



STROKE

NEWS

Aktuelle Literatur
zur Pathophysiologie
und Therapie
von
Schlaganfällen

ÖGSF

Österreichische Gesellschaft
für Schlaganfallforschung



2/2015

DEUTSCHE
SCHLAGANFALL-GESELLSCHAFT
German Stroke Society

STROKE-NEWS

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

20. Jahrgang, Nummer 2, September 2015, Auflage: 1100

Herausgeber und verantwortlich:

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

Prof. Dr. M. Brainin, Neurologische Universitätsklinik, Alter Ziegelweg 10, A-3430 Tulln

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

Autoren dieser Ausgabe:

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

PD Dr. T. Brandt, Neurologie, Kliniken Schmieder, Speyrerhof 1, 69117 Heidelberg (TB)

Prof. Dr. G.F. Hamann, Neurologie, Bezirkskrankenhaus, Ludwig Heilmeyer Straße 2 , 89312 Günzburg (GFH)

Prof. Dr. P. Ringleb, Neurologische Universitätsklinik, Im Neuenheimer Feld 400, 69120 Heidelberg (PR)

Prof. Dr. W.-R. Schäbitz, Neurologie, Ev. Krankenhaus, Burgsteig 13, 33617 Bielefeld (WRS)

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

Redaktion: Prof. Dr. C. Weimar

Inhaltsverzeichnis		Seite
1.	Epidemiologie	4
2.	Pathophysiologie	6
3.	Klinik	7
4.	Diagnostik	25
5.	Primärprävention	27
6.	Sekundärprävention	38
7.	Blutungen	54
8.	Rehabilitation	64
9.	Verschiedenes	66

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**

Die Firmen haben keinen Einfluss auf den Inhalt genommen.

ISSN 1431-7780

Copyright 2015 Prof. H. C. Diener

1. Epidemiologie

Auch neue Kontrazeptiva erhöhen signifikant das Risiko für einen ischämischen Schlaganfall.

Eine systematische Metaanalyse der aktuellen Beobachtungsstudien zeigt auch für Kontrazeptiva der 4. Generation eine signifikante, jedoch numerisch geringe Erhöhung des Risikos für einen ischämischen Schlaganfall, welches durch weitere Risikofaktoren wie Hypertonus, Rauchen oder Migräne allerdings deutlich ansteigt.

****** Xu Z, Li Y, Tang S, Huang X, Chen T. Current use of oral contraceptives and the risk of first-ever ischemic stroke: A meta-analysis of observational studies. *Thromb Res* 2015;136:52-60**

Kontrazeptiva erhöhen bekanntermaßen das Risiko für thrombembolische Ereignisse. Frühere Metaanalysen hatten allerdings bislang die neue Generation von Kontrazeptiva noch nicht berücksichtigt und waren wesentlich von Daten aus den 60er Jahren beeinflusst, in denen sehr viel höhere Östrogendosen in Kontrazeptiva enthalten waren. In die aktuelle Metaanalyse wurden nach einer systematischen Literaturrecherche 18 Beobachtungsstudien, davon 3 Kohortenstudien und 15 Fall-Kontroll Studien eingeschlossen. Primärer Endpunkt waren ischämische Schlaganfälle (klinisch oder radiologisch diagnostiziert), wobei in 4 Studien auch eine TIA als Endpunkt gewertet wurde. Die Einnahme von Kontrazeptiva in den letzten 12 Monaten erhöhte insgesamt die Odds ratio (OR)

für einen ischämischen Schlaganfall um den Faktor 2,47 (KI 2,04-2,99). Diese Rate sank mit fallender Östrogendosis. Nur für reine Progesteronpräparate ließ sich kein erhöhtes Risiko nachweisen. Alle 4 Generationen von Kombinationspräparaten waren mit einem erhöhten Risiko für ischämischen Schlaganfall assoziiert, wobei dies in der 4. Generation mit einer OR von 1,52 (KI 1,23-1,89) geringer ausfiel. Allerdings war das Risiko bei zusätzlichen Risikofaktoren wie Rauchen, arterielle Hypertonie, Migräne und Alter >35 Jahre zusätzlich deutlich erhöht. Die Autoren setzen ihre Ergebnisse in Relation zu der niedrigen Schlaganfallinzidenz bei gebärfähigen Frauen sowie der deutlich erhöhten Schlaganfallinzidenz während einer Schwangerschaft.

Kommentar:

Diese sorgfältige und aktuelle Metaanalyse bestätigt frühere Erkenntnisse zum ischämischen Schlaganfallrisiko durch Einnahme von Kontrazeptiva. Wichtig ist bei der Verordnung insbesondere auf die Einstellung des Blutdrucks sowie Nikotinkarenz zu achten. Bei Anamnese einer Migräne mit Aura ist

ebenfalls besondere Vorsicht geboten und ggf. auf eine andere Verhütungsmethode auszuweichen. Bei Frauen ohne Risikofaktoren ist allerdings die absolute Erhöhung des Schlaganfallrisikos sehr gering und angesichts der Risiken einer (unge wollten) Schwangerschaft vernachlässigbar. (CW)

Prädiktoren zur Identifikation von stummem Vorhofflimmern nach kryptogenem Schlaganfall

In einer retrospektiven Analyse von 227 Patienten mit kryptogenem Schlaganfall oder TIA waren Alter über 60 Jahre und kortikale bzw. zerebelläre Infarkte Prädiktoren für die Entdeckung von klinisch stummem Vorhofflimmern.

****** Favilla CG, Ingala E, Jara J, Fessler E, Cucchiara B, Messé SR, Mullen MT, Prasad A, Siegler J, Hutchinson MD, Kasner SE. Predictors of finding occult atrial fibrillation after cryptogenic stroke. Stroke 2015;46:1210-1215**

Mehrere Studien haben in letzter Zeit gezeigt, dass bei längerem EKG-Monitoring die Detektionsrate für klinisch stummes paroxysmales Vorhofflimmern bei Patienten mit bislang kryptogenem Schlaganfall bei 10 bis 15% pro Jahr liegt. Allerdings können nicht alle Patienten mit kryptogenem Schlaganfall mit einem implantierbaren Event-Recorder versehen werden. Daher wäre es wichtig die Patienten zu identifizieren, die ein besonders hohes Risiko haben. Die Studie der University of Pennsylvania hat 227 Patienten mit kryptogenem Schlaganfall oder TIA eingeschlossen

und über 28 Tage mit Hilfe eines Loop Rekorders das EKG aufgezeichnet. 14% der Patienten hatten in diesem Zeitraum klinisch stummes Vorhofflimmern. Bei 58% war die Dauer des Vorhofflimmerns über 30 Sekunden. In einer multivariaten Analyse waren Alter über 60 Jahre und kortikale bzw. zerebelläre Infarkte in der Bildgebung signifikante Prädiktoren für das Auftreten von Vorhofflimmern. Andere Variablen wie der CHA₂DS₂-VASc Score, Schlaganfall-Symptome oder echokardiografische Parameter waren nicht prädiktiv.

Kommentar:

Diese relativ kleine Studie zeigt, dass es zwei Prädiktoren für die Identifikation von klinisch stummem Vorhofflimmern bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall gibt, nämlich Alter über 60 Jahre und kortikale Infarkte in der Bildgebung. Wenn

beide dieser Parameter positiv waren, war die Detektionsrate signifikant höher, als wenn nur einer der beiden Parameter vorlag. Mit Hilfe dieser beiden Variablen könnten Patienten ausgewählt werden, die besonders von der Implantation eines Event-Recorders profitieren. (HCD)

2. Pathophysiologie

Schlaganfälle bei Patienten mit Sneddon-Syndrom ohne Antiphospholipid-Antikörper

In einer Serie von 53 Patienten mit Sneddon-Syndrom, die einen Schlaganfall erlitten haben, zeigt sich, dass es sich bei den Schlaganfällen meistens um eine Vasculopathie kleiner und mittlerer cerebraler Arterien handelt.

****** Bottin L, Francès C, de Zuttere D, Boëlle PY, Muresan IP, Alamowitch S. Strokes in Sneddon syndrome without antiphospholipid antibodies. Ann Neurol 2015;77:817-829**

Das Sneddon-Syndrom ist durch eine Livedo reticularis gekennzeichnet und kann mit einem erhöhten Risiko für ischämische Insulte einhergehen. Unterschieden werden Patienten mit und ohne Antiphospholipid-Antikörper, wobei Patienten mit Antiphospholipid-Antikörpern ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle und venöse Thrombosen haben. Gute klinische Daten über Patienten, die im Rahmen eines Sneddon-Syndroms einen Schlaganfall erlitten haben, lagen bisher nicht vorher. Die franzö-

sischen Autoren haben zwischen 1991 und 2001 52 konsekutive Patienten untersucht, die im Rahmen eines Sneddon-Syndroms ohne Antiphospholipid-Antikörper einen Schlaganfall erlitten. Die Patienten waren im Schnitt 45 Jahre alt und 83% waren Frauen. Das Zeitintervall zwischen Beginn der Hauptmanifestation und dem ersten Schlaganfall betrug im Mittel 12 Jahre. 91% erlitten eine cerebrale Ischämie und 9% eine cerebrale Blutung. Auffällig waren epileptische Anfälle bei 16% und chronische

Kopfschmerzen bei 51%. Die Echokardiografie zeigte bei 50% der Patienten eine Manifestation an den Herzklappen. Die cerebrale Bildgebung zeigte in 43% große Territorialinfarkte, in 14% kleine subkortikale Infarkte und in 23% Infarkte im Marklager. Interessanterweise ergab sich kein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von Herzklappenveränderungen und Territorialinfarkten. Bei 20% der Patienten kam es zu einem erneuten Schlaganfall. Dabei macht es keinen Unterschied, ob die Patienten antikoaguliert waren oder mit Thrombozytenfunktionshemmern behandelt wurden.

Kommentar:

Die französische Fallserie ist die größte bisher berichtete Serie von Patienten mit Sneddon-Syndrom und Schlaganfällen. Die Tatsache, dass bei Vorliegen von Herzklappenveränderungen keine erhöhte Rate an Territorialinfarkten beobachtet wurde, legt nahe, dass kardioembolische Infarkte offenbar selten sind. Bei den meisten Patienten scheint es sich um eine Vaskulopathie mittelgroßer und kleiner Hirnarterien zu handeln. Da Antikoagulanzen genauso wirksam sind wie Thrombozytenfunktionshemmer sollte die Sekundärprävention üblicherweise mit Thrombozytenfunktionshemmern erfolgen. (HCD)

3. Klinik

Outcome leichtgradiger Schlaganfälle nach Lysetherapie

Im klinischen Alltag stellt sich häufig die Frage, ob das Schlaganfallsyndrom schwer genug ist, um eine Lysetherapie zu rechtfertigen. Zur Wirksamkeit der Lysetherapie bei leichtgradigen Schlaganfällen, sog. *mild strokes*, existieren bislang nur wenige Daten aus kleineren Fallstudien.

***** Romano JG, Smith EE, Liang L, Gardener H, Camp S, Shuey L, Cook A, Camp-Bustille I, Khatri P, Bhatt DL, Fonarow GC, Sacco RL, Schwamm LH. Outcomes in mild acute ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: a retrospective analysis of the Get With the Guidelines-Stroke registry. *Jama Neurol* 2015;72(4):423-431**

In dieser amerikanischen Registerstudie (*Get with the Guidelines-Stroke Registry*) vergleichbar dem deutschen

ADSR), an der 1682 Krankenhäuser teilgenommen haben, wurden 574.342 Patienten mit einer Schlaganfall-

diagnose von Mai 2010 bis Oktober 2012 erfasst. Von diesen wurden 5910 Patienten mit leichtgradigen Schlaganfällen (NIHSS<5), die mit rt-PA im Lysezeitfenster von 4,5 h behandelt wurden (davon 4643 Patienten im 3h Zeitfenster), bezüglich Therapie-sicherheit und Outcome näher untersucht. Insgesamt betrug die Thrombolyserate dieser Gruppe 13,5%. Intrakranielle Blutungen in der Gesamtgruppe traten bei 1,8% auf, schwere systemische Blutungen bei 0,2%, schwere Komplikationen anderer Genese bei 1,8%. Bei 2,4% ließ sich für Komplikationen keine Ursache feststellen. Diese Ergebnisse waren im 0–3h Zeitfenster und 3–4,5h Zeitfenster praktisch identisch, lediglich Komplikationen ungeklärter Genese traten im 3-4,5h Zeitfenster etwas häufiger auf. Patienten mit solchen leichtgradigen Schlaganfällen wurden mindestens 3 Tage stationär behandelt. Das Schlaganfallsyndrom war auch keineswegs leichtgradig, da 29,4% dieser Patienten gar nicht direkt nach Hause entlassen werden konnten und 30,4% funktionell abhängig blieben. Erwähnenswert ist auch, dass Patienten höheren Alters, solche mit Karotisstenose und initialer Bewusstseinsstörung (als möglicher Indikator für einen schweren Schlaganfall) ein höheres Risiko für eine Blutungskomplikation hatten, hingegen eine Fettstoffwechselstörung (hierdurch in der Regel Statintherapie) und die Behandlung auf einer Stroke

Unit mit einem niedrigeren Blutungsrisiko assoziiert waren. Höheres Lebensalter, Diabetes mellitus, afroamerikanische Abstammung, Klinik-einlieferung mit dem Krankenwagen sowie eine initiale Hemiparese waren in dieser Population mit einem schlechteren Outcome assoziiert.

Kommentar:

Die Ergebnisse dieser großen Registerstudie bestätigen, was wir schon aus kleineren Fall- und Kohortenstudien wissen: Leichtgradige Schlaganfälle sog. *minor strokes* haben ein schlechteres Outcome als der erste klinische Eindruck suggerieren mag. Die gute Nachricht ist, dass die Lysetherapie bei diesen Patienten sicher und vergleichsweise risikoarm ist (vgl. die hier gezeigten intrakraniellen Blutungsraten von 1,8% mit 6,4-7,9% von schwereren Schlaganfällen aus NINDS, ECASS und IST-3). Neben der generellen Vorsicht bei der Interpretation von Registerdaten ist an der aktuellen Studie v.a. die vergleichsweise kurzfristige Outcome-evaluation (nach Klinikentlassung) kritisch zu sehen sowie auch die Tatsache, dass man es versäumt hat, das Outcome mit den Patienten zu vergleichen, die nicht lysiert wurden. Dieses wäre eine wichtige Information gewesen und hätte die Studie nicht nur publikationstechnisch aufgewertet, sondern würde auch helfen, die letzten Zögerer von der Wirksamkeit der Lysetherapie bei gering betroffenen

Schlaganfallpatienten zu überzeugen. Kollegen, die von der Wirksamkeit der Lysetherapie bei diesen Patienten immer noch nicht überzeugt sind,

müssen weiter zaudern und auf die Daten der randomisierten PRISMS-Studie sowie die der MaRISS-Observationsstudie hoffen. (WRS)

Nachanalyse der IST-3- Studie

Die Datenlage zum Einsatz der intravenösen Thrombolyse ist grundsätzlich sehr robust und eindeutig, es gibt kaum zwingende Kontraindikationen außer Antikoagulation, exzessive Hypertonie und hämorrhagische Infarzierungen. Sowohl Patienten mit geringen Symptomen, hohem Alter und andere früheren, vermeintlichen Kontraindikationen sind gut zu behandeln. Diese Nachanalyse der IST-3 Studie untersuchte jetzt den Effekt der radiologischen Veränderungen auf die Effekte der Thrombolyse und die spätere Prognose.

**** The IST-3 collaborative group. Associations between brain imaging signs, early and late outcomes, and response to intravenous alteplase after acute ischemic stroke in the third international stroke trial (IST-3): secondary analysis of a randomised controlled trial. Lancet Neurol 2015;14:485-496**

Diese Nachanalyse der Daten des IST-3-Lysetrials schloss 3017 Patienten ein. Hiervon erhielten 1507 Alteplase, also das Thrombolytikum, und 1510 Placebo innerhalb von 6 h nach Symptombeginn und die Behinderung wurde nach 6 Monaten analysiert. Die CCTs der Patienten wurden durch verblindete Experten nachanalysiert. Hierbei wurde auf die sog. „early ischemic signs“ geachtet und zudem vorbestehende Infarkte, Leukoaraiose und Atrophie bewertet. Patienten mit Gewebshypodensitäten, großen Läsionen, Schwellung, hyperdensen Arterien und Leukoaraiose hatten eine deutlich schlechtere Langzeitprognose mit höherer Rate an Behinderungen

und Verlust an Unabhängigkeit. Symptomatische intrakranielle Blutungen als Komplikation der Thrombolyse fanden sich vermehrt bei Patienten mit alten, vorbestehenden Infarkten, Gewebshypodensitäten und hyperdensen Arterienzeichen. Die Kombination von altem vorbestehenden Infarkt und neuer Hypodensität vergrößerte das Blutungsrisiko massiv, etwa 4fach. Allerdings blieb der Effekt der Lyse auf die Prognose in allen Subgruppen mit den unterschiedlichsten bildgebenden Veränderungen gleich.

Kommentar:

Eine späte Rehabilitation der von

Kummer'schen „early ischemic signs“ wird durch diese Studie angedeutet. Aber eher in dem Sinne, den wir über Jahre schon kennen, d.h. dass diese Patienten mit „early ischemic signs“ eine schlechtere Prognose haben, als Patienten ohne diese Veränderungen. Da die Lyseeffekte durchgehend gleich positiv blieben, gleich welche Veränderungen man betrachtete, sind diese Zeichen nicht zur Patientenselektion zur Lyse, sondern nur zur Erfassung der Patienten mit ungünstiger Prognose sinnvoll. Das macht die

akute Therapieentscheidung einfacher, da man die Lyse sicher und sinnvoll auch bei Patienten mit den beschriebenen bildgebenden Veränderungen geben kann. Bleibt das Problem des Zeitfensters: Da keine Unterschiede zwischen den drei Zeitfenstern 0-3, 3-4,5 und 4,5 bis 6 h und den bildgebenden Veränderungen festzustellen waren, können in meinen Augen als individueller Heilversuch auch Patienten zwischen 4,5 und 6 h lysiert werden. (GFH)

Welche Schlaganfallpatienten profitieren nicht von einer systemischen Thrombolyse ?

Eine Subgruppen-Analyse der IST-3 Studie zeigt, dass es keine Untergruppe von Patienten mit akutem ischämischen Insult gibt, die nicht von einer intravenösen Thrombolyse profitieren würde.

