginn der Symptomatik und Beginn der Thrombolyse abnimmt. Dies wurde auch in großen Registern wie dem Get with the Guidelines Register in den Vereinigten Staaten (1) und SITS-MOST (2) in Europa gezeigt. Registerdaten sind außerordentlich wertvoll, da sie zeigen, ob das Ergebnis von randomisierten klinischen Studien auf die Behandlungsrealität übertragen werden kann. Es handelt sich um eine retrospektive Auswertung des Schlaganfallregisters von Baden

Württemberg mit insgesamt 84.439 Patienten mit akutem ischämischen Insult. Patienten die mit Thrombektomie behandelt wurden und Patienten mit unvollständigen Datensätzen wurden von der Analyse ausgeschlossen. 10.263 Patienten, entsprechen 12% wurden lysiert und 74.176 Patienten, entsprechen 88% erhielten keine Thrombolyse. Für den primären Endpunkt wurde die modifizierte Rankin Skala zum Zeitpunkt der Entlassung aus dem Krankenhaus dichotomisiert in einen Wert von 0 und 1 für einen guten Outcome und 2 bis 6 für einen schlechten Outcome. Außerdem wurde die Sterblichkeit im Krankenhaus ausgewertet. Das mittlere Alter betrug 73 Jahre und 48% der Patienten waren Frauen. Das Zeitintervall zwischen Beginn der Symptomatik und stationärer Aufnahme lag bei 32% unter 3

Stunden und bei 5% zwischen 3 bis 4,5 Stunden. Der mittlere Wert auf der NIHSS Skala betrug 6,5 und war bei Patienten die lysiert wurden, deutlich höher als bei Patienten die keine Thrombolyse erhielten. 26% der Patienten wurden in einem Schlaganfallzentrum, 19% in einer regionalen Stroke Unit und 39% in einer lokalen Stroke Unit behandelt. 5,5% der Patienten erlitten eine Pneumonie und 0,3% eine Lungenembolie. Die mittlere Dauer des Krankenhausaufenthaltes betrug 10 Tage. Es ergab sich ein eindeutiger statistischer Zusammenhang zwischen dem Zeitintervall-, zwischen Beginn der Symptomatik und dem Therapieerfolg. So betrug die adjustierte Odds Ratio für Patienten die im Zeitintervall zwischen 0 und 90 Minuten behandelt wurden 2,49, mit einer Number needed to treat (NNT) für einen guten Outcome von 4,5. Für das Zeitfenster 91 bis 180 Minuten betrug die Odds Ratio (OR) 1,86 und die NNT 6,4 und für das Zeitintervall 181 bis 270 Minuten betrug die OR 1,26 mit einer NNT von 18. Verglichen wurden diese Ergebnisse mit den Ergebnissen der großen randomisierten Studien, wobei sich sehr ähnliche OR und NNT fanden. Bezüglich der Sterblichkeit ergab sich kein Unterschied zwischen den Patienten, die lysiert wurden, und den Patienten, die keine Lyse erhielten.

Kommentar:

Diese Analyse der großen Datenbank des Baden Württembergischen Schlaganfallregisters zeigt eindeutig, dass der wesentliche Faktor für einen guten Outcome beim akuten ischämischen Insult das Zeitintervall bis zum Beginn der Lyse ist. Die Erweiterung des therapeutischen Zeitfensters von 3 auf 4,5 Stunden bedeutet daher nicht, dass mehr Zeit für die Evaluation der Patienten bis zum Beginn der Thrombolyse zur Verfügung steht. Es sollten daher alle Anstrengungen unternommen werden, das Zeitintervall der Door to needle time so kurz wie möglich zu halten. Beruhigend ist, dass die Ergebnisse aus Baden Württemberg mit denen der großen randomisierten Studien und denen anderer großen Register übereinstimmen. (HCD)

Literatur:

1. Saver JL, Fonarow GC, Smith EE, Reeves MJ, Grau-Sepulveda MV, Pan W, et al. Time to treatment with intravenous tissue plasminogen activator and outcome from acute ischemic stroke. *JAMA* 2013;309(23):2480-2488
2. Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, Aichner F, Bluhmki E, Davalos A, et al. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MONitoring STudy (SITS-MOST). *Stroke* 2008;39(12):3316-3322

Harnsäure neuroprotektiv bei akutem Schlaganfall?

Die randomisierte doppel-verblindete Placebo-kontrollierte Phase 2b/3-Studie URICO-ICTUS Studie zeigt erstmals bei akuten systemisch thrombolysierten Schlaganfallpatienten, dass die akute intravenöse Gabe von 1000 mg des endogenen Antioxidans Harnsäure zu einer allerdings nicht-signifikanten absoluten 6.3%igen Erhöhung des Anteils von Patienten mit exzellentem klinischem Outcome (modifizierte Rankin-Skala 0-1) beurteilt 90 Tage nach dem Schlaganfall führt.

****** Chamorro A, Amaro S, Castellanos M, Segura T, Arenillas J, Marti-Fabregas J, Gallego J, Krupinski J, Gomis M, Canovas D, Carne X, Deulofeu R, Roman LS, Oleaga L, Torres F, Planas AM, URICO-ICTUS Investigators. Safety and efficacy of uric acid in patients with acute stroke (URICO-ICTUS): a randomised, double-blind phase 2b/3 trial. Lancet Neurology 2014;13:453-460**

Die systemische Thrombolyse ist weiterhin die einzige zugelassene Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls. Mehr als die Hälfte aller Patienten behält trotzdem alltagsrelevante klinische Defizite, so dass die Entwicklung zusätzlicher effektiver neuroprotektiver Strategien ein prioritäres Ziel der neurovaskulären Akutmedizin ist. Eine Vielzahl klinischer Studien konnte trotz erfolgreicher präklinischer Studien bislang keinen einzigen signifikanten Nachweis führen, dass Neuroprotektiva inklusive mehrerer Antioxidantien bei akuten Schlaganfallpatienten wirksam sind. Die Harnsäure ist ein endogenes Antioxidans. Deskriptive Studien haben einen Zusammenhang zwischen hoher Harnsäurekonzentration und günstigem Outcome bei Schlaganfall-

patienten nahegelegt. Die Harnsäurekonzentration fällt nach Schlaganfall rasch ab, insbesondere bei Patienten mit arterieller Rekanalisation. Zwei tierexperimentelle Schlaganfallstudien zeigten einen protektiven Effekt von akuter Harnsäuregabe, und einen synergistischen Effekt mit Alteplase. Eine Phase 1 Studie bei 24 Patienten zeigte keine Sicherheitssignale der Ko-Administration von Harnsäure und Alteplase. Die URICO-ICTUS Studie, eine multizentrische spanische Studie, überprüfte jetzt die neuroprotektive Wirkung von Harnsäure. 411 Patienten (NIHSS >6 und ≤25, prämorbid modifizierte Rankin-Skala (mRS) ≤2) wurden 1:1 in den Harnsäure-Arm (1000mg i.v.) oder Placebo-Arm randomisiert. Alle Patienten erhielten eine systemische Thrombolyse im

4.5h Zeitfenster. Für den primären Endpunkt (exzellenter klinischer Outcome, d.h. mRS = 0-1 90 Tage nach dem Schlaganfall) zeigten die Harnsäure-behandelten Patienten einen Vorteil mit einer absoluten Effektstärke von 6.3%. Dieser Vorteil war allerdings nicht statistisch signifikant ($p = 0.099$). Subgruppenanalysen zeigten, dass Frauen und initial relativ gering betroffene Patienten (NIHSS ≤ 10) besonders stark profitierten (absolute Effektstärken von 13% bzw. 17%). Zusätzliche Sensitivitätsanalysen und ordinale Analysen der mRS zeigten einen marginal signifikanten Vorteil für die Gesamtgruppe der Harnsäure-behandelten Patienten. Signifikante Unterschiede zwischen Harnsäure und Placebo bezüglich Nebenwirkungen zeigten sich nicht.

Kommentar:

Die URICO-ICTUS Studie liefert potenziell sehr interessante und plausible Daten für einen neuroprotektiven Effekt von Harnsäure in Kombination mit systemischer Thrombolyse mit Alteplase beim akuten ischämischen Schlaganfall. Eine absolute Zunahme von 6.3% für exzellentes klinisches Outcome hätte eine erhebliche Relevanz. Allerdings war die Studie für den Nachweis einer signifikanten Wirkung von Harnsäure mit Bezug auf den primären Endpunkt nicht ausreichend gepowert. Andere Caveats betreffen die sehr begrenzte und den

aktuellen Empfehlungen nicht genügende präklinische Evidenz (nur zwei tierexperimentelle Studien) und offene Fragen zum Wirkmechanismus von Harnsäure in der URICO-ICTUS Studie (z.B. werden die Rekanalisationsraten in den beiden Behandlungsgruppen nicht mitgeteilt). Auch bleibt unklar, ob Harnsäure auch bei Patienten ohne Thrombolyse wirksam sein könnte. Die Autoren schlussfolgern, dass die vielversprechenden Daten der URICO-ICTUS Studie in einer größeren klinischen Studie überprüft werden sollten. Dem kann nur zugestimmt werden. Euphorie wäre allerdings absolut verfrüht, angesichts von großen Phase-3 Studien, die trotz vielversprechender Evidenz in vorangehenden präklinischen und Phase-2 Studien am Ende negativ verlaufen sind (siehe z.B. SAINT-II Studie, NEJM 2007;357:562-571) und den Glauben in effektive neuroprotektive Therapien des ischämischen Schlaganfalls beim Menschen nachhaltig erschüttert haben. (UZ)

4. Diagnostik

Detektion von Vorhofflimmern nach kryptogenem Schlaganfall

Bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall oder TIA im Alter von 55 Jahren und älter tritt paroxysmales Vorhofflimmern relativ häufig auf. Ein 30-Tage-EKG-Monitoring erhöht die Detektionsrate um den Faktor 5 und verdoppelt den Anteil der Patienten, die oral antikoaguliert werden. Damit ist das 30-Tage-Monitoring eindeutig dem 24-Stunden-EKG überlegen.

******* Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Hall J, Vaid H, O'Donnell M, Laupacis A, Côté R, Sharma M, Blakely JA, Shuaib A, Hachinski V, Coutts SB, Sahlas DJ, Teal P, Yip S, Spence JD, Buck B, Verreault S, Casaubon LK, Penn A, Selchen D, Jin A, Howse D, Mehdiratta M, Boyle K, Aviv R, Kapral MK, Mamdani M; EMBRACE Investigators and Coordinators. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2014;370(26):2467-2477**

Etwa 20% aller Schlaganfälle sind ätiologisch ungeklärt und werden als kryptogene Schlaganfälle bezeichnet. Eine Vielzahl von Studien in den letzten Jahren hat nahegelegt, dass bis zu 50% dieser Patienten in der Folgezeit klinisch stummes paroxysmales Vorhofflimmern entwickeln. Bei den bisherigen Studien handelt es sich allerdings um offene Beobachtungsstudien und nicht um randomisierte Studien. Die EMBRACE Studie war die erste große randomisierte Studie, die den Nutzen eines längeren nicht-invasiven EKG-Monitorings für diese Fragestellung untersucht. Die aus Kanada organisierte Studie schloss 572 Patienten mit kryptogenem Schlaganfall im Alter über 55 Jahren

ein. Das cerebrale ischämische Ereignis musste innerhalb der letzten 6 Monate eingetreten sein. Alle Patienten erhielten zunächst ein 24-Stunden EKG. Die eine Hälfte der Patienten wurde in eine Gruppe randomisiert in der über 30 Tage nicht invasiv ein EKG abgeleitet wurde, wobei ein Computeralgorithmus automatisch Vorhofflimmern entdeckte und aufzeichnete. Die andere Hälfte der Patienten erhielt nur dann ein EKG, wenn es klinisch indiziert war. Der primäre Endpunkt war neu-entdecktes Vorhofflimmern innerhalb von 90 Tagen nach Randomisierung. Das Vorhofflimmern musste mindestens 30 Sekunden anhalten. Sekundäre Endpunkte waren Episoden von

Vorhofflimmern die 2,5 Minuten und länger anhielten und eine Antikoagulation als Sekundärprävention. 572 Patienten wurden randomisiert. Für die Endanalyse standen 280 Patienten in der Monitoringgruppe und 277 in der Kontrollgruppe zur Verfügung. Das mittlere Alter der Patienten betrug 73 Jahre. 63% hatten einen Schlaganfall und die übrigen Patienten eine TIA erlitten. 13% hatten bereits zuvor einen Schlaganfall erlitten. Die Detektionsrate von Vorhofflimmern mit einer Dauer von 30 Sekunden oder länger war 45 von 280 Patienten (16,1%) in der Interventionsgruppe und 9 von 277 Patienten (3,2%) in der Kontrollgruppe. Der absolute Unterschied von 12,9% war statistisch signifikant. Die Zahl der Patienten die gescreent werden musste um Vorhofflimmern zu entdecken, betrug 8. Wurde eine Dauer des Vorhofflimmerns von 2,5 Minuten und länger als Parameter angesetzt, betrug die Detektionsrate 28 von 284 Patienten (9,9%) in der Interventionsgruppe und 7 von 277 Patienten (2,5%) in der Kontrollgruppe. Der absolute Unterschied von 7,4% war ebenfalls signifikant. Am Tag 90 waren 18,6% der Patienten in der Monitoringgruppe und 11,1% in der Kontrollgruppe antikoaguliert. Auch dieser Unterschied war statistisch signifikant.

Kommentar:

Die EMBRACE Studie war die erste große randomisierte Studie, die den Nutzen eines 30-tägigen EKG-Monitorings bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall oder TIA prospektiv untersucht. Dabei zeigt sich nicht nur eine erstaunlich hohe Rate an paroxysmalem Vorhofflimmern, sondern auch eine zunehmende Detektionsrate über die Zeit. Die Studie legt nahe, dass das übliche 24-Stunden Holter-Monitoring oder das 72-Stunden Monitoring auf Stroke Units nicht ausreichend ist, um Patienten mit klinisch stummem paroxysmalem Vorhofflimmern nach kryptogenem Schlaganfall zu identifizieren. Für die Zukunft gibt es allerdings zwei Strategien. Die eine Strategie besteht in einem Langzeit-Monitoring entweder nicht invasiv über 30 Tage oder invasiv, wie in der CRYSTAL-AF Studie gezeigt. Die andere Strategie, die im Moment in zwei großen randomisierten Studien untersucht wird, besteht darin, Patienten mit kryptogenem Schlaganfall zu antikoagulieren. Ob dieser Ansatz im Vergleich zu Acetylsalicylsäure überlegen ist, werden die großen randomisierten Studien mit Dabigatran und Rivaroxaban zeigen. (HCD)

5. Primärprävention

Adhärenz und Compliance unter Rivaroxaban und Warfarin in Patienten mit Vorhofflimmern

Die Adhärenz und Compliance bei Patienten mit Vorhofflimmern für das neue orale Antikoagulans Rivaroxaban ist signifikant besser als bei gematchten Kontrollen, welche auf Warfarin eingestellt wurden.

***** Nelson WW, Song X, Coleman CI, Thomson E, Smith DM, Damaraju CV, Schein JR. Medication persistence and discontinuation of rivaroxaban versus warfarin among patients with non-valvular atrial fibrillation. Curr Med Res Opin 2014;25:1-9**

Neben der Sicherheit und Effektivität in klinischen Studien entscheidet in der Praxis vor allem die Compliance und Beibehaltung einer antithrombotischen Medikation über deren prophylaktischen Nutzen. Die Compliance lässt sich nur schwer messen, so dass in angelsächsischen Ländern gerne auf die Medikamentennachfüllung (refill) in der Apotheke zurückgegriffen wird. Die Autoren analysierten die Verschreibungsdaten von 32.886 Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern aus zwei US-Datenbanken, welche neu auf Rivaroxaban oder Warfarin eingestellt worden waren. Als Persistenz wurde ein refill nach höchstens 60 Tagen, und als Absetzen ein fehlender refill über mindestens 90 Tage definiert. Mittels Propensity Analyse wurden 7259 Patienten unter Warfarin zu ebenso vielen Patienten unter

Rivaroxaban gematcht und mittels Cox-Regressionsanalyse verglichen. Patienten unter Rivaroxaban hatten eine signifikant bessere Persistenz (Hazard rate [HR] 0,63, 95% Konfidenzintervall [CI] 0,59-0,68) und eine niedrigere Absetzrate (HR 0,54, 95% CI 0,49-0,58) verglichen mit Patienten unter Warfarin. Nach 1 Jahr hatten 24% der Patienten unter Rivaroxaban sowie 38% unter Warfarin die jeweilige Medikation abgesetzt. Prädiktoren hierfür waren ein Wohnort im Westen und Süden der USA, ein höheres Blutungsrisiko gemessen mittels ATRIA score, eine psychiatrische Erkrankung, sowie ein höherer Selbstkostenanteil. Dagegen beeinflussten zunehmendes Alter, chron. Niereninsuffizienz sowie Polymedikation die Beibehaltung positiv. Die Autoren führen diese Ergebnisse auf die schwierige

Handhabung von Warfarin und dadurch bedingt geringere Patientenzufriedenheit zurück.

Kommentar:

Die Ergebnisse sind eindeutig und nicht unerwartet, auch wenn trotz propensity matching und Regressionsanalyse ein Indikationsbias nicht ausgeschlossen werden kann. Die message dieser Industrie-gesponserten Auswertung ist somit auch klar: Rivaroxaban ist Warfarin in Bezug auf die Compliance und Beibehaltung klar überlegen. Nun kann man sicher streiten, ob alle Patienten primär auf ein

neues Antikoagulans eingestellt werden sollten, oder zunächst ein Versuch mit einem Vitamin-K-Antagonisten gerechtfertigt ist, bevor man ggf. auf neue Antikoagulanzen umstellt. Dagegen spricht allerdings die am Rande erwähnte Beobachtung, dass weniger Patienten nach Absetzen von Warfarin auf ein anderes Antikoagulans umgestellt wurden als nach Absetzen von Rivaroxaban. Falls sich diese Beobachtung auch in unserem Gesundheitssystem bestätigen ließe, sollte sie zumindest zu denken geben. (CW)

Dabigatran auch bei eingeschränkter renaler Funktion bei Patienten mit Vorhofflimmern wirksam

In einer Subgruppen-Analyse von RELY wurde untersucht, ob die Nierenfunktion im zugelassenen Bereich einen Einfluss auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Dabigatran besitzt.

****** Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Reilly PA, Siegbahn A, Yusuf S, Wallentin L. Efficacy and Safety of Dabigatran Compared With Warfarin in Relation to Baseline Renal Function in Patients With Atrial Fibrillation. A RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) Trial Analysis. Circulation 2014;129:961-970**

In der RE-LY-Studie wurde der direkte Thrombinantagonist Dabigatran mit Warfarin (Ziel-INR: 2-3) in Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) zur Verhinderung von Schlaganfällen und Embolien verglichen. Es zeigte sich, dass die niedrige Dabigatran-Tages-

dosis (2 x 110 mg) sicherer und gleich wirksam, die höhere Dosis (2 x 150 mg) gleich sicher und wirksamer als Warfarin ist. Da Dabigatran kaum an Plasmaproteine gebunden wird, besteht eine hohe renale Ausscheidungsrate von ca. 80 %. Eine stark einge-

schränkte Nierenfunktion (GFR < 30 ml/min) stellt daher eine Kontra-indikation von Dabigatran dar. Es wurden 3 Patientengruppen anhand der GFR gebildet: ≥ 80 , 50-79 und < 50 ml/min. Zur GFR-Bestimmung wurden vier Berechnungsalgorithmen angewandt: (1) die weit verbreitete Cockcroft-Gault-Formel, (2) Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), (3) Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) und (4) anhand des Cystatin C-Serumspiegels. Für den primären Endpunkt aus sämtlichen Schlaganfällen und Embolien zeigte sich kein signifikanter Einfluss der Nierenfunktion auf das Endergebnis: Die o.g. positiven Hauptergebnisse der Studie waren konsistent für alle GFR-Gruppen nachweisbar. Auch für die Sterblichkeit und für das kombinierte Kriterium "Net Clinical Benefit" aus Wirksamkeit und Sicherheit zeigte sich keine signifikante Assoziation zur Nierenfunktion. Hinsichtlich einiger Sicherheits-Endpunkte (schwere, lebensbedrohliche Blutungsereignisse) konnten jedoch signifikante Interaktionen für den GFR-Wert nachgewiesen werden: Die niedrigere Dabigatran-Dosis - und teils auch die hohe Dabigatran-Dosis - zeigte dabei nur für die beiden höheren GFR-Gruppen ab 50 ml/min eine signifikante Überlegenheit ggü. Warfarin.

