



# STROKE

## NEWS

Aktuelle Literatur  
zur Pathophysiologie  
und Therapie  
von  
Schlaganfällen

**ÖGSF**

Österreichische Gesellschaft  
für Schlaganfallforschung



DEUTSCHE  
SCHLAGANFALL-GESELLSCHAFT  
German Stroke Society

2/2016

# STROKE NEWS

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

21. Jahrgang, Nummer 2, August 2016, Auflage: nur online

## **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)

Frau Dr. J. Dietzel, Neurologische Universitätsklinik, Charitéplatz 1, 10117 Berlin (JD)

Prof. Dr. W. Hacke, Neurologische Universitätsklinik, Im Neuenheimer Feld 400, 69120 Heidelberg (WH)

Prof. Dr. G.F. Hamann, Neurologie, Bezirkskrankenhaus, Ludwig Heilmeyer Str. 2, 89132 Günzburg (GFH)

PD Dr. K.-G. Häusler, Neurologische Universitätsklinik, Charitéplatz 1, 10117 Berlin (KGH)

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

Prof. Dr. G. Schroth, Neurologische Universitätsklinik, BHH C212, Freiburgstr. 4, CH-3010 Bern (GS)

Prof. Dr. J. Röther, Neurologie, Asklepios Klinik Altona, Paul-Ehrlich-Str. 1, 22763 Hamburg (JR)

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

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

| <b>Inhaltsverzeichnis</b>            | <b>Seite</b> |
|--------------------------------------|--------------|
| 1. Epidemiologie                     | 5            |
| 2. Klinik                            | 6            |
| 3. Diagnostik                        | 19           |
| 4. Primärprävention                  | 22           |
| 5. Sekundärprävention                | 30           |
| 6. Zerebrale Venen- / Sinusthrombose | 43           |
| 7. Blutungen                         | 44           |
| 8. Verschiedenes                     | 53           |

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

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

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

mit finanzieller Unterstützung: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG,  
Ingelheim

Bayer Vital, Leverkusen

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

**ISSN 1431-7780**

**Copyright 2016 Prof. H.C. Diener**

## Epidemiologie

### Wie häufig ist ESUS?

In einer großen epidemiologischen Studien erfüllten 16% von 2.144 Patienten mit akutem ischämischen Insult die Kriterien für Embolic Stroke of Undetermined Source (ESUS)

\*\*\* Perera KS, Vanassche T, Bosch J, Giruparajah M, Swaminathan B, Mattina KR, Berkowitz SD, Arauz A, O'Donnell MJ, Ameriso SF, Hankey GJ, Yoon BW, Lavallee P, Cunha L, Shamalov N, Brouns R, Gagliardi RJ, Kasner SE, Pieroni A, Vermehren P, Kitagawa K, Wang Y, Muir K, Coutinho J, Vastagh I, Connolly SJ, Hart RG; ESUS Global Registry Investigators. Embolic strokes of undetermined source: Prevalence and patient features in the ESUS Global Registry. *Int J Stroke* 2016;11(5):526-533

Die TOAST-Klassifikation unterschied bisher 5 Kategorien, von denen eine der kryptogene Schlaganfall war. Dies bedeutet, dass bei entsprechenden Patienten mit ischämischem Insult die Ätiologie nicht geklärt werden konnte. Das Konstrukt des kryptogenen Schlaganfalls hat den Nachteil, dass auch solche Patienten als kryptogen eingestuft werden, bei denen die Diagnostik nicht komplett durchgeführt wurde. Daher eignet sich die Definition des kryptogenen Schlaganfalls nicht, um in Zukunft randomisierte Therapiestudien durchzuführen. Eine Arbeitsgruppe von Neurologen, Epidemiologen, Kardiologen und Methodikern hat daher eine operationale Definition für eine Untergruppe von Patienten mit kryptogenem Schlaganfall vorgeschlagen, nämlich Embolic stroke of undetermined source (ESUS)(1). Die Arbeitsgruppe der Universität Hamilton in Canada legt jetzt die Ergebnisse einer internationalen Registerstudie vor, die die Häufigkeit von ESUS bei Patienten mit akutem ischämischem Insult erfasste. Die Studie wurde an 19 Stroke Units in 19 Ländern durchgeführt. Insgesamt wurden 2.144 Patienten mit akutem ischämischen Insult erfasst. 16% der Patienten, entsprechend 351 Patienten, erfüllten die Kriterien für ESUS. Bei 308 Patienten, entsprechend 14%, wurden die notwendigen Untersuchungen zum Ein- oder Ausschluss nicht vollständig durchgeführt. Die Patienten mit ESUS waren im Mittel 62 Jahre alt und damit jünger als die übrigen Schlaganfall-Patienten mit

einem mittleren Alter von 68 Jahren. Begleiterkrankungen in der ESUS-Gruppe waren arterielle Hypertonie mit 64%, Diabetes mellitus mit 25% und vorausgehender Schlaganfall mit 17%. Der mittlere Wert auf der NIHSS Skala betrug 4. Zum Zeitpunkt der Entlassung erhielten 90% der Patienten mit ESUS eine Prophylaxe mit Thrombozytenfunktionshemmern und 7% wurden antikoaguliert.

### **Kommentar:**

Diese internationale Registerstudie zeigt, dass 16% aller Patienten, die mit einem ischämischen Insult auf eine Stroke Unit aufgenommen werden, die Kriterien für ESUS erfüllen. Diese Zahlen sind sehr wichtig, da sie zeigen, dass die Ergebnisse der derzeit laufenden Studien zum Vergleich von Thrombozytenfunktionshemmern und Antikoagulantien bei ESUS-Patienten für eine große Gruppe von Patienten eine praktische therapeutische Bedeutung haben. (HCD)

### **Literatur:**

1. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol* 2014;13(4):429-438

## **Klinik**

### **Schlaganfallrisiko nach TIA oder leichtem Schlaganfall**

Im Vergleich zu dem Zeitraum von 1997 bis 2003 ist zwischen 2009 und 2011 die vaskuläre Ereignisrate bei Patienten mit TIA und leichtem Schlaganfall deutlich geringer. Mit Hilfe des ABCD2 Scores, der pathogenetischen Einordnung und der zerebralen Bildgebung können Patienten mit erhöhtem Risiko identifiziert werden, die eine besonders aggressive konservative Therapie benötigen.

\*\*\*\*\* Amarenco P, Lavallée PC, Labreuche J, Albers GW, Bornstein NM, Canhão P, Caplan LR, Donnan GA, Ferro JM, Hennerici MG, Molina C, Rothwell PM, Sissani L, Školoudík D, Steg PG, Touboul PJ, Uchiyama S, Vicaux É, Wong LK; TIAregistry.org Investigators. One-year risk of stroke after transient ischemic attack or minor stroke. *N Engl J Med* 2016;374(16):1533-1542

Eine Reihe von Studien, die zwischen 1997 und 2003 durchgeführt wurden, schätzte das Risiko eines Schlaganfalls oder eines akuten Koronar-Syndroms in den ersten drei Monaten nach einer TIA oder einem leichten Schlaganfall auf 12 bis 20%. Damals standen allerdings viele therapeutische Maßnahmen wie eine Behandlung auf der Stroke Unit, rascher Beginn einer wirksamen antithrombotischen Therapie, eine ausreichende antihypertensive Behandlung oder eine Prophylaxe mit Statinen nicht zur Verfügung. Daher war es sinnvoll, in einer neuen prospektiven Studie zu untersuchen, ob sich seit dem Jahr 2000 die Prognose von Patienten mit TIA oder leichtem Schlaganfall verbessert hat. Die multinationale Studie, die auch deutsche Studienzentren hatte, rekrutierte Patienten mit TIA oder leichtem Schlaganfall innerhalb der vorausgegangenen 7 Tage. Berechnet wurden das 1-Jahres-Schlaganfallrisiko und der kombinierte Endpunkt aus Schlaganfall, akutem Koronar-Syndrom oder Tod durch kardiovaskuläre Ursachen. Es wurde außerdem eine Validierung des ABCD2 Scores vorgenommen, dessen Spannweite zwischen 0 und 7 liegt. Bei diesem Score steht A für Alter, B für erhöhte Blutdruckwerte, C für die klinischen Symptome und D für die Dauer der Symptomatik. Außerdem wurde die Rezidivrate korreliert mit den Ergebnissen der zerebralen Bildgebung und mit der Ätiologie von TIA und leichtem Schlaganfall. Zwischen 2009 und 2011 wurden 4.789 Patienten in 61 Studienzentren in 21 Ländern rekrutiert. Fast 80% der Patienten wurden innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn von Schlaganfall-Neurologen untersucht. In der Bildgebung hatten 33% der Patienten eine akute zerebrale Ischämie. 23% hatten eine Makroangiopathie mit einer über 50%igen Stenose der hirnversorgenden Arterien. 10,4% der Patienten hatten Vorhofflimmern. Das 1-Jahres-Risiko des kombinierten kardiovaskulären Endpunktes betrug 6,2% mit einem 95% Konfidenzintervall von 5,5 bis 7,0. Die Schlaganfall-Raten betragen bis Tag 2 1,5%, bis Tag 7 2,1%, bis Tag 30 2,8%, bis Tag 90 3,7% und bis 1 Jahr 5,1%. In einer multivariablen Analyse waren Prädiktoren für einen erneuten Schlaganfall: multiple Infarkte in der zerebralen Bildgebung, eine Makroangiopathie und ein ABCD2 Score von 6 oder 7.



**Kommentar:**

Diese große Registerstudie ist sehr beruhigend, da sie zeigt, dass sich ganz offenbar die frühe und anhaltende Sekundärprävention des Schlaganfalls bei Patienten mit TIA und leichtem Schlaganfall positiv auswirkt. Während die durchschnittliche Schlaganfall-Rate vor 15 Jahren noch zwischen 12 und 15% pro Jahr betrug, ist sie jetzt auf 5% abgefallen. Für den klinischen Alltag relevant sind die Prädiktoren für einen erneuten Schlaganfall, die es ermöglichen Patienten zu identifizieren, die besonders aggressiv behandelt werden müssen, und mit denen sich eine strukturierte Nachsorge lohnen würde. Entsprechende Präventionsprogramme existieren allerdings in strukturierter Form in Deutschland nur in sehr eingeschränktem Umfang. (HCD)

**Profitieren auch Patienten mit kleinen Infarkten von einer Thrombektomie?**

Die MR CLEAN Studie legt nahe, dass Patienten mit einem ASPECTS Score von 5 bis 7 definitiv von der Thrombektomie profitieren. Die Untergruppe der Patienten mit kleinem Infarkt war numerisch zu gering, um eine definitive Aussage bzgl. Wirksamkeit treffen zu können.