****** Lindley RI, Wardlaw JM, Whiteley WN, Cohen G, Blackwell L, Murray GD, Sandercock PA; IST-3 Collaborative Group. Alteplase for acute ischemic stroke: outcomes by clinically important subgroups in the Third International Stroke Trial. Stroke 2015;46:746-756**

Die IST-3 Studie war eine große internationale randomisierte Studie, in der 1.515 Patienten mit akutem ischämischen Insult und systemischer Thrombolyse mit rt-PA verglichen wurden mit 1.520 Patienten, die kein rt-PA erhielten. In der vordefinierten Subgruppen-Analyse wurde untersucht, ob es unterschiedliche Wirkungen von rt-PA gibt, abhängig von der Zeit bis zur Randomisierung,

vom Alter, Geschlecht, Schlaganfall-Subtyp, Vorhofflimmern, frühen ischämischen Veränderungen in der Bildgebung, Vorbehandlung mit Thrombozytenfunktionshemmern, Schwere des Schlaganfalls, Blutdruck und Erfahrung des Zentrums mit der Thrombolyse. Mit einer Ausnahme gab es für keine der Variablen einen Unterschied bzgl. funktionellem Outcome nach 6 Monaten, Tod und

symptomatischen intracraniellen Blutungen innerhalb von 7 Tagen. Die Rate symptomatischer intracranieller Blutung war lediglich erhöht bei Patienten, die eine Vorbehandlung mit Thrombozytenfunktionshemmern hatten, wobei dies keinen Einfluss auf den Outcome hatte.

Kommentar:

Diese extrem wichtige Subgruppen-Analyse zeigt, dass auch viele Patienten von einer systemischen

Thrombolyse profitieren, die im Moment durch den Zulassungstext von einer Behandlung ausgeschlossen sind, wie Patienten über 80 Jahre, Patienten mit früherem ischämischen Insult und Diabetes mellitus sowie Patienten mit hohen Blutdruckwerten. Daher sollten diese Patienten lysiert werden, wobei sie darauf aufmerksam gemacht werden müssen, dass es sich um eine off-label Therapie handelt. (HCD)

Alteplase vs. Tenecteplase zur Thrombolyse bei Patienten mit akuten ischämischen Insult

In einer Phase II Studie gab es keinen therapeutischen Unterschied zwischen Alteplase oder Tenecteplase für die Thrombolyse bei Patienten mit akutem ischämischen Insult.

****** Huang X, Cheripelli BK, Lloyd SM, Kalladka D, Moreton FC, Siddiqui A, Ford I, Muir KW. Alteplase versus tenecteplase for thrombolysis after ischaemic stroke (ATTEST): a phase 2, randomised, open-label, blinded endpoint study. Lancet Neurol 2015;14:368-376**

Die derzeit einzige wirksame und zugelassene medikamentöse Therapie des akuten ischämischen Insultes ist eine systemische Thrombolyse mit rt-PA in den ersten 4,5 Stunden. Tenecteplase ist ein modifiziertes Molekül, das pharmakologisch eine bessere Wirksamkeit als Alteplase hat und im Gegensatz zu rt-PA als Bolus gegeben wird. In einer Dosisfindungsstudie in Australien war Tenecteplase besser wirksam als

Alteplase (1). Dies sollte jetzt in einer Phase II Studie in Schottland überprüft werden.

Es handelt sich um eine prospektive randomisierte offene Studie an erwachsenen Patienten mit ischämischen Insult und Einschlusskriterien für eine intravenöse Thrombolyse. Die Erfassung der Endpunkte war aber verblindet. Die Patienten erhielten entweder 0,25 mg pro kg KG Tenecteplase mit einer Maximaldosis

von 25 mg oder die übliche Dosis von Alteplase mit 0,9 mg pro kg KG und einer Maximaldosis von 90 mg. Bei allen Patienten erfolgten ein CT, eine CT-Perfusion und eine CT-Angiografie. CT und CT-Angiografie wurden nach 24 bis 48 Stunden wiederholt. Der primäre Endpunkt war die Größe der Penumbra im initialen CT minus dem endgültigen Infarktvolumen nach 24 bis 48 Stunden. In die Studie wurden 104 Patienten eingeschlossen, von denen je 52 Alteplase oder Tenecteplase erhielten. Die Patienten waren im Schnitt 71 Jahre alt, 2/3 waren Männer und der initiale NIHSS Wert betrug 12. Das mediane Volumen der Penumbra betrug 40 ml. Das endgültige Infarktvolumen betrug 20 ml. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der initialen Penumbra und dem endgültigen Infarktvolumen zwischen den beiden Therapien. Unter Tenecteplase kam es zu einer intrazerebralen Blutung, unter Alteplase zu zwei Blutungen.

Kommentar:

Diese kleine randomisierte Studie benutzte einen CT-Surrogatparameter und fand keinen Unterschied zwischen Alteplase und Tenecteplase. Eine Meta-Analyse der bisher durchgeführten 3 randomisierten Studien ergab eine Odds Ratio von 0,85 zugunsten der Tenecteplase, die allerdings statistisch nicht signifikant war. Daher

bleibt es im Moment in der routinemäßigen Therapie des akuten ischämischen Insults bei der Gabe von Alteplase als Standardtherapie. (HCD)

Literatur :

1. Parsons M, Spratt N, Bivard A, Campbell B, Chung K, Miteff F, O'Brien B, Bladin C, McElduff P, Allen C, Bateman G, Donnan G, Davis S, Levi C. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2012;366(12):1099-1107

Späte systemische Thrombolyse mit Desmoteplase nicht wirksam

Desmoteplase als Bolus von 90 µg/kg in einem Zeitfenster zwischen 3 und 9 Stunden ist beim akuten ischämischen Insult bei Patienten mit Verschlüssen intracranieller Arterien nicht besser wirksam als Placebo.

******* Albers GW, von Kummer R, Truelsen T, Jensen JK, Ravn GM, Grønning BA, Chabriat H, Chang KC, Davalos AE, Ford GA, Grotta J, Kaste M, Schwamm LH, Shuaib A; DIAS-3 Investigators. Safety and efficacy of desmoteplase given 3-9 h after ischaemic stroke in patients with occlusion or high-grade stenosis in major cerebral arteries (DIAS-3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Neurol 2015;14:575-584**

Es gibt derzeit nur drei wissenschaftlich bewiesene Therapien des akuten ischämischen Schlaganfalls, nämlich

1. die Behandlung auf einer Stroke Unit,
2. die systemische Thrombolyse mit rt-PA im 4,5 Stundenfenster
3. die Thrombektomie bei proximalen Verschlüssen großer hirnvorsorgender Arterien in der vorderen Zirkulation.

Desmoteplase hat eine deutlich längere Halbwertszeit als Alteplase und kann als Bolus appliziert werden. In einer Reihe von Phase II und III Studien war Desmoteplase in einem längeren Zeitfenster als 3 Stunden nicht wirksamer als Placebo (1-3). Allerdings hatte auch nur ein relativ geringer Teil der Patienten in diesen Studien nachgewiesene Gefäßverschlüsse. Daher sollte jetzt nochmal eine große Studie durchge-

führt werden, in die nur Patienten mit nachgewiesenen intracraniellen Gefäßverschlüssen aufgenommen wurden. Es handelt sich um eine prospektive doppelblinde, multizentrische Parallelgruppen-randomisierte Studie, in die Patienten in 17 Ländern und 77 Krankenhäusern aufgenommen wurden. Einschlusskriterien waren ein ischämischer Insult im Zeitfenster zwischen 3 und 9 Stunden, Alter zwischen 18 und 85 Jahren und eine Schwere des Schlaganfalls auf der NIHSS Skala zwischen 4 und 24 sowie Nachweis eines Verschlusses oder einer hochgradigen Stenose in der proximalen Arteria cerebri media, der Arteria cerebri anterior oder der Arteria cerebri posterior. Der Nachweis des Gefäßverschlusses musste mit CT- oder MR-Angiografie erfolgen. Ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen das ischämische Areal mehr als ein Drittel des Media-

Versorgungsgebietes ausmachte. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder 90 µg/kg Desmoteplase oder Placebo. Der primäre Outcome war ein gutes funktionelles Ergebnis, gemessen mit der modifizierten Rankin Skala von 0-2 nach 90 Tagen. Zwischen Februar 2009 und November 2013 wurden 592 Patienten in die Studie aufgenommen. 247 erhielten Desmoteplase und 245 erhielten Placebo. Die mittlere Zeit vom Beginn des Schlaganfalls bis zur Behandlung betrug 6,9 Stunden für Placebo und 7,0 Stunden für Desmoteplase. Die Patienten waren im Mittel 67 Jahre alt. Einen guten Outcome auf der modifizierten Rankin Skala nach 90 Tagen erreichten 118 von 237 Patienten in der Placebogruppe (50%) und 121 von 236 Patienten in der aktiven Behandlungsgruppe (51%). Die Odds Ratio betrug 1,20 und war statistisch nicht signifikant. Für alle anderen vordefinierten weiteren Endpunkte in Untergruppen ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Die Rekanalisierungsrate betrug zwischen 42% und 49% und war ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich. Bezüglich der Mortalität ergab sich mit jeweils 10% ebenfalls kein Unterschied. Symptomatische intracranielle Blutungen waren mit 2% vs. 3% ebenfalls nicht verschieden.

Kommentar:

Die DIAS-3 Studie ist das endgültige Ende der Entwicklung von Desmoteplase zur Therapie des akuten ischämischen Insultes. Die früheren Phase II Studien hatten eine aufwendige MR-Diagnostik zur Erfassung der Penumbra verlangt. Diese Studien waren negativ. Mit dem Fortschritt der rasch verfügbaren CT- und MR-Angiografie war es jetzt möglich, Patienten mit nachgewiesenen intracraniellen Gefäßverschlüssen aufzunehmen. Angesichts des geringen Unterschieds in den Rekanalisierungsraten zwischen Desmoteplase und Placebo ist es nicht verwunderlich, dass es keinen Unterschied im klinischen Outcome gab. Mögliche Erklärungen hierfür sind eine limitierte Wirksamkeit von Desmoteplase oder das zu lange Zeitfenster, nach dem selbst bei erfolgreicher Rekanalisierung kein signifikanter Einfluss auf den durch die Ischämie bedingten Hirnschaden zu erwarten ist. Eine gute Nachricht war allerdings, dass Desmoteplase relativ sicher ist und nicht zu einer erhöhten Rate an Hirnblutungen führte. Bezüglich systemischer Thrombolyse sind wir also weiterhin auf Alteplase angewiesen. Ob Tenecteplase eine Alternative darstellt, ist bei den widersprüchlichen Ergebnissen der bisher durchgeführten Phase II Studien weiterhin unklar. (HCD)

Literatur:

1. Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, Bogousslavsky J, Davalos A, Eliasziw M, et al. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke* 2005;36(1):66-73
2. Furlan AJ, Eyding D, Albers GW, Al-Rawi Y, Lees KR, Rowley HA, et al. Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS): evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. *Stroke* 2006;37(5):1227-31
3. Hacke W, Furlan AJ, Al-Rawi Y, Davalos A, Fiebich JB, Gruber F, et al. Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion-diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol* 2009;8:141-50

Thrombektomie beim ischämischen Insult besser wirksam als systemische Thrombolyse: Die SWIFT PRIME Studie

Bei systemisch thrombolysierten Schlaganfallpatienten mit intracraniellen Gefäßverschlüssen der vorderen Circulation führt eine Thrombektomie mit dem Solitaire Stent-Retriever innerhalb von 6 Stunden zu einem signifikant besseren Outcome verglichen mit einer systemischen Thrombolyse.

******* Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, Albers GW, Cognard C, Cohen DJ, Hacke W, Jansen O, Jovin TG, Mattle HP, Nogueira RG, Siddiqui AH, Yavagal DR, Baxter BW, Devlin TG, Lopes DK, Reddy VK, du Mesnil de Rochemont R, Singer OC, Jahan R; SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015;372:2285-2295**

Die SWIFT PRIME Studie untersuchte den Einsatz der mechanischen Thrombektomie mit dem Solitaire Katheter in Patienten mit intrakranielltem Carotis- und/oder M1-Verschluß zusätzlich zu einer systemischen Thrombolyse. Die Patienten durften

keinen großen Infarktkern (gemessen mittels zentralisierter RAPID Auswertung) bzw. ausgedehnte Infarktfrühzeichen (Beurteilung nach ASPECTS) aufweisen und mussten innerhalb 6h endovaskulär behandelt werden. Ausgeschlossen wurden

Patienten mit proximalem Carotisverschluss oder auch Kontraindikationen für eine systemische Thrombolyse. Primärer Endpunkt war die funktionelle Unabhängigkeit gemessen auf der mod. Rankin Skala nach 90 Tagen. Die Studie wurde vorzeitig nach Einschluß von je 98 Patienten in jedem Arm beendet. Im Interventionsarm lag die Zeit zwischen Bildgebung mit Angiographie sowie Leistenpunktion im Median bei 57 min. und bei 88% konnte eine weitgehende oder vollständige Reperfusion nach der Intervention erreicht werden. Im Interventionsarm zeigte sich eine signifikante Verbesserung im primären Endpunkt (mRS 0-2) von 35% auf 60% (NNT=4) ohne signifikanten Unterschied in der Mortalität oder Blutungsrate. Auch alle Subgruppen profitierten von der Behandlung.

Kommentar:

Die SWIFT PRIME Studie hatte von allen neuen Thrombektomie Studien die strengsten Einschlußkriterien und zeigte dementsprechend (neben EXTEND-IA) auch den größten Nutzen der Intervention. Eine weitere Besonderheit ist, dass nahezu alle eingeschlossenen Patienten systemisch thrombolysiert wurden, womit diese die homogenste Studienpopulation darstellen und das Studienziel auch mit einer kleinen Fallzahl sicher erreicht werden konnte. Glücklicherweise konnten auch die anderen neuen

Thrombektomiestudien mit weniger strengen Einschlußkriterien ein positives Ergebnis zeigen, so dass die Indikation künftig nicht ganz so eng wie in dieser Studie gestellt werden muss. SWIFT PRIME wird jedoch der Goldstandard bleiben. (CW)

Thrombektomie beim ischämischen Insult besser wirksam als systemische Thrombolyse: Die REVASCAT Studie

Bei Patienten mit Verschlüssen in der vorderen Circulation führt eine Thrombektomie mit dem Solitaire Stent-Retriever innerhalb von 8 Stunden zu einem signifikant besseren Outcome verglichen mit einer systemischen Thrombolyse.

******* Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, Román LS, Serena J, Abilleira S, Ribó M, Millán M, Urra X, Cardona P, López-Cancio E, Tomasello A, Castaño C, Blasco J, Aja L, Dorado L, Quesada H, Rubiera M, Hernandez-Pérez M, Goyal M, Demchuk AM, von Kummer R, Gallofré M, Dávalos A; REVASCAT Trial Investigators. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in Ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372(24):2296-2306**

Derzeit sind nur zwei Evidenz-basierte Therapien des akuten ischämischen Insults verfügbar, nämlich die Behandlung auf einer Schlaganfall-Spezialstation und die systemische Thrombolyse mit rt-PA im Zeitfenster von 4,5 Stunden. Eine Reihe von Untersuchungen hat allerdings gezeigt, dass mit einer systemischen Thrombolyse nur etwa 40 bis 50% der verschlossenen Arterien in der vorderen Circulation rekanalisiert werden können. Deshalb wurden unterschiedliche Kathetersysteme zur Thrombektomie entwickelt. Vor 2 Jahren wurden dann die ersten drei Studien vorgestellt, die allerdings keinen Unterschied der Thrombektomie gegenüber einer systemischen Thrombolyse fanden. Anschließend wurden insgesamt 6 Studien initiiert, bei denen ganz überwiegend neue

Thrombektomiesysteme, nämlich die sogenannten Stent-Retriever zum Einsatz kamen. Außerdem wurden die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien optimiert und die Zeiträume bis zum Behandlungsbeginn verkürzt. Diese Studie wurde in 4 Schlaganfall-Zentren in Katalonien / Spanien durchgeführt. In der Interventionsgruppe wurde eine Thrombektomie mit dem Solitaire Stent-Retriever zusätzlich zu einer systemischen Thrombolyse durchgeführt und in der Kontrollgruppe nur eine systemische Thrombolyse. Alle Patienten hatten CT-angiografisch einen Nachweis eines Verschlusses der Arteria carotis interna oder im proximalen Abschnitt der Arteria cerebri media. Patienten mit großen Infarkten wurden ausgeschlossen. Der primäre Endpunkt war die Schwere der neurologischen

Ausfälle gemessen mit der modifizierten Rankin-Skala nach 90 Tagen. Die Studie sollte ursprünglich 690 Patienten einschließen, wurde allerdings vom Sicherheitskomitee nach den Ergebnissen der MR CLEAN Studie abgebrochen. Die 206 eingeschlossenen Patienten waren im Mittel 66 Jahre alt und hatten eine mediane Schwere des Schlaganfalls auf der NIHSS Skala von 17. Etwa 25% der Patienten hatten einen distalen Verschluss der Arteria carotis interna, 65% einen proximalen M1-Verschluss und 10% einen M2-Verschluss. Bei 15% lag zusätzlich ein Verschluss der Arteria carotis interna am Abgang vor. Die mediane Zeit vom Beginn des Schlaganfalls bis zur systemischen Thrombolyse betrug 110 Minuten und die Zeit vom Beginn des Schlaganfalls bis zur Rekanalisierung 355 Minuten. Für den primären Endpunkt ergab sich eine Odds Ratio für eine Verbesserung auf der modifizierten Rankin Skala von 1,7 zugunsten der Thrombektomie. Einen Wert auf der modifizierten Rankin Skala nach 90 Tagen zwischen 0 und 2 erreichten 43,7% der Patienten in der Thrombektomie-Gruppe und 28% in der Kontroll-Gruppe. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Der mediane NIHSS Score nach 90 Tagen betrug 2,0 in der Interventionsgruppe und 6,0 in der Kontroll-Gruppe. Das mediane Infarkt volumen nach 24 Stunden

betrug 16,3 ml in der Thrombektomie-Gruppe und 38,6 ml in der Kontroll-Gruppe. Die Ergebnisse waren für alle vordefinierten Untergruppen vergleichbar. Die Mortalität innerhalb von 90 Tagen war nicht unterschiedlich. Es ergaben sich auch sonst keine Hinweise für schwerwiegende Nebenwirkungen in der Interventions-Gruppe. Es kam bei 4 Patienten zu einer Dissektion und bei 5 Patienten zu einer Gefäßperforation, außerdem erlitten 11 Patienten ein Hämatom im Bereich der Leiste.

Kommentar:

REVASCAT ist die fünfte Studie, die jetzt ein positives Ergebnis für die Thrombektomie zusätzlich zu einer systemischen Thrombolyse bei Patienten mit distalen Verschlüssen der Arteria carotis interna und proximalen Verschlüssen der Arteria cerebri media zeigt. Damit sind die Ergebnisse in diesen Studien mit den anderen kürzlich publizierten Studien vergleichbar. Eine Besonderheit der spanischen Studie ist, dass sie in ein Behandlungsschlaganfallregister eingebettet war, aus dem hervorgeht, dass fast keine Patienten in der Region außerhalb der Studie behandelt wurden und die Ergebnisse damit sehr repräsentativ für die untersuchte Population sind. Die Studie erreichte eine Revaskularisierungsrate mit dem Solitaire-Device von 66%. Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen und war

dessen ungeachtet positiv. Allerdings hätte eine größere Studienpopulation auch robuste Aussagen zur Wirksamkeit der Thrombektomie-

Untergruppen erbringen können. Dies wird aber durch eine gepoolte Analyse aller zuletzt publizierten Studien möglich werden. (HCD)

Endovaskuläre Therapie des akuten ischämischen Insults: Eine Meta-Analyse der randomisierten Studien.

Eine Meta-Analyse älterer und neuerer Studien zur Thrombektomie zeigt eine signifikante Überlegenheit dieses Vorgehens für einen guten funktionellen Outcome.

****** Sardar P, Chatterjee S, Giri J, Kundu A, Tandar A, Sen P, Nairooz R, Huston J, Ryan JJ, Bashir R, Parikh SA, White CJ, Meyers PM, Mukherjee D, Majersik JJ, Gray WA. Endovascular therapy for acute ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Eur Heart J 2015 Jun 12. pii: ehv270.**

Die systemische Thrombolyse mit rt-PA ist bis heute die Standardtherapie des ischämischen Insults in einem Zeitfenster von 4,5 Stunden. Vor 2 Jahren wurden die Ergebnisse von 3 randomisierten Studien beim amerikanischen Schlaganfallkongress in Hawaii vorgestellt, in denen eine Thrombektomie mit einer systemischen Thrombolyse oder anderen Therapien verglichen wurde. Diese Studien waren negativ. In den letzten 10 Monaten wurden 5 weitere Studien publiziert, bei denen die Thrombektomie zusätzlich zu einer systemischen Thrombolyse gegen eine alleinige Thrombolyse verglichen wurde und die alle positiv waren. Die vorliegende Publikation ist die erste Meta-Analyse aller Studien und

getrennt davon der letzten 5 Studien. In die Meta-Analyse gingen ein die drei alten Studien aus 2013 IMS III, MR Rescue und SYNTHESIS sowie von 2015 MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA, SWIFT PRIME und REVASCAT. Der primäre Endpunkt der Meta-Analyse war ein gutes funktionelles Ergebnis definiert als ein Wert auf der modifizierten Rankin Skala zwischen 0 und 2 nach 90 Tagen. Andere Endpunkte waren die Sterblichkeit und symptomatische intrazerebrale Blutungen. Die primäre Meta-Analyse schloss 8 randomisierte Studien mit 2.423 Patienten ein, die ganz überwiegend Verschlüsse der distalen Arteria carotis interna oder der proximalen Arteria cerebri media hatten. Über alle Studien hinweg erhöhte

die endovaskuläre Therapie die Wahrscheinlichkeit eines guten funktionellen Ergebnisses nach 90 Tagen mit einer Odds Ratio von 1,73, was einer Number needed to treat von 9,3 entspricht. Die Sterblichkeit war mit einer Odds Ratio von 0,89 reduziert, aber statistisch nicht signifikant. Die Rate symptomatischer intracranieller Blutungen war mit einer Odds Ratio 1,07 nicht unterschiedlich. Eine Analyse der 5 Studien aus dem Jahr 2015 zeigt eine Odds Ratio von 2,42 für den primären Endpunkt einer funktionellen Unabhängigkeit mit einer Number needed to treat von 5, eine Odds Ratio von 0,80 (nicht signifikant) für die Sterblichkeit und eine Odds Ratio von 1,08 für symptomatische intrazerebrale Blutungen.

Kommentar:

Diese erste Meta-Analyse belegt, was die einzelnen Studien bereits gezeigt hatten, nämlich eine Überlegenheit der frühen endovaskulären Therapie in Kombination mit einer systemischen Thrombolyse gegenüber einer alleinigen systemischen Thrombolyse. Rein methodisch mag es richtig sein, die drei alten negativen Studien mit den neuen Studien zusammen auszuwerten. Inhaltlich macht es wenig Sinn, da die drei alten Studien schwerwiegende methodische Probleme hatten. Nimmt man die fünf neuen Studien zum Maßstab, ist eine Number needed to treat von 5 für

einen guten Outcome nach 90 Tagen spektakulär. Ziel muss jetzt sein, die Patienten zu identifizieren, die sich optimal für diese neue Technik eignen, und die Infrastruktur der Patientenversorgung dahingehend zu optimieren, dass Patienten, die für diese Therapie in Frage kommen, auch möglichst schnell in entsprechende Schlaganfallzentren überwiesen werden. (HCD)

Das geeignete Anästhesieverfahren während der mechanischen Neuro-Thrombektomie

Mehrere klinische Studien belegten die Effektivität der mechanischen Effektivität im Vergleich zur systemischen Thrombolyse mit rtPA zur Behandlung des ischämischen Hirninfarktes. Strittig ist bisher die optimale Anästhesiemethode während der Intervention. Diese Arbeit beschreibt die Auswertung einer Registerstudie des MR-CLEAN-Konsortiums zu diesem Thema.

***** van den Berg LA, Koelman DL, Berkhemer OA, Rozeman AD, Franssen PS, Beumer D, Dippel DW, van der Lugt A, van Oostenbrugge RJ, van Zwam WH, Brouwer PA, Jenniskens S, Boiten J, Lycklama ANGA, Vos JA, Schonewille WJ, Majoie CB, Roos YB. Type of anesthesia and differences in clinical outcome after intra-arterial treatment for ischemic stroke. Stroke 2015;46:1257-1262**

In den Jahren 2002 bis 2013 wurden alle Patienten, die mit einer intra-arteriellen Behandlung (IAT) in 16 niederländischen Zentren behandelt wurden, in ein Register eingetragen. Die Wahl des Anästhesie-Verfahrens basierte überwiegend auf lokalen Gepflogenheiten. Patienten wurden entweder mit oder ohne Vollnarkose behandelt. Der überwiegende Teil der Patienten wurde retrospektiv in das Register eingetragen. Die Rekanalisationsrate wurde anhand der TICI-Skala zentral bestimmt. Das klinische Outcome bei Entlassung wurde mittels der modifizierten Rankin Skala (mRS) von einem lokalen Neurologen erhoben. Insges. wurden 369 Patienten mit einem Infarkt in der vorderen Zirkulation in das Register eingetragen, von diesen gingen 348 in die

Auswertung ein. Die Mehrzahl dieser Patienten (n=278) wurde ohne Vollnarkose behandelt. Einige Patienten (n=10 bzw. 4%), bei denen die Behandlung zunächst ohne Vollnarkose begonnen wurde, mussten im Verlauf der Behandlung intubiert werden. Die Auswertung folgte dem ITT-Prinzip, d.h. diese Patienten sind in der Gruppe der Nicht-Vollnarkose enthalten. Die Rekanalisationsraten (TICI 2b/3) unterschieden sich nicht zwischen den Narkoseverfahren (49% mit Vollnarkose; 43% ohne Vollnarkose). Die Rate guten klinischen Outcomes (mRS 0-2) betrug 26% in der Gruppe ohne und 14% in der Gruppe mit Vollnarkose. In der univariaten Auswertung war dieser Unterschied mit einer Odds-Ratio von 2,1 (95% Konfidenzintervall 1,02-

4,31) signifikant. Die Mortalität unterschied sich nicht (17% vs. 21%). Erwartungsgemäß gab es erhebliche Unterschiede in den Basisparametern der beiden Kohorten. Patienten ohne Voll-Narkose waren jünger, und wurden früher behandelt. Nach einer Adjustierung für prädefinierte Variablen (Alter, NIHSS, Carotis-T-Verschluss, früherer Schlaganfall, Vorhofflimmern, Diabetes mellitus) war der Unterschied im guten klinischen Outcome nicht mehr signifikant (OR 1,9; 95%CI 0,89-4,24). Dennoch schließen die Autoren, dass Patienten ohne Vollnarkose eine bessere Chance auf ein gutes klinisches Outcome haben, ohne dass die Komplikationsrate erhöht ist.

Kommentar:

Der MR-CLEAN-Gruppe gebührt sicher viel Anerkennung, dass sie die erste randomisierte Studie durchgeführt haben, die die additive Effektivität der intra-arteriellen Behandlung im Vergleich zu einer Standardbehandlung gezeigt hat, die weit überwiegend eine systemische Thrombolyse umfasste. Die hier vorgestellte Arbeit kann diesen Standard bei weitem nicht halten. Es handelt sich um eine retrospektive Datensammlung verschiedener mono-zentrischer Datenbanken, die ohne Datenkontrolle zu einem gemeinsamen Register zusammengefasst wurden. Ausgewertet wurde das klinische

Outcome bei Entlassung. Wobei in dem Manuskript nicht angegeben ist, wie lange die Aufenthaltsdauer war. Natürlich war die Zuweisung zu dem Anästhesieverfahren nicht randomisiert. Sie folgte vielmehr den lokal üblichen Standards. Dabei ist erstaunlich, dass die überwiegende Mehrzahl der Patienten (79%) ohne Vollnarkose behandelt werden sollten. Die Autoren versuchten - wie üblich - das Manko der fehlenden Randomisierung durch statistische Adjustierungsverfahren auszugleichen. Im konkreten Fall wurde vorab bestimmt, welche Variablen hierfür verwendet werden sollten. Dabei wurden jedoch einige Variablen außer Acht gelassen, die sich auch noch zwischen den Gruppen unterschieden. Nicht adjustiert wurde so für eine additive systemische Thrombolyse und das Zeitfenster bis zur Thrombektomie (beide Faktoren jeweils zugunsten der Gruppe ohne Vollnarkose unterschiedlich). Daher sollten meiner Meinung nach die Ergebnisse dieser Beobachtungsstudie nicht anders interpretiert werden, als das was sie sind: eine Bestätigung, dass die mechanische Thrombektomie sehr wohl auch ohne Vollnarkose durchgeführt werden kann. Alle Zentren, welche die Neurothrombektomie bisher noch standardmäßig in ITN durchführen, sollten sich diese Zahlen vor Augen führen und lokale Standards entwickeln, die auch die Möglichkeit der Behandlung ohne

Vollnarkose vorsehen. Ob das Anästhesieverfahren allerdings einen Einfluss auf das klinische Outcome hat, kann erst auf Basis der derzeit laufenden randomisierten Studien entschieden werden. (PR)

Intravenöse Thrombolyse oder endovaskuläre Therapie beim akuten Carotis-Verschluss, die ICARO-3 Studie

Bei Patienten mit akutem Verschluss der Arteria carotis interna ist eine endovaskuläre Therapie einer systemische Thrombolyse mit rt-PA bezüglich des funktionellen Outcomes nicht überlegen. Die Mortalität ist allerdings reduziert.

*** Paciaroni M, Inzitari D, Agnelli G, Caso V, Balucani C, Grotta JC, Sarraj A, Sung-II S, Chamorro A, Urra X, Leys D, Henon H, Cordonnier C, Dequatre N, Aguetaz P, Alberti A, Venti M, Acciarresi M, D'Amore C, Zini A, Vallone S, Dell'Acqua ML, Menetti F, Nencini P, Mangiafico S, Barlinn K, Kepplinger J, Bodechtel U, Gerber J, Bovi P, Cappellari M, Linfante I, Dabus G, Marcheselli S, Pezzini A, Padovani A, Alexandrov AV, Shahripour RB, Sessa M, Giacalone G, Silvestrelli G, Lanari A, Ciccone A, De Vito A, Azzini C, Saletti A, Fainardi E, Orlandi G, Chiti A, Gialdini G, Silvestrini M, Ferrarese C, Beretta S, Tassi R, Martini G, Tsiygoulis G, Vasdekis SN, Consoli D, Baldi A, D'Anna S, Luda E, Varbella F, Galletti G, Invernizzi P, Donati E, De Lodovici ML, Bono G, Corea F, Sette MD, Monaco S, Riva M, Tassinari T, Scoditti U, Toni D. Intravenous thrombolysis or endovascular therapy for acute ischemic stroke associated with cervical internal carotid artery occlusion: the ICARO-3 study. *J Neurol* 2015;262:459-468**

Bisher gibt es keine guten Studien zur Therapie des akuten Schlaganfalls verbunden mit einem frischen Verschluss der Arteria carotis interna. Die ICARO-3 Studie ist eine nicht-randomisierte retrospektive Studie an 37 Zentren in 7 Ländern. Dabei wurden Patienten verglichen, bei denen innerhalb von 6 Stunden eine endovaskuläre Therapie erfolgte und Patienten, die innerhalb von 4,5 Stunden eine systemische Thrombolyse mit rt-PA erhielt-

ten. Der primäre Endpunkt war die dichotomisierte modifizierte Rankin Skala mit einem Wert von 0 bis 2. Eingeschlossen wurden 324 Patienten mit intravaskulärer Therapie und 324 Kontrollen. In der Interventionsgruppe hatten 32,4% einen guten Outcome verglichen mit 27,4% bei der reinen Thrombolyse. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Die Mortalität war allerdings mit einer Odds Ratio von 0,61 statistisch signi-

fikant zugunsten der interventionellen Therapie reduziert. Die Rate von Patienten mit schwerer Behinderung oder Tod war zwischen den beiden Gruppen nicht unterschiedlich. In der Interventionsgruppe kam es zu mehr intracraniellen Blutungen. Die Autoren schlussfolgern, dass eine intraarterielle Therapie bei akuten Carotis-Verschlüssen zwar die Mortalität reduziert, aber nicht das Ausmaß der endgültigen Behinderung.

Kommentar:

Diese Publikation ist ein typisches Beispiel dafür, wie Studien nicht durchgeführt werden sollten und wie sie erst recht nicht publiziert werden sollten. Zum einen ist es natürlich sinnlos, Patienten zu vergleichen, die bei einer Methode in einem Zeitfenster von 4,5 Stunden behandelt werden und mit einer anderen Methode innerhalb 6 Stunden. Viel schlimmer ist allerdings eine fast nicht nachvollziehbare Anwendung verschiedener Methoden und Devices bei der intraarteriellen Therapie. Bei einigen Patienten erfolgte eine reine intraarterielle Lyse und bei anderen eine mechanische Thrombektomie und dies noch mit ganz unterschiedlichen Devices. Seit den großen randomisierten Studien zur Thrombektomie wissen wir allerdings, dass Patienten mit einem frischen Carotis-Verschluss und einem gleichzeitigen Verschluss der distalen Arteria carotis interna oder

der proximalen Arteria cerebri media eindeutig von einer Thrombektomie mit einem Stent-Retriever profitieren. (HCD)

4. Diagnostik

Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern: Helfen Blutspiegelbestimmungen zur Optimierung der Edoxaban-Dosis?

Eine vordefinierte Analyse der ENGAGE AF-TIMI 48 Studie untersuchte die Frage, ob Plasmakonzentrationen von Edoxaban und die Anti-Faktor Xa Aktivität klinische Endpunkte voraussagen können. Klinische Kriterien wie Alter und Nierenfunktion waren aber deutlich bessere Prädiktoren der Wirksamkeit sowie der Blutungskomplikationen als die Plasmaspiegel.

****** Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Morrow DA, Murphy SA, Kuder JF, Deenadayalu N, Jarolim P, Betcher J, Shi M, Brown K, Patel I, Mercuri M, Antman EM. Association between edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. Lancet 2015;385:2288-2295**

Vorteil der neuen Antikoagulanzen (NOACs) ist unter anderem, dass sie in fester Dosis gegeben werden unabhängig von Körpergewicht und Alter, und dass damit im Gegensatz zu den Vitamin K Antagonisten die Notwendigkeit für regelmäßige Kontrollen des Gerinnungsstatus entfällt. Die ENGAGE AF Studie randomisierte 21.105 Patienten mit Vorhofflimmern zu Edoxaban oder Warfarin, wobei Edoxaban in Dosierungen von 30 oder 60 mg einmal täglich gegeben wurde mit der Möglichkeit, bei Patienten die Dosis zu halbieren, wenn die Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 50 ml/min lag, das Körpergewicht unter 60 kg

betrug oder wenn gleichzeitig Verapamil oder Dronedaron gegeben wurden. Im Rahmen der Studie wurden auch die Plasmakonzentrationen von Edoxaban gemessen sowie die hemmende Aktivität von Edoxaban auf den Gerinnungsfaktor Xa. Diese Messungen wurden mit der Häufigkeit von Schlaganfällen und systemischen Embolien, ischämischen Insulten, der Sterblichkeit sowie schwerwiegenden Blutungskomplikationen korreliert. Erwartungsgemäß hatten Patienten, bei denen eine Dosisreduktion notwendig war, ein höheres Risiko für Schlaganfälle, Blutungskomplikationen und Tod. Die Dosisreduktion führte zu einer durchschnittlichen

Reduktion der Plasmaspiegel von Edoxaban um 30% bzw. 35% und der mittleren Anti-Faktor Xa Aktivität um 25% bzw. 20%. Die Wirksamkeit blieb aber erhalten. Die Studie zeigte über alle Endpunkte hinweg, dass klinische Parameter wie Alter, Gewicht und Nierenfunktion die Reduktion ischämischer Ereignisse und das Auftreten von Blutungskomplikationen besser vorhersagen, als die Bestimmung von Plasmaspiegeln und Gerinnungsfaktoren.

Kommentar:

Diese Subgruppen-Analyse der ENGAGE AF Studie ist außerordentlich wichtig, da sie der häufig geäußerten Forderung widerspricht, dass bei den neuen Antikoagulanzen ähnlich wie bei den Vitamin K Antagonisten die biologische Aktivität bzw. die Plasmaspiegel regelmäßig gemessen werden sollen. Diese Messwerte korrelierten deutlich schlechter mit dem klinischen Outcome als klinische Faktoren wie Körpergewicht, Alter, Nierenfunktion und Begleitmedikation. Plasmaspiegelbestimmung bzw. die Bestimmung der Faktor Xa Hemmung ist wahrscheinlich nur sinnvoll, wenn erhebliche Zweifel an der Compliance der Patienten bestehen bzw. wenn der Verdacht auf eine Überdosierung besteht. (HCD)

5. Primärprävention

Kardiovaskuläre Erkrankungen: Sollen ältere Raucher mit dem Rauchen aufhören?

Auch bei Menschen im Alter über 60 Jahren ist das Rauchen ein relevanter Risikofaktor für kardiovaskuläre Todesfälle, akute Koronar-Syndrome und Schlaganfälle. Abstinenz vom Rauchen verbessert die Prognose.