Kommentar:

In dieser Subgruppen-Analyse der multizentrischen RELY-Studie wurden neue Erkenntnisse zur Wirksamkeit von Dabigatran in Abhängigkeit von der Nierenfunktion generiert. Stärken der Studie sind die große Fallzahl, die Präspezifizierung der Subgruppenanalyse und die Anwendung mehrerer GFR-Berechnungsalgorithmen. Haupterkennnis dieser Studie ist, dass die Effektivität von Dabigatran im Vergleich zu Warfarin über den gesamten zugelassenen GFR-Bereich von 30 bis > 80 ml/min konsistent nachweisbar ist. Auch Sterblichkeit und Gesamtnutzen von Dabigatran zeigten keine Beeinflussung durch nachlassende Nierenfunktion. Im Hinblick auf schwerwiegende und lebensbedrohliche Blutungen zeigte sich allerdings ein Trend zugunsten der höheren GFR-Gruppen: positive Sicherheitsaspekte von Dabigatran ggü. Warfarin waren vorwiegend für den GFR-Bereich von ≥ 50 ml/min nachweisbar. Die gute Nachricht, nicht nur für Neurologen: dies traf nicht für intrakranielle Blutungen zu, die über alle GFR-Gruppen unter Dabigatran signifikant seltener auftraten als unter Warfarin. Kritisch ist anzumerken, dass Methodik und Datenpräsentation des Artikels den interessierten Mediziner ohne ausgewiesene statistische Expertise mehr als herausfordern. Zwar ist es sinnvoll, aus groß angelegten und kostenintensiven Studien

einen maximalen wissenschaftlichen Nutzen zu generieren. Die Komplexität der Methodik macht es dem "normalen" Leser allerdings unmöglich, die Validität der statistischen Ergebnisse und ihre Interpretation sachgerecht zu überprüfen, vom chro-

nischen Zeitmangel mal ganz abgesehen. Insgesamt ergibt sich für mich aus der vorliegenden Arbeit keine Notwendigkeit zur Modifikation der bisherigen Anwendungspraxis von Dabigatran für Patienten mit VHF. (DGN)

Effektivitäts- und Sicherheitsprofil eines weiteren Faktor Xa-Inhibitors

Diese Studie zeigt, dass eine orale Antikoagulation mit Edoxaban bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern im Vergleich zu Warfarin mindestens genauso effektiv ischämische Schlaganfälle verhindert und hierbei weniger intrakranielle Blutungen verursacht.

****** Robert PG, Ruff CT, Rost NS, Silverman S, Wiviott SD, Lowe C, Deenadayalu N, Murphy SA, Grip LT, Betcher JM, Duggal A, Dave J, Shi M, Mercuri M, Antman EM, Braunwald E; on behalf of the ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Cerebrovascular events in 21.105 patients with atrial fibrillation randomized to edoxaban versus warfarin. Stroke 2014;45:2372-2378**

Seit 2009 wächst die Anzahl der klinischen Studien, die die Effektivität von oralen Faktor IIa- oder Xa-Inhibitoren zur Thromboseprophylaxe bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern belegen. Diese benötigen im Gegensatz zu Vitamin-K Antagonisten kein routinemäßiges Gerinnungsmonitoring, zeigen weniger Medikamenten- und Nahrungsmittel-Interaktionen und haben bei zumindest gleicher Effektivität ein günstigeres Sicherheitsprofil. Im referierten Manuskript werden die beobachteten zerebrovaskulären Ereignisse der ENGAGE AF-TIMI 48 Studie detailliert klassifiziert und berichtet. In der Studie wurden in

einer 1:1:1 Randomisierung 21.105 Patienten mit einem medianen CHADS₂ Score von 2,8 mit Edoxaban in zwei Dosierungen (niedrige Dosis: 30mg; hohe Dosis: 60mg) oder mit Warfarin behandelt. Während der Behandlungsperiode hatten die Patientin mit Edoxaban in der hohen Dosierung weniger Schlaganfälle (HR 0,80; CI 0,65-0,98) als Patienten mit Warfarin, und Patienten mit einer niedrigen Dosis eine ähnliche Rate (HR 1,10; CI 0,91-1,32). Der zeitliche Anteil der effektiven Antikoagulation in einem INR-Bereich von 2-3 in der Gruppe mit Warfarin lag mit 68,4% im Vergleich zu den übrigen Studien am

höchsten. Auch konnte gezeigt werden, dass die Güte der Antikoagulation in der Warfarin-Gruppe mit den Endpunkten direkt assoziiert war. Edoxaban zeigte in beiden Dosis-Regimen reduzierte Raten an verschiedenen Blutungs-Subtypen, mit einer deutlichen Reduktion der hämorrhagischen Schlaganfälle. Während die Patienten der Hoch-Dosis Edoxaban-Gruppe eine ähnliche Anzahl ischämischer Schlaganfälle hatten, zeigten sich in der Gruppe mit niedriger Edoxaban Dosis eine höhere Rate ischämischer Schlaganfälle als in der Warfarin-Gruppe. Jedoch lag in der Gruppe mit der niedrigen Dosis die allgemeine Blutungs- und Mortalitätsrate niedriger.

Kommentar:

Mit Edoxaban steht uns nun das vierte direkte orale Antikoagulanz zur Verfügung, welches wie Rivaroxaban nur einmal täglich eingenommen werden muss. Während für die Mehrheit der Patientin aufgrund des guten Effektivitäts- und Sicherheitsprofils die 60mg Dosierung in Frage kommt, steht mit der 30mg Dosis eine Alternative für Patienten mit erhöhtem intrakraniellen Blutungsrisiko zur Verfügung. Es muss allerdings bezweifelt werden, ob die niedrige Dosis bei Unterlegenheit gegenüber Warfarin zur Prävention von ischämischen Insulten in den USA zugelassen wird. (BF)

Schlaganfallrisiko und Blutungsrisiko bei Patienten mit Vorhofflimmern unter Dialyse und Einsatz von Warfarin

Bei Patienten, die dialysepflichtig sind und ein Vorhofflimmern haben, reduziert zwar die Gabe von Warfarin das Risiko eines Schlaganfalls, erhöht aber gleichzeitig das Risiko schwerwiegender Blutungen um 44%.

****** Shah M, Avgil Tsadok M, Jackevicius CA, Essebag V, Eisenberg MJ, Rahme E, Humphries KH, Tu JV, Behlouli H, Guo H, Pilote L. Warfarin use and the risk for stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing dialysis. *Circulation* 2014;129:1196-1203**

Patienten mit Vorhofflimmern haben ein hohes Schlaganfallrisiko. Laut Zulassung sollen die neuen Antikoagulanzen nicht verwendet werden bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion und insbesondere bei Patienten, die

dialysiert werden. Einige Leitlinien empfehlen bei diesen Patienten den Einsatz von Vitamin K Antagonisten, obwohl der Nutzen im Vergleich zum Risiko in dieser Population nie wirklich gut untersucht wurde. Die kanadischen Autoren haben daher eine

populationsbezogene retrospektive Kohortenstudie bei Patienten im Alter über 65 Jahren durchgeführt, die in den Provinzen Quebec und Ontario in Kanada zwischen 1998 und 2007 mit der Diagnose Vorhofflimmern eingewiesen wurden. Die Patienten wurden eingeteilt in solche, bei denen eine chronische Dialyse durchgeführt werden musste, und Patienten, die nicht dialysiert wurden. Außerdem wurden die Patienten mit Vorhofflimmern dahingehend unterschieden, ob sie mit Vitamin K Antagonisten wie Warfarin behandelt wurden oder nicht. Erfasst wurden das Schlaganfallrisiko und das Risiko schwerwiegender Blutungskomplikationen. Die untersuchte Kohorte umfasste 1626 Patienten mit Dialyse, von denen 756 mit Warfarin behandelt wurden und 870 kein Warfarin erhielten. Die Vergleichsgruppe waren 204.210 Patienten, von denen 103.473 mit Warfarin behandelt wurden und 100.037 kein Warfarin erhielten. Im Beobachtungszeitraum traten 107 Schlaganfälle in der Gruppe der Patienten mit Dialyse auf und 275 schwerwiegende Blutungskomplikationen. Bei den Patienten, die dialysiert werden, betrug das Risiko für einen Schlaganfall unter Warfarin 1,14, was statistisch nicht signifikant war. Das Blutungsrisiko war allerdings mit einer Hazard Ratio von 1,44 signifikant erhöht. Bei den nicht dialysierten Patienten kam es zu einer 13%igen signifikanten Risikoreduk-

tion für Schlaganfälle unter einer Therapie mit Warfarin und zu einem mit 19% erhöhten Risiko schwerwiegender Blutungen. Beide Ergebnisse waren statistisch signifikant.

Kommentar:

Zusammengefasst zeigt diese populationsbezogene retrospektive Studie, dass Patienten, die dialysiert werden und Vorhofflimmern haben von einer Warfarin-Therapie bzgl. Schlaganfall-Prävention nicht wirklich profitieren und ein erhöhtes Risiko von Blutungen haben. Ob diese Patienten von einer Behandlung mit Acetylsalicylsäure profitieren würden, ist allerdings nicht bekannt. (HCD)

Prävention vaskulärer Ereignisse mit Thrombozytenfunktionshemmern zusätzlich zu Vitamin K Antagonisten

Bei Patienten mit Vorhofflimmern und stabiler koronarer Herzerkrankung führt die zusätzliche Gabe von Thrombozytenfunktionshemmern zu Vitamin K Antagonisten zu einem erhöhten Blutungsrisiko, ohne das Risiko thromboembolischer Ereignisse zu vermindern.

****** Lamberts M, Gislason GH, Lip GY, Lassen JF, Olesen JB, Mikkelsen AP, Sørensen R, Køber L, Torp-Pedersen C, Hansen ML. Antiplatelet therapy for stable coronary artery disease in atrial fibrillation patients taking an oral anticoagulant: a nationwide cohort study. *Circulation* 2014;129:1577-1585**

Patienten mit Vorhofflimmern profitieren eindeutig von oralen Antikoagulanzen wie Vitamin K Antagonisten. Bei Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung wird üblicherweise empfohlen, diese mit Thrombozytenfunktionshemmern wie Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel zu behandeln. Ob Thrombozytenfunktionshemmer notwendig sind bei Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung, die zusätzlich Vorhofflimmern haben und mit Vitamin K Antagonisten behandelt werden, ist letztendlich nicht geklärt. Im SPORTIF Studienprogramm zeigte sich, dass die Zugabe von Thrombozytenfunktionshemmern zu Vitamin K Antagonisten oder Ximelagatran bei Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung das Blutungsrisiko erhöht, ohne das Risiko vaskulärer Ereignisse wie Herzinfarkt, ischämischen Insult oder

vaskulären Tod zu reduzieren. Die vorliegende Studie benutzte das nationale dänische Gesundheitsregister, in dem alle Menschen in Dänemark registriert sind. Neben Diagnosen, Krankenhausaufenthalten und Todesursachen werden auch Medikamente erfasst. Im Rahmen dieses Registers wurden Patienten mit Vorhofflimmern identifiziert, die eine stabile koronare Herzerkrankung hatten. Die Analyse umfasste die Jahre 2002 bis 2011. Anschließend wurde das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse und schwerwiegender Blutungskomplikationen, die eine Krankenhausaufnahme notwendig machten, erfasst. In die Studie gingen 8700 Patienten mit einem mittleren Alter von 74 Jahren ein, 38% waren Frauen. Während des 3-jährigen Beobachtungszeitraumes waren die Ereignisraten pro 100 Personenjahre für Herzinfarkt und koronaren Tod 7,2,

für Thromboembolien 3,8 und für schwerwiegende Blutungen 4,0. Verglichen mit Patienten, die eine Monotherapie mit Vitamin K Antagonisten hatten, war das Risiko eines Herzinfarktes oder koronaren Todes bei Patienten mit einer Kombinationstherapie aus Vitamin K Antagonisten und Aspirin mit einer Hazard Ratio von 1,12 identisch. Patienten, die mit einer Kombination aus Vitamin K Antagonisten und Clopidogrel behandelt wurden, hatten sogar ein höheres Risiko für vaskuläre Ereignisse mit einer Hazard Ratio von 1,53. Das Risiko thromboembolischer Ereignisse insgesamt war ebenfalls nicht unterschiedlich in der Gruppe, die eine Kombinationstherapie vs. eine Monotherapie erhielt. Das Risiko schwerwiegender Blutungskomplikationen war aber bei der Kombination von Vitamin K Antagonisten mit Acetylsalicylsäure mit einer Hazard Ratio von 1,5 signifikant erhöht und noch höher bei einer Kombination mit Clopidogrel mit einer Hazard Ratio von 1,84.