\*\*\*\* Yoo AJ, Berkhemer OA, Fransen PS, van den Berg LA, Beumer D, Lingsma HF, Schonewille WJ, Sprengers ME, van den Berg R, van Walderveen MA, Beenen LF, Wermer MJ, Nijeholt GJ, Boiten J, Jenniskens SF, Bot JC, Boers AM, Marquering HA, Roos YB, van Oostenbrugge RJ, Dippel DW, van der Lugt A, van Zwam WH, Majoie CB, investigators MC. Effect of baseline Alberta Stroke Program Early CT Score on safety and efficacy of intra-arterial treatment: a subgroup analysis of a randomised phase 3 trial (MR CLEAN). *Lancet Neurol* 2016;15(7):685-694

Die mechanische Thrombektomie ist in der Zwischenzeit Therapiestandard bei Patienten mit distalen Verschlüssen der Arteria carotis interna und proximalen Verschlüssen der Arteria cerebri media. Für die randomisierten Studien war eine wichtige Fragestellung, welche Patienten mit welcher vermuteten Infarktgröße, gemessen mit dem ASPECTS Score im CT, in die Studie eingeschlossen werden sollten. Es war vermutet worden, dass Patienten mit sehr großen Infarkten ein erhöhtes Blutungsrisiko haben und dass Patienten mit relativ kleinen Infarkten und

mit guter Kollateralisierung möglicherweise von der Thrombektomie keinen zusätzlichen Nutzen haben. Diese Fragestellung sollte daher in einer prädefinierten Subgruppenanalyse der MR CLEAN Studie aus Holland beantwortet werden. Die MR CLEAN Studie war eine randomisierte, kontrollierte offene Studie in Holland, in der die systemische Thrombolyse in Kombination mit mechanischer Thrombektomie bei über 18-jährigen Patienten in den Niederlanden untersucht wurde (1). Eingeschlossen wurden Patienten mit proximalen Verschlüssen in der vorderen Zirkulation. Das Einschlusszeitfenster betrug 6 Stunden. Nach der Gabe der systemischen Thrombolyse wurde zunächst abgewartet ob diese wirkte. Nur wenn sich die Patienten nicht verbesserten, wurde eine mechanische Thrombektomie angeschlossen. Der primäre Endpunkt der Studie war der Wert auf der modifizierten Rankin Skala nach 90 Tagen. Bei Patienten, bei denen ein auswertbares CT vorlag, das mit dem ASPECTS Score graduiert werden konnte, erfolgte die Auswertung mit Hilfe einer multivariablen ordinalen logistischen Regressionsanalyse, wobei die Odds Ratio mittels einer Shift-Analyse der modifizierten Rankin Skala berechnet wurde. In die statistische Analyse wurde ein Interaktionsterminus eingeführt, in den die präspezifizierten ASPECTS-Subgruppen von 0 bis 4 (großer Infarkt), 5 bis 7 (mittelgroßer Infarkt) und 8 bis 10 (kleiner Infarkt) eingingen. Von den 500 Patienten erhielten 233 eine mechanische Thrombektomie zusätzlich zur Standard-Therapie und 267 die Standard-Therapie. 30 Patienten hatten einen ASPECTS Score von 0 bis 4, 93 einen Score von 5 bis 7 und 373 einen Score von 8 bis 10. Die Schwere des Schlaganfalls auf der NIHSS betrug 21 in der Gruppe der Patienten mit schwerem Schlaganfall, 19 mit mittelschwerem Schlaganfall und 17 mit leichtem Schlaganfall. Für den primären Endpunkt, die Shift-Analyse der modifizierten Rankin Skala, ergab sich kein Unterschied zwischen den 3 ASPECTS Score-Gruppen. Es ergaben sich auch keine signifikanten Unterschiede bzgl. schwerwiegenden Blutungskomplikationen und anderer schwerwiegender unerwünschter Ereignissen. Auch bzgl. der Mortalität innerhalb von 37 Tagen ergab sich kein Unterschied.

**Kommentar:**

Die Auswertung der Subgruppen nach ASPECTS Score in der MR CLEAN Studie zeigt, dass definitiv auch Patienten mit mittelgroßen Infarkten in der frühen CT-Bildgebung von der Thrombektomie profitieren. In die Entscheidung, wer thrombektomiert wird oder nicht, geht natürlich nicht nur der CT-Befund ein, sondern auch die Schwere des Schlaganfalls. Darüber hinaus haben Subgruppen-Analysen anderer Thrombektomie-Studien gezeigt, dass auch der Kollateralstatus ein wichtiger Prädiktor für den Erfolg der Thrombektomie ist. Ob Patienten mit

niedrigem ASPECTS Score zwischen 8 und 10 oder normaler initialer CT-Bildgebung profitieren, hängt daher sehr wahrscheinlich von der Schwere des initialen Schlaganfalls ab. (HCD)

### **Literatur:**

1. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015;372(1):11-20

### **Ist auch eine niedrigere Dosis von intravenöser rt-PA beim akuten ischämischen Insult wirksam?**

In einer überwiegend asiatischen Population von Patienten mit akutem ischämischen Insult ist eine niedrige Dosis von rt-PA nur unwesentlich weniger wirksam als die Standard-Dosis, führt aber zu einer signifikanten Reduktion von schwerwiegenden intrazerebralen Blutungen.

\*\*\*\*\* Anderson CS, Robinson T, Lindley RI, Arima H, Lavados PM, Lee TH, Broderick JP, Chen X, Chen G, Sharma VK, Kim JS, Thang NH, Cao Y, Parsons MW, Levi C, Huang Y, Olavarría VV, Demchuk AM1, Bath PM, Donnan GA, Martins S, Pontes-Neto OM, Silva F, Ricci S, Roffe C, Pandian J, Billot L, Woodward M, Li Q, Wang X, Wang J, Chalmers J; ENCHANTED Investigators and Coordinators. Low-dose versus standard-dose intravenous alteplase in acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2016;374:2378-2388

Die systemische Thrombolyse mit rt-PA in einer Dosis von 0,9 mg/kg Körpergewicht ist die derzeit einzige wirksame und zugelassene medikamentöse Therapie des akuten ischämischen Insults. rt-PA wird zu 10% als Bolus gegeben, gefolgt von einer 1-stündigen Infusion mit dem Rest der Dosis. Die systemische Thrombolyse führt zu einer signifikanten Verbesserung des funktionellen Outcomes und ist mit einer Risikoerhöhung für intrazerebrale Blutungen assoziiert. In asiatischen Ländern wurde traditionell eine niedrigere Dosis von rt-PA verwendet, nämlich 0,6 mg/kg Körpergewicht, was mit dem erhöhten Blutungsrisiko bei Asiaten begründet wurde. Die Zulassung der niedrigeren Dosis in den meisten asiatischen Ländern stützte sich allerdings nur auf eine kleine offene Sicherheitsstudie. Eine größere randomisierte Studie, die die beiden

Dosierungen verglich, fehlte bisher. Die Arbeitsgruppe aus Australien hat daher eine größere randomisierte Studie durchgeführt, wobei 2/3 der eingeschlossenen Patienten asiatischer Herkunft waren. Es handelte sich um eine offene randomisierte Studie, in die 3.310 Patienten eingeschlossen wurden. Die Patienten erhielten entweder 0,6 mg/kg Körpergewicht Alteplase® (rt-PA) oder die Standard-Dosis von 0,9 mg/kg Körpergewicht. Das Einschlussfenster betrug 4,5 Stunden nach Beginn der Schlaganfall-Symptomatik. Der primäre Endpunkt war die Kombination aus Tod oder anhaltender Behinderung nach 90 Tagen, definiert als ein Wert zwischen 2 und 6 auf der modifizierten Rankin Skala (mRS). Der sekundäre Endpunkt war die Häufigkeit adjudizierter symptomatischer intrazerebraler Blutungen. Außerdem wurde die Veränderung auf der modifizierten Rankin Skala in einer ordinalen Analyse berechnet. Die niedrige Dosis von rt-PA erhielten 1.654 Patienten und die hohe Dosis 1.643 Patienten. Das mittlere Alter betrug 67 Jahre und 38% der Patienten waren weiblich. 40% der Patienten wurden in China rekrutiert. Der mittlere Wert auf der NIHSS Skala betrug 8. Das mediane Zeitintervall vom Beginn der Symptomatik bis zu Beginn der Lyse betrug 170 Minuten. Das mittlere Gewicht betrug 70 kg. Den primären Endpunkt aus Tod und Behinderung erreichten 855 von 1.607 Patienten in der Niedrigdosis-Gruppe (53,2%) und 817 von 1.599 Patienten in der Hochdosis-Gruppe (51,1%). Dies entsprach einer Odds Ratio von 1,09, wobei der P-Wert für nicht Unterlegenheit mit 0,051 knapp verpasst wurde. Wurde die modifizierte Rankin Skala ordinal ausgewertet, ergab sich eine Odds Ratio von 1,00 mit einem signifikanten P-Wert für nicht Unterlegenheit. Symptomatische intrazerebrale Blutungen nach den SITS-MOST Kriterien erlitten 17 Patienten in der Niedrigdosis-Gruppe (1%) und 35 in der Standarddosis-Gruppe (2,1%). Dieser Unterschied war bei einer Odds Ratio von 0,48 mit  $P = 0,01$  signifikant. Bezüglich der Sterblichkeit nach 90 Tagen ergab sich mit 8,5 vs. 10,3% kein signifikanter Unterschied.