****** Mons U, Muezzinler A, Gellert C, Schöttker B, Abnet CC, Bobak M, de Groot L, Freedman ND, Jansen E, Kee F, Kromhout D, Kuulasmaa K, Laatikainen T, O'Doherty MG, Bueno-de-Mesquita B, Orfanos P, Peters A, van der Schouw YT, Wilsgaard T, Wolk A, Trichopoulou A, Boffetta P, Brenner H; CHANCES consortium. Impact of smoking and smoking cessation on cardiovascular events and mortality among older adults: meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies of the CHANCES consortium. BMJ 2015;350:h1551**

Rauchen ist ein wichtiger Risikofaktor für den Herzinfarkt und in geringerem Umfang auch für den ischämischen Insult. Es besteht kein Zweifel, dass das Beenden des Rauchens die Prognose bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse reduziert. Ungeklärt ist aber bisher die Frage, ob auch ältere Patienten davon profitieren, wenn sie mit dem Rauchen aufhören. Es handelt sich um eine Meta-Analyse aus 45 prospektiven Kohortenstudien, die Analyse beruht auf der Datenerhebung einzelner Individuen. In die Studie wurden 503.905 Teilnehmer im Alter von 60 Jahren und mehr eingeschlossen. 37.952 starben durch kardiovaskuläre Erkrankungen. Die Wahrscheinlichkeit zu versterben war

bei Rauchern um den Faktor 2,07 erhöht und bei früheren Rauchern um den Faktor 1,37. Die Lebenserwartung war bei Rauchern um 5,5 Jahre verkürzt und bei Ex-Rauchern um 2,16 Jahren verglichen mit Nichtrauchern. Es bestand ein linearer Zusammenhang zwischen der Zahl der gerauchten Zigaretten und kardiovaskulären Erkrankungen. Umgekehrt nahm das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen nach Beendigung des Rauchens linear ab. Bezogen auf Schlaganfälle war das Risiko für Ex-Raucher nicht erhöht. Für Raucher war das Risiko bei Männern um den Faktor 1,3 bis 1,7 erhöht und bei Frauen um den Faktor 1,5 bis 2,2.

Kommentar:

Wir verwenden als Neurologen auf unserer Stroke Unit viel Zeit, unsere Patienten über eine optimale Sekundär-Prävention mit Medikamenten oder interventionellen Verfahren aufzuklären. In aller Regel erfolgen auch eine gute antihypertensive Therapie und eine Einstellung auf Statine. Dem Risikofaktor Rauchen wird allerdings in aller Regel zu wenig

Aufmerksamkeit geschenkt. Es ist aber nicht mit dem Ratschlag getan, mit dem Rauchen aufzuhören, da es sich hier um eine Suchterkrankung handelt. Die Patientinnen und Patienten müssten hier in strukturierte Raucherentwöhnungsprogramme integriert werden, wie sie von vielen Krankenkassen angeboten werden. (HCD)

Alirocumab reduziert das vaskuläre Risiko in Hochrisikopatienten

Alirocumab, ein monoklonaler Antikörper gegen Proprotein Convertase Subtilisinexin Typ 9 (PCSK9) führt bei Patienten, die unter maximaler Statin-Therapie erhöhte LDL-Werte haben, zu einer signifikanten Abnahme des LDLs und reduziert kardiovaskuläre Ereignisse.

****** Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, Stroes ES, Langslet G, Raal FJ, El Shahawy M, Koren MJ, Lepor NE, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, Kastelein JJ; ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med 2015;372:1489-1499**

Eine Reihe von Patienten mit Hypercholesterinämie erreichen trotz einer Maximaldosis von Statinen keine ausreichend niedrigen LDL-Werte. In den letzten Jahren wurde eine Reihe von monoklonalen Antikörpern gegen PCSK9 entwickelt, die in Phase II Studien zu einer ausgeprägten Reduktion erhöhter LDL-Spiegel führten. In die referierte Phase III Studie wurden 2.341 Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und einem LDL-Cholesterol-Spiegel von

70 mg/dl und höher eingeschlossen, bei denen bereits eine Maximaldosis von Statinen verabreicht wurde. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten entweder 150 mg Alirocumab als subkutane Injektion alle 2 Wochen für 78 Wochen oder Placebo. Der primäre Endpunkt war die prozentuale Reduktion von LDL-Cholesterol zwischen der Baseline und der Woche 24. Die Patienten waren im Mittel 60 Jahre alt und 70% hatten eine korona-

re Herzerkrankung. Alle Patienten nahmen ein Statin ein und 50% die höchst zulässige Dosis eines Statins. Das LDL-Cholesterin zu Beginn der Studie betrug 122 mg/dl. In der aktiven Behandlungsgruppe fiel das LDL-Cholesterin von 122,8 auf 48,3 mg/dl, in der Placebo-Gruppe von 122,0 auf 118,9 mg/dl. Die absolute Differenz nach 24 Wochen betrug 74,2 mg/dl, entsprechend 61% für die Verum-Gruppe und 3,6 mg/dl, entsprechen 0,8% in der Placebo-Gruppe. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Der Prozentsatz der Patienten, die ein LDL-Cholesterin von <70 mg/dl erreichten, betrug 79% in der Verum-Gruppe und 8% in der Placebo-Gruppe. In einer Post-hoc Analyse wurden auch klinische Endpunkte analysiert. Dabei zeigte sich ein Trend für eine geringere Zahl an kardiovaskulären Ereignissen mit einem signifikanten Unterschied für nicht-tödliche Myokardinfarkte. Bei den Nebenwirkungen gab es eine signifikante Zunahme von Muskelschmerzen.

Kommentar:

In dieser Studie, die von den Firmen Sanofi und Regeneron Pharmaceuticals finanziert wurde, zeigte sich eine dramatische Abnahme der LDL-Cholesterinspiegel bei Patienten mit hohem LDL-Cholesterin unter maximaler Statin-Therapie durch den Antikörper. Die Beobachtungszeit war

allerdings zu kurz und die Patientenzahl zu gering, um signifikante Unterschiede bzgl. vaskulärer Endpunkte zu erreichen. Daher müssen jetzt noch weitere große Phase III Studien mit vaskulären Endpunkten folgen. (HCD)

Evolocumab reduziert vaskuläre Ereignisse in Hochrisikopatienten.

Evolocumab reduziert bei Patienten mit hohem LDL-Cholesterin den Cholesterinspiegel um 61% und reduziert vaskuläre Ereignisse.

****** Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, Ballantyne CM, Somaratne R, Legg J, Wasserman SM, Scott R, Koren MJ, Stein EA; Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med 2015;372:1500-1509**

Bei Risikopatienten mit kardiovaskulären Ereignissen oder entsprechenden Risikofaktoren sind Statine in der Reduktion vaskulärer Ereignisse hoch wirksam. Statine entwickeln ihren Effekt hauptsächlich durch eine Senkung des LDL-Cholesterins. Evolocumab ist ein monoklonaler Antikörper der Proprotein Convertase Subtilisinkexin Typ 9 (PCSK9) hemmt. Die Wirksamkeit der Substanz wurde in einer Reihe von Phase II Studien belegt. Jetzt führte die Firma Amgen zwei offene randomisierte Studien mit 4.465 Patienten durch. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten entweder 140 mg Evolocumab alle 2 Wochen subkutan oder 420 mg 1 x monatlich zusätzlich zu einer Standardtherapie oder die Standardtherapie allein. Die Beobachtungszeit erstreckte sich über im Median 11,1 Monate. Der primäre Endpunkt waren Nebenwirkungen. Der sekundäre Endpunkt war die pro-

zentuale Abnahme des LDL-Cholesterins. In einer exploratorativen Analyse wurden auch kardiovaskuläre Ereignisse ausgewertet. Die Patienten waren im Mittel 58 Jahre alt und 80% hatten kardiovaskuläre Risikofaktoren, 70% der Patienten erhielten zu Beginn der Studie Statine. 20% hatten eine koronare Herzerkrankung und 9% hatten einen Schlaganfall erlitten. Das LDL-Cholesterin bei Studienbeginn lag bei 120 mg/dl. Am Ende der Beobachtungszeit war der LDL-Cholesterinspiegel in der aktiven Gruppe im Vergleich zu der Standardtherapie-Gruppe um 61% reduziert. Der absolute Wert betrug 43 mg/dl. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Bei 69% der Patienten in der Evolocumab-Gruppe kam es zu Nebenwirkungen verglichen mit 64,8% in der Vergleichsgruppe. Die häufigsten Unterschiede der Nebenwirkungen betrafen Muskelschmerzen und

Reaktionen an der Injektionsstelle. Die kumulative Rate kardiovaskulärer Ereignisse (Tod, Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, Revaskularisation, Schlaganfall, TIA oder Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz) lag bei 0,95% in der Verum-Gruppe und bei 2,18% in der Standardtherapie-Gruppe. Dies entspricht einer signifikanten Hazard Ratio von 0,47. Bezüglich Schlaganfällen und TIAs ergaben sich keine Unterschiede.

Kommentar:

Evolocumab führt zu einer hochsignifikanten Abnahme von LDL-Cholesterin bei Patienten mit einem

relativ geringem kardiovaskulären Risikoprofil. Die Substanz ist gut verträglich. Über einen Beobachtungszeitraum von 1 Jahr kam es bei einer relativ geringen Ereignisrate dann aber doch zu einem signifikanten Unterschied für vaskuläre Endpunkte zugunsten der aktiven Therapie. Jetzt sind weitere große vaskuläre Endpunktstudien notwendig an Patienten mit hohem Risiko oder an Patienten, die bereits einen Myokardinfarkt oder einen Schlaganfall erlitten haben, um zu belegen, dass dieser neue therapeutische Ansatz zusätzlich zur Standardtherapie klinische Endpunkte reduziert. (HCD)

Gastrointestinale Blutungen unter Dabigatran, Rivaroxaban und Warfarin: Eine populationsbezogene Kohortenstudie

Das Risiko gastrointestinaler Blutungen ist bei der Einnahme von Warfarin, Dabigatran und Rivaroxaban vergleichbar. Im Alter über 75 Jahre steigt aber das Risiko von gastrointestinalen Blutungen unter den neuen Antikoagulanzen verglichen mit Warfarin.

***** Abraham NS, Singh S, Alexander GC, Heien H, Haas LR, Crown W, Shah ND. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. BMJ 2015;350:h1857**

In den großen randomisierten Studien zum Einsatz von nicht-Vitamin-K abhängigen oralen Antikoagulanzen (NOAKs) fand sich bezüglich gastrointestinaler Blutungen ein erhöhtes Risiko für Dabigatran und Rivaroxa-

ban im Vergleich zu Warfarin. Unter Apixaban und Edoxaban war das Risiko gastrointestinaler Blutungen nicht erhöht. Die Bedingungen randomisierter Studien sind partiell artifiziell, da Patienten mit besonders

erhöhtem Blutungsrisiko von den Studien ausgeschlossen wurden. Deshalb ist es wichtig, Daten aus Krankenkassenregistern oder populationsbezogenen Kohorten zu gewinnen, um das tatsächliche Risiko von gastrointestinalen Blutungen im klinischen Alltag ermessen zu können. Die hier vorgelegte Studie stützt sich auf eine große Datenbank von überwiegend privatversicherten Patienten in den Vereinigten Staaten. Die Datenbank hat Informationen von 100 Millionen krankenversicherten Menschen. Identifiziert wurden Patienten, bei denen erstmals zwischen November 2010 und September 2013 Dabigatran, Rivaroxaban oder Warfarin verschrieben wurde. Außerdem wurden alle Patienten mit Kontraindikationen gegen Dabigatran und Rivaroxaban ausgeschlossen. Ausgewertet wurden darüber hinaus nur die Daten von Patienten die compliant waren, d. h. die die Medikation an nicht mehr als 30 Tagen unterbrachen. Aus einer Gesamtzahl von 92.816 Patienten wurden 16.253 Patienten identifiziert, die Rivaroxaban einnahmen, 8.578 die Dabigatran einnahmen und 67.985 mit Warfarin. Bezüglich der Indikation Vorhofflimmern wurden 5.434 Patienten mit Rivaroxaban, 7.846 mit Dabigatran und 22.787 mit Warfarin behandelt. Gastrointestinale Blutungen wurden aufgrund von Krankenhausdiagnosen identifiziert. Die drei Gruppen waren

weitgehend vergleichbar, lediglich bei mittlerem Alter ergaben sich Unterschiede, wobei Patienten mit Dabigatran jünger waren als Patienten, die mit Warfarin behandelt wurden. Die Rate von oberen gastrointestinalen Blutungen betrug 1,42% pro Jahr für Dabigatran und 1,81% für Warfarin, untere gastrointestinale Blutungen fanden sich bei 0,86% der Patienten unter Dabigatran und 1,06% unter Warfarin. Die entsprechenden Zahlen betragen für obere gastrointestinale Blutungen für Rivaroxaban 1,83%/Jahr und für Warfarin 1,74% und untere gastrointestinale Blutungen 1,02% für Rivaroxaban und 1,33% für Warfarin. Damit ergaben sich statistisch keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit gastrointestinaler Blutungen zwischen Dabigatran, Rivaroxaban und Warfarin. Dies war auch bei den Patienten der Fall, die nicht wegen Vorhofflimmern behandelt wurden. Wenn die Daten bezüglich Alter ausgewertet wurden, ergab sich ein deutlicher Trend zugunsten der neuen Antikoagulanzen bis zum 75. Lebensjahr. Nach dem 75. Lebensjahr war aber für beide neuen Antikoagulanzen das Risiko gastrointestinaler Blutungen etwas höher als unter Warfarin.

Kommentar:

Im klinischen Alltag ist das Risiko von gastrointestinalen Blutungen offenbar zwischen Dabigatran, Rivaroxaban

und Warfarin vergleichbar. Dabei muss berücksichtigt werden, dass in den Vereinigten Staaten 85% der Patienten mit der hohen Dosis von Dabigatran von 2 x 150 mg behandelt werden. Im klinischen Alltag war im Gegensatz zu den randomisierten Studien das Risiko oberer gastrointestinaler Blutungen insgesamt etwas höher als das Risiko unterer gastroin-

testinaler Blutungen. Für den klinischen Alltag relevant ist allerdings die Beobachtung, dass das Risiko gastrointestinaler Blutungen bei Patienten mit Vorhofflimmern im Alter von über 75 Jahren bei den neuen Antikoagulanzen zunimmt, so dass für diese Patientengruppe die niedrige Dosis von Dabigatran von 2 x 110 mg verwendet werden sollten. (HCD)

Gastrointestinale Blutungen unter oraler Antikoagulation

In einer populationsbezogenen retrospektiven Kohorten-Studie in den Vereinigten Staaten mit 46.163 Patienten war das Risiko von gastrointestinalen Blutungen bei der Einnahme von Dabigatran, Rivaroxaban und Warfarin vergleichbar.

**** Chang HY, Zhou M, Tang W, Alexander GC, Singh S. Risk of gastrointestinal bleeding associated with oral anticoagulants: population based retrospective cohort study. BMJ 2015;350:h1585**

Die häufigste Indikation für den Einsatz von oralen Antikoagulanzen ist die Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern. In den großen randomisierten Studien RE-LY und ROCKET-AF war das Risiko gastrointestinaler Blutungen im Vergleich zu Warfarin für Dabigatran und Rivaroxaban erhöht. Dies sollte jetzt in einer Kohorten-Studie in den Vereinigten Staaten überprüft werden. Die Autoren griffen auf die IMS Health LifeLink Health Plan Claims Database zurück. Hier sind Daten von Patienten gespeichert, die über das

Medicare und das Medicaid System versichert sind. Im Zeitraum zwischen Oktober 2010 und März 2012 erhielten 244.872 der in der Datenbasis gespeicherten Patienten ein Rezept für Warfarin, Dabigatran oder Rivaroxaban. Eingeschlossen wurden allerdings nur Patienten, bei denen eine Erstverschreibung erfolgte, und die in der Vergangenheit keine Blutungskomplikationen erlitten hatten. Für die endgültige Analyse standen 46.163 Patienten zur Verfügung, davon nahmen 4.907 Dabigatran, 1.649 Rivaroxaban und

39.607 Warfarin ein. Der Endpunkt gastrointestinaler Blutungen wurde über die ICD 9 Verschlüsselung von Krankenhausentlassdiagnosen gestellt. Die Rate gastrointestinaler Blutungen betrug 9% pro Jahr für Dabigatran, 3,41% für Rivaroxaban und 7,02% für Warfarin. Die Patienten in den unterschiedlichen Populationen wurden mit Hilfe von Propensity Score Matching verglichen. Hier betrug die Hazard Ratio für Dabigatran im Vergleich zu Warfarin 1,21% und für den Vergleich von Rivaroxaban mit Warfarin 0,98%, für beide Werte war der Unterschied statistisch nicht signifikant. Statistische Unterschiede ergaben sich ebenfalls nicht, wenn die Patienten in Altersgruppen unter und über 65 Jahre eingeteilt wurden.

Kommentar:

Diese Studie zeigt ganz eindeutig keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Rate gastrointestinaler Blutungen zwischen Rivaroxaban, Dabigatran und Warfarin. Völlig abstrus ist die Schlussfolgerung der Autoren, die in ihrer Konklusion schreiben, dass eine 50%ige Erhöhung des Risikos gastrointestinaler Blutungen mit Dabigatran verglichen mit Warfarin ebenso wenig ausgeschlossen werden könne, wie eine Verdoppelung des Blutungsrisikos, wenn Rivaroxaban mit Warfarin verglichen werde. Diese Behauptung in der Zusammenfassung ist durch Daten

nicht gestützt. Wissenschaftliche Publikationen sollten nicht in ihrer Schlussfolgerung Daten einbeziehen, die am Ende eines Konfidenzintervalls bei der Berechnung einer Hazard Ratio stehen. Mit solchen Aussagen werden lediglich verschreibende Ärzte und Patienten verunsichert. (HCD)

Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern. Verschluss des linken Vorhofsohres: eine Meta-Analyse

In einer Meta-Analyse von zwei randomisierten Studien und zwei großen Registern führt der Vorhofohr-Verschluss bei Patienten mit Vorhofflimmern im Vergleich zu einer oralen Antikoagulation mit Warfarin nicht zu einer Reduktion des kombinierten Endpunktes aus Schlaganfall, peripherer Embolie und vaskulärem Tod. Ischämische Insulte sind in der Interventionsgruppe häufiger, zerebrale Blutungen sind in der oralen Antikoagulationsgruppe häufiger.

****** Holmes DR, Doshi SK, Kar S, Price MJ, Sanchez JM, Sievert H, Valderrabano M, Reddy VY. Left atrial appendage closure as an alternative to warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: A patient-level meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2015;65:2614-2623**

Der interventionelle Vorhofohr-Verschluss ist eine potenziell wirksame Methode, um bei Patienten mit Vorhofflimmern die Bildung von Thromben im Vorhofohr zu verhindern und damit das Schlaganfallrisiko zu reduzieren. Die beiden randomisierten Studien, in denen diese Methode mit einer oralen Antikoagulation mit Vitamin K Antagonisten verglichen wurde, zeigten allerdings keine Überlegenheit der Intervention gegenüber einer antithrombotischen Therapie (1, 2). Die Autoren führten jetzt eine Meta-Analyse von 2 randomisierten Studien und 2 großen Registern durch. In die Meta-Analyse wurden 707 Patienten aus der PROTECT AF Studie eingeschlossen, 407 aus der PREVAIL Studie, 566 Patienten aus dem CAP Register und 579 aus dem CAP2 Register. In den beiden Studien und den Registern wurden u. a. als Endpunkte Schlaganfälle, systemische

Embolien und kardiovaskulärer Tod erfasst. Voraussetzung für den Studieneinschluss war, dass die Patienten eine Behandlung mit Warfarin von 45 Tagen tolerierten. Die Meta-Analyse umfasst 2.406 Patienten mit 5.931 Patientenjahren. Die mittlere Beobachtungszeit betrug 2,7 Jahre. Die meisten Patienten hatten einen CHADS₂ Score von über 3. Bezüglich des primären Endpunktes, Schlaganfall, systemische Embolie und kardiovaskuläre Todesfälle gab es keinen Unterschied zwischen den beiden Behandlungsformen. Die Häufigkeit pro Jahr betrug 2,72% für den Vorhofohr-Verschluss und 3,5% für eine Behandlung mit Warfarin. Ischämische Schlaganfälle waren mit 1,6% vs. 0,9% in der Interventionsgruppe signifikant häufiger. Zerebrale Blutungen waren mit 0,15% vs. 0,96% signifikant reduziert zugunsten des Vorhofohr-Verschlusses. Subgruppenanalysen zeigten keinen statistischen

Unterschied für Alter unter und über 75 Jahre, für das Geschlecht, für einen CHADS₂ Score von < oder > 2, für einen HAS-BLED Score von < oder > 2 oder einen vorbestehenden Schlaganfall.