Kommentar:

Die vorliegende populationsbezogene Analyse aus Dänemark belegt, was bereits im SPORTIF-Programm beobachtet worden war, nämlich dass die Zugabe von Thrombozytenfunktionshemmern zu Vitamin K Antagonisten bei Patienten mit Vorhofflimmern das Risiko throm-

boembolischer Ereignisse nicht reduziert und lediglich die Rate schwerwiegender Blutungen erhöht. In Analogie gilt das sehr wahrscheinlich auch für Patienten, die eine TIA oder einen ischämischen Insult erlitten haben. Hierzu gibt es allerdings noch keine guten Analysen aus den großen randomisierten Studien zum Vergleich neuer Antikoagulanzen mit Vitamin K Antagonisten. (HCD)

Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern

In einer Subgruppenanalyse der ROCKET-AF Studie wurden Prädiktoren für das Auftreten einer intrakraniellen Blutung unter der Einnahme von Rivaroxaban oder Warfarin bei Patienten mit Vorhofflimmern untersucht.

***** Hankey GJ, Stevens SR, Piccini JP, Lokhnygina Y, Mahaffey KW, Halperin JL, Patel MR, Breithardt G, Singer DE, Becker RC, Berkowitz SD, Paolini JF, Nessel CC, Hacke W, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation anticoagulated with warfarin or rivaroxaban: the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation. Stroke 2014;45:1304-1312**

Intrakranielle Blutungen sind die gefürchtetste Komplikation einer oralen Antikoagulation. Diese Komplikation ist allerdings bei den neuen Antikoagulanzen sehr viel seltener als bei Vitamin K-Antagonisten. Die Autoren untersuchten intrakranielle Blutungskomplikationen bei 14.264 Patienten der ROCKET-AF Studie, die entweder mit 20 mg Rivaroxaban 1x täglich behandelt wurden oder mit Warfarin mit einer Ziel-INR zwischen 2 und 3. Während der 2-jährigen Beobachtungszeit erlitten 172 Patienten eine intrakranielle Blutung. Dies entspricht einer Rate von 0,67% pro Jahr. Signifikante Prädiktoren für intrakranielle Blutungen waren Herkunft aus Asien, zunehmendes Alter, reduziertes Serum-Albumin, eine Vorgeschichte mit Schlaganfall oder TIA und ein erhöhter diastolischer Blutdruck.

Signifikante Prädiktoren für ein reduziertes Risiko intrakranieller Blutungen waren eine Behandlung mit Rivaroxaban und eine Herzinsuffizienz. Die Sterblichkeit nach einer intrakraniellen Blutung war allerdings zwischen Rivaroxaban und Warfarin mit jeweils 50% nicht unterschiedlich.

Kommentar:

Diese post-hoc Studie zeigt, dass die Einnahme von Rivaroxaban im Vergleich zu Warfarin ein wichtiger Faktor ist für die Reduktion von intrakraniellen Blutungen unter oraler Antikoagulation. Die Sterblichkeit einer intracerebralen oder subduralen Blutung bei neuen Antikoagulanzen und Warfarin ist mit 50% allerdings identisch. (HCD)

Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern

Eine große Meta-Analyse zeigt eindeutig, dass bei Patienten mit Vorhofflimmern Thrombozytenfunktionshemmer in Monotherapie oder Kombinationstherapie einer Behandlung mit Vitamin K Antagonisten in der Schlaganfallprävention nicht überlegen sind und ein identisches Blutungsrisiko haben. Bei den neuen Antikoagulanzen sind Dabigatran 2 x 150 mg und Apixaban 2 x 5 mg besser wirksam als Warfarin.

****** Cameron C, Coyle D, Richter T, Kelly S, Gauthier K, Steiner S, Carrier M, Coyle K, Bai A, Moulton K, Clifford T, Wells G. Systematic review and network meta-analysis comparing antithrombotic agents for the prevention of stroke and major bleeding in patients with atrial fibrillation. BMJ Open 2014;4:e004301**

Es gibt in der Zwischenzeit eine Vielzahl von Meta-Analysen, die die neuen Antikoagulanzen mit Warfarin zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern verglichen haben. Die vorliegende Meta-Analyse schließt aber auch die Ergebnisse für Edoxaban ein und vergleicht eine Behandlung mit Acetylsalicylsäure bzw. der Kombination von Acetylsalicylsäure und Clopidogrel. Der Endpunkt der Meta-Analyse bezüglich Wirksamkeit war die Kombination von Schlaganfall und systemischer Embolie. Hier zeigte sich eine signifikante Überlegenheit für die hohe Dosis von Dabigatran (2 x 150 mg) und Apixaban (2 x 5 mg) im Vergleich zu Vitamin K Antagonisten wie Warfarin. Nicht-unterlegen zu Warfarin waren Edoxaban (1 x 60 mg und 1 x 30 mg), Rivaroxaban (1 x 20 mg) und Dabigatran (2 x 110 mg). Ein

starker Trend zu Ungunsten der Behandlung bestand für eine Dosierung von Acetylsalicylsäure zwischen 100 und 300 mg am Tag verglichen mit Vitamin K Antagonisten. Eindeutig weniger wirksam als Warfarin waren Dosierungen von 100 mg Aspirin und weniger und die Kombination von Aspirin und Clopidogrel. Bezüglich schwerwiegender Blutungskomplikationen ergab sich eine Überlegenheit für Apixaban und die beiden Dosierungen von Edoxaban sowie die niedrige Dosis von Dabigatran. Die hohe Dosis von Dabigatran und Rivaroxaban waren mit Vitamin K Antagonisten vergleichbar. Bezüglich Acetylsalicylsäure in unterschiedlicher Dosierung und der Kombination von Aspirin und Clopidogrel ergaben sich keine Unterschiede zu Vitamin K Antagonisten bezüglich schwerwiegender

Blutungskomplikationen.

Kommentar:

Diese große Meta-Analyse zeigt eindeutig, dass Thrombozytenfunktionshemmer entweder in Monotherapie oder Kombinationstherapie einer Behandlung mit Vitamin K Antagonisten nicht überlegen sind und ein identisches Blutungsrisiko haben. Bezüglich der Wirksamkeit sind die beiden neuen Antikoagulanzen, die

2x täglich gegeben werden (Dabigatran, Apixaban), Vitamin K Antagonisten überlegen und die beiden neuen Antikoagulanzen, die 1x täglich gegeben werden (Rivaroxaban und Edoxaban), nicht unterlegen. Bezüglich schwerwiegender Blutungskomplikationen sind Apixaban, die niedrige Dosis von Dabigatran und die beiden Dosierungen von Edoxaban besonders sicher. (HCD)

6. Sekundärprävention

Klinische Risikostratifizierung zur Vorhersage eines Schlaganfalls bei Patienten mit Vorhofflimmern

Mit Einführung der neuen Antikoagulanzen und deren günstigerem Nebenwirkungsprofil wird sich die Tendenz zur Antikoagulation bei Patienten mit geringerem Schlaganfallrisiko verschieben. Hierzu leistet die Studie einen Beitrag und evaluiert die bekanntesten Risikoscores bezüglich deren Vorhersagekraft.

***** Aakre CA, McLeod CJ, Cha SS, Tsang TS, Lip GY, Gersh BJ. Comparison of clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation. Stroke 2014;45:426-431**

Es handelt sich bei der Studie um den Vergleich einer Risikostratifizierung basierend auf gängigen Scores (CHADS2, CHADS2VAsc, Framingham) und Guidelines (AFI, SPAF, NICE, ACC/AHA/ESC guidelines, ACCP guidelines). Die Evaluation erfolgte anhand der retrospektiv erhobenen Daten einer Kohorte von 2720

Patienten mit Vorhofflimmern aus einem ländlichen Bereich in Minnesota. Zwischen 1990 und 2004 traten in dieser Population 350 thromboembolische Ereignisse auf (346 Schlaganfälle, 4 periphere Ereignisse). Wie schon in früheren Studien zeigten sich in einer multivariaten Analyse Alter>75, weibliches Geschlecht,

Bluthochdruck, Diabetes mellitus und eine Herzerkrankung als signifikante Risikofaktoren für diese Ereignisse. Die Autoren kategorisierten dann das Risiko nach gängiger klinischer Praxis in *gering*, *mittel* und *hoch*. So landeten z.B. Patienten mit einem CHADS2 oder CHADS2VASc Score von 0 in der Kategorie *gering*, einem CHADS2 Score von 2-6 oder einem CHADS2VASc Score von 2-9 in der Kategorie *hoch*. Patienten mit Alter <75 und ohne Risikofaktoren wurden nach ACC/AHA/ESC Guidelines in die Kategorie *gering* eingestuft bzw. in die Kategorie *hoch*, wenn 2 oder mehr Risikofaktoren plus TIA/Schlaganfall vorlagen. Die Studie zeigte, dass die Risikovorhersage robust klappte, d.h. Patienten, für die ein *hohes* Risiko vorhergesagt wurde, hatten auch viele Ereignisse. Diesbezüglich waren alle Scores und Guidelines vergleichbar bzw. statistisch nicht voneinander unterscheidbar. Für Patienten der Risikogruppe *mittel* funktionierte das Prinzip auch, allerdings war hier die Variabilität sehr hoch. So hatten z.B. 194 (11,68%) der Patienten, die nach CHADS2 – classical in die Kategorie *mittel* eingestuft wurden Ereignisse (HR: 6,91; CI: 3,25-14,7), verglichen mit 5 Patienten (2,2%), die nach CHADS2VASc (HR: 3,27; CI: 0,38-28) eingestuft wurden. Die geringste Variabilität und so gesehen robusteste Datenlage zeigte sich in der Gruppe mit *niedrigem* Risiko, wobei

CHADS2VASc, NICE und die ACC/AHA/ESC Guidelines dieses niedrige Risiko am zuverlässigsten vorhersagten (CHADS2VASc akkuratester Score: 1 Patient mit Ereignis).