**Kommentar:**

Obwohl in dieser Studie nur 1/3 der Patienten nicht asiatischen Ursprungs waren, hat sie wahrscheinlich doch Konsequenzen für die systemische Thrombolyse auf deutschen Stroke Units. In den Subgruppen-Analysen ergab sich mit einer Ausnahme kein Unterschied zwischen der Wirksamkeit und dem Studienergebnis zwischen der niedrigen und der hohen Dosis rt-PA. Patienten, die mit Thrombozytenaggregationshemmern vorbehandelt waren (etwa 58%) hatten allerdings einen signifikanten Behandlungsvorteil von der niedrigen Dosis von Alteplase, was möglicherweise auf eine verringerte Rate von intrazerebralen Blutungen zurückzuführen ist.

Daher sollte erwogen werden, ob nicht zumindest diese Population mit der niedrigeren Dosis von rt-PA behandelt wird. Eine weitere mögliche Gruppe von Patienten, die hier nicht getrennt ausgewertet wurde, sind Patienten mit ausgeprägten Marklagerveränderungen oder multiplen Mikroblutungen in der zerebralen Bildgebung. Für den Löwenanteil der Patienten mit akutem ischämischem Insult wird es in Deutschland allerdings bei der Standard-Dosis von rt-PA bleiben. (HCD)

### **MRT-basierte Thrombolyse im 4,5-9h Zeitfenster: die ECASS-4:Extend Studie**

Die randomisierte, kontrollierte ECASS-4:Extend Studie vergleicht eine systemische Thrombolyse versus Placebo bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall im Zeitfenster zwischen 4,5 – 9 h, welche im MRT ein Mismatch zwischen Diffusion und Perfusion von mind. 20% aufweisen.

\*\*\* Amiri H, Bluhmki E, Bendszus M, Eschenfelder CC, Donnan GA, Leys D, Molina C, Ringleb PA, Schellinger PD, Schwab S, Toni D, Wahlgren N, Hacke W. European Cooperative Acute Stroke Study-4: Extending the time for thrombolysis in emergency neurological deficits ECASS-4: ExTEND. *Int J Stroke* 2016;11:260-267

Die Zulassung der systemische Thrombolyse konnte nach der ECASS-3 Studie bis auf ein 4,5h Zeitfenster erweitert werden. Die ECASS-4:Extend Studie untersucht nun, wie auch eine Parallelstudie in Australien, Placebo-kontrolliert eine systemische Thrombolyse im Zeitfenster zwischen 4,5 und 9h. Wichtigste Einschlusskriterien sind ein Schlaganfallschweregrad zwischen 4-26 Punkten auf der NIH-SS, vorbestehende funktionelle Unabhängigkeit (modifizierte Rankin Skala, mRS 0-1), Infarktkernvolumen <100 ml, Perfusionsläsion  $\geq$  20ml mit mind. 20% Mismatch zur Diffusionsstörung. Primärer Endpunkt ist der Unterschied auf der mRS nach 90 Tagen. Sicherheitsendpunkt sind symptomatische intrakranielle Blutungen und Tod. Als erforderliche Studiengröße wurden 264 Patienten berechnet. Eine gepoolte Auswertung mit der australischen START-ExTEND Studie ist geplant.

**Kommentar:**

Frühere MR-basierte Studien nach Schlaganfall konnten mittels Nachweis eines Mismatch bisher aus verschiedenen Gründen keinen signifikanten Nutzen einer rekanalisierenden Therapie zu einem späteren Zeitfenster nachweisen. Die ECASS-4 Studie untersucht nun das Penumbra Konzept unter zusätzlich erschwerten Bedingungen, da mit der endovaskulären Thrombektomie bei proximalen Gefäßverschlüssen eine weitere effektive Behandlung konkurrierend zur Verfügung steht. Chancen auf ein signifikantes Ergebnis sind jedoch nur bei streng konsekutivem Einschluss von geeigneten Patienten realistisch, was angesichts der langsamen Rekrutierung jedoch eher unwahrscheinlich scheint. (CW)

**Der Nutzen einer erfolgreichen mechanischen Rekanalisierung ist beim proximalen Gefäßverschluss höher.**

Kann im akuten ischämischen Schlaganfall das verschlossene Gefäß erfolgreich rekanalisiert werden, so ist die damit erzielte klinische Verbesserung bei Interna- und Media-Verschlüssen signifikant besser als bei fehlender Rekanalisierung, nicht jedoch bei Media-Astverschlüssen.

\*\*\* Lemmens R, Hamilton SA, Liebeskind DS, Tomsick TA, Demchuk AM, Nogueira RG, Marks MP, Jahan R, Gralla J, Yoo AJ, Yeatts SD, Palesch YY, Saver JL, Pereira VM, Broderick JP, Albers GW, Lansberg MG. Effect of endovascular reperfusion in relation to site of arterial occlusion. *Neurology* 2016;86(8):762-770

Dass die rasche Wiedereröffnung des verschlossenen Gefäßes als Ursache des ischämischen Hirninfarktes die Prognose verbessert, ist bekannt. Die Autoren gehen der Frage nach, ob das im vorderen Kreislauf für alle Gefäßabschnitte im selben Ausmass zutrifft. Dazu wurden 710 Patienten der SWIFT, STAR, DEFUSE 2 und IMSIII Studien unterteilt in 160 Internaverschlüsse, 389 Verschlüsse des M1-Segmentes der A. cerebri media und in 160 Media-Astverschlüsse, davon 131 M2-, 23 M3-, und 6 M4- Verschlüsse. Für jeden dieser Gefäßabschnitte wurde die Anzahl der Patienten bestimmt, die nach 3 Monaten ein gutes klinisches Outcome (mRS  $\leq 2$ ) hatten und es wurden die Rekanalisierten mit der Gruppe verglichen, deren Gefäße verschlossen blieben. Für den ICA Verschluss waren das 45% versus

19%, für M1 Verschlüsse 58% versus 18% und M2/3/4 Verschlüsse 53% versus 45%. M1-Verschlüsse profitieren demnach am meisten von einer erfolgreichen Rekanalisierung (NNT=2.5); ICA Verschlüsse ebenfalls, aber etwas weniger (NNT=4), während der Nutzen einer Rekanalisierung von Astverschlüssen nicht signifikant war. Dieses Ergebnis bleibt auch stabil, wenn durch multivariate Analysen andere mögliche Parameter eliminiert werden und weitere Subanalysen nach dem Grad der TICI-Rekanalisierung und klinischem Outcome nach mod. Rankin Skala durchgeführt werden. Eine erfolgreiche Rekanalisierung führte zudem zu einer signifikanten Erniedrigung sekundärer, symptomatischer Einblutungen.

### **Kommentar:**

Die Ergebnisse dieser gepoolten Analyse von vier Studien scheinen Bekanntes zu bestätigen, sind jedoch mit grösster Vorsicht zu interpretieren. Hier werden nicht Äpfel mit Birnen, sondern Tafelobst mit Fallobst gemischt. Hauptproblem ist, dass die Mehrzahl der nicht rekanalisierten Patienten der IMS III Studie entstammen, in der nur 40% rekanalisiert werden konnten; in der STAR-Studie sind es 89%. Nicht-Rekanalisation ist aber ein sehr weiter Begriff. Wenn man mit einem MERCI Retriever einen Verschluss passiert und das Instrument entfaltet zurücknimmt, so werden in der Regel die Thromben fragmentiert und wandern nach distal, wenn das Gefäss eröffnet wird. Bleibt das Gefäss dabei verschlossen, so werden diese Fragmente – wohin auch sonst – in die noch perfundierten Äste verschleppt. Das Problem besteht also darin, dass die IMS III Studie mit ihren problematischen Eingriffstechniken zum „golden standard“ der nicht rekanalisierten Patienten wird. Anders gesagt: erfolgreich TICI 2b/3 rekanalisierte Patienten werden nicht mit TICI 0 verglichen, sondern in Wirklichkeit mit TICI minus X, je nach Ausmass des Schadens, der durch den nicht erfolgreichen Eingriff zusätzlich gesetzt wurde. Die zweite Einschränkung besteht darin, dass auch die Rekanalisationsversuche von Media-Astverschlüssen überwiegend im Rahmen der IMS III Studie erfolgten. Die Anwendung einer ausgefeilten Technik ist hier jedoch besonders wichtig, da die Entfernung des Thrombus über eine sehr lange Strecke gegen den Blutfluss erfolgen muss und die Gefahr besonders gross ist, den Thrombus unterwegs zu verlieren. Ein Instrument, das den Thrombus en bloc gut fixiert, Flow arrest und simultane Aspiration durch den Ballon-Führungskatheter und/oder den distalen Access-Katheter sind eine *conditio sine qua non* um Mediaastverschlüsse komplikationsarm mechanisch zu rekanalisieren, was in IMS III nicht gemacht wurde. Schade ist auch, dass die lokale intraarterielle Thrombolyse analog PROACT, die gerade Astverschlüsse komplikationsarm rekanalisieren kann, nicht einmal diskutiert wird. Vor demselben Hintergrund

ist die „Reduktion symptomatischer Blutungen“ durch die erfolgreiche Perfusion zu interpretieren – die mit 2-6% in der Grössenordnung liegen, die wir kennen, wenn Infarkte unter 50 ml rekanalisiert werden. Es sind die Blutungsraten der Patienten, die nicht rekanalisiert wurden, die mit 10% bei M1 Verschlüssen und mit 8 und 9% bei M2/3 Verschlüssen unverständlich hoch liegen, wenn man berücksichtigt, dass grosse Infarkte nicht in obige Studien eingeschlossen wurden. Solche Zahlen kennen wir ansonsten nur, wenn grosse Infarkte über 50 – 70 ml Infarktvolume rekanalisiert werden und zusätzlich rTPA gegeben wurde, wie dies bei IMS III zu 100% der Fall war. (GS)

### **Thrombektomie bei großen ischämischen Schlaganfällen: Meta-Analyse von 5 randomisierten Studien**

Bei Patienten mit Verschlüssen der proximalen Arterien in der vorderen Zirkulation hat die endovaskuläre Thrombektomie einen hohen therapeutischen Nutzen. Die Ergebnisse haben klare Implikationen für die Versorgung von Schlaganfall-Patienten.