Kommentar:

Ein prinzipielles Problem der bisher durchgeführten Studien war, dass in diese nicht die Patienten eingeschlossen wurden, die eigentlich ideale Kandidaten für einen Vorhofohr-Verschluss sind, nämlich Patienten mit einem hohen Langzeitrisiko für Blutungskomplikationen unter oraler Antikoagulation, denen man zumindest eine kurzfristige Antikoagulation nach Implantation des Devices oder eine duale Plättchenhemmung zumuten könnte. Daten, die den Vorhofohr-Verschluss mit neuen Antikoagulanzen vergleichen, die eine deut-

lich geringere Rate an intrazerebralen Blutungen haben, liegen ebenfalls nicht vor. (HCD)

Literatur:

1. Reddy VY, Sievert H, Halperin J, Doshi SK, Buchbinder M, Neuzil P, et al. Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(19):1988-98.
2. Reddy VY, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Neuzil P, Huber K, et al. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-Year Follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) Trial. *Circulation*. 2013;127(6):720-9.

Verschluss des linken Vorhofsohres bei Vorhofflimmern: eine weitere Meta-Analyse

Bei Patienten mit Vorhofflimmern zeigt eine andere Meta-Analyse, dass ein interventioneller Verschluss des linken Vorhofohrs wahrscheinlich einer Behandlung mit Acetylsalicylsäure oder einer oralen Antikoagulation mit Warfarin überlegen ist.

*** Bode WD, Patel N, Gehi AK. Left atrial appendage occlusion for prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol* 2015;43:79-89**

Vorhofflimmern ist bekannterweise ein wesentlicher Risikofaktor für ischämische Insulte. Die Autoren identifizierten 16 prospektive Studien

mit insgesamt 1.759 Patienten, bei denen ein interventioneller Vorhofohrverschluss durchgeführt wurde. Nur eine der Studien war randomisiert und keine Studie war verblindet. Daher kreierte die Autoren eine fiktive Placebo-Gruppe mit Daten aus den randomisierten Studien zu neuen Antikoagulanzen. Für den Vergleich mit Acetylsalicylsäure wurden die Aspirin-Behandlungsgruppen aus früheren randomisierten Studien herangezogen. Summarisch fand sich eine relative Risikoreduktion von 65% zugunsten der Intervention verglichen mit Acetylsalicylsäure und um 35% verglichen mit Warfarin. Die Komplikationsrate des Eingriffs lag bei durchschnittlich 7,1%.

Kommentar:

Für die unkritischen Leser sieht es so aus, als wenn diese Meta-Analyse belegen würde, dass ein Verschluss des linken Vorhofohrs einer konservativen Therapie mit Vitamin K Antagonisten überlegen ist. Hier muss allerdings kritisch angemerkt werden, dass es sich bei dem Löwenanteil der Patienten um die falsche Population für die hier verwendete Methode handelte. Offene Studien ohne Vergleichstherapie sind lediglich dazu geeignet, Komplikationsraten eines Eingriffes zu beschreiben. Die einzig vernünftig durchgeführte randomisierte Studie zeigte keinen Nutzen des Vorhofohrverschlusses verglichen mit

einer konservativen Therapie mit Vitamin K Antagonisten. Die Patienten-Gruppe die potenziell von einem Vorhofohrverschluss profitieren würde, nämlich Patienten mit Kontraindikationen gegen Vitamin K Antagonisten, wurden praktisch nicht untersucht. Hier wären dringend große Register oder noch besser randomisierte Studien zum Wirksamkeitsnachweis des Verschlusses des linken Vorhofohrs notwendig. (HCD)

6. Sekundärprävention

Sekundär-Prophylaxe nach lakunären Infarkten

In der Sekundär-Prävention des lakunären Infarktes sind alle Thrombozytenfunktionshemmer gleich wirksam.

****** Kwok CS, Shoamanesh A, Copley HC, Myint PK, Loke YK, Benavente OR. Efficacy of antiplatelet therapy in secondary prevention following lacunar stroke: pooled analysis of randomized trials. Stroke 2015;46:1014-1023**

Lakunäre Infarkte machen etwa 25% aller ischämischen Schlaganfälle aus. In den Therapieleitlinien wird bei diesen Patienten eine Sekundär-Prävention mit Thrombozytenfunktionshemmern empfohlen, obwohl bzgl. des pathophysiologischen Mechanismus ungeklärt ist, ob eine Hemmung der Thrombozytenfunktion wirklich therapeutisch wirksam ist. Die Autoren führten eine Meta-Analyse von 17 randomisierten Therapiestudien mit 42.234 Patienten und einem mittlerem Alter von 65 Jahren durch. In den Studien lag die Nachbeobachtung zwischen 4 Wochen und 3,5 Jahren. Für den Endpunkt Schlaganfall gab es je eine Studie mit Ticlopidin und Acetylsalicylsäure vs. Placebo. Hier ergab sich eine Risk Ratio von 0,77, die statistisch signifikant war. Für ischämischen Schlaganfall gab es eine Studie mit Acetylsalicylsäure und eine Studie mit Cilostazol, hier ergab sich ein relatives

Risiko von 0,48, was ebenfalls signifikant war. Für den kombinierten Endpunkt Schlaganfall, Myokardinfarkt und Tod gab es eine Studie mit Acetylsalicylsäure sowie eine Studie mit Acetylsalicylsäure oder Dipyridamol. Hier ergab sich eine Risikoreduktion von 0,89, die statistisch nicht signifikant war. Wurden Kombinationstherapien mit Acetylsalicylsäure verglichen, ergab sich für den ischämischen Schlaganfall eine Risk Ratio von 0,80, was statistisch nicht signifikant war und für den kombinierten Endpunkt von 0,95, ebenfalls ohne statistische Signifikanz.

Kommentar:

Diese Meta-Analyse zeigt, dass es kaum vernünftige Daten zur Sekundär-Prävention lakunärer Infarkte mit Thrombozytenfunktionshemmung gibt. Die wenigen Studien, die dies untersucht haben, fanden nur einen marginalen therapeutischen

Effekt, der für den kombinierten vaskulären Endpunkt nicht vorhanden war. Die Analyse zeigt auch eindeutig, dass Patienten von einer dualen Plättchenhemmung verglichen mit einer Monotherapie nicht profitieren.

Die Schlussfolgerung sollte daher sein, dass es wahrscheinlich ausreichend ist, diese Patienten mit Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel zu behandeln. (HCD)

Ticagrelor nach Myokardinfarkt

Ticagrelor ist bei Patienten mit Myokardinfarkt in der Langzeit-Prävention einer Placebo-Behandlung überlegen.

******* Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, Magnani G, Bansilal S, Fish MP, Im K, Bengtsson O, Oude Ophuis T, Budaj A, Theroux P, Ruda M, Hamm C, Goto S, Spinar J, Nicolau JC, Kiss RG, Murphy SA, Wiviott SD, Held P, Braunwald E, Sabatine MS; PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. N Engl J Med 2015;372:1791-1800**

Als Schlaganfall-Neurologen müssen wir auch gelegentlich über den Tellerrand unseres Fachgebietes sehen und wahrnehmen, was sich in der Kardiologie tut. Bei Patienten, die ein akutes Koronar-Syndrom erlitten haben, wird üblicherweise eine duale Plättchenhemmung über einen Zeitraum von einem Jahr durchgeführt gefolgt von einer Monotherapie. Ticagrelor ist ein direkter P2Y₁₂ Rezeptor Antagonist, der in einer großen randomisierten Studie bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt Clopidogrel 75 mg überlegen war, wobei alle Patienten Acetylsalicylsäure erhielten. Gute Studien über den Benefit von

Thrombozytenfunktionshemmern jenseits des 1-Jahres-Intervalls nach einem Myokardinfarkt liegen bisher nicht vor. Diese große internationale doppelblinde Studie rekrutierte 51.162 Patienten, die 1 bis 3 Jahre vor Studieneinschluss einen Myokardinfarkt erlitten hatten. Die Patienten wurden in 3 Gruppen randomisiert und erhielten entweder 90 mg Ticagrelor 2 x täglich, 60 mg Ticagrelor 2 x täglich oder Placebo. Zusätzlich erhielten alle Patienten niedrig dosierte Acetylsalicylsäure. Die mittlere Beobachtungszeit betrug 33 Monate. Der primäre Endpunkt war die Kombination aus Schlaganfall und Myokardinfarkt und kardiovaskulärem Tod. Der pri-

märe Sicherheitsendpunkt waren schwerwiegende Blutungskomplikationen. Die Patienten waren im Schnitt 65 Jahre alt und 24% waren Frauen. Zwischen 70 und 80% hatten eine arterielle Hypertonie und eine Hypercholesterinämie. Zum Zeitpunkt der Rekrutierung wurden fast alle Patienten mit Acetylsalicylsäure und Statinen behandelt. Den primären Endpunkt erreichten 493 von 7050 Patienten unter 2 x 90 mg Ticagrelor, entsprechend 7,85%, 487 von 7045 Patienten mit 2 x 60 mg Ticagrelor, entsprechend 7,77% und 578 von 7067 unter Placebo, entsprechend 9,04%. Die Hazard Ratio betrug 0,85 und war statistisch signifikant für beide Dosierungen von Ticagrelor. Auch bezüglich Schlaganfällen ergab sich für die niedrige Dosis ein signifikanter Benefit. Schwerwiegende Blutungskomplikationen traten auf bei 2,6% der Patienten unter der hohen Dosis von Ticagrelor, bei 2,3% unter der niedrigen Dosis und bei 1,06% unter Placebo. Dies resultierte in einer Hazard Ratio von 2,69 bzw. 2,32, die jeweils positiv war. Bezüglich tödlicher Blutungen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Auch für intracranielle Blutungen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Die Schlussfolgerung der Autoren ist, dass eine Thrombozytenfunktionshemmung mit Ticagrelor nach dem ersten Jahr nach einem Myokardinfarkt in Kombination mit Acetylsalicylsäure

zu einer signifikanten Reduktion vaskulärer Endpunkte führt, allerdings verbunden mit einem erhöhten Risiko für schwerwiegende Blutungskomplikationen.

Kommentar:

Die PEGASUS-TIMI-54 Studie zeigt, dass in der Langzeit-Sekundärprävention nach Myokardinfarkt die Kombination von Ticagrelor plus Acetylsalicylsäure wirksamer ist als eine Monotherapie mit Acetylsalicylsäure. Dies wird allerdings mit einer erhöhten Rate an schwerwiegenden Blutungskomplikationen erkauft. Da die Mortalität durch schwerwiegende Blutungen nicht erhöht war, kann dies nur bedeuten, dass die Blutungskomplikationen offenbar ausreichend gut versorgt werden konnten. Da die Wirksamkeit beider Dosierungen gleich war, die niedrige Dosis allerdings weniger Blutungskomplikationen hatte, sollte im klinischen Alltag dann die Dosis von 2 x 60 mg gewählt werden. (HCD)

Neu aufgetretene Ischämien nach Dissektion: Antikoagulation vs. Thrombozytenhemmung – Eine Multicenter-MRI-Beobachtungsstudie

Die Sekundärprävention zur Vermeidung von Rezidivembolien nach Dissektion der hirnersorgenden Arterien ist wissenschaftlich nicht gesichert: Diese prospektive Multicenter-Beobachtungsstudie untersuchte erstmals im 30-Tage-Fenster neu aufgetretene DWI-Läsionen stratifiziert nach Thrombozytenaggregationshemmung bzw. Antikoagulation in der Sekundärprävention mit der Frage, ob hierdurch geeignete Surrogatparameter auf Therapiewirksamkeit gefunden werden können.

****** H. Gensicke, Ahlhelm F, Jung S, von Hessling A, Traenka C, Goeggel Simonetti B, Peters N, Bonati LH, Fischer U, Broeg-Morvay A, Seiffge DJ, Gralla J, Stippich C, Baumgartner RW, Lyrer PA, Arnold M, Engelter ST. New ischaemic brain lesions in cervical artery dissection stratified to antiplatelets or anticoagulants; Eur J Neurol 2015;22:859-865**

1. Die Rezidivrate von Schlaganfällen und TIA nach Erstdiagnose einer cervikalen Dissektion ist nach wie vor unklar.
 2. Zum einen gibt es nur wenige prospektive MRI-follow up-Untersuchungen in einem definierten Zeitfenster, zum anderen ist der genaue Zeitpunkt des Auftretens einer Ischämie nach Dissektion ohne eine solche engmaschige MRI-Verlaufskontrolle oft unsicher.
 3. Es ist aufgrund fehlender randomisierender prospektiver Therapiestudien unklar, ob eine Antikoagulation oder eine Thrombozytenaggregationshemmung wirksamer ist zur Sekundärprävention und unter welchen Bedingungen, z. B. angewandt auf Gefäßverschlüsse oder hochgradige Stenosen bzw.
- nur geringgradige Flussveränderungen nach einer Dissektion. Cervikale Dissektionen sind eine der wichtigsten Ursachen für Schlaganfälle im jüngeren Lebensalter. Der Pathomechanismus hierbei ist ganz überwiegend der einer arterio-arteriellen Embolie aus dem von der Dissektion betroffenen Gefäß durch Thrombosebildung in einem oft langstreckig verengten und hämodynamisch betroffenen Gefäß entweder durch Verschluss oder hochgradige Stenose. Da Patienten mit Dissektion oft erst durch die Symptomatik einer TIA oder eines manifesten Schlaganfalls einer Klinik akut zugeführt werden, spielt die weitere Sekundärprävention zu diesem Zeitpunkt

bereits eine wichtige Rolle, da das Auftreten weiterer Ischämien gerade zum Zeitpunkt der angenommen höchsten Gefährdung mit Erstmanifestation einer Ischämie vermieden werden muss. Das Vorgehen hierbei ist international nicht nur nach den deutschen, sondern auch nach den amerikanischen Leitlinien nicht abgesichert: Sowohl eine Antikoagulation zunächst mit Heparin, später mit Warfarin oder Marcumar ist hierbei in den Leitlinien festgehalten als auch alternativ eine Thrombozytenaggregationshemmung. Mehrere Versuche für eine große randomisierte Sekundärpräventionstherapiestudie bei Dissektionen sind gescheitert, u. a. in Australien als auch aktuell in Großbritannien (sogenannte CADISS-Studie) durch a) zu wenig eingeschlossene Patienten und b) zu wenige Rezidivereignisse nach Erstmanifestation. Schätzungen auf die Größe eines Kollektivs für eine randomisierte Therapiestudie betragen etwa 5000 Patienten und sind auch im internationalen Niveau derzeit als unrealistisch einzuschätzen. Daher untersucht die vorliegende Arbeit in einem Pilotprojekt in einer Multicenterstudie die Machbarkeit von sogenannten Surrogatparametern, d. h. neu aufgetretenen DWI-Läsionen innerhalb von höchstens 30 Tagen mit

Schwerpunkt auf einem MRI 14 Tage nach Aufnahme zur Entdeckung neuer DWI-Läsionen als Hinweis auf neu aufgetretene embolische Ischämien. Die Therapie war dabei der behandelnden Klinik überlassen, der funktionelle Outcome war nach sechs Monaten gewertet. Die Rater waren der Behandlungsallokation und dem funktionellen Outcome gegenüber geblindet. Insgesamt konnten 68 Patienten eingeschlossen werden, von denen immerhin 17 (25 %) neue DWI-Läsionen innerhalb der 30-Tages-Grenze aufwiesen mit überwiegend embolischen Schlaganfallmustern. Interessanterweise waren davon mehr als die Hälfte (n = 9) klinisch asymptomatisch, d. h. ohne Auftreten neuer Symptomatik. Patienten mit einer Ischämie unter Dissektion bereits zu Beginn bzw. einer TIA waren ebenso höher gefährdet für das Auftreten neuer DWI-Läsionen wie Patienten mit einem Gefäßverschluss. Die medikamentöse Behandlung hatte jedoch keinen Einfluss. Das Outcome nach sechs Monaten korrelierte mit dem Auftreten neuer Läsionen, jedoch ohne statistische Signifikanz nach Adjustierung für den Baseline-Schweregrad des Schlaganfalls.

Kommentar:

Die Ergebnisse sind aus zwei Gründen interessant: Zum einen konnte diese Studie nachweisen, dass es sehr wohl eine Reihe von Patienten nach Erstmanifestation einer Dissektion mit Rezidivgefährdung für einen Schlaganfall gibt mit fast einem Viertel betroffener Patienten, und dass diese evtl. auch klinisch ohne ein erneutes MRT nicht entdeckt werden können. Dass es jedoch eine Korrelation geben kann von neu aufgetretenen Ischämien mit dem Outcome, gerade auch in neuropsychologischer Hinsicht, liegt auf der Hand, weswegen die Sekundärprävention auch entscheidend ist, zumindest in der angenommenen Gefährdungsphase (mindestens im ersten Monat) nach Auftreten einer akuten Dissektion. Wichtig ist auch in diesem Zusammenhang, dass die Emboliegefährdung bekanntermaßen am ehesten auch zusammenhängt mit dem Gefäßstatus, d. h. dass verschlossene Gefäße oder hochgradig stenosierte am ehesten für den Patienten gefährdend sind. Auch wenn die vorliegende Observationsstudie konzeptionelle Einschränkungen haben muss, wie z. B. naturgegeben die fehlende Therapierandomisierung, das z. T. Fehlen von geeigneten Sequenzen der follow up-MRTs für neu aufgetretene Blutungen und auch der Zeitpunkt des follow up-MRTs eine relativ große Streubreite aufwies, muss doch festge-

halten werden, dass eine große Multicenterstudie mit gut strukturier-tem Design, d. h. homogensierter follow up-MRTs in den ersten Wochen nach Dissektion, in der Lage ist das Auftreten neuer Ischämien zu erfassen und in Korrelation zu setzen sowohl zum Gefäßstatus (Korrelations-MR-Angiographie) bei Lokalisation der Dissektion in der A. carotis interna vs. A. vertebralis, der intracraniellen Gefäßsituation (Frage Rekanalisation) und dann auch die Frage beantworten sollte zur Korrelation einer randomisierten Therapie Antikoagulation vs. Thrombozytenaggregationshemmung. Aus Sicht des Autors ist es wichtig zu klären, ob Patienten mit Gefäßverschluss oder hochgradiger Beeinträchtigung der Hämodynamik nicht doch von einer Antikoagulation profitieren könnten, da der angenommene Mechanismus embolisch ist und es wahrscheinlich für Patienten ohne Beeinträchtigung der Hämodynamik pathophysiologisch in Bezug auf die Sekundärprävention nicht entscheidend ist, welche genutzt wird. Die Auflage einer solchen internationalen Multicenterstudie mit MRI-/MR-Angio als follow up-Surrogatparameter steht unmittelbar vor dem Start. (TB)

Dissektion hirnversorgender Arterien: Was ist besser - Antikoagulation oder Thrombozytenfunktionshemmer?