Kommentar:

Diese recht spezielle Studie eignet sich zum Nachlesen wohl eher für Liebhaber statistischer Daten, multivariater Analysen und Hochrechnungen. Neben den üblichen Problemen solcher retrospektiver Analysen (Register-basierte Daten, geringe Patientenzahl, sehr spezifische Population) handelt es sich jedoch um eine solide Studie konfirmatorischer Art. Immerhin wird deutlich, dass die arbiträre klinische Kategorisierung in niedriges, mittleres und hohes Risiko weniger bedeutsam und für Patienten mit mittlerem Risiko sogar potentiell irreführend ist. Wichtiger erscheint daher, konsequent bei allen Patienten eine sorgfältige Risikoevaluation anhand der empfohlenen Scores (z.B. CHADS2VASc, ACC/AHA/ESC Guidelines) vorzunehmen und basierend auf diesem Ergebnis die Entscheidung für eine Antikoagulation zu treffen. Strategisch geht man am besten einfach so vor, dass man die Patienten selektioniert, die wirklich ein niedriges Risiko haben (CHADS2VASc 0, ACC/AHA/ESC guidelines <75, keine Risikofaktoren), und diese von einer Antikoagulation ausschließt. Aufgrund des vorteilhaft-

ten Nebenwirkungsprofils der direkten Antikoagulanzen wird die Entwicklung dahin gehen, dass unter Berücksichtigung des Blutungsrisikos (HASBLED ≥ 3 für erhöhtes Blutungsrisiko) alle anderen Patienten

antikoaguliert werden können. Für Neurologen ist die Sache unverändert einfach, weil eine TIA oder ein Schlaganfall ohnehin für eine Antikoagulation qualifizieren. (WS)

Sekundärprävention bei Patienten mit großen arteriosklerotischen Plaques im Aortenbogen

In einer randomisierten Studie mit 349 Patienten mit großen arteriosklerotischen Plaques im Aortenbogen, die vorzeitig abgebrochen wurde, ergab sich kein Unterschied im präventiven Effekt der Kombination von Acetylsalicylsäure und Clopidogrel im Vergleich zu einer oralen Antikoagulation mit Warfarin.

***** Amarenco P, Davis S, Jones EF, Cohen AA, Heiss WD, Kaste M, Laouénan C, Young D, Macleod M, Donnan GA; Aortic Arch Related Cerebral Hazard Trial Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus warfarin in patients with stroke and aortic arch plaques. Stroke 2014;45(5):1248-1257**

Arteriosklerotische Plaques im Aortenbogen sind ein seltener aber wichtiger Risikofaktor für erneute ischämische Insulte. Dies gilt insbesondere, wenn die Plaques mehr als 4 mm dick sind. Bisher gab es keine prospektive Studie die untersucht hat, welches die optimale Sekundärprävention in dieser Patientengruppe ist. Daher wurde in einer Zusammenarbeit zwischen Frankreich und Australien die prospektive randomisierte ARCH-Studie aufgelegt. Es handelt sich um eine randomisierte offene Studie mit verblindeter Evaluation der Endpunkte. Die Patienten wurden entweder auf Acetylsalicyl-

säure in einer Dosis zwischen 75 und 150 mg am Tag plus 75 mg Clopidogrel randomisiert oder erhielten eine orale Antikoagulation mit Warfarin mit einer angestrebten INR zwischen 2,0 und 3,0. Eingeschlossen wurden Patienten mit ischämischem Schlaganfall, transienten ischämischen Attacken oder peripheren Embolien mit im Ultraschall nachgewiesenen Plaques im Aortenbogen mit einer Dicke >4 mm. Patienten mit kardioembolischen Emboliequellen wurden ausgeschlossen. Der primäre Endpunkt waren cerebrale Ischämie, Herzinfarkt, periphere Embolie, vaskulärer Tod oder intracranielle

Blutung. Nach der Randomisation wurden die Patienten alle 4 Monate nachuntersucht. Die Studie randomisierte 349 Patienten, von denen 172 mit Acetylsalicylsäure und Clopidogrel und 177 mit Warfarin behandelt wurden. 70% der Patienten waren Männer und das mittlere Alter betrug 70 Jahre. 70% der Patienten hatten einen ischämischen Insult erlitten. Die Patienten wurden im Schnitt 2 Monate nach dem qualifizierten Ereignis in die Studie eingeschlossen. Die Studie wurde nach einer Studiendauer von 8 Jahren vorzeitig abgebrochen, da die Rekrutierung so schlecht war, dass abzusehen war, dass die geplante Studienzahl nie erreicht werden würde. Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 3,4 Jahren trat der primäre Endpunkt bei 13 von 172 Patienten unter Acetylsalicylsäure und Clopidogrel auf und bei 20 von 177 Patienten unter Warfarin. Dies entspricht Prozentzahlen von 7,6% und 11,3%. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Schwerwiegende Blutungskomplikationen traten bei 4 Patienten unter der kombinierten Plättchenfunktionshemmung und bei 6 Patienten unter oraler Antikoagulation auf. Vaskuläre Todesfälle traten 6-mal unter Warfarin auf und kein Todesfall unter Aspirin und Clopidogrel.

Kommentar:

Die ARCH-Studie zeigt paradigmatisch, wie schwierig es ist, große randomisierte Studien ohne Unterstützung der Industrie durchzuführen. Über einen gesamten Zeitraum von 8 Jahren gelang es in Australien und Frankreich, nur 349 Patienten zu rekrutieren. Da die Studie zum Abbruchzeitpunkt nicht ausreichend gepowert war, kann man leider keinerlei Aussagen darüber treffen, ob eine kombinierte Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmern einer oralen Antikoagulation mit Vitamin K Antagonisten in dieser Population über- oder unterlegen ist. Dies gilt auch für schwerwiegende Blutungskomplikationen. Weiterhin beantwortet die Studie auch nicht die Frage, ob in dieser Patientenpopulation evtl. eine Monotherapie mit Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel ausreichend gewesen wäre. Hier muss berücksichtigt werden, dass die Studie zu einer Zeit geplant wurde, als Neurologen noch davon ausgingen, dass die Kombinationstherapie von Acetylsalicylsäure und Clopidogrel wahrscheinlich einer Monotherapie überlegen ist. (HCD)

Aktualisierte Leitlinien zur Sekundärprävention des Schlaganfalls der American Heart Association und der American Stroke Association

Die American Heart Association und die American Stroke Association nominiert ein Leitlinien-Komitee, das dann eine systematische Literaturrecherche zu Publikationen zur Sekundärprävention des Schlaganfalls in den letzten 3 Jahren durchführt. Anschließend wird die Evidenz und die Empfehlungsstärke nach dem üblichen amerikanischen System eingeteilt, wobei sich die wissenschaftliche Evidenz in 3 Stufen Level A, Level B und Level C gliedert und die Stärke der Therapieempfehlung in Klasse I, Klasse IIa, Klasse IIb und Klasse III. Klasse III bedeutet, dass es entweder keinen therapeutischen Nutzen oder sogar einen Schaden gibt.

****** Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, Fang MC, Fisher M, Furie KL, Heck DV, Johnston SC, Kasner SE, Kittner SJ, Mitchell PH, Rich MW, Richardson D, Schwamm LH, Wilson JA; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2014;45:2160-2236**

Bei der Behandlung der arteriellen Hypertonie wird jetzt ein Grenzwert von systolisch <140 mm Hg und diastolisch <90 mm Hg festgelegt. Für Patienten mit lakunären Infarkten wird eine Obergrenze des systolischen Blutdrucks <130 mm Hg empfohlen. Bei der Behandlung der Hypercholesterinämie wird weiterhin der Einsatz von Statinen mit einem Grenzwert des LDL-Cholesterins von <100 mg/dl empfohlen. Bei der Ernährung wird ausdrücklich darauf aufmerksam gemacht, dass es keinen therapeutischen Nutzen für den Ein-

satz von Vitaminen oder Vitamin-Kombinationen gibt. Die Carotisen-darterektomie oder das Carotis-Stenting wird bei Patienten mit symptomatischen Carotis-Stenosen von über 70% im Ultraschall und >50% in der Angiografie empfohlen. Für Patienten über 70 Jahre wird der Operation gegenüber dem Stenting der Vorzug gegeben. Für Patienten mit hochgradigen intracraniellen Stenosen wird die Kombination von Acetylsalicylsäure und Clopidogrel für 90 Tage empfohlen. Für die Schlaganfallprävention bei Vorhof-

flimmern werden Apixaban und Dabigatran mit einer Klasse I und Rivaroxaban mit einer Klasse IIa bewertet. Die Kombination von Antikoagulanzen mit Acetylsalicylsäure oder anderen Thrombozytenfunktionshemmern sollte vermieden werden. Bei Patienten mit rheumatischer Klappenerkrankung wird die orale Antikoagulation mit Warfarin empfohlen. In der frühen Sekundärprävention nach ischämischem Insult arteriosklerotischer Genese wird für 90 Tage die Kombination von Acetylsalicylsäure und Clopidogrel empfohlen. Für Patienten mit Aortenplaques werden ebenfalls Thrombozytenfunktionshemmer empfohlen. Für Patienten mit offenem Foramen ovale wird in der ersten Empfehlungsstufe der Einsatz von Thrombozytenfunktionshemmern empfohlen. Ein Verschluss des offenen Foramen ovale wird nur empfohlen, wenn zum Zeitpunkt der TIA oder Schlaganfalls eine tiefe Beinvenenthrombose bestand.

Kommentar:

Die neuen Therapieleitlinien aus den Vereinigten Staaten sind sehr umfassend, da sie nicht nur auf Thrombozytenfunktionshemmer und Antikoagulanzen eingehen, sondern eine Vielzahl von Risikofaktoren adressieren, aber auch spezielle andere Umstände wie Gerinnungsstörungen und Schwangerschaft. Im Großen und

Ganzen stimmen die Empfehlungen mit denen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und der Deutschen Schlaganfallgesellschaft überein. Interessant ist, dass bei den neuen Antikoagulanzen nur auf die Ergebnisse der Studien eingegangen wird, ohne die Subgruppe zu berücksichtigen von Patienten die eine TIA oder einen Schlaganfall erlitten hatten. Daher ist die unterschiedliche Gradierung von Apixaban und Dabigatran im Verhältnis zu Rivaroxaban nicht nachzuvollziehen. (HCD)

7. Blutungen

Risiko subduraler Blutungen unter antithrombotischer Therapie – eine Metaanalyse

Etwa ein Drittel aller intrakraniellen Blutungen unter Antikoagulanzen - Therapie sind subdurale Blutungen. Im Unterschied zu intrazerebralen Blutungen ist über das Risiko subduraler Blutungen unter Medikation mit Vitamin-K Antagonisten, Plättchenhemmern und den „neuen“ oralen Antikoagulanzen wenig bekannt. Die vorliegende Metaanalyse randomisierter klinischer Studien widmet sich dieser Frage.