\*\*\*\*\* Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, Davalos A, Majoie CB, van der Lugt A, de Miquel MA, Donnan GA, Roos YB, Bonafe A, Jahan R, Diener HC, van den Berg LA, Levy EI, Berkhemer OA, Pereira VM, Rempel J, Millan M, Davis SM, Roy D, Thornton J, Roman LS, Ribo M, Beumer D, Stouch B, Brown S, Campbell BC, van Oostenbrugge RJ, Saver JL, Hill MD, Jovin TG, collaborators H. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 2016;387(10029):1723-1731

Die Standardtherapie ischämischer Insulte war bisher die systemische intravenöse Thrombolyse mit rt-PA. Bei großen Gefäßverschlüssen liegt dabei allerdings die Rekanalisierungsquote unter 50%. Deshalb wurde vor einigen Jahren die Thrombektomie in die Therapie des akuten Schlaganfalls eingeführt, wobei die ersten 3 Studien mit Kathetern mit unzureichenden Rekanalisationsraten und schlechtem Studiendesign mit nicht-optimaler Patientenauswahl negativ ausgingen. In der Folgezeit wurden dann fast zeitgleich 5 randomisierte Studien durchgeführt, wobei 4 dieser Studien nach den Ergebnissen der MR CLEAN Studie vorzeitig abgebrochen wurden. Dies führte dazu, dass für die 4 positiven Studien die Fallzahlen relativ



gering waren. Daher war es notwendig zur Abschätzung des Therapieeffektes eine Meta-Analyse aller 5 vorliegenden randomisierten Studien durchzuführen. Die HERMES Arbeitsgruppe hatte bereits zu einem Zeitpunkt vereinbart, als die Studien noch liefen, nach Abschluss der Studien eine prospektive Meta-Analyse durchzuführen. Die hier publizierte Meta-Analyse bezieht sich auf Daten der MR CLEAN, ESCAPE, REVASCAT, SWIFT PRIME und EXTEND IA Studien, die alle zwischen Dezember 2010 und Dezember 2014 durchgeführt wurden. Eingeschlossen in diese Studien wurden Patienten mit Verschlüssen der distalen A. carotis interna und der proximalen A. cerebri media (behandelt in einem 6-Stunden Fenster), wobei in fast allen Studien ein Stent-Retriever für die Thrombektomie verwendet wurde. Der primäre Endpunkt war der Wert auf der modifizierten Rankin Skala nach 90 Tagen. Methodisch wurde eine ordinale logistische Regressionsanalyse durchgeführt und es wurde eine Shift-Analyse der modifizierten Rankin Skala berechnet, wobei für die Adjustierung Alter, Geschlecht, Schwere des Schlaganfalls, Lokalisation des Gefäßverschlusses, Gabe von i.v. rt-PA, der ASPECT Score im CT und die Zeit von Beginn des Schlaganfalls bis zur Randomisierung eingingen. In die Analyse gingen die Ergebnisse von 1.287 Patienten ein, wobei 634 thrombektomiert wurden und 653 die Kontrollpopulation darstellten. Das mittlere Alter betrug 68 Jahre und 53% der Patienten waren Männer. Die mittlere Schwere des Schlaganfalls bei Behandlungsbeginn lag auf der NIHSS bei 17. 21% hatten distale Verschlüsse der A. carotis interna, 69% proximale Verschlüsse der A. cerebri media und 8% Verschlüsse des M2-Segments. Bei 85% der Patienten erfolgte eine intravenöse Thrombolyse. In der Thrombektomie-Gruppe betrug die Zeit von Beginn der Symptomatik bis zur Reperfusion im Schnitt 285 Minuten. Für den primären Outcome, die Shift-Analyse der modifizierten Rankin Skala, betrug die Odds Ratio für einen guten Outcome 2,26, was hochsignifikant war. Einen Wert von 0 bis 2 auf der modifizierten Rankin Skala nach 90 Tagen erreichten 56% in der Thrombektomie-Gruppe und 26,5% in der konservativen Behandlungsgruppe. Dies entspricht einer absoluten Differenz von 19,5% und einer adjustierten Odds Ratio von 2,71. Einen Wert von 0 bis 2 auf der NIHSS Skala nach 24 Stunden erreichten 21% in der Interventionsgruppe und 8% in der Kontrollgruppe. Auch dieser Unterschied war hoch signifikant. Die Number needed to treat (NNT) betrug 2,6, um die Behinderung auf der modifizierten Rankin Skala mittels endovaskulärer Therapie um mindestens einen Punkt zu verbessern. Die Ergebnisse waren für alle Untergruppen von Patienten konsistent. Dies betraf Alter, ASPECT Score, die Gabe von rt-PA, die Lokalisation des Gefäßverschlusses, die Schwere des Schlaganfalls, die Zeit bis zur Randomisierung, das Geschlecht und die Frage, ob eine Tandemläsion (Verschluss der A. carotis interna plus Verschluss der A. cerebri media) vorlag.

Die Sterblichkeit nach 90 Tagen und das Risiko parenchymaler Hirnblutungen oder symptomatischer intracranieller Blutungen unterschieden sich nicht zwischen den beiden Therapiegruppen.

#### **Kommentar:**

Diese Meta-Analyse unterstreicht, was die Ergebnisse der 5 Einzelstudien bereits nahegelegt hatten, nämlich einen hochsignifikanten Effekt der Thrombektomie bei Verschlüssen in der vorderen Zirkulation und schweren Schlaganfällen. Eine Number needed to treat von 2,6 ist hoch relevant. Wichtig ist, dass diese Ergebnisse für praktisch alle Untergruppen von Patienten gelten, wobei ein kritischer Parameter natürlich das Zeitintervall zwischen Beginn der Symptomatik und Zeitpunkt der Rekanalisation ist. Je früher die Rekanalisation erfolgt, umso besser sind die Ergebnisse. Auf Deutschland bezogen heißt dies, dass alle Schlaganfall-Stationen die selbst nicht im eigenen Haus thrombektomieren können, eine Partnerschaft mit einer überregionalen Stroke Unit in der Umgebung organisieren müssen, damit Patienten, die für diese Therapie in Frage kommen, mit minimalster Verzögerung einem solchen Zentrum zugeführt werden. (HCD)

#### **Meta-Analyse bestätigt überlegende Wirksamkeit der mechanischen Thrombektomie bei Patienten mit proximalem intrakraniellen Gefäßverschluss**

Fünf randomisierte Studien zeigten die Überlegenheit der mechanischen Thrombektomie in Kombination mit der systemischen Thrombolyse zur Rekanalisation proximaler intrakranieller Gefäßverschlüsse. Diese Meta-Analyse der mittels Solitaire® Stent Retriever rekanalisierten Patienten belegt die beeindruckende number-needed-to-treat (NNT) von 4,25 für ein Behandlungsergebnis  $\leq 2$  auf der modifizierten Rankin Skala und die Effektivität auch bei verschiedenen Subgruppen wie z. B. Patienten  $> 80$  Jahre.

\*\*\*\*\* Campbell BC, Hill MD, Rubiera M, Menon BK, Demchuk A, Donnan GA, Roy D, Thornton J, Dorado L, Bonafe A, Levy EI, Diener HC, Hernández-Pérez M, Pereira VM, Blasco J, Quesada H, Rempel J, Jahan R, Davis SM, Stouch BC, Mitchell PJ, Jovin TG, Saver JL, Goyal M. Safety and efficacy of solitaire stent thrombectomy individual patient data meta-analysis of randomized trials. Stroke 2016;47:279-806

Fünf randomisierte kontrollierte Studien bestätigten die Überlegenheit der mechanischen Thrombektomie zusätzlich zur systemischen Thrombolyse bei Patienten mit proximalen Gefäßverschlüssen. Diese Meta-Analyse fasst die Ergebnisse der Patienten zusammen, die mit dem am häufigsten verwandten Kathetersystem, dem Solitaire® Stent Retriever (SWIFT PRIME, ESCAPE, EXTEND-IA, REVASCAT), behandelt wurden. Von 787 Patienten mit einem proximalen Gefäßverschluss im vorderen Hirnkreislauf wurden 401 Patienten in den Thrombektomie-Arm randomisiert und 386 Patienten nur systemisch lysiert. Insgesamt wurden 650 von 787 Patienten (82,6%) systemisch lysiert. Die NNT für eine Verbesserung um 1 Punkt auf der mRS-Skala lag bei 2,5 und 4,25 für das Erreichen eines von fremder Hilfe unabhängigen Funktionsstatus ( $mRS \leq 2$ ). Die Subgruppenanalyse für Alter, Geschlecht, NIHSS und viele andere Parameter ergab keine signifikanten Unterschiede. Auch die Rate der symptomatischen intracerebralen Blutungen war in beiden Behandlungsgruppen gleich. Die Mortalitätsrate wurde durch die mechanische Thrombektomie in der Subgruppe der Patienten  $\geq 80$  Jahre signifikant reduziert. Ein eindeutiger Unterschied der Patienten, die innerhalb der ersten 3 Stunden versus 3 bis 4,5 Stunden systemisch lysiert wurde, fand sich nicht. Die Revaskularisationsrate (mTICI 2b/3) lag bei 77%. Die Zeit zwischen Symptombeginn und Reperfusion hatte einen geringen, jedoch signifikanten Einfluss auf das Behandlungsergebnis: jeweils 23 Minuten Zeitverzögerung bis zur Reperfusion reduzierten die Wahrscheinlichkeit eines guten Behandlungsergebnisses ( $mRS \leq 2$ ) um 1%. Patienten mit einem M2-Verschluss und mit einem ASPECTS Score  $\leq 5$  profitierten nicht von der mechanischen Thrombektomie.