Bei Patienten mit Dissektion hirnversorgender Arterien besteht ein relativ geringes Rezidiv-Risiko. Bezüglich der Sekundär-Prävention ist eine orale Antikoagulation genauso wirksam wie eine Behandlung mit Thrombozytenfunktionshemmern. Auch die Rate schwerwiegender Blutungen unterscheidet sich nicht.

******* CADISS Trial Investigators. Antiplatelet treatment compared with anticoagulation treatment for cervical artery dissection (CADISS): a randomised trial. Lancet Neurol 2015;14:361-367**

Dissektionen hirnversorgender Arterien sind für 1 bis 2% aller Schlaganfälle verantwortlich. Im Alter unter 55 Jahren sind etwa 15% aller Schlaganfälle durch Dissektionen bedingt. Nach dem initialen Ereignis besteht ein erhöhtes Risiko für ein zweites cerebral-ischämisches Ereignis. Aus diesem Grund wurden die meisten Patienten mit Dissektion bisher antikoaguliert. Die bisherigen Daten zur Therapie stützten sich allerdings nur auf retrospektive Analysen oder Register (1). Eine randomisierte Studie fehlte bisher. Die randomisierte Studie wurde an 39 Schlaganfallstationen in Großbritannien und 7 in Australien durchgeführt. Eingeschlossen wurden Patienten mit Dissektion der Arteria carotis interna oder der Vertebralarterien innerhalb von 7 Tagen nach Beginn der Symptomatik. Die Patienten wurden über einen Zeitraum von 3 Monaten entweder mit

Thrombozytenfunktionshemmern oder Antikoagulanzen behandelt. Der primäre Endpunkt war ipsilateraler Schlaganfall oder Tod in der intention-to-treat Population.

In die Studie wurden 250 Patienten eingeschlossen, von denen 118 eine Carotis-Dissektion und 132 eine Dissektion der Arteria vertebralis hatten. Bei 224 Patienten bestand ein Schlaganfall oder eine TIA und bei 26 Patienten eine rein lokale Symptomatik wie Kopfschmerzen, Nackenschmerzen oder ein Horner-Syndrom. Die Patienten waren im Mittel 50 Jahre alt und 70% waren Männer. 10% der Patienten wurden initial mit Thrombolyse behandelt. Die Diagnosen stützten sich bei den meisten Patienten auf eine CT oder MR-Angiografie. 126 Patienten erhielten Thrombozytenfunktionshemmer und 124 wurden antikoaguliert. In dem 3-monatigen Beobachtungszeitraum hatten 4 Patienten, dies entspricht 2%,

einen erneuten ispiilateralen Schlaganfall. Ein Schlaganfall oder Tod trat bei 3 Patienten in der Gruppe mit Thrombozytenfunktionshemmern auf, verglichen mit 1 Patient in der Gruppe die antikoaguliert wurde. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Eine Per-Protocol-Analyse, bei der die initiale bildgebende Diagnostik erneut evaluiert wurde, ergab ebenfalls keinen Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen.

Kommentar:

CADISS ist die erste randomisierte Studie, die bei Patienten mit Carotis- oder Vertebralis-Dissektion eine orale Antikoagulation mit Thrombozytenfunktionshemmern vergleicht. Die Studie hat eine erstaunlich geringe Rezidivrate für Schlaganfälle, viel niedriger als in den bisherigen retrospektiven Analysen und Registerdaten. Wodurch dies bedingt ist, kann im Moment nicht geklärt werden. Für die praktische klinische Anwendung ist die Beobachtung wichtig, dass zwischen der Gabe von Thrombozytenfunktionshemmern und Antikoagulanzen kein Unterschied besteht. Daher gibt es eine klare Präferenz zu Thrombozytenfunktionshemmern. In der Studie wurden die Patienten mit Vitamin K Antagonisten behandelt. Ob die Ergebnisse mit neuen Antikoagulanzen anders wären, kann im Moment nicht ermessen werden. (HCD)

Literatur:

1. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. 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 Jul;45(7):2160-236. PubMed PMID: 24788967. Epub 2014/05/03. eng.

Ist das Stenting von intracraniellen Stenosen wirksam?

Bei Patienten mit symptomatischen intracraniellen Stenosen führt eine Ballondilatation und Stent-Implantation verglichen mit einer optimalen medikamentösen Therapie zu einem erhöhten Risiko von erneuten Schlaganfällen oder TIAs. Es gab keine Untergruppen die von einer Stent-Implantation profitierte.

****** Zaidat OO, Fitzsimmons BF, Woodward BK, Wang Z, Killer-Oberpfalzer M, Wakhloo A, Gupta R, Kirshner H, Megerian JT, Lesko J, Pitzer P, Ramos J, Castonguay AC, Barnwell S, Smith WS, Gress DR; VISSIT Trial Investigators. Effect of a balloon-expandable intracranial stent vs medical therapy on risk of stroke in patients with symptomatic intracranial stenosis: the VISSIT randomized clinical trial. JAMA 2015;313(12):1240-1248**

Patienten mit intracraniellen Stenosen und TIA oder Schlaganfall haben ein relativ hohes Rezidiv-Risiko. Dies liegt innerhalb des ersten Jahres zwischen 10 und 20%. Die SAMMPRIS Studie zeigte, dass eine aggressive konservative Therapie einer perkutanen transluminalen Ballonangioplastie mit Stenting mit dem Wingspan-Stent überlegen ist. Dies lag daran, dass das Stenting mit einer nicht unerheblichen Komplikationsrate assoziiert war. Die VISSIT Studie begann, während die SAMMPRIS Studie bereits lief, und wurde nach der Publikation der SAMMPRIS Studie abgebrochen. Es handelte sich um eine internationale multizentrische randomisierte Studie, die zwischen Januar 2009 und Juni 2012 durchgeführt wurde, wobei der Nachverfolgungszeitraum bis Mai 2013 reichte. Bei 58 Patienten erfolgte eine Stent-Implantation und 53

Patienten wurden ausschließlich konservativ behandelt. Der primäre Endpunkt war ein kombinierter Endpunkt aus ipsilateralen Schlaganfällen oder TIA. Der primäre Sicherheitsendpunkt war die Kombination von Schlaganfall, Tod oder intracranieller Blutung. Der neurologische Outcome wurde mit der modifizierten Rankin Skala nach 12 Monaten erfasst. Die Studie wurde abgebrochen, nachdem die Ergebnisse der SAMMPRIS Studie bekannt wurden. Die Patienten waren im Mittel 62 Jahre alt und 65% waren Männer. Bei 2/3 der Patienten lag ein Schlaganfall vor, bei den übrigen eine TIA. Innerhalb der ersten 30 Tage kam es in der Interventionsgruppe bei 14 von 58 Patienten, entsprechend 24,1% zu einer Komplikation verglichen mit 5 von 53, entsprechend 9,4% in der konservativen Therapiegruppe. Dieser

Unterschied war statistisch signifikant. Ischämische Insulte innerhalb von 30 Tagen traten bei 10 von 58 Patienten in der Interventionsgruppe auf, entsprechend 17,2% und bei 3 von 53 Patienten in der konservativen Gruppe, entsprechend 5,7%. Hier lag der p-Wert bei 0,08. Der primäre Effektivitätspunkt, ipsilateraler Schlaganfall oder TIA innerhalb eines Jahres, trat bei 36,2% in der Stentgruppe (21/58) und bei 15,1% in der konservativen Therapiegruppe auf (8/53). Auch dieser Unterschied war statistisch signifikant.

Kommentar:

VISSIT ist die zweite randomisierte Studie, die relativ eindeutig zeigt, dass eine Ballondilatation und Stent-Implantation bei symptomatischen

intracraniellen Arterien keinen therapeutischen Nutzen gegenüber einer optimalen konservativen Therapie hat. Dies liegt wie in der SAMMPRIS Studie auch an der initial hohen Komplikationsrate. Die absolute Differenz bei den frühen Komplikationen betrug 14,7% zuungunsten der Stent-Implantation. Für den klinischen Alltag bedeutet dies, dass eine Stent-Implantation bei Patienten mit symptomatischen intracraniellen Stenosen nicht mehr routinemäßig durchgeführt werden sollte. Leider haben beide Studien keine Aussage darüber erlaubt, ob ein eventueller Nutzen bei den Patienten besteht, bei denen es trotz aggressiver medikamentöser Therapie zu weiteren TIAs oder Schlaganfällen kommt. (HCD)

Stenting bei Abgangsstenosen der Arteria vertebralis nicht wirksam

Das Stenting symptomatischer Vertebralis-Stenosen ist einer optimalen medikamentösen Therapie nicht überlegen.

*** Compter A, van der Worp HB, Schonewille WJ, Vos JA, Boiten J, Nederkoorn PJ, Uyttenboogaart M, Lo RT, Algra A, Kappelle LJ; VAST investigators. Stenting versus medical treatment in patients with symptomatic vertebral artery stenosis: a randomised open-label phase 2 trial. Lancet Neurol 2015;14:606-614**

Es gibt eine ganze Reihe von großen randomisierten Studien, zum Einsatz des Stentings bei Patienten mit symptomatischen Carotisstenosen. Hier ist die Komplikationsrate etwas höher als

bei der Operation, die Langzeitergebnisse sind allerdings vergleichbar. Für Vertebralis-Abgangsstenosen steht allerdings die Option einer Operation nicht zur Verfügung, so dass

hier nur ein Stenting mit einer optimalen medikamentösen Therapie in Analogie zu intracraniellen Stenosen der Arteria cerebri media zur Anwendung kommen kann. Die holländischen Kollegen rekrutierten zwischen 2008 und 2013 115 Patienten mit transienten ischämischen Attacken oder leichtem Schlaganfall und extracraniellen (80%) oder intracraniellen Stenosen der Arteria vertebralis mit einer Lumeneinengung von über 50%. Die Patienten erhielten entweder die bestmögliche medikamentöse Behandlung oder eine medikamentöse Behandlung in Kombination mit einem Stenting. Der primäre Endpunkt war vaskulärer Tod, Herzinfarkt und Schlaganfall innerhalb von 30 Tagen nach Beginn der Behandlung. Sekundäre Endpunkte waren Schlaganfälle im Versorgungsgebiet der symptomatischen Vertebralarterie im Follow up, der kombinierte Endpunkt im Follow up und der Stenosegrad der symptomatischen Arteria vertebralis nach 12 Monaten. Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, nachdem 115 Patienten randomisiert waren. 57 Patienten wurden gestentet und 58 erhielten die medikamentöse Therapie als Monotherapie. In der Stent-Gruppe hatten 3 Patienten innerhalb von 30 Tagen einen Herzinfarkt oder Schlaganfall oder waren verstorben, entsprechend 5% vs. 1 Patienten in der medikamentösen Therapiegruppe, entsprechend 2%.

Während einer durchschnittlichen Verlaufsbeobachtung von 3 Jahren traten 7 Ereignisse in der Stenting-Gruppe und 4 in der Gruppe mit medikamentöser Therapie auf. Der kombinierte Endpunkt trat bei 19% der Patienten in der Stenting-Gruppe und 17% in der medikamentösen Therapie-Gruppe im Langzeitverlauf auf.

Kommentar:

Die vorliegende Studie hatte eine Vielzahl von Problemen. So hatten 80% der Patienten eine Abgangsstenose der A. vertebralis, bei der überhaupt nicht bekannt ist, ob eine Dilatation oder ein Stenting nützlich ist, da sich im Halsbereich Kollateralen ausbilden können. Die Studie hätte sich daher auf intracraniale Vertebralis-Stenosen konzentrieren müssen. Erschwerend kommt hinzu, dass in einem Zeitraum von 5 Jahren nur 115 Patienten rekrutiert und randomisiert werden konnten. Zusammen mit den Ergebnissen der SAMMPRIS und VISSIT Studie an intracraniellen Stenosen der vorderen Zirkulation sollte dieser Eingriff nur noch bei Patienten durchgeführt werden, bei denen es unter optimaler medikamentöser Therapie zu rezidivierenden hämodynamisch bedingten TIAs kommt. (HCD)

Duale Plättchenhemmung zur Schlaganfallprävention: eine Meta-Analyse.

In einer Meta-Analyse von 13 randomisierten Studien mit 90.733 Teilnehmern war die Kombination von Acetylsalicylsäure und Clopidogrel einer Monotherapie mit Acetylsalicylsäure bzgl. der Vorbeugung von Schlaganfällen signifikant überlegen. Allerdings führte die duale Plättchenhemmung auch zu einer signifikanten Erhöhung des Risikos schwerwiegender Blutungskomplikationen.

***** Palacio S, Hart RG, Pearce LA, Anderson DC, Sharma M, Birnbaum LA, Benavente OR. Effect of addition of clopidogrel to aspirin on stroke incidence: Meta-analysis of randomized trials. Int J Stroke 2015;10:686-691**

In der Kardiologie ist die duale Plättchenhemmung nach akutem Koronar-Syndrom und bei Stent-Implantation seit langer Zeit etabliert. Die meisten Studien zur dualen Plättchenhemmung (Kombination von Clopidogrel und Acetylsalicylsäure) in der Primär- oder Sekundärprävention des ischämischen Insultes waren entweder negativ oder zeigten eine signifikant erhöhte Rate schwerwiegender Blutungskomplikationen. Die Arbeitsgruppe aus Kanada und den Vereinigten Staaten führte jetzt eine Meta-Analyse von dreizehn randomisierten Studien durch, bei denen die Kombination von Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure mit einer Monotherapie mit Acetylsalicylsäure verglichen wurde. Fünf der Studien fanden bei Patienten mit stabiler vaskulärer Erkrankung, u. a. mit Vorhofflimmern oder einem lakunären Infarkt statt. Fünf Studien ran-

domisierten Patienten innerhalb von 30 Tagen nach dem Ereignis und 4 Studien wurden an Patienten mit koronarer Bypass-Operation, peripherer arterieller Verschlusskrankheit oder Koronarstenting durchgeführt. Die Studien umfassten insgesamt 90.433 Patienten mit einem mittleren Alter von 63 Jahren. Zwei Drittel der Patienten waren männlich. Die mittlere Beobachtungszeit betrug ein Jahr. Insgesamt wurden im Follow up 2.011 Schlaganfälle beobachtet. Die Häufigkeit von tödlichen und nicht tödlichen Schlaganfällen war mit der Kombinationstherapie um 19% reduziert, mit einem 95%igen Konfidenzintervall von 0,74 bis 0,89. Ischämische Schlaganfälle waren um 23% reduziert mit einem Konfidenzintervall von 0,70 bis 0,85 und intrazerebrale Blutungen waren um 12% erhöht mit einem Konfidenzintervall von 0,86 bis 1,46.

Schwerwiegende Blutungskomplikationen waren um 40% erhöht mit einem Konfidenzintervall von 1,26 bis 1,55. In den vier Studien zum Einsatz der Kombinationstherapie innerhalb von 30 Tagen war das Risiko eines ischämischen Insultes um 36% reduziert, ohne dass es zu einer Erhöhung des Blutungsrisikos kam.

Kommentar:

Diese Meta-Analyse ist ein gutes Beispiel dafür, dass man in Meta-Analysen Äpfel und Birnen vergleicht und daraus keine validen Rückschlüsse für die Therapie-Entscheidung treffen kann. Es kam für die Kombinationstherapie über alle Patientengruppen hinweg zu einer 19%igen Risikoreduktion für ischämische Insulte, auf der anderen Seite aber zu einem um 40% erhöhten Risiko für schwerwiegende Blutungs-

komplikationen. Für Neurologen ist die relevanteste Studie die MATCH Studie, die keine Überlegenheit der Kombinationstherapie von Clopidogrel und Acetylsalicylsäure fand, aber ab dem 30. Tag der Behandlung eine signifikante Erhöhung der Blutungskomplikation. Die einzige Untergruppe, die möglicherweise von einer dualen Plättchenhemmung profitiert, sind Patienten, die innerhalb der ersten 30 Tage und dann nur kurzfristig behandelt werden. Ob dies auch für Kaukasier gilt, wird im Moment in zwei großen randomisierten Studien, nämlich der POINT Studie und der SOCRATES Studie untersucht. Bis dahin ist der Einsatz der dualen Plättchenhemmung nur bei Hochrisikopatienten und bei Patienten mit rezidivierenden TIAs wahrscheinlich bis zu einem Zeitraum von 90 Tagen gerechtfertigt. (HCD)

Wie häufig ist Vorhofflimmern nach einem Schlaganfall oder einer TIA?

Ein erheblicher Prozentsatz von Patienten weist nach einer TIA oder einem Schlaganfall neu diagnostiziertes Vorhofflimmern auf. Dies hat zum einen diagnostische Konsequenzen und zum anderen Auswirkungen auf die Langzeitprophylaxe.

****** Sposato LA, Cipriano LE, Saposnik G, Vargas ER, Riccio PM, Hachinski V. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol 2015;14:377-387**

Etwa 20% aller ischämischen Insulte haben eine kardioembolische Ursache.