****** Connolly BJ, Pearce LA, Hart RG. Vitamin K Antagonists and Risk of Subdural Hematoma. Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. Stroke 2014;45:1672-1678**

Insgesamt wurden 19 randomisierte Therapiestudien in die Metaanalyse eingeschlossen mit über 92.000 Patienten. 275 Patienten erlitten im Verlauf der antithrombotischen Therapie eine subdurale Blutung. 66% der Daten kamen aus 5 großen Studien zu den „neuen“ oralen Antikoagulanzen bei Vorhofflimmern. Das Risiko subduraler Blutungen war unter Antikoagulation mit Vitamin K Antagonisten signifikant höher als unter Therapie mit Plättchenhemmern (OR 3.0 [1.5-6.1]). Das Risiko subduraler Blutungen war unter Therapie mit Vitamin K Antagonisten höher als unter Antikoagulation mit Faktor Xa Inhibitoren (OR 2.9 [2.1-4.1]) und direkten Thrombin Inhibitoren (OR 1.8 [1.2-2.7]). Die Autoren schlussfol-

gerten aus der Analyse, dass eine Antikoagulation mit Vitamin K Antagonisten mit einer signifikanten (ca. 3 fachen) Risikoerhöhung im Vergleich zu Plättchenhemmern einhergeht. Unter Therapie mit neuen oralen Antikoagulanzen (insbes. Xa Inhibitoren) liegt das Risiko subduraler Blutungen jedoch vergleichbar niedrig wie bei Plättchenhemmern.

Kommentar:

Subduralhämatome machen unter Antikoagulantientherapie etwa ein Drittel aller intrakraniellen Blutungen aus und weisen eine Letalität von ca. 20% auf. Vor diesem Hintergrund erscheint es wichtig, dass sich die vorliegende Metaanalyse der Frage nach dem Risiko von Subduralblutungen

unter verschiedenen antithrombotischen Therapien annimmt. Vergleichbare Daten wurden bislang nicht publiziert. Eine Stärke der Metaanalyse ist der Einschluss ausschließlich von Daten aus prospektiven randomisierten Studien, wobei die Subduralhämatome in den Studien allerdings nicht systematisch als primärer oder sekundärer Endpunkt erfasst wurden. Genauere Informationen über die bildgebenden Charakteristika, die Genese und die assoziierten klinischen Symptome der subduralen Blutungen sind also nicht verfügbar. Außerdem wurde nicht in allen Studien die Anzahl der

Subduralhämatome in den Publikationen berichtet, so dass diese von den Autoren nachgefordert werden mussten. Die Metaanalyse ergab trotz dieser Unschärfen durchweg konsistente Ergebnisse für alle neuen oralen Antikoagulanzen hinsichtlich eines weniger stark erhöhten Risikos im Vergleich zur Vitamin K Therapie – aus meiner Sicht die Hauptaussage der Arbeit. Ob in der Gruppe der neuen oralen Antikoagulanzen ein dosisabhängiges Risiko für das Auftreten von Subduralblutungen besteht (z.B. Dabigatran 110 mg vs. 150 mg) kann anhand der Daten nicht abschließend beantwortet werden. (CF)

Sollen AV-Malformationen des Gehirns behandelt werden?

Durch die modernen Schnittbildverfahren werden zunehmend AV-Malformationen des Gehirns diagnostiziert, bevor sie rupturiert sind. Damit stellt sich für die AV-Malformation ein ähnliches Problem wie für die nicht rupturierten Aneurysmen, nämlich: ist der natürliche Verlauf dieser AV-Malformation gefährlicher als eine frühzeitige, präventive Behandlung. Zu diesem Thema gibt es bislang einzig die ARUBA-Studie, die in einem randomisierten Studienansatz zu dem Ergebnis gekommen ist, dass die konservative Therapie (keine Therapie) besser ist als die Interventionen (endovaskulär, neurochirurgisch, strahlentherapeutisch).

******* Salman R, White PM, Counsell CE, du Plessis J, van Beijnum J, Josephson CB, Wilkinson T, Wedderburn CJ, Chandy Z, St. George EJ, Sellar RJ, Warlow CP. Outcome after conservative management or intervention for unruptured brain arteriovenous malformations. JAMA 2014;311(16):1661-1669**

Es ist weiterhin unklar, ob die konservative beobachtende Therapie bei nicht rupturierten AV-Malformationen

des Gehirns einer frühzeitigen und präventiven Intervention (endovaskulär, neurochirurgisch, strahlenthera-

peutisch) überlegen ist. In eine Kohorten-Beobachtungsstudie in Schottland wurden insgesamt 204 Patienten eingeschlossen, 103 davon wurden behandelt, 101 wurden nicht behandelt. Über einen Zeitraum von 12 Jahren kommen die Autoren zu dem Ergebnis, dass das konservative Management (Beobachtung) deutliche Vorteile gegenüber jeder Behandlungsstrategie hat. Insbesondere das sekundäre Outcome, definiert als intrakranielle Blutung, zerebraler Infarkt oder progressives, nicht hämorrhagisch bedingtes fokales neurologisches Defizit oder Tod, ist statistisch hoch signifikant besser in der konservativ behandelten Patientengruppe.

Kommentar:

Nach der Publikation der ARUBA-Studie ist dies die zweite größere Studie, die konservatives Management (keine Behandlung) und Interventionen bei bislang nicht rupturierten AV-Malformationen untersucht. Die Studie hat ein paar Stärken, die größte Stärke ist sicher die relativ lange Nachbeobachtungszeit von 12 Jahren und die fast komplette Nachbeobachtung der gesamten Kohorte. Nachteilig an der Studie ist, dass sie nicht randomisiert ist, so dass ganz sicher ein Selektionsbias für die Patienten existiert, die einer Behandlung zugeführt wurden. Diese Patienten hatten deutlich häufiger epileptische Anfälle und auch kleinere

AV-Malformationen. Im Vergleich zu der randomisierten ARUBA-Studie ist das Ergebnis trotzdem sehr ähnlich: das Outcome über 12 Jahre ist in der nicht behandelten Gruppe statistisch signifikant besser als in der behandelten Gruppe. Und dies, obwohl in der behandelten Gruppe die Patienten mit eher kleineren AV-Malformationen behandelt wurden, die bislang therapeutisch eher als günstig eingestuft waren. Insgesamt – und das sagen auch die Autoren der Studie – ist möglicherweise das Follow-up von 12 Jahren immer noch nicht lang genug, um endgültig entscheiden zu können, welche AV-Malformationen man behandelt oder besser nicht behandelt. Trotzdem ist diese Analyse sehr sorgfältig gemacht und berücksichtigt auch Einzelheiten, wie die Drainage der AV-Malformation oder die Tatsache, ob assoziierte Aneurysmen (diese neigen wahrscheinlich mehr zu Blutungen) vorhanden waren. Beide Studien (ARUBA und diese Studie) sollten jedoch Anlass sein, die Behandlungsindikation bei bislang nicht rupturierten AV-Malformationen des Gehirns sehr sehr streng zu stellen und mit den Patienten sehr ausführlich darüber und wider einer Behandlung zu erörtern. Leider wurden in der Studie die Komplikationen der einzelnen Behandlungsarme nicht gesondert aufgezählt. Ich könnte mir vorstellen, dass besonders kleine AV-Malformationen nach stereotaktischer Bestrahlung ein besseres Outcome im

Langzeit-Follow-up haben könnten, wenn die Strahlentherapie an sehr spezialisierten Zentren durchgeführt wird,

die eine große Verschlussrate nach der Strahlentherapie aufweisen. (MF)

Orale Antikoagulation nach vorausgehender intracranieller Blutung

In einer Studie mit 267 Patienten, die nach einer intracraniellen Blutung mit Vitamin K Antagonisten behandelt wurde, ergab sich ein erhöhtes Risiko einer erneuten intracraniellen Blutung

***** Poli D, Antonucci E, Dentali F, Erba N, Testa S, Tiraferri E, Palareti G; Italian Federation of Anticoagulation Clinics (FCSA). Recurrence of ICH after resumption of anticoagulation with VK antagonists: CHIRONE study. Neurology 2014;82:1020-1026**

Orale Antikoagulanzen reduzieren das Risiko thromboembolischer Ereignisse bei Patienten mit Vorhofflimmern. Ein schwieriges Problem sind Patienten mit vorbestehenden intracraniellen Blutungen und Vorhofflimmern. Hier muss eine sorgfältige Güterabwägung zwischen dem Risiko eines ischämischen Insultes bedingt durch das Vorhofflimmern und dem Risiko einer erneuten intracraniellen Blutung durch die Einnahme von Vitamin K Antagonisten abgewogen werden. Leider sind die Risikofaktoren für cerebrale Ischämien fast identisch mit denen für intracraniale Blutungen, so dass es sehr schwierig ist, Patienten herauszufiltern bei denen der Nutzen der Antikoagulation das Risiko einer intracraniellen Blutung übersteigt. Die CHIRONE Studie schloss 267 Patienten in Italien ein, die in 27

Antikoagulations-Ambulanzen betreut wurden. Die Entscheidung, ob Patienten mit vorbestehender intracranieller Blutung erneut antikoaguliert werden, blieb dem behandelnden Arzt überlassen. Die Patienten waren im Mittel 74 Jahre alt, und zum Zeitpunkt des Blutungsereignisses waren 92,8% der Patienten unter einer Behandlung mit Vitamin K Antagonisten. Die mittlere Beobachtungszeit in der Studie betrug 24 Monate, und die Zeit im therapeutischen Bereich lag bei 64%. Bei den meisten Patienten bestand die Indikation für eine orale Antikoagulation aufgrund von Vorhofflimmern gefolgt von mechanischen Herzklappen und tiefen Beinvenenthrombosen. Die vorbestehenden intracraniellen Blutungen waren überwiegend posttraumatischer Natur. Bei 33% bestand eine intraparenchymale

Hirnblutung. Während des Beobachtungszeitraumes verstarben 44 Patienten, davon 5 durch eine erneute intracranielle Blutung. Während des Follow up hatten 20 Patienten, entsprechend 7,5%, eine erneute intracranielle Blutung, wobei das mediane Zeitintervall seit Beginn der Antikoagulation 16 Monate betrug. Die mittlere INR zum Zeitpunkt der Blutung war normal. Bei 4 Patienten trat die erneute Blutung innerhalb von 30 Tagen nach Beginn der Behandlung mit Vitamin K Antagonisten auf. Mehr als die Hälfte der erneuten intracraniellen Blutungen trat an derselben Stelle auf, wie die ursprüngliche Blutung. In einer multivariaten Analyse wurden die folgenden Risikofaktoren verifiziert, die allerdings nicht das statistische Signifikanz-Niveau erreichten: männliches Geschlecht, arterielle Hypertonie, mechanische Herzklappen, vorausgegangener ischämischer Insult, Niereninsuffizienz und maligne Tumore.

Kommentar:

Diese Studie zeigt ein nicht unerhebliches Risiko erneuter intracranieller Blutungen bei Patienten, die nach einer ersten intracraniellen Blutung mit Vitamin K Antagonisten antikoaguliert wurden. Hier zeigt sich, dass dieses Risiko nicht mehr für parenchymatöse Hirnblutungen erhöht ist, sondern auch für traumatische Hirnblutungen und Subduralhämatome.