**Kommentar:**

Diese Meta-Analyse aller Patienten, die mit dem Solitaire® Stent Retriever behandelt wurden, bestätigt mit einer eindrucksvollen NNT von 4,25 für das Erreichen eines funktionell unabhängigen Funktionsstatus ( $mRS \leq 2$ ) die Ergebnisse der einzelnen Studien. Da die MR CLEAN Studie nur in der Minderheit das Solitaire® Device einsetzte, fiel diese Studie mit den im Vergleich moderatsten Ergebnissen heraus, was sich positiv auf das Ergebnis der Meta-Analyse auswirkt. Andere Meta-Analysen mit Einschluss der MR CLEAN Studie kommen jedoch nicht zu prinzipiell anderen Ergebnissen. Für den klinischen Alltag wichtig sind die folgenden Punkte:

1. Auch bei der mechanischen Thrombektomie gilt time is brain, d. h. dass die Behandlungsabläufe weiter optimiert werden müssen (kurze door-to-needle-Zeiten, Optimierung der CT-to-groin Zeit, verlässliche Organisation des Sekundärtransports).
2. Wie bei der systemischen Thrombolyse spielt das Alter bei der mechanischen Thrombektomie keine Rolle. Es ist allerdings davon auszugehen, dass innerhalb der Gruppe der älteren Patienten eine Selektion stattgefunden hat, und es gilt die Einschätzung des biologischen Alters wie gewohnt.
3. Patienten mit einem ASPECTS Score  $\leq 5$  profitieren nicht von einer mechanischen Thrombektomie, so dass der ASPECTS Score in allen Stroke Units eingeführt werden muss.
4. Patienten mit M2-Verschlüssen profitieren in der Regel nicht, wobei in Abhängigkeit der individuellen Gefäßanatomie bei proximaler Media-Bifurkation nach individueller Abwägung durchaus eine Indikation bestehen kann.

Es sei hier auf die neuen Akutleitlinien der DGN (Ringleb et al) verwiesen, die all diese Aspekte zusammenfassen und kommentieren. (JR)

## Diagnostik

### Diagnostischer Nutzen der transösophagealen Echokardiographie bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall

Der diagnostische Nutzen einer transösophagealen Echokardiographie bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall ist gering.

\*\* Katsanos AH, Giannopoulos S, Frogoudaki A, Vrettou AR, Ikonomidis I, Paraskevaidis I, Zompola C, Vadikolias K, Boviatsis E, Parissis J, Voumvourakis K, Kyritsis AP, Tsivgoulis G. The diagnostic yield of transesophageal echocardiography in patients with cryptogenic cerebral ischaemia: a meta-analysis. Eur J Neurol 2016;23(3):569-579

Der Nutzen der Echokardiographie ist unbestritten bei Patienten mit großen ischämischen Insulten und Insulten mit einem typischen embolischen Muster. Bei Mikroangiopathie mit Lakunen ist die diagnostische Trefferquote so gering, dass der Nutzen der Echokardiographie

anzuzweifeln ist und in diesen Fällen wahrscheinlich eine transthorakale Echokardiographie ausreicht. Die Autoren dieser Meta-Analyse haben sich mit der Frage auseinandergesetzt, wie der diagnostische Nutzen der TEE bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall ist. Dazu identifizierten sie 35 Studien mit insgesamt 5.772 Patienten, einem mittlerem Alter von 54 Jahren und 60% Männern. Der häufigste pathologische Befund im TEE waren arteriosklerotische Plaques in der Aorta ascendens und im Aortenbogen mit 51%, gefolgt von einem offenen Foramen ovale mit 43%. Komplexe Plaques im Aortenbogen fanden sich bei 14% und große PFOs bei 19%. Die Prävalenz des Vorhofseptumaneurysmas betrug 12,3%. Nur bei 3% der Patienten fand sich ein Thrombus im linken Vorhof und bei 3,8% ein spontaner Echokontrast. Nahm man einen cut-off von 50 Jahren, war ein offenes Foramen ovale bei jüngeren Patienten signifikant häufiger als bei älteren Patienten.

**Kommentar:**

Diese Studie zeigt das diagnostische Dilemma bei der Durchführung einer nicht unaufwendigen transösophagealen Echokardiographie beim kryptogenen Schlaganfall. Die Trefferquote bezüglich arteriosklerotischer Plaques im Aortenbogen in der Aorta ascendens ist relativ hoch, wobei dies keine unmittelbare therapeutische Konsequenz hat, da sehr wahrscheinlich eine Behandlung mit Thrombozytenfunktionshemmern genauso wirksam ist wie eine orale Antikoagulation. Der Nutzen des PFO-Verschlusses bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall ist ebenfalls noch nicht gut belegt. Die drei randomisierten Studien zeigten zwar einen starken Trend, aber keinen signifikanten Unterschied. Gemäss einer Metaanalyse der individuellen Patientendaten ist jedoch sowohl in der intention-to-treat als auch on-treatment Analyse der PFO-Verschluss wirksam, um Rezidivinfarkte bei 18 bis 60-jährigen Patienten zu verhindern. Die Prävalenz eines linksatrialen Thrombus ist so selten, dass sich eine transösophageale Echokardiographie nicht routinemässig anbietet. Hier wäre auch eine transthorakale Echokardiographie ausreichend. Letztendlich muss sich die Entscheidung zum TEE dahin orientieren, ob es für einen bestimmten Patienten tatsächlich eine therapeutische Konsequenz hat. Patienten die keine klinisch schwere Herzinsuffizienz haben, bei der Auskultation kein Herzgeräusch haben oder die wegen Kontraindikationen nicht antikoaguliert werden können, profitieren sehr wahrscheinlich nicht von einer transösophagealen Echokardiographie. Hier ist das TTE ausreichend. (HCD)

### **Hohe Rate stiller Hirninfarkte innerhalb 30 Tagen nach ischämischem Schlaganfall**

Die Rate klinisch stummer DWI-Läsionen innerhalb von 30 Tagen nach einem ischämischen Schlaganfall beträgt 30%. Diese Patienten weisen nicht nur ein erhöhtes Re-Infarkt-Risiko auf, sondern auch eine höhere Rate anderer vaskulärer Ereignisse (akutes Koronarsyndrom, vaskulärer Tod). Wie therapeutisch auf dieses erhöhte Risiko reagiert werden soll, ist weiterhin unklar.

\*\*\* Kang DW, Han MK, Kim HJ, Sohn H, Kim BJ, Kwon SU, Kim JS, Warach S. Silent new ischemic lesions after index stroke and the risk of future clinical recurrent stroke. *Neurology* 2016;86(3):277-85

Bei 270 Schlaganfall-Patienten erfolgte am Tag 5 und Tag 30 jeweils ein Schlaganfall-MRT. Die Population wurde über im Durchschnitt 5 Jahre im Hinblick auf neu auftretende klinische Ereignisse beobachtet. Das MRT nach 5 bzw. 30 Tagen wies bei 66 (24,4%) bzw. 19 (7,4%) neue, klinisch stumme Infarkte nach. 7 Patienten (2,6%) wiesen sowohl nach 5 als auch nach 30 Tagen neue DWI-Läsionen auf. Die neuen Läsionen fanden sich überwiegend im gleichen Gefäßterritorium wie der initial symptomatische Hirninfarkt. Die Sekundärprävention (Thrombozytenfunktionshemmung oder Antikoagulation) war nicht mit dem Auftreten klinisch stummer Hirninfarkte assoziiert. Während des 5 Jahre follow-up nach dem Index-Schlaganfall trat bei 42 (50,6%) der Patienten mit klinisch stummen DWI Läsionen ein erneutes vaskuläres Ereignis auf (25 erneute Hirninfarkte, 6 TIAs, 5 akute Koronarsyndrome, 6 vaskuläre Todesfälle). Patienten mit klinisch stummen Infarkten nach 5 bzw. 30 Tagen wiesen eine signifikant höhere Rate nachfolgender Hirninfarkte bzw. vaskulärer Ereignisse auf.

#### **Kommentar:**

Die Publikation reiht sich in eine Reihe vorangehender Arbeiten zu der Häufigkeit klinisch stummer Hirninfarkte nach einem ischämischen Index-Schlaganfall ein. Diese liegt in der aktuellen Arbeit um 30% (24,4% nach 5 Tagen, 7,4% nach 30 Tagen) und somit eher im unteren Bereich früherer Arbeiten, die eine Häufigkeit zwischen 23 und 50% zeigten. Insofern ist der Erkenntnisgewinn dieser Arbeit eher gering. Es wundert nicht, dass das Auftreten neuer klinisch stummer Hirninfarkte mit einem insgesamt erhöhten cerebro- und kardiovaskulären Risiko einhergeht. Die Forderung, regelmäßige kernspintomographische Verlaufsuntersuchungen nach

initialem Schlaganfall einzuführen, um die Risikopopulation mit klinisch stummen Re-Infarkten zu erkennen, ist nur sinnvoll, wenn dies auch mit einer klaren sekundärpräventiven Strategie verbunden ist. Leider ergibt sich jedoch weder aus der aktuellen noch aus den früheren Arbeiten hierzu ein Ansatz. Kontraintuitiv zur Erwartung ist das vaskuläre Risikoprofil der Patienten mit klinisch stummen Hirninfarkten nicht relevant erhöht. In zukünftigen Studien sollte getestet werden, inwiefern eine zeitlich begrenzte doppelte Thrombozytenfunktionshemmung bei Patienten mit klinisch stummen Hirninfarkten das Risiko cerebro- und kardiovaskulärer Ereignisse innerhalb der nächsten 5 Jahre reduziert. Bis dahin kann aus der Beobachtung klinisch stummer Infarkte nach Indexereignis keine eindeutige Empfehlung im Hinblick auf eine aggressivere Sekundärprävention gegeben werden. (JR)

## Primärprävention

### **Blutdrucksenkung bei Patienten mit mittelhohem Risiko ohne kardiovaskuläre Erkrankungen: Die HOPE-3 Studie.**

Bei Personen mit einem mittleren vaskulären Risiko und ohne kardiovaskuläre Erkrankungen führt eine moderate Blutdrucksenkung mit Candesartan und Hydrochlorothiazid nicht zu einer Reduktion von vaskulären Ereignissen.