Hierbei handelt es sich um Patienten mit vorbestehendem Vorhofflimmern

oder anderen kardialen Emboliequellen. Darüber hinaus gibt es Patienten mit konkurrierenden Mechanismen, bei denen beispielsweise eine Makroangiopathie vorliegt oder ein lakunärer Infarkt, die gleichzeitig auch Vorhofflimmern haben. Da Patienten mit Vorhofflimmern deutlich mehr von einer oralen Antikoagulation profitieren als von Thrombozytenfunktionshemmern, ist es wichtig, insbesondere Patienten mit neu aufgetretenem Vorhofflimmern nach einem Schlaganfall oder einer TIA zu identifizieren. Die dazu vorhandenen Daten wurden von der kanadischen Arbeitsgruppe metaanalytisch erfasst. Es handelt sich um eine systematische Übersicht und Meta-Analyse, die sich mit der Frage beschäftigt, wie häufig bei Patienten nach TIA und Schlaganfall Vorhofflimmern neu diagnostiziert wird. Der Erfassungszeitraum der Studien erstreckte sich von 1980 bis 2014. Für die Analyse wurde die Beobachtungszeit in vier Phasen unterteilt. Die Phase 1 umfasste das Aufnahme-EKG, die Phase 2 verschiedene EKG-Monitoring-Methoden im Krankenhaus, die Phase 3 die erste Phase nach der Entlassung mit Holter-Monitoring und eine Phase 4 mit Langzeit-EKG-Monitoring. Der primäre Endpunkt war der Prozentsatz der Patienten mit neu diagnostiziertem Vorhofflimmern. Für die Analyse standen 11.658 Patienten aus 50

Studien zur Verfügung. Die Häufigkeit von Vorhofflimmern im Aufnahme-EKG betrug 7,7%. Der Prozentsatz während des stationären Aufenthaltes 5,1%, der Prozentsatz in der unmittelbaren poststationären Phase 10,7% und beim Langzeit-Monitoring 6,9%. Fasst man alle Phasen zusammen, beträgt die Häufigkeit von neu entdecktem Vorhofflimmern nach TIA und Schlaganfall 23,7%.

Kommentar:

Die Meta-Analyse mit 11.658 Patienten zeigt, dass mehr Patienten als bisher vermutet nach einer TIA oder einem Schlaganfall neu diagnostiziertes Vorhofflimmern haben. Kumulativ beträgt der Prozentsatz 23,7%. Ein Teil der Studien selektionierte für das Langzeitmonitoring nur Patienten mit kryptogenem Schlaganfall, andere Studien umfassten alle Patienten unabhängig von der vermuteten Schlaganfall-Ätiologie. Aus der Studie ergeben sich zwei mögliche Konsequenzen:

1. Bei Patienten, bei denen die Schlaganfall-Ätiologie nicht geklärt ist, kann ein Langzeit-EKG-Monitoring erfolgen, wobei dies bevorzugt mit einem implantierbaren Monitor geschehen sollte, da hier eine Detektion von Vorhofflimmern über einen Zeitraum von bis zu 3 Jahren möglich ist (1).

2. Es besteht theoretisch die Möglichkeit alle diese Patienten an Stelle von Thrombozytenfunktionshemmern zu antikoagulieren. Dieses Konzept wird im Moment in zwei großen randomisierten Studien mit Rivaroxaban oder Dabigatran im Vergleich zu Acetylsalicylsäure untersucht. (HCD)

Literatur:

1. Sanna T, Diener HC, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2014;370(26):2478-2486

Neue Empfehlungen zur Schlaganfall Sekundärprophylaxe

Die kanadische Heart and Stroke Stiftung aktualisiert ihre Leitlinien zur Sekundärprophylaxe nach TIA oder Schlaganfall.

****** Coutts SB, Wein TH, Lindsay MP, Buck B, Cote R, Ellis P, Foley N, Hill MD, Jaspers S, Jin AY, Kwiatkowski B, MacPhail C, McNamara-Morse D, McMurtry MS, Mysak T, Pipe A, Silver K, Smith EE, Gubitz G; Heart and Stroke Foundation Canada Canadian Stroke Best Practices Advisory Committee. Canadian Stroke Best Practice Recommendations: secondary prevention of stroke guidelines, update 2014. *Int J Stroke* 10, 282-291.**

Die Empfehlungen der kanadischen Heart and Stroke Stiftung werden alle 2-3 Jahre aktualisiert und behandeln die folgenden Bereiche der Schlaganfallbehandlung: Prävention; Stimmung, Kognition und Erschöpfungssymptome; sehr frühe Akutbehandlung; Akutbehandlung; Rehabilitation; Schnittstellen; Telestroke. Die wichtigsten neuen Empfehlungen zur Sekundärprophylaxe sind wie folgt: Der ABCD2 Score wird nicht mehr zur Risikostratifizierung empfohlen, da er sich in der Routinebehandlung nicht

gut validieren ließ. In den ersten 48h nach Symptombeginn sollten alle Patienten mit transienten oder persistierenden Schlaganfallsymptomen in ein Schlaganfallzentrum gebracht werden. Dort sollte auch eine Gefäßdarstellung mittels CTA erfolgen. Falls in der kardialen Abklärung bei vermuteter kardialer Embolie kein Vorhofflimmern nachgewiesen werden kann, ist ein Langzeit-EKG / Monitoring zur Detektion von Vorhofflimmern indiziert. Die Bedeutung der Routine-Echokardiographie nach Schlaganfall wird

geringer als früher eingestuft. Die Empfehlungen zur Sekundärprophylaxe sollten bereits in der Notaufnahme umgesetzt und bei jedem weiteren Kontrolltermin angesprochen werden. Zur Unterstützung dient auch eine adaptierte (kanadische) Version der post-stroke Checkliste. Die weiteren Empfehlungen sind im Wesentlichen mit den DGN-Leitlinien identisch.

Kommentar:

Für deutschsprachige Neurologen ist insbesondere wichtig, wann immer möglich in der Akutphase auch eine Gefäßdarstellung zu machen und bei unklarer Ursache eine Langzeit-EKG Ableitung durchzuführen. Über den Stellenwert einer Echokardiographie in der ätiologischen Abklärung wird auch bei uns oft debatiert. Allerdings ist erfahrungsgemäß in der Regel auch nicht die Indikationsstellung, sondern die Kapazität des Echokardiografielabors der limitierende Faktor für diese Untersuchung. So lange die deutschen S3 Leitlinien zur Sekundärprophylaxe noch nicht vollständig vorliegen, ist der hier referierte Artikel eine sehr empfehlenswerte und übersichtliche Zusammenfassung der aktuellen Sekundärprophylaxe-Empfehlungen nach Schlaganfall. (CW)

7. Blutungen

Antidot gegen Dabigatran: Idarucizumab

Dabigatran ist seit 5 Jahren zur Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern sowie zur Prophylaxe und Therapie der tiefen Beinvenenthrombose zugelassen. Bis jetzt gab es kein spezifisches Antidot, um Patienten, die mit Dabigatran behandelt werden, in spezifischen Notfallsituationen zu behandeln. Deshalb entwickelten die Grundlagenforscher bei Boehringer Ingelheim einen monoklonalen Antikörper, der mit hoher Affinität Dabigatran bindet.

******* Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, Dubiel R, Huisman MV, Hylek EM, Kamphuisen PW, Kreuzer J, Levy JH, Sellke FW, Stangier J, Steiner T, Wang B, Kam CW, Weitz JL. Idarucizumab for dabigatran reversal. N Engl J Med 2015;373:511-520**

Bei jungen und älteren Gesunden sowie bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen führte Idarucizumab zu einer raschen und kompletten Normalisierung der durch Dabigatran beeinflussten Gerinnungsparameter. Dies war Anlass, eine prospektive Studie an Patienten mit Blutungen unter Dabigatran durchzuführen sowie an Patienten, bei denen ein dringender operativer und diagnostischer Eingriff notwendig ist. Die RE-VERSE AD Studie ist eine prospektive Kohortenstudie, in die 300 Patienten in 400 Zentren und 38 Ländern eingeschlossen werden sollen. Die Patienten werden in 2 Gruppen eingeteilt. Bei der ersten Gruppe kommt es unter Dabigatran zu schwer-

wiegenden Blutungskomplikationen, und die zweite Gruppe benötigt ein normalisiertes Gerinnungssystem wegen einer dringend anstehenden Operation oder einer invasiven Prozedur. In der Publikation im NEW ENGLAND JOURNAL werden die Ergebnisse der ersten 90 Patienten referiert, wobei der primäre Endpunkt die Normalisierung der verdünnten Thrombinzeit und der erhöhten Ecarin Clotting Zeit ist. Zwischen Juni 2014 und Februar 2015 wurden 90 Patienten behandelt. Dabei handelte es sich um 51 Patienten mit schwerwiegenden Blutungen und 39 Patienten, die einen raschen Eingriff benötigten. Die Patienten waren im Mittel 76 Jahre alt. Ein Drittel der Patienten hatte die hohe

Dosis und Zweidrittel die niedrige Dosis von Dabigatran erhalten. Bei fast allen Patienten bestand die Indikation für Dabigatran aufgrund von Vorhofflimmern. Die mediane Zeit seit der letzten Einnahme von Dabigatran betrug im Mittel 15 Stunden. Bei 76% der Patienten war die verdünnte Thrombinzeit vor der Behandlung erhöht und bei 90% die Ecarin Clotting Zeit. 20% der Blutungen waren intracraniell, 10% traumatisch, 22% gastrointestinal und 12% andere. Idarucizumab wurde in 2 Infusionen mit je 2,5 g gegeben, innerhalb weniger Minuten kam es bei 98% der Patienten zu einer Normalisierung der Gerinnungswerte. Von 36 Patienten in der Gruppe B, die operiert werden mussten, berichteten die Chirurgen, dass bei 33 Patienten die intraoperative Hämostase erhalten war. Nur bei einem Patienten kam es innerhalb von 72 Stunden zu einem arteriothrombotischen Ereignis, wobei dieser Patient nicht erneut antikoaguliert worden war.

Kommentar:

Die Entwicklung und klinische Erprobung eines spezifischen Antidots gegen Antikoagulanzen ist von großer Bedeutung für die klinische Praxis. Zwar sind schwerwiegende Blutungskomplikationen unter Dabigatran relativ selten und können auch mit Prothrombinkomplex oder Fresh Frozen Plasma behandelt werden. Im

klinischen Alltag ist allerdings ein spezifisches Antidot sehr viel hilfreicher und wirksamer, da hier innerhalb von Minuten die Gerinnungswerte normalisiert werden. Zunächst bleibt abzuwarten, ob sich die Ergebnisse der ersten 90 Patienten bis zum Ende der Studie mit 300 Patienten replizieren lassen. Die Ergebnisse der ersten 90 Patienten wurden bei den Zulassungsbehörden eingereicht, und es ist möglich, dass Idarucizumab bereits im Herbst oder Winter 2015 zugelassen wird. Wünschenswert wären dann prospektive Register, die überprüfen, ob sich auch in größeren Populationen ein klinischer Effekt bzgl. Überlebensraten zeigt. Eine randomisierte Studie wäre gemessen an der guten Wirksamkeit von Idarucizumab ethisch nicht vertretbar. (HCD)

Zerebrale Blutungen unter Antikoagulanzen: Erneut antikoagulieren?

Bei Patienten, die unter Antikoagulanzen zur Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern eine intracranielle Blutung erleiden, reduziert eine erneute Antikoagulation zu einem späteren Zeitpunkt signifikant das Risiko von Schlaganfall und Tod. Thrombozytenfunktionshemmer sind entweder unwirksam oder deutlich weniger wirksam. Die Rate erneuter intracranieller Blutungen und schwerwiegender anderer Blutungskomplikationen ist nicht erhöht bei Patienten, die erneut antikoaguliert werden.

***** Nielsen PB, Larsen TB, Skjøth F, Gorst-Rasmussen A, Rasmussen LH, Lip GY. Restarting anticoagulant treatment after intracranial haemorrhage in patients with atrial fibrillation and the impact on recurrent stroke, mortality and bleeding: A nationwide cohort study. *Circulation* 2015;132(6):517-525**

Patienten mit Vorhofflimmern profitieren von einer oralen Antikoagulation, da hiermit das Schlaganfallrisiko massiv reduziert wird. Die gefürchtetsten Komplikationen der oralen Antikoagulation insbesondere mit Vitamin K Antagonisten sind intracranielle Blutungen. Parenchymatöse Hirnblutungen unter Warfarin haben eine Sterblichkeit von bis zu 40%. Ein bisher weitgehend ungelöstes Problem ist die Frage, ob bei einem Patienten, der unter Antikoagulanzen eine intracranielle Blutung erlitten und Vorhofflimmern hat, zu einem späteren Zeitpunkt erneut antikoaguliert werden sollte, und wie in dieser Situation das Verhältnis zwischen Schlaganfallrisiko und dem Risiko einer erneuten Blutung ist. Die Studie stützt sich auf das dänische Patientenregister, in dem alle Men-

schen in Dänemark erfasst sind, und in dem Aufnahme Diagnosen in Krankenhäusern, Antikoagulanzen, aber auch die Einnahme verschreibungspflichtiger Medikamente erfasst werden. Im Rahmen der Studie wurden Patienten identifiziert, die zwischen 1997 und 2013 wegen Vorhofflimmerns mit oralen Antikoagulanzen behandelt wurden und eine intracranielle Blutung hatten. In der Folgezeit wurden dann, mit Ausnahme der ersten sechs Wochen nach der intracraniellen Blutung ischämische Insulte, die Gesamtsterblichkeit, erneute intracranielle Blutungen und schwerwiegende Blutungskomplikationen erfasst. Die Patienten wurden eingeteilt in solche, die keine Behandlung erhielten, die erneut oral antikoaguliert wurden oder die mit Thrombozytenfunktionshemmern behandelt wurden.

Insgesamt wurden 6.138 Patienten mit Vorhofflimmern identifiziert, bei denen eine intracraniale Blutung aufgetreten war. Innerhalb der ersten sechs Wochen nach dem Ereignis verstarben 1.652 Patienten. 1.752 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien für die Studie, indem sie innerhalb von sechs Monaten vor der intracranialen Blutung mit oralen Antikoagulanzen behandelt worden waren und sechs Wochen nach dem Ereignis noch am Leben waren. 65% der Patienten hatten zuvor ausschließlich Vitamin K Antagonisten erhalten und 33% eine Kombinationstherapie aus Vitamin K Antagonisten und Thrombozytenfunktionshemmern. Zwei Prozent der Patienten hatten neue orale Antikoagulanzen (NOACs) erhalten. Innerhalb der Patientenpopulation hatten 812 eine intrazerebrale Blutung, 755 ein subdurales Hämatom und 185 eine Subarachnoidalblutung. Das mittlere Alter betrug 78 Jahre. Die Ereignisrate, berechnet als Ereignisse pro 100 Patientenjahre, betrug 27,3 für den kombinierten Endpunkt ischämischer Insult und Sterblichkeit bei Patienten, die unbehandelt waren, und 13,6 bei Patienten, die erneut antikoaguliert wurden. Dies entspricht einer Hazard Ratio von 0,55. Patienten, die mit Thrombozytenfunktionshemmern behandelt wurden, hatten eine Ereignisrate von 25,7 pro 100 Patientenjahre, entsprechend einer

Hazard Ratio von 0,87, die nicht signifikant war. Die Ereignisraten für ischämischen Schlaganfall für orale Antikoagulanzen vs. keiner antithrombotischen Therapie betrug 5,3 vs. 10,4 pro Jahr mit einer Hazard Ratio von 0,59, die knapp nicht signifikant war, und 10,3 für Thrombozytenfunktionshemmer mit einer Hazard Ratio von 0,98. Für die Sterblichkeit betrug die Ereignisraten 9,7 für orale Antikoagulanzen vs. 19,1 für keine antithrombotische Behandlung mit einer Odds Ratio von 0,55, und 19,5 für Thrombozytenfunktionshemmer mit einer Hazard Ratio von 0,90. Die Rate schwerwiegender Blutungskomplikationen war in allen drei Patientengruppen vergleichbar. Die Rate erneuter intracranialer Blutungen pro 100 Patientenjahre betrug 8,6 für Patienten, die mit Antikoagulanzen behandelt wurden, 8,0 für Patienten, die unbehandelt blieben, und 5,3 für Patienten, die mit Thrombozytenfunktionshemmern behandelt wurden. Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant.

Kommentar:

Diese große populationsbezogene Studie belegt, wie die vor kurzem aus Erlangen publizierte Studie (1), dass offenbar Patienten mit Vorhofflimmern, die eine intracraniale Blutung erlitten haben, weiterhin ein hohes Risiko haben, einen ischä-

mischen Insult zu erleiden. Für diese Patientenpopulation ist eine erneute orale Antikoagulation wirksamer als eine Behandlung mit Thrombozytenfunktionshemmern oder keine antithrombotische Therapie und bedingt kein erhöhtes Risiko für intracranielle oder extracranielle schwerwiegende Blutungskomplikationen. Die Studie hat auch eine Reihe von Problemen und ungelösten Fragen: Die Entscheidung eines Kliniklers, einen Patienten erneut zu antikoagulieren, ist sicher davon abhängig, wie hoch er das Risiko für einen erneuten ischämischen Insult oder eine erneute Blutung einschätzt. In der Datenbank sind keine INR-Werte verzeichnet, so dass beispielsweise nicht ermessen werden kann, bei wie vielen Patienten die intracranielle Blutung durch eine fehlerhafte Antikoagulation bedingt war. Letztendlich kann die wichtige Frage, ob und insbesondere wann in dieser Patientengruppe eine erneute Antikoagulation durchgeführt werden sollte, nur durch eine prospektive Studie beantwortet werden. Zudem war die Zahl der Patienten, die neue Antikoagulanzen erhielten, verschwindend gering. (HCD)

Literatur:

1. Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellinger PD, Glahn J, Endres M, Sobesky J, et al. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in

patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA*. 2015;313(8):824-36.

Behandlung von Vitamin K Antagonisten induzierten intrazerebralen Blutungen

In einer retrospektiven gepoolten Analyse von 1.547 Patienten mit Vitamin K Antagonisten induzierter intrazerebraler Blutung war eine Kombination aus Fresh Frozen Plasma und Prothrombinkomplex am besten wirksam.