Die identifizierten Risikofaktoren sollten Anlass sein, bei der Entscheidungsfindung für oder gegen eine orale Antikoagulation bei Patienten mit kardialen Emboliequellen und vorbestehender intracranieller Blutung zu selektionieren. (HCD)

Schwerwiegende Blutungskomplikationen in der ROCKET AF Studie

In der ROCKET AF Studie, die Rivaroxaban mit Warfarin bei Patienten mit Vorhofflimmern untersuchte, war das Risiko schwerwiegender Blutungskomplikationen in beiden Therapiegruppen vergleichbar.

****** Goodman SG, Wojdyla DM, Piccini JP, White HD, Paolini JF, Nessel CC, Berkowitz SD, Mahaffey KW, Patel MR, Sherwood MW, Becker RC, Halperin JL, Hacke W, Singer DE, Hankey GJ, Breithardt G, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. Factors associated with major bleeding events: insights 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. 2014;63(9):891-900**

Patienten mit Vorhofflimmern haben ein hohes Schlaganfallrisiko. Wenn sie antikoaguliert werden, ist eine schwerwiegende Blutung die gefürchtetste Komplikation. Die ROCKET AF Studie untersuchte Patienten mit Vorhofflimmern und erhöhtem Schlaganfallrisiko, von denen 7111 mit Rivaroxaban in einer täglichen Einmaldosis von 20 mg behandelt wurden und 7125 Patienten mit Warfarin antikoaguliert wurden. Die angestrebte INR in der Warfarin-Gruppe betrug 2,0 bis 3,0. Bezogen auf den Endpunkt Schlaganfall und systemische Embolie zeigte sich in der ITT-Analyse ein starker Trend und in der Per-Protocol-Analyse eine Überlegenheit von Rivaroxaban gegenüber Warfarin. Die vorliegende Studie untersuchte im Detail schwerwiegende Blutungskomplikationen in der

ROCKET AF Studie. Die Rate schwerwiegender oder nicht schwerwiegender, aber klinisch relevante Blutungen betrug 1475 (20,7%) in der Rivaroxaban-Gruppe und 1449 (20,3%) in der Warfarin-Gruppe. Dieser Unterschied war nicht signifikant. Am häufigsten waren gastrointestinale Blutungen und eine Hämaturie. Intracranielle Blutungen traten bei 55 Patienten (0,77%) in der Rivaroxaban-Gruppe und bei 84 Patienten (1,18%) in der Warfarin-Gruppe auf. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Das Blutungsrisiko nahm mit dem Alter zu, wobei keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungen über die Altersgruppe hinweg bestanden. Prädiktoren für schwerwiegende Blutungskomplikationen waren zunehmendes Alter, eine Vorgeschichte mit gastrointestina-

len Blutungen, eine Anämie und eine Nierenfunktionsstörung. Einige biologische Variablen bei Einschluss in die Studie erhöhten das Risiko für Blutungen: Alter, erhöhter diastolischer Blutdruck, der Gebrauch von Acetylsalicylsäure und eine Anämie. Weibliches Geschlecht und diastolischer Blutdruck unter 90 mm Hg waren mit einem geringeren Blutungsrisiko assoziiert.

Kommentar:

Diese wichtige Publikation zeigt, dass bezüglich der meisten schwerwiegenden Blutungskomplikationen kein Unterschied zwischen Rivaroxaban und Warfarin in der Schlaganfall-Prävention bei Patienten mit Vorhofflimmern besteht. Die Autoren

bemühten sich auch, den HAS-BLED Score in der ROCKET AF Studie zu validieren, dabei ergab sich ein Anstieg von 0,71 schwerwiegenden Blutungen pro 100 Patientenjahren für einen Score von 0 auf bis zu 7,7 Blutungen pro 100 Patientenjahren für einen Score von 6. Der Risikoanstieg über den HAS-BLED Score hinweg war linear. Hier muss allerdings berücksichtigt werden, dass natürlich Patienten mit vorbestehendem hohem Blutungsrisiko nicht in die ROCKET AF Studie aufgenommen wurden. Für den klinischen Alltag ist es relevant, dass der höhere Nutzen von Rivaroxaban in der Schlaganfall-Prävention nicht durch eine erhöhte Rate von schwerwiegenden Blutungskomplikationen erkauft wird. (HCD)

Simvastatin nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung

Eine Therapie mit Simvastatin ist bei der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung nicht in der Lage, die schweren neurologischen Ausfälle positiv zu beeinflussen.

****** Kirkpatrick PJ, Turner CL, Smith C, Hutchinson PJ, Murray GD; STASH Collaborators. Simvastatin in aneurysmal subarachnoid haemorrhage (STASH): a multicentre randomised phase 3 trial. Lancet Neurol 2014;13:666-675**

Bei Patienten mit Subarachnoidalblutung kommt es häufig zu angiospastischen Insulten. Die einzige Substanz, die bisher belegt hat, dass sie die Häufigkeit dieser Insulte reduzieren kann, ist der Kalzium-

antagonist Nimodipin. In Tierexperimenten haben Statine eine Vielzahl von neuroprotektiven Eigenschaften. Im Tierexperiment sind sie auch protektiv bezüglich Angiospasmen. Daher war es gerecht-

fertigt, eine randomisierte Studie zum Einsatz von Statinen nach Subarachnoidalblutung durchzuführen. Es handelte sich um eine internationale multizentrische randomisierte doppelblinde Studie. Eingeschlossen wurden Patienten im Alter zwischen 18 und 65 Jahren mit akuten Subarachnoidalblutungen bedingt durch Ruptur eines Aneurysma. Das Zeitfenster zum Einschluss betrug 96 Stunden. Die Patienten erhielten über einen Zeitraum von 21 Tagen entweder 40 mg Simvastatin täglich oder Placebo. Der primäre Outcome war die Schwere der neurologischen Ausfälle gemessen auf der modifizierten Rankin Skala nach 6 Monaten. In die Studie wurden zwischen Januar 2007 und Februar 2013 803 Patienten eingeschlossen. 391 erhielten 40 mg Simvastatin täglich und 412 erhielten Placebo. Das mittlere Alter betrug 50 Jahre. Die Hälfte der Patienten hatte eine geringe klinische Symptomatik. 14% hatten zusätzlich eine intraparenchymale Blutung und 35% eine intraventrikuläre Blutung. Erwartungsgemäß fanden sich die meisten Aneurysmen im Bereich der Arteria communicans anterior, danach folgten Aneurysmen in der hinteren Zirkulation und an der Arteria cerebri media. Bei 782 Patienten waren Outcome-Daten nach 6 Monaten verfügbar. Einen guten Outcome gemessen auf der modifizierten Rankin Skala von 0 bis 2 hatten 271 Patienten

in der Simvastatin-Gruppe und 289 in der Placebo-Gruppe. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Auch die Mortalität war mit 37 vs. 35 Patienten nicht unterschiedlich. Die Zahl schwerwiegender unerwünschter Ereignisse war zwischen den beiden Behandlungsgruppen nicht unterschiedlich.

Kommentar:

Diese negative Studie bedeutet, dass wir weiterhin nur Nimodipin zur Prävention von Angiospasmen bei der Subarachnoidalblutung zur Verfügung haben. Die Studie war gut geplant und gut durchgeführt. Sämtliche Subgruppenanalysen ergaben ebenfalls keinen Hinweis dafür, dass es eine Untergruppe von Patienten gibt, die von Simvastatin profitieren würden. Die Studie ist ein weiteres Beispiel dafür, dass Ergebnisse aus Tierexperimenten nicht auf den Menschen übertragen werden können. (HCD)

8. Vaskuläre Demenz

Antikoagulation schützt nicht vor kognitivem Abbau

Eine orale Antikoagulation bei Vorhofflimmern ist vor allem im Alter eine hoch-effektive primär- und sekundärprophylaktische Therapie zur Verhinderung von ischämischen Schlaganfällen. In Vorstudien konnte gezeigt werden, dass die Antikoagulation an sich vielleicht einen kognitiven Abbau bei Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) vorbeugen könnte, denn VHF selbst war in großen Studien mit kognitiven Defiziten assoziiert. Ob dieser Effekt nun an den verhinderten Schlaganfällen liegt oder auf einen Effekt der Antikoagulation an sich zurückzuführen sein könnte, ist derzeit unklar. In der „Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study“ (BAFTA) Studie wurde dieser mögliche Effekt nun, unabhängig von dem Einfluss verhinderter Schlaganfälle durch die effektive Antikoagulation, randomisiert im Vergleich zu Aspirin untersucht.

***** Mavaddat N, Roalfe A, Fletcher K, Lip GY, Hobbs FD, Fitzmaurice D, Mant J. Warfarin versus aspirin for prevention of cognitive decline in atrial fibrillation: randomized controlled trial (Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study). Stroke 2014;45:1381-1386**

Die BAFTA-Studie ist eine der wichtigsten randomisierten Studie bei älteren Patienten (>75 Jahre), in der die orale Antikoagulation im Vergleich zu ASS bei Patienten mit VHF untersucht wurde. In der Studie zeigte sich eine klare Überlegenheit in der Gruppe der antikoagulierten Patienten hinsichtlich der Verhinderung von Schlaganfällen. Zusätzlich wurde in dieser Untersuchung die Kognition im Langzeitverlauf mitbeurteilt, um die Frage zu beantworten, ob eine Antikoagulation einen kognitiven Abbau bei VHF verhindern kann. Hierzu wurde

im Langzeitverlauf die kognitive Funktion mittels des Mini-mental Status nach 9, 21 und 33-Monaten evaluiert. Die mittlere Nachverfolgungsdauer lag in der Studie bei 2,7 Jahren. Insgesamt konnten 973 Patienten in beiden Gruppen nachuntersucht werden. Patienten, die während der Studie einen Schlaganfall erlitten, wurden mit dem Zeitpunkt des Ereignisses für die Auswertung zensiert. Hierdurch sollte der Einfluss von klinisch manifesten Schlaganfällen auf die Kognition als maßgeblich beeinflussender Faktor ausge-

geschlossen werden, so dass ein potenzieller Nutzen der Antikoagulation im Vergleich zu ASS hinsichtlich eines kognitiven Abbaus beurteilt werden kann. Am Ende der Beobachtungszeit zeigte sich allerdings kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die Autoren fanden daher keine Evidenz dafür, dass die Antikoagulation im Vergleich zu ASS bei älteren Patienten mit VHF eine klinisch relevante Verschlechterung des Mini-mental Status im Verlauf von 33 Monaten aufhält. Eine denkbare zusätzliche Indikation für eine Antikoagulation, die über die Verhinderung von Schlaganfällen hinausgeht, konnte nicht nachgewiesen werden.