\*\*\*\*\* Lonn EM, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, Zhu J, Liu L, Pais P, Diaz R, Xavier D, Sliwa K, Dans A, Avezum A, Piegas LS, Keltai K, Keltai M, Chazova I, Peters RJ, Held C, Yusuf S, Lewis BS, Jansky P, Parkhomenko A, Khunti K, Toff WD, Reid CM, Varigos J, Leiter LA, Molina DI, McKelvie R, Pogue J, Wilkinson J, Jung H, Dagenais G, Yusuf S, Investigators H-. Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2016;374(21):2009-2020

Die arterielle Hypertonie ist populationsbezogen neben Vorhofflimmern der wichtigste Risikofaktor für den Schlaganfall. Dies gilt sowohl für zerebrale Ischämien und in noch höherem Umfang für zerebrale Blutungen. Zweifelsfrei belegt ist der Nutzen einer aggressiven antihypertensiven Therapie nach einem ischämischen Insult oder einer Hirnblutung. Letztendlich nicht geklärt ist, wie aggressiv der Blutdruck bei Patienten mit mittlerem Risiko ohne

kardiovaskuläre Ereignisse reduziert werden soll. Dies sollte in der HOPE-3 Studie untersucht werden. Es handelt sich um eine randomisierte doppelblinde Studie in die 12.705 Teilnehmer mit mittelhohem Risiko für vaskuläre Erkrankungen ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen eingeschlossen wurden. Die Teilnehmer erhielten entweder 16 mg Candesartan am Tag plus 12,5 mg Hydrochlorothiazid oder Placebo. Der primäre Endpunkt war die Kombination aus Tod, kardiovaskulären Ursachen, sowie nicht-tödlichen Herzinfarkten und Schlaganfällen. Der sekundäre Endpunkt schloss zusätzlich Herzstillstand, Herzinsuffizienz und operative oder interventionelle Revaskularisationen ein. Der mittlere Beobachtungszeitraum war 5,6 Jahre. Die Patienten waren im Schnitt 65 Jahre alt und 45% waren Frauen. Die Risikofaktoren waren in abnehmender Häufigkeit Übergewicht, niedriges HDL Cholesterin, arterielle Hypertonie, Rauchen und eine Familienanamnese einer koronaren Herzerkrankung. Der Blutdruck bei Studieneinschluss betrug in beiden Gruppen 138 mm Hg. Die mittlere Abnahme des systolischen Blutdrucks betrug in der aktiven Behandlungsgruppe im Mittel 10 mm Hg und in der Placebo-Gruppe im Mittel 4 mm Hg. Für diastolische Blutdruckwerte ergab sich ein Unterschied von 3 mm Hg. Die Häufigkeit des primären Outcomes war mit 4,1% (260/6356) in der aktiven Behandlungsgruppe und 4,4% (279/6349) nicht unterschiedlich. Auch für den sekundären Endpunkt ergaben sich keine Unterschiede. Dasselbe galt für die Häufigkeit von Schlaganfällen und alle anderen vaskulären Endpunkte. Auch die Mortalität war mit 5,4% vs. 5,5% nicht unterschiedlich. Eine Subgruppen-Analyse zeigte allerdings, dass Patienten, bei denen der initiale Blutdruck über 144 mm Hg lag, von der moderaten Blutdrucksenkung profitierten.

**Kommentar:**

Bisher gilt bei Patienten mit arterieller Hypertonie eine anzustrebende systolische Blutdruckgrenze von 140 mm Hg bei Patienten ohne vaskuläre Ereignisse und von 130 mm Hg für Diabetiker und Patienten, die bereits ein vaskuläres Ereignis erlitten haben. Die vorliegende Studie zeigt, dass in der Primärprävention bei Personen mit moderaten systolischen Blutdruckwerten von im Mittel 138 mm Hg eine Senkung des systolischen Blutdrucks um 8 mm Hg vaskuläre Ereignisse über einen Zeitraum von 5 Jahren nicht reduziert. Daher sollte die ganze Konzentration der therapeutischen Bemühungen auf Patienten konzentriert werden mit systolischen Blutdruckwerten über 140 mm Hg und insbesondere auf Patienten, die bereits einen vaskulären Endpunkt erlitten haben. (HCD)



### Neue Cholesterin-Senker: Evolocumab

Bei Patienten mit Statin-Intoleranz und muskelbezogenen Nebenwirkungen führt die Behandlung mit dem PCSK9-Hemmer Evolocumab verglichen mit Ezetimibe über einen Zeitraum von 24 Wochen zu einer signifikant größeren Reduktion der LDL-Cholesterinspiegel.

\*\*\*\* Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Lehman SJ, Sattar N, Preiss D, Bruckert E, Ceška R, Lepor N, Ballantyne CM, Gouni-Berthold I, Elliott M, Brennan DM, Wasserman SM, Somaratne R, Scott R, Stein EA; GAUSS-3 Investigators. Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: The GAUSS-3 randomized clinical trial. JAMA 2016;315(15):1580-1590

Neurologen werden mit dem Problem einer Therapie der Hypercholesterinämie in zwei Szenarien konfrontiert: 1. Bei Patienten, die einen Schlaganfall erlitten haben und unter einer Hypercholesterinämie leiden. 2. In der Muskelsprechstunde bei Patienten die unter Statinen über Muskelschmerzen klagen. Der Prozentsatz der Patienten, die Statine wegen Muskelschmerzen oder einer CK-Erhöhung absetzen, liegt zwischen 5 und 10%. Außerdem sind Statine bei familiärer Hypercholesterinämie und bei extrem hohen LDL-Werten nicht ausreichend wirksam. Die neue Medikamentengruppe der PCSK9-Hemmer ist hochwirksam zur Senkung der LDL-Spiegel und soweit bisher abzusehen haben diese Antikörper keine muskeltoxischen Eigenschaften. In einer Phase II-Studie sollte jetzt untersucht werden, bei wie vielen Patienten mit Statin-Therapie und Muskelschmerzen tatsächlich ein Zusammenhang mit dem eingenommenen Statin besteht, in einer zweiten Phase sollte bei Patienten mit Muskelbeschwerden die Wirksamkeit des PCSK9-Hemmers Evolocumab untersucht werden. Die Studie gliederte sich in zwei Phasen. Initial wurden über 4 Wochen alle Statine, Ezetimibe und andere Cholesterin-Senker abgesetzt. Im zweiten Studienabschnitt erhielten die Patienten in einem doppelblinden Placebo-kontrolliertem Cross over- Design über einen Zeitraum von 10 Wochen entweder Atorvastatin 20 mg täglich oder Placebo und nach einer 2-wöchigen Auswaschphase die jeweils andere Therapie. Traten ausgeprägte Muskelbeschwerden auf, wurde die jeweilige Behandlungsphase abgebrochen. In der zweiten Studienphase wurden Patienten die unter Atorvastatin Muskelbeschwerden hatten, in einem doppelblinden randomisierten Design entweder oral mit Ezetimibe 10 mg oder Placebo Tabletten behandelt bzw. es wurde im Abstand von 4 Wochen 420 mg Evolocumab subkutan injiziert. Diese Studienphase umfasste 24 Wochen.

Für die zweite Studienphase wurde die prozentuale Reduktion der LDL-C Plasmaspiegel gemessen. In die Phase A der Studie wurden 491 Patienten randomisiert. Das mittlere Alter betrug 61 Jahre und 1/3 der Patienten hatten eine koronare Herzerkrankung und 25% hatten bereits eine zerebrale Ischämie erlitten. Über 80% der Patienten berichteten in der Vorgeschichte, dass sie 3 und mehr Statine in der Vergangenheit nicht vertragen hatten. Die meisten Patienten klagten über Muskelschmerzen, bei etwa 15% der Patienten ließen sich Zeichen einer Myositis nachweisen. Die LDL-Cholesterinspiegel bei Studieneinschluss betrugen im Mittel 212 mg/dl. Im Teil A der Studie entwickelten 126 der auf Atorvastatin randomisierten 245 Patienten muskelbezogene unerwünschte Ereignisse. In der Parallelgruppe entwickelten 152 von 246 Patienten muskelbezogene Nebenwirkungen. Für die Phase B wurden 218 Patienten aus der Phase A randomisiert. 73 erhielten Ezetimibe vs. Placebo und 145 Evolocumab vs. oralem Placebo. Für die Endauswertung standen 73 Patienten in der Ezetimibe-Gruppe und 145 in der Evolocumab-Gruppe zur Verfügung. Bemerkenswert in der Phase A Studie war die Tatsache, dass bei Patienten, bei denen die Behandlung mit Atorvastatin begann und die anschließend Placebo erhielten, immerhin 17% unter Placebo über Muskelbeschwerden klagten. Umgekehrt klagten 36% der Patienten, bei denen zunächst Placebo und später Atorvastatin gegeben wurde, unter Placebo über Muskelschmerzen. Nach 22 bis 24 Wochen betrugen die LDL-Cholesterinwerte mit Ezetimibe 183 mg/dl mit einer absoluten Reduktion um 31 mg/dl. Die prozentuale Reduktion betrug 17%. Mit Evolocumab war der LDL-C Wert 103 mg/dl mit einer absoluten Reduktion um 107 mg/dl, entsprechend 55%. Muskelsymptome berichteten 29% der Patienten, die mit Ezetimibe behandelt wurden und 21% der mit Evolocumab behandelten Patienten. Fünf von 73 Patienten der Ezetimibe-Gruppe und ein Patient von 145 in der Evolocumab-Behandlungsgruppe beendeten die Therapie wegen Muskelbeschwerden.

**Kommentar:**

Ein nicht unerheblicher Prozentsatz von Patienten mit Hypercholesterinämie, die mit Statinen behandelt werden, entwickeln entweder in Ruhe oder bei Belastung Muskelschmerzen, wobei einige eine CK-Erhöhung und etwa 2-3% sogar eine Myositis entwickeln. Bei diesen Patienten war bisher die einzige therapeutische Alternative Ezetimibe. Dieser Cholesterin-Senker ist allerdings nicht so wirksam wie beispielsweise Atorvastatin. Die neue Medikamentengruppe der Antikörper gegen den PCSK9-Rezeptor ist in einer Reihe von Phase II-Studien hochwirksam und einer Behandlung mit Statinen deutlich überlegen. Angesichts der hohen Kosten von etwa 8.000 EURO im Jahr eignet sich diese Medikamenten-Gruppe im Moment aber nur zur

Behandlung der familiären Hypercholesterinämie. Eine zweite potentielle Patientengruppe sind Patienten, die Statine nicht tolerieren. Die GAUSS-3 Studie zeigte, dass Evolocumab deutlich wirksamer ist in der Reduktion des LDL-Cholesterins verglichen mit Ezetimibe. Ob dieser therapeutische Ansatz allerdings auch vaskuläre Endpunkte wie Herzinfarkt und ischämischen Insult signifikant reduziert, muss noch gezeigt werden. (HCD)

### **Operation vs. Stenting bei asymptomatischen Carotis-Stenosen**

Bei Patienten mit asymptomatischen hochgradigen Carotis-Stenosen ergab sich bezüglich Komplikationsrate und Langzeitverlauf kein Unterschied zwischen Operation und Stenting.