****** Parry-Jones AR, Di Napoli M, Goldstein JN, Schreuder FH, Tetri S, Tatlisumak T, Yan B, van Nieuwenhuizen KM, Dequatre-Ponchelle N, Lee-Archer M, Horstmann S, Wilson D, Pomero F, Masotti L, Lerpiniere C, Godoy DA, Cohen AS, Houben R, Al-Shahi Salman R, Pennati P, Fenoglio L, Werring D, Veltkamp R, Wood E, Dewey HM, Cordonnier C, Klijn CJ, Meligeni F, Davis SM, Huhtakangas J, Staals J, Rosand J, Meretoja A. Reversal strategies for vitamin K antagonists in acute intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol* 2015; 78:54-62**

Etwa 20% aller intrazerebralen Blutungen sind durch Vitamin K Antagonisten bedingt. Die Sterblichkeit innerhalb der ersten drei Monate beträgt 50%. Vitamin K benötigt viele Stunden, um die biologische Wirkung von Vitamin K Antagonisten aufzuheben, und ist daher kein geeignetes Mittel, um das Hämatomwachstum zu behandeln. Empfohlen in Leitlinien werden im Moment Prothrombinkomplex Konzentrate oder Fresh Frozen Plasma. Die internationale Studiengruppe wollte untersuchen, welche der Methoden zur Korrektur des Gerinnungssystems in dieser Situation am besten ist. Es handelt sich um eine retrospektive Analyse von 16 Schlaganfallregistern in Argentinien, Australien, Finnland, Frankreich, Deutschland, Italien, den Nieder-

landen, Großbritannien und den Vereinigten Staaten. Eingeschlossen wurden Patienten, bei denen es unter der Einnahme von Vitamin K Antagonisten zu einer intrazerebralen Blutung kam. Ausgeschlossen wurden Patienten mit traumatischen Blutungen, hämorrhagischer Transformation eines initial ischämischen Insults und alle Patienten, bei denen die INR beim Studieneinschluss < 1,3 war. Die Patienten wurden in 4 Behandlungsgruppen eingeteilt, nämlich Fresh Frozen Plasma als Monotherapie, Prothrombinkomplex als Monotherapie, eine Kombinationstherapie oder keine spezifische Therapie. Primärer Endpunkt war die Sterblichkeit innerhalb von 30 Tagen. In die Studie wurden 1.547 Patienten mit einem mittleren Alter von 77 Jahren eingeschlossen. Das initiale

Volumen der Blutung lag zwischen 15 und 28 ml, die INR bei Studieneinschluss betrug im Mittel 2,9. Nur bei sehr wenigen Patienten wurde eine Operation zur Behandlung der Blutung durchgeführt. 377 der Patienten erhielten Fresh Frozen Plasma als Monotherapie, 585 Prothrombinkomplex als Monotherapie, 131 eine Kombinationstherapie und 455 blieben unbehandelt. Die Sterblichkeit nach 30 Tagen betrug 45,7%. Die Sterblichkeit ohne spezifische Therapie betrug 61,7%, mit Fresh Frozen Plasma 45,6%, mit Prothrombinkomplex 37,7% und mit der Kombinationstherapie 27,8%. Nimmt man die Kombinationstherapie als Maßstab, war Fresh Frozen Plasma signifikant weniger wirksam. Zwischen Fresh Frozen Plasma und Prothrombinkomplex bestand kein Unterschied. Bei 4-Faktor Prothrombinkomplex war die Sterblichkeit höher, als bei 3-Faktor Prothrombinkomplex. Signifikante Prädiktoren für erhöhte Sterblichkeit in einer multivariaten Analyse waren Alter, Größe der Blutung, Einbruch in die Ventrikel und klinisch schwere initiale Betroffenheit. In einer retrospektiven gepoolten Analyse von 1.547 Patienten mit Vitamin K Antagonisten induzierter intrazerebraler Blutung ist wahrscheinlich eine Kombination aus Fresh Frozen Plasma und Prothrombinkomplex am besten wirksam.

Kommentar:

Die hier vorgelegte Studie ist sehr wichtig, da in vielen Stroke Units immer noch eine Monotherapie entweder mit Prothrombinkomplex (häufig) oder Fresh Frozen Plasma (seltener) erfolgt. Die Studie legt nahe, dass wahrscheinlich eine Kombinationstherapie wirksamer ist als eine Monotherapie. Interessant war die Beobachtung, dass eine Behandlung mit 4-Faktor Prothrombinkomplex weniger wirksam war als eine Behandlung mit 3-Faktor Prothrombinkomplex. Die Studie leidet wie alle Register-Studien unter einem potentiellen Bias, der nicht immer identifiziert werden kann. Daher wäre es jetzt höchste Zeit, neben den laufenden kleineren Studien noch große prospektive randomisierte Studien nach Möglichkeit mit 3 Armen durchzuführen, nämlich einer Monotherapie mit Prothrombinkomplex, einer Monotherapie mit Fresh Frozen Plasma oder einer Kombinationstherapie. Es ist allerdings zu erwarten, dass die Zulassung spezifischer Antidots für die neuen Antikoagulanzen das gesamte Szenario ändert. (HCD)

Antagonisierung von Vitamin K Antagonisten: Was ist besser? 4-Faktor Prothrombinkomplex oder Plasma?

Bei antikoagulierten Patienten, bei denen notfallmäßig ein operativer Eingriff oder eine Intervention vorgenommen werden muss, ist zur Normalisierung der Gerinnung ein 4-Faktor Prothrombinkomplex signifikant wirksamer als die Gabe von Fresh Frozen Plasma.

****** Goldstein JN, Refaai MA, Milling TJ Jr, Lewis B, Goldberg-Alberts R, Hug BA, Sarode R. Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial. Lancet 2015;385:2077-2087**

Für Vitamin K Antagonisten steht kein spezifisches Antidot zur Verfügung. Die Gabe von Vitamin K ist zwar in der Lage, die INR zu normalisieren, dies dauert aber mehrere Tage. Im Falle von Blutungen oder notfallmäßig durchgeführten Operationen oder invasiven Eingriffen wird im Moment die Gabe von 3- oder 4-Faktor Prothrombinkomplex oder Fresh Frozen Plasma empfohlen. Größere Studien, die die beiden Therapieansätze miteinander verglichen, existieren allerdings bisher nicht. Es handelt sich um eine multizentrische offene Phase III Studie, in die Patienten im Alter über 18 Jahren eingeschlossen wurden, die mit Vitamin K Antagonisten behandelt wurden. Einschlusskriterium war die Notwendigkeit eines sofortigen operativen Eingriffs oder einer invasiven Prozedur. Die Patienten erhielten entweder einen 4-Faktor Prothrombin-

komplex oder Plasma, wobei die jeweilige Dosierung von der INR und dem Körpergewicht abhing. Der primäre Endpunkt war eine effektive Hämostase, und der weitere Endpunkt war eine Reduktion der INR auf $\leq 1,3$ 30 Minuten nach dem Ende der Infusion. In die Studie wurden 181 Patienten aufgenommen, von denen 90 mit 4-Faktor Prothrombinkomplex und 91 mit fresh-frozen Plasma behandelt wurden. Die Patienten waren im Mittel 67 Jahre alt. Alle Patienten erhielten Vitamin K. Die häufigsten Indikationen für die orale Antikoagulation waren Vorhofflimmern, vaskuläre Erkrankungen und künstliche Herzklappen. Eine effektive Blutstillung wurde bei 90% in der 4-Faktor Prothrombinkomplex Gruppe und bei 75% in der Gruppe der Patienten erzielt, die Fresh Frozen Plasma erhielten. Der Unterschied von 14,3% war statistisch signifikant. Eine

Normalisierung der INR wurde bei 55% in der 4-Faktor Prothrombin-komplex Gruppe, aber nur bei 10% der Patienten in der Fresh Frozen Plasma Gruppe erreicht. Auch dieser Unterschied war statistisch signifikant. In der Gruppe, die Plasma erhielt, kam es bei 13% der Patienten zu Symptomen einer Volumenbelastung.

Kommentar:

Diese außerordentlich wichtige Studie belegt, was bereits in einer Reihe von Leitlinien Eingang gefunden hat, dass nämlich bei Patienten, die mit Vitamin

K Antagonisten antikoaguliert sind, bevorzugt Prothrombinkomplex und nicht Fresh Frozen Plasma verwendet werden sollte. 4F-PCC ist offenbar wirksamer, kann schneller appliziert werden und führt im Gegensatz zu Fresh Frozen Plasma auch signifikant seltener zu einer Volumenbelastung. Dies ist insbesondere bei älteren Patienten mit einer Herzinsuffizienz von großer Bedeutung. Weiterhin gibt es allerdings kein spezifisches Antidot für Patienten, die mit Vitamin K Antagonisten antikoaguliert sind. (HCD)

Intracraniale Blutungen und ischämische Insulte in der Folgezeit bei Patienten mit Vorhofflimmern: Eine nationale Kohortenstudie

Die wichtigste Komplikation einer oralen Antikoagulation bei Patienten mit Vorhofflimmern ist die intracraniale Blutung. Daten aus dem dänischen Gesundheitsregister legen nahe, dass Patienten, bei denen es unter Antikoagulation zur Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern zu einer intracranialen Blutung kommt, anschließend ein besonders hohes Risiko ischämischer Insulte haben.

***** Brønnum Nielsen P, Larsen TB, Gorst-Rasmussen A, Skjøth F, Rasmussen LH, Lip GY. Intracranial hemorrhage and subsequent ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. Chest 2015;147(6):1651-1658**

Patienten mit Vorhofflimmern haben ein 5-fach erhöhtes Schlaganfallrisiko gegenüber Patienten im Sinusrhythmus. Dieses Risiko kann durch eine antithrombotische Behandlung mit Vitamin K Antagonisten im Mittel

um 64% reduziert werden. Eine orale Antikoagulation reduziert auch die Sterblichkeit verglichen mit Placebo um 26%. Antikoagulierte Patienten haben allerdings auch ein erhöhtes Risiko für intracraniale Blutungen.

Leider gibt es nur sehr wenig prospektive erhobene Daten, die das Risiko einer erneuten intracraniellen Blutung oder eines ischämischen Insultes bei Patienten mit Vorhofflimmern nach stattgehabter intracranieller Blutung untersuchen. Eine vor kurzem publizierte Studie aus Erlangen zeigte, dass diese Patienten offenbar ein besonders hohes Risiko haben, einen ischämischen Insult zu erleiden, wenn sie nicht erneut antikoaguliert werden. Die Autoren haben Daten des dänischen nationalen Krankheitsregisters ausgewertet und dabei Patienten zwischen 1999 und 2012 identifiziert, die wegen Vorhofflimmern mit Warfarin antikoaguliert wurden. Erfasst wurden Patienten, die unter der oralen Antikoagulation eine intracranielle Blutung erlitten. Dann wurden alle Patienten nachverfolgt und ischämische Insulte, Blutungskomplikationen und die Sterblichkeit erfasst. Von insgesamt 212.332 Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern erfüllten 58.815 die Einschlusskriterien. 2,8%, dies entspricht 1.639 Patienten, hatten eine intracranielle Blutung, und 11,9%, entsprechend 6.994 Patienten hatten einen Schlaganfall, eine systemische Embolie oder eine TIA. Die 30 Tage- Sterblichkeit der intracraniellen Blutung betrug 44%, das mediane Alter der Studienpopulation war 72,6 Jahre und 60% waren Männer. Wurde die Schlaganfallrate im Follow up erfasst,

betrug diese 9,59% pro Jahr bei den Patienten, die eine intracranielle Blutung erlitten hatten und 2,62% bei den Patienten die keine intracranielle Blutung erlitten hatten. Dies führt zu einer Rate Ratio von 3,67, die statistisch signifikant war. Dieses Ergebnis war auch valide, wenn Patienten mit TIA ausgeschlossen wurden. Die Rate Ratio für Sterblichkeit war 5,55 und für schwerwiegende Blutungskomplikationen 1,06. Das Schlaganfallrisiko war besonders hoch in den ersten 90 Tagen nach der intracraniellen Blutung. Die Studie zeigte auch, dass bei 70% der Patienten, die eine intracranielle Blutung erlitten hatten, in der Folgezeit keine orale Antikoagulation mehr erfolgte. Dies erklärt wahrscheinlich den steilen Anstieg des Risikos von ischämischen Insulten.

Kommentar:

Diese retrospektive Analyse des dänischen Gesundheitsregisters legt nahe, dass Patienten, die unter einer Antikoagulation mit Warfarin zur Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern eine intracranielle Blutung erleiden, ein besonders hohes Risiko besteht, in den nächsten drei Monaten einen ischämischen Insult zu erleiden oder zu sterben. Dies ist mit hoher Wahrscheinlichkeit darauf zurückzuführen, dass offenbar die Mehrheit dieser Patienten nicht weiter antikoaguliert wird. Leider kann die Studie im

Follow up nicht differenzieren, ob die Schlaganfälle überwiegend ischämischer Natur waren, oder ob sich darunter auch intrazerebrale Blutungen verbergen. Die retrospektive Studie zeigt aber auch deutlich, wie wichtig es ist, jetzt prospektive

Studien durchzuführen und die Patienten zu identifizieren, die nach einer intrazerebralen Blutung von einer erneuten oralen Antikoagulation, sei es mit Vitamin K Antagonisten oder neuen Antikoagulanzen, profitieren könnten. (HCD)

8. Rehabilitation

Frühe Mobilisierung nach dem Schlaganfall: Zu früh ist nicht besser.

Eine sehr frühe Mobilisation innerhalb von 24 Stunden hat gegenüber einer Standard-Behandlung auf der Stroke Unit keinen Vorteil.

******* AVERT Trial Collaboration Group. Efficacy and safety of very early mobilisation within 24 h of stroke onset (AVERT): a randomised controlled trial. Lancet 2015;386(9988):46-55**

Eine gesicherte therapeutische Strategie bei Schlaganfall-Patienten ist die Behandlung auf einer Stroke Unit. Alle Leitlinien empfehlen im Moment eine frühe Mobilisation der Patienten. Argumente für die frühe Mobilisation sind die Reduktion des Risikos tiefer Beinvenenthrombosen und Lungenembolien und ein vermuteter positiver Effekt auf das kardiovaskuläre-, respiratorische- und Immunsystem. Eine randomisierte Studie, die dieses Konzept untersuchte, gab es aber bisher nicht. Es handelt sich um eine randomisierte Parallelgruppen-Studie in 56 Schlaganfall-Stationen in 5 Ländern. Die Patienten wurden ran-

domisiert und erhielten entweder die übliche Stroke Unit-Behandlung oder eine sehr frühe Mobilisierung zusätzlich zur Standardtherapie. Es wurden auch Patienten aufgenommen, die lysiert wurden. Der primäre Endpunkt der Studie war ein Wert auf der modifizierten Rankin Skala zwischen 0 und 2 nach 3 Monaten. In die Studie wurden zwischen 2006 und 2014 2.104 Patienten randomisiert, von 2.083 Patienten lagen Verlaufsuntersuchungen nach 3 Monaten vor. In der frühen Behandlungsgruppe wurden fast alle Patienten innerhalb von 24 Stunden mobilisiert, in der Kontrollgruppe waren es 59% der

Patienten. Für den primären Endpunkt erreichten 480 Patienten einen guten Outcome nach 90 Tagen, entsprechend 46%, verglichen mit 525 Patienten in der Kontroll-Gruppe, entsprechend 50%. Dies resultierte in einer Odds Ratio von 0,73, die statistisch signifikant war. Die Sterblichkeit war mit 8% vs. 7% nicht unterschiedlich. Es ergaben sich auch keine Unterschiede in Unterkategorien wie Alter, Schwere des Schlaganfalls, Ischämie oder Blutung, Behandlung mit rt-PA und Region, in der die Patienten behandelt wurden. Es bestanden keine Unterschiede in frühen Komplikationen nach dem Schlaganfall wie Pneumonie oder Lungenembolie.

Kommentar:

Die hier durchgeführte Studie hat klare Implikationen für unser Verhalten auf der Stroke Unit. Patienten, die sehr früh mobilisiert werden, haben offenbar keinen Nutzen von dieser Maßnahme. Im Gegenteil ist hier der funktionelle Outcome nach 90 Tagen sogar schlechter. Die Implikationen für die Behandlung auf der Stroke Unit ist, dass es durchaus vertretbar ist, bei Patienten, die am Wochenende aufgenommen werden, mit der Mobilisation 1 bis 2 Tage zu warten. Die Studie zeigt auch, dass es keinen Sinn macht, theoretische Konzepte direkt in die klinische Praxis umzusetzen. Unser therapeutisches Handeln auf der Stroke Unit sollte

durch die Ergebnisse großer randomisierter Studien geprägt sein. (HCD)

9. Verschiedenes

Digitalis bei Patienten mit Vorhofflimmern: Therapeutische Option oder Risiko?

Eine Behandlung von Vorhofflimmern mit Digoxin erhöht das Risiko der Sterblichkeit, des vaskulären Todes und des plötzlichen Todes bei Patienten mit Vorhofflimmern. Dieser Effekt ist unabhängig von anderen Risikofaktoren

***** Washam JB, Stevens SR, Lokhnygina Y, Halperin JL, Breithardt G, Singer DE, Mahaffey KW, Hankey GJ, Berkowitz SD, Nessel CC, Fox KA, Califf RM, Piccini JP, Patel MR; for the ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Digoxin use in patients with atrial fibrillation and adverse cardiovascular outcomes: a retrospective analysis of the Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). Lancet 2015;385:2363-2370**

Vorhofflimmern ist die häufigste kardiale Arrhythmie. Prinzipiell gibt es zwei konservative Therapieverfahren, nämlich die Rhythmisierung durch Antiarrhythmika oder die Frequenzkontrolle durch Betablocker oder Digitalis-Derivate. Insbesondere die Behandlung mit Digoxin ist umstritten, da es nur wenig Daten gibt, ob eine Behandlung mit Digoxin wirklich die Prognose von Patienten positiv beeinflusst. Daher ist es elementar, weitere Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Digoxin bei Patienten mit Vorhofflimmern zu generieren. Es handelt sich um eine retrospektive Auswertung der ROCKET AF Studie. Diese Studie randomisierte 14.171 Patienten mit Vorhofflimmern und

hohem Schlaganfallrisiko zu einer Behandlung mit 1 x täglich 20 mg Rivaroxaban oder eine INR-gesteuerte Therapie mit dem Vitamin K Antagonisten Warfarin. Für die Studie wurden die Patienten erfasst, die während der Studie mit Digoxin behandelt wurden. Der primäre Endpunkt war die Sterblichkeit, vaskulärer Tod oder plötzlicher Tod. 37% der Patienten, dies entspricht 5.239 von 14.171 Patienten, erhielten zum Zeitpunkt der Randomisierung Digoxin. Patienten, die mit Digoxin behandelt wurden, waren häufiger weiblich (42% vs. 38%) und hatten eine Herzinsuffizienz (73% vs. 56%), Diabetes mellitus (43% vs. 38%) und persistierendes Vorhofflimmern (88%

vs. 77%). Bezüglich des Endpunktes Sterblichkeit jedweder Ursache betrug die adjustierte Hazard Ratio einer Behandlung mit Digoxin 1,17. Dies war statistisch signifikant. Ein erhöhtes Risiko ergab sich auch für vaskulären Tod und für plötzlichen Tod. Für die Endpunkte Schlaganfall und Herzinfarkt ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Kommentar:

Der negative Effekt von Digoxin war auch nachweisbar, wenn für andere vaskuläre Risikofaktoren korrigiert wurde. Die Leitlinien empfehlen im Moment noch eine Frequenzkontrolle mit Digoxin bei Patienten mit Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz (1). Auch diese Patienten profitierten in der ROCKET AF Studie nicht von der Gabe von Digoxin. Die Analyse ist allerdings eine nicht geplante Post-hoc-Analyse, und die Patienten wurden nicht bezüglich der Gabe von Digoxin randomisiert. Daher wäre jetzt eine große Studie notwendig, in die Patienten mit Vorhofflimmern für eine Behandlung mit Digoxin oder Placebo randomisiert werden. Praktische Schlussfolgerungen wären im Moment, dass sich Digoxin zwar zur Frequenzkontrolle in der Akut-Situation bei Vorhofflimmern nach Schlaganfall eignet, aber möglicherweise nicht als Langzeit-Therapie. (HCD)

Literatur:

1. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, Jr., et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014;130(23):2071-2104.



ÖGSF

**Österreichische Gesellschaft
für Schlaganfallforschung**



**DEUTSCHE
SCHLAGANFALL-GESELLSCHAFT**
German Stroke Society