Kommentar:

So wichtig die Daten der primären Analyse der BAFTA-Studie für unser tägliches klinisches Handeln sind, so wenig können wir leider mit dieser zusätzlichen Analyse derzeit anfangen. Die Mechanismen, welche bei VHF zu einem beschleunigten kognitiven Abbau führen können, sind letztendlich noch nicht genau aufgeschlüsselt, hier bedarf es weiterer Untersuchungen. Auch wenn der Mini-mental Status ein gutes Screening Instrument ist, dürfte er wahrscheinlich zu unsensitiv sein, um innerhalb von 2,7 Jahren mittlerer Nachuntersuchungszeit einen klinisch relevanten Unterschied zwischen den bei-

den Gruppen detektieren zu können. Zusammengefasst liefern die Daten leider kein zusätzliches Argument für eine Antikoagulation bei VHF. Bei den eindeutigen Daten der primären Analyse der BAFTA-Studie sollte dies aber auch nicht notwendig sein: hier konnten die älteren Patienten eindeutig von der Antikoagulation profitieren. (KG)

Neurokognition bei Carotisverschluss – Randomisierte Studie zum Effekt der extra-intrakraniellen Bypass- Operation

Der Einfluss revaskularisierender Maßnahmen beim Carotisverschluss auf kognitive Leistungen ist umstritten. In dieser ersten randomisierten Studie wurde der Effekt eines extra-intrakraniellen Bypass auf die Neurokognition untersucht.

****** Marshall RS, Festa JR, Cheung Y-K, Pavol MA, Derdeyn CP, Clarke WR, Videen TO, Grubb RL, Slane K, Powers WJ, Lazar RM, on behalf of the RECON Investigators. Randomized evaluation of carotid occlusion and neurocognition (RECON) trial. Neurology 2014;82:744-751**

Kognitive Defizite sind ein mögliches Begleitphänomen von Stenosen oder Verschlüssen der A. carotis interna (ACI). In dieser methodisch aufwändigen Substudie des COSS (Carotid Occlusion Surgery Study) Trials ging es um die Frage, ob und inwieweit sich neurokognitive Leistungen durch die Anlage eines extra-intrakraniellen (EC-IC) Bypasses verbessern lassen. Randomisiert wurden 41 nicht oder nur gering behinderte Patienten mit einem kürzlich (max. 120 d) symptomatischen Verschluss der ACI und einer mittels PET nachgewiesenen, ipsilateral deutlich erhöhten O₂-Extraktion (OEF) als Ausdruck einer deutlichen hämodynamischen Kompromittierung. Neurokognitive Tests erfolgten bei Einschluss sowie nach 2 Jahren. Nach Ausschluss von Patienten mit Schlaganfall/Tod oder nicht erfolgtem Follow-up (Verweigerung der Testuntersuchungen, kein Kontakt) konnten schließlich die Daten von 29 Individuen (13 mit OP)

vollständig analysiert werden. Obwohl sich in der operierten Gruppe 30 Tage nach OP die OEF moderat aber signifikant im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung verbessert hatte (im konservativen Arm erfolgte kein PET-Verlauf), fand sich zwischen den Behandlungsgruppen kein Unterschied im Hinblick auf Veränderungen neurokognitiver Leistungen nach 2 Jahren.

Kommentar:

Eine mögliche Verbesserung kognitiver Leistungen wird nicht selten als Argument für die Durchführung revaskularisierender Eingriffe v.a. bei sonst asymptomatischen Patienten mit hochgradiger Stenose oder Verschluss der ACI angeführt. Allerdings waren die Ergebnisse bisheriger Studien hierzu widersprüchlich und basierten ausnahmslos auf nicht-randomisierten Untersuchungen. Zudem wurden in vorangehenden Studien nur selten

hämodynamische Parameter mit neurokognitiven Befunden und deren Veränderungen korreliert. Die hier vorgestellte Arbeit rekrutierte zwar nur relativ wenige Patienten, ist jedoch die erste randomisierte Studie zum Thema. Zudem wurde das vermeintliche pathophysiologische Substrat (i.e. die OEF), dessen Modifikation das Ziel der Operation war, nicht nur genau gemessen, in der operierten Gruppe konnte zudem im Verlauf eine zwar geringe, dennoch signifikante Verbesserung der Hämodynamik nachgewiesen werden, ohne dass es langfristig zu einer Verbesserung

kognitiver Leistungen kam. Beiden Behandlungsgruppen gemein war die konsequente Umsetzung der sog. ‚best medical therapy‘ (v.a. antihypertensive Behandlung, Statine), so dass deren Einfluss auf die Kognition bei kompromittierter cerebraler Perfusion möglicherweise bedeutsamer ist als eine Revaskularisierung.

Vor dem Hintergrund der Ergebnisse der RECON Studie sind somit revascularisierende Eingriffe an der ACI nicht mit einer potenziellen Verbesserung kognitiver Leistungen zu begründen. (HCK)

9. Verschiedenes

Chirurgische Eingriffe nach Schlaganfall

Patienten, die einen Schlaganfall erlitten und sich einem elektiven chirurgischen Eingriff unterziehen, haben bis zu 9 Monaten nach dem Schlaganfall ein erhöhtes Risiko ein vaskuläres Ereignis zu erleiden.

****** Jørgensen ME, Torp-Pedersen C, Gislason GH, Jensen PF, Berger SM, Christiansen CB, Overgaard C, Schmiegelow MD, Andersson C. Time elapsed after ischemic stroke and risk of adverse cardiovascular events and mortality following elective noncardiac surgery. JAMA 2014;312(3):269-277**

Bei Patienten, die einen Schlaganfall erlitten haben ist bekannt, dass elektive chirurgische Eingriffe in den ersten 30 Tagen nach dem Ereignis mit einem erhöhten Risiko kardiovaskulärer Ereignisse einhergehen. Dies ist allerdings bisher für Patienten,

die einen ischämischen Insult erlitten haben, nicht gut untersucht. Für die vorliegende Studie wurde das dänische nationale Patientenregister im Zeitraum zwischen 2005 und 2011 herangezogen. Erfasst wurden alle Patienten im Alter über 20 Jahren bei

denen eine elektive nicht-kardiale Operation durchgeführt wurde. Es handelt sich um 481.183 Eingriffe. Ebenfalls erfasst wurden Patienten, die einen ischämischen Insult erlitten hatten. Bei diesen Patienten wurde die Zeit zwischen dem Schlaganfall und dem operativen Eingriff erfasst. Endpunkte der Studie waren schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse wie ischämischer Insult, akuter Myokard-Infarkt oder kardiovaskuläre Sterblichkeit und die Gesamtsterblichkeit bis zu 30 Tagen nach dem operativen Eingriff. Die Inzidenzraten betragen für die 7.137 Patienten nach ischämischem Insult verglichen mit den 474.046 Patienten ohne ischämischen Insult 54,4 vs. 4,1 pro 1000 Patienten. Die Odds Ratio für den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt betrug somit 14,32 und war statistisch signifikant. Die Odds Ratio war allerdings immer noch signifikant, wenn der Schlaganfall 3 bis 6 Monate zurücklag. Die Odds Ratios waren für alle Arten von operativen Eingriffen sowohl für solche mit niedrigem wie

mit hohem Risiko erhöht. Für die Gesamtsterblichkeit war die Odds Ratio um den Faktor 3,07 erhöht für Schlaganfälle, die weniger als 3 Monate zurücklagen und 1,97 für Schlaganfälle zwischen 3 und 6 Monaten. Das Risiko nimmt bis etwa 9 Monate nach dem ischämischen Insult ab und erreicht dann wieder Normalwerte.

Kommentar:

Diese Studie zeigt, dass Patienten die sich einem elektiven chirurgischen Eingriff unterziehen, ein erhöhtes Risiko für vaskuläre Ereignisse haben, wenn sie in den 9 Monaten zuvor einen Schlaganfall haben. Das Risiko ist in den ersten 3 Monaten nach dem Schlaganfall am höchsten. Diese Beobachtung sollte berücksichtigt werden, wenn es sich um elektive chirurgische Eingriffe handelt, da diese in der Regel nach ischämischem Insult problemlos um 9 Monate verzögert werden können (HCD).

Bericht vom XXIII. Europäischen Schlaganfall-Kongress vom 6-9.5.2014 in Nizza

Die Sitzungen mit den großen klinischen Studien beim Europäischen Schlaganfall-Kongress waren sehr ernüchternd, da fast ausschließlich negative oder neutrale Studienergebnisse berichtet wurden.

Die SCAST-Studie hatte den Einsatz von Candesartan im Vergleich zu Placebo beim akuten Schlaganfall bei Patienten mit hypertonen Blutdruckwerten untersucht. Hier fand sich über einen Zeitraum von einem

Jahr kein Unterschied zwischen den behandelten und den unbehandelten Patienten. Im Langzeitverlauf ergab sich ebenfalls kein Unterschied zwischen den Patienten, bei denen der Blutdruck in der Akutphase des Schlaganfalls gesenkt wurde, und Patienten die zunächst unbehandelt blieben. Wenn überhaupt ergab sich eher ein Trend zuungunsten von Candesartan. Dies galt auch für die Untergruppe der Patienten mit hämorrhagischen Schlaganfällen.

Im Gegensatz dazu hat die INTERACT-Studie bei Patienten mit zerebralen Blutungen einen starken Trend dahingehend gezeigt, dass diese Patienten von einer aggressiven antihypertensiven Therapie profitieren. Eine Subgruppenanalyse zeigte, dass Patienten, bei denen die zerebrale Blutung unter einer antithrombotischen Therapie auftritt, mehr von einer aggressiven Blutdrucksenkung profitieren als Patienten, bei denen diese Therapie nicht vorbestand.

Ein weiterer Vortrag beschäftigte sich mit den projizierten Langzeit-Ergebnissen der ARUBA-Studie. In dieser Studie waren eine interventionelle und abwartende Therapie bei Patienten mit zerebralen arteriovenösen Malformationen verglichen worden. Der Autor kommt zu dem Schluss, dass die Patienten mehr als 20 Jahre überleben müssten, bevor der Nutzen der Intervention gegenüber der konservativen Therapie überwiegt.

Eine weitere Analyse der CLOTS 3-Studie zeigte, dass bei bettlägerigen Patienten nach Schlaganfall eine intermittierende pneumatische Kompression der Beine zwar die Mortalität reduziert, nicht aber die Lebensqualität verbessert und auch keinen Einfluss auf die Kosten im Krankenhaus hat.

Die CRYSTAL AF-Studie randomisierte Patienten mit kryptogenem Schlaganfall zur Implantation eines Monitors (Reveal XT) oder Standard-EKG-Monitoring. Dabei zeigte sich neu aufgetretenes Vorhofflimmern mit einer Häufigkeit von 10 % pro Jahr in der Monitoring-Gruppe. Es ergab sich ein Trend zu weniger Schlaganfällen in der aktiven Monitoring-Gruppe, wobei dieser Unterschied statistisch nicht signifikant war. (HCD)



ÖGSF

**Österreichische Gesellschaft
für Schlaganfallforschung**



**DEUTSCHE
SCHLAGANFALL-GESELLSCHAFT**
German Stroke Society