\*\*\*\* Rosenfield K, Matsumura JS, Chaturvedi S, Riles T, Ansel GM, Metzger DC, Wechsler L, Jaff MR, Gray W; ACT I Investigators. Randomized trial of stent versus surgery for asymptomatic carotid stenosis. *N Engl J Med.* 2016;374(11):1011-1020

Für Patienten mit symptomatischen Carotis-Stenosen ist der Nutzen der Operation und des Stentings zur Schlaganfallprävention gut belegt. In der Vergangenheit hatten die Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Stenosis (ACAS) und die Asymptomatic Carotid Surgery (ACST) Studien gezeigt, dass die Carotis-Operation bei Personen mit über 60%igen Abgangsstenosen der Arteria carotis interna einen geringen Nutzen gegenüber der konservativen Therapie hat. Die CREST Studie untersuchte bei einem Teil ihrer Patienten auch Personen mit asymptomatischen Carotis-Stenosen und fand keinen Unterschied in den Komplikationsraten und im Langzeitverlauf zwischen Operation und Stenting. Der Asymptomatic Carotid Trial (ACT) I sollte die Frage der besseren Therapie bei Personen mit asymptomatischen Carotis-Stenosen in einer weiteren randomisierten Studie untersuchen. Es handelte sich um eine randomisierte Studie bei Personen mit asymptomatischen Carotis-Stenosen im Alter von 79 Jahren oder jünger, die innerhalb der letzten 180 Tage vor der Randomisierung keine cerebralen Durchblutungsstörungen erlitten hatten. Die Patienten wurden entweder unter Embolieprotektion gestentet oder operiert. Die Beobachtungszeit betrug 5 Jahre. Der primäre Endpunkt war die Kombination von Tod, Schlaganfall und Myokardinfarkt innerhalb von 30 Tagen nach der Prozedur oder ein ipsilateraler Schlaganfall innerhalb eines Jahres. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 3:1 für Stenting und Operation. Wegen der langsamen Rekrutierung wurde die

Studie nach Einschluss von 1.453 Patienten beendet. Die Patienten waren im Mittel 68 Jahre alt und 60% waren Männer. Die Häufigkeit von vaskulären Begleiterkrankungen war zwischen den beiden Gruppen nicht unterschiedlich. Der mittlere Stenosegrad der Carotisstenose betrug 74%. Für den primären Endpunkt Tod, Schlaganfall und Myokardinfarkt innerhalb von 30 Tagen gab es 35 Ereignisse bei 1.270 Patienten in der Stenting-Gruppe (3,3%) und bei 9 von 348 Patienten in der Operations-Gruppe (2,6%). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Es ergaben sich auch keine Unterschiede für die Mortalität, Schlaganfall, Herzinfarkt und Tod plus schwerwiegender Schlaganfall. Für den Langzeitverlauf über 5 Jahre erlitten 2,2% der Patienten einen ipsilateralen Schlaganfall in der Stent-Gruppe und 2,7% in der Endarteriektomie-Gruppe. Dieser Unterschied war nicht signifikant. Die Schlaganfallfreiheit über 5 Jahre betrug 93% in der Stent-Gruppe und 95% in der Endarteriektomie-Gruppe. Die Überlebensraten waren 87,1 und 89,4% und waren ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich.

#### **Kommentar:**

Diese große Studie repliziert die Ergebnisse der Subgruppe aus der CREST Studie bei Patienten mit asymptomatischen Carotis-Stenosen. Im Vergleich zu früheren Studien ist bemerkenswert wie gering die Komplikationsrate beider Verfahren war. Daher wird bei Personen mit asymptomatischen Carotis-Stenosen die lokale Kompetenz bezüglich Gefäßchirurgie und Neuroradiologie die Entscheidung bestimmen, welcher Patient welcher Therapie unterzogen wird. Leider fehlt nach wie vor eine große randomisierte Studie, die interventionelle Verfahren mit einer optimalen medikamentösen Therapie vergleicht. Dies wäre notwendig, da sich in der Zwischenzeit nicht nur die Komplikationsraten der Eingriffe reduziert haben, sondern auch die medikamentösen Maßnahmen deutlich wirksamer sind. Eine solche Studie wird allerdings leider im Moment nicht mehr durchgeführt. (HCD)

#### **Erhöhtes zerebrales Blutungsrisiko unter Diclofenac und Meloxicam**

Die vorliegende Metaanalyse legt nahe, dass eine Therapie mit Diclofenac oder Meloxicam mit einem erhöhten Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall einhergehen könnte, dies jedoch nicht auf alle nichtsteroidalen Antirheumatika zutrifft, wobei Acetylsalicylsäure nicht in die Analyse einbezogen wurde.

**\*\* Ungprasert P, Matteson EL, Thongprayoon C. Nonaspirin Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Risk of Hemorrhagic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. Stroke. 2016;47(2):356-364**

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) gehören zu den am häufigsten eingenommenen Medikamenten, weisen jedoch bekanntermaßen relevante Nebenwirkungen auf. So wurde zuletzt das Auftreten von Myokardinfarkten und ischämischen Schlaganfällen mit der Einnahme von Rofecoxib und hoch-dosiertem Diclofenac in Verbindung gebracht.(1,2) Die aus der Hemmung der Cyclooxygenase (COX) 2 resultierende Reduktion der Prostaglandinsynthese führt zu einer Vasokonstriktion und einer Hemmung der Natriurese, woraus eine NSAR-vermittelte Blutdruckerhöhung resultiert, die das zerebrale Blutungsrisiko steigern könnte. Die nun publizierte diesbezügliche Metaanalyse basiert auf sieben Fall-Kontroll-Studien sowie einer prospektiven und zwei retrospektiven Beobachtungsstudien, die von den Autoren gemäß der Newcastle-Ottawa-Skala als hochwertig eingestuft wurden. Berücksichtigt wurden fast 1,5 Millionen Datensätze, die zwischen 1999 und 2015 in nationalen Krankenhaus-, Krankenkassen- oder Gesundheitsregistern erfasst wurden. Über 1 Million dieser Fälle entstammen einer Publikation, die auf Daten des Danish National Health Registry basiert.(3) Im Rahmen der Metaanalyse wurde der NSAR-Gebrauch definiert als jegliche Einnahme eines NSAR (ohne Berücksichtigung von Acetylsalicylsäure) vor einem hämorrhagischen Schlaganfall, wobei in den meisten Studien eine Einnahme innerhalb der letzten 30 Tage Berücksichtigung fand. Der rezeptfreie NSAR-Gebrauch wurde lediglich in zwei Studien (zwei vergleichsweise kleinen Fall-Kontroll-Studien) mittels strukturierter Patienteninterviews erfasst.(4,5) Die Erfassung hämorrhagischer Schlaganfälle erfolgte überwiegend anhand der stationären ICD-Kodierung. Die statistische Analyse erfolgte gemäß einer inversen Varianzanalyse mit gepoolten Punktschätzungen. Die Studienhomogenität wurde mittels Cochran's Q Test erfasst. Die Analyse für ein einzelnes NSAR erfolgte, wenn dafür Daten aus mindestens drei Studien vorlagen, was für Diclofenac, Ibuprofen, Meloxicam, Naproxen, Indomethacin, Piroxicam, Celecoxib und Rofecoxib der Fall war. Unter Berücksichtigung aller analysierten NSAR fand sich ein relatives Risiko (RR) von 1.09 (95% CI 0.98-1.22) und somit kein signifikant erhöhtes Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall. Für die Einnahme von Diclofenac (RR 1.27 (95% CI 1.02-1.59)) und Meloxicam (RR 1.27 (95% CI 1.08-1.50)) zeigte sich eine signifikante Erhöhung des zerebralen Blutungsrisikos.

**Kommentar:**

Das erhöhte zerebrale Blutungsrisiko unter Einnahme von Acetylsalicylsäure ist hinlänglich bekannt. Die vorliegende Metaanalyse legt nun nahe, dass eine Einnahme von Diclofenac und Meloxicam das Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall (zumindest passager) erhöht, diesbezüglich jedoch nicht von einem Substanzklasseneffekt der NSAR auszugehen ist. Eine mögliche Ursache könnte der durch eine COX-2-Hemmung vermittelte Anstieg des Blutdrucks sein, der das erhöhte Blutungsrisiko unter Einnahme der selektiven COX-2-Hemmer Diclofenac und Meloxicam erklären könnte. Leider ist die Metaanalyse aufgrund der Heterogenität der berücksichtigten Studien und der bekannten Limitationen von Registerdaten nur bedingt aussagekräftig, zumal der „over-the-counter“-Konsum von NSAR in 8 von 10 berücksichtigten Studien nicht erfasst wurde. Anhand der Metaanalyse ergeben sich zudem keine Rückschlüsse für die Relevanz der Dauer und Dosierung der NSAR-Einnahme oder mögliche Medikamenteninteraktionen, die das zerebrale Blutungsrisiko bekanntermaßen erhöhen können.<sup>(6)</sup> Für die klinische Praxis bleibt festzuhalten, dass die Einnahme rezeptfreier NSAR hinterfragt und die längerfristige Einnahme von NSAR nur nach strenger Indikationsstellung erfolgen sollte. (JD, KGH)

**Literatur:**

1. Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B, Castellsague J, Pariente A, Scotti L, Sturkenboom M, Perez-Gutthann S. Stroke risk and NSAIDs: a systematic review of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011 Dec;20(12):1225-36.
2. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med.* 2011 Sep;8(9):e1001098.
3. Fosbøl EL, Olsen AM, Olesen JB, Andersson C, Kober L, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs among healthy people and specific cerebrovascular safety. *Int J Stroke.* 2014 Oct;9(7):943-5.
4. Thrift AG, McNeil JJ, Forbes A, Donnan GA. Risk of primary intracerebral haemorrhage associated with aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs: case-control study. *BMJ.* 1999 Mar 20; 318(7186): 759–764.

5. Choi NK, Park BJ, Jeong SW, Yu KH, Yoon BW. Nonaspirin Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Hemorrhagic Stroke Risk. The Acute Brain Bleeding Analysis Study. *Stroke*. 2008;39:845-849.
6. Shin JY, Park MJ, Lee SH, Choi SH, Kim MH, Choi NK, Lee J, Park BJ. Risk of intracranial haemorrhage in antidepressant users with concurrent use of non-steroidal anti-inflammatory drugs: nationwide propensity score matched study. *BMJ*. 2015 Jul 14;351:h3517.

## Sekundärprävention

### Erhöhen Statine das Risiko zerebraler Blutungen nach ischämischem Insult?

Eine Vorbehandlung mit Statinen oder eine frühe Initiierung von Statinen führt beim ischämischen Insult nicht zu einem erhöhten Risiko für intrazerebrale Blutungen. Dies gilt auch für Patienten, die lysiert werden. Die Daten der 90-Tage-Mortalität zeigen möglicherweise einen Nutzen der Statin-Therapie.

\*\*\* Scheitz JF, MacIsaac RL, Abdul-Rahim AH, Siegerink B, Bath PM, Endres M, Lees KR, Nolte CH; VISTA collaboration. Statins and risk of poststroke hemorrhagic complications. *Neurology* 2016;86:1590-1596

Es herrscht weiterhin eine sehr heftige Debatte darüber, ob Statine in der Sekundärprävention des ischämischen Insultes zu einem erhöhten Risiko intrazerebraler Blutungen führen. Während eine entsprechende Beobachtung in der SPARCL Studie (1) und der Heart Protection Study (2) gemacht wurde, zeigten Register-Studien keinen Zusammenhang zwischen der Einnahme von Statinen und dem Risiko intrazerebraler Blutungen (3). Bisher wurde nicht gut untersucht, ob beispielsweise bei Patienten, die unter Statin-Einnahme lysiert werden, das Risiko intrazerebraler Blutungen erhöht ist. Die vorliegende Studie wurde mit den Daten des Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA), einem internationalen Industrie-unabhängigen Register durchgeführt. Analysiert wurden Patienten mit einem ischämischen Insult, die entweder mit einem Statin vorbehandelt waren oder bei denen innerhalb von 3 Tagen nach dem akuten ischämischen Ereignis eine Statin-Therapie begonnen wurde. Die Kontrollgruppe konzentrierte

sich auf Propensity Score-gematchte Patienten die keine Statine erhielten. Untersucht wurden akute symptomatische intrazerebrale Blutungen, zerebrale Blutungen in der Postakutphase und die Sterblichkeit in den nächsten 3 Monaten. In die Ergebnisse gingen die Daten von 8.535 Patienten mit ischämischem Insult ein. Das mittlere Alter betrug 70 Jahre, 54% der Patienten waren männlich. Der mediane Wert auf der NIH-Schlaganfall-Skala betrug 13. Die Odds Ratio für symptomatische intrazerebrale Blutungen betrug 1,33 und war statistisch nicht signifikant. Alle intrazerebralen Blutungen, also auch asymptomatische Blutungen, hatten eine Odds Ratio von 1,35, die ebenfalls nicht signifikant war. Auch die neue Initiierung von Statinen innerhalb von 3 Tagen führte nicht zu einem signifikant erhöhten Risiko von intrazerebralen Blutungen. Bei Patienten, die lysiert wurden, ergab sich unter Statin-Einnahme ebenfalls kein erhöhtes Risiko für intrazerebrale Blutungen. Es zeigte sich ein Trend zugunsten einer verminderten 90-Tage-Sterblichkeit bei Patienten, die zuvor Statine eingenommen hatten (Hazard ratio 0,84) mit einem signifikanten Nutzen der Statine, wenn diese früh nach dem ischämischen Ereignis initiiert wurden (Hazard ratio 0,67).

**Kommentar:**

Die Daten der hier vorliegenden großen Analyse sind sehr beruhigend, da sie zeigen, dass es kein signifikant erhöhtes Risiko intrazerebraler Blutungen gibt bei Patienten, die einen ischämischen Insult erleiden und zuvor Statine eingenommen hatten. Dies gilt besonders auch für Patienten, die eine Thrombolyse erhalten. Im praktischen Alltag hätte dies auch keine Konsequenzen gehabt, da eine vorherige Statin-Einnahme nicht rückgängig gemacht werden kann. Für den praktischen Alltag viel wichtiger ist die Beobachtung, dass die im Rahmen der Sekundärprävention früh initiierte Gabe von Statinen ebenfalls nicht zu einem erhöhten Risiko intrazerebraler Blutungen führt. Frühere Studien hatten gezeigt, dass Statine insgesamt die Prognose ischämischer Insulte verbessern und dass das Absetzen eines Statins bei einem Patienten mit einem frischen ischämischen Insult den Outcome verschlechtert. Ob diese Ergebnisse auch für andere Methoden der Cholesterinsenkung gelten, ist allerdings bisher nicht bekannt. (HCD)

**Literatur:**

1. Goldstein LB, Amarenco P, Szarek M, Callahan A, 3rd, Hennerici M, Sillesen H, et al. Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study. *Neurology*. 2008;70(24 Pt 2):2364-70.



2. Collins R., Armitage J., Parish S., Sleight P., R P, Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet*. 2004;363:757-67.
3. McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke*. 2012;43(8):2149-56.

### **Langzeitergebnisse der CREST Studie**

In einer randomisierten Studie bei Patienten mit hochgradigen Carotis-Stenosen zeigte sich zwischen Stenting und Operation auch im 10-Jahresverlauf kein Unterschied bzgl. Schlaganfall, Herzinfarkt und Tod sowie im Langzeitverlauf zusätzlich ipsilaterale Schlaganfälle. Die Komplikationsrate war allerdings beim Stenting signifikant höher.

\*\*\*\* Brott TG, Howard G, Roubin GS, Meschia JF, Mackey A, Brooks W, Moore WS, Hill MD, Mantese VA, Clark WM, Timaran CH, Heck D, Leimgruber PP, Sheffet AJ, Howard VJ, Chaturvedi S, Lal BK, Voeks JH, Hobson RW 2nd; CREST Investigators. Long-term results of stenting versus endarterectomy for carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2016; 374:1021-1031

Patienten mit hochgradigen symptomatischen Carotis-Stenosen haben ein hohes Schlaganfall-Risiko. Dieses Risiko kann durch eine Carotisendarterektomie signifikant reduziert werden. Die CREST Studie verglich Operation und Stenting und rekrutierte 2.502 Patienten zwischen den Jahren 2000 und 2008. Jetzt werden die 10-Jahres-Ergebnisse der randomisierten Studie berichtet. Die Patienten waren im Mittel 69 Jahre alt und zu 2/3 Männer. Etwa die Hälfte der Patienten war asymptomatisch. Mehr als 85% der Patienten hatten eine über 70%ige Abgangsstenose der Arteria carotis interna. Der primäre Endpunkt für die Zeit während und 30 Tage nach der Operation bzw. dem Eingriff, waren Schlaganfall, Tod oder Herzinfarkt. Für den Zehn-Jahresverlauf war der primäre Endpunkt jedweder Schlaganfall, Myokardinfarkt oder Tod in den ersten 30 Tagen nach dem Eingriff und zusätzlich ipsilaterale Schlaganfälle. Von den ursprünglich 2.502 Patienten, von denen Verläufe über vier Jahre vorlagen, waren 1.607 bereit bis zu einem Zeitpunkt von 10 Jahren nach der Randomisierung weiter an der Studie

teilzunehmen. Der primäre Endpunkt wurde bei 11,8% der Patienten in der Stenting-Gruppe und bei 9,9% in der Operations-Gruppe erreicht. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Dies galt sowohl für symptomatische Patienten wie für asymptomatische Patienten. Insgesamt kam es in der Studie zu 83 Schlaganfällen, wobei 42 in der Stenting-Gruppe und 41 in der Endarterektomiegruppe beobachtet wurden. Das Risiko periprozedural einen Schlaganfall zu erleiden oder zu sterben war in der Stenting-Gruppe um 37% höher. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit von Re-Stenosen. Diese betrug 12,2% bei den Patienten die gestentet wurden und 9,7% bei denen die operiert wurden.

#### **Kommentar:**

Die CREST Studie ist bisher die einzige große Studie die sowohl symptomatische wie asymptomatische Personen mit hochgradigen Carotis-Stenosen einschloss. Über einen Zeitraum von 10 Jahren zeigt sich, dass beide Verfahren in etwa gleich gut wirksam sind. Insgesamt sind die Ereignisraten gegenüber den früheren Carotis-Operationsstudien deutlich geringer, was auf eine verbesserte Behandlung vaskulärer Risikofaktoren hinweist. Im Endeffekt entscheidet aber die lokal vorhandene medizinische Kompetenz darüber, welche Methode man empfehlen wird. Wenn Gefäßchirurgen und Interventionelle Neuroradiologen dieselben guten Ergebnisse erzielen mit geringen Komplikationsraten, sollte die Entscheidung in einem gemeinsamen Konsil zwischen Gefäßchirurgie, interventionellem Neuroradiologen und Neurologen getroffen werden. (HCD)

#### **Schlaganfallprophylaxe bei hochgradiger symptomatischer Carotis-Stenose: Operation oder Stenting, Meta-Analyse von 4 randomisierten Studien**

In einer Meta-Analyse aus vier randomisierten Studien war bei Patienten im Alter von über 70 Jahren die Carotisendarterektomie mit weniger Komplikationen verbunden als das Stenting. Dieser Unterschied war ausschließlich auf das prozedurale Risiko beschränkt und spielte keine Rolle für den Langzeitverlauf.

\*\*\*\* Howard G, Roubin GS, Jansen O, Hendrikse J, Halliday A, Fraedrich G, Eckstein HH, Calvet D, Bulbulia R, Bonati LH, Becquemin JP, Algra A, Brown MM, Ringleb PA, Brott TG,

Mas JL; Carotid Stenting Trialists' Collaboration. Association between age and risk of stroke or death from carotid endarterectomy and carotid stenting: a meta-analysis of pooled patient data from four randomised trials. *Lancet* 2016,387:1305-1311

Vor mehr als 20 Jahren haben zwei große randomisierte Studien (NASCET, ECST) gezeigt, dass die Carotisendarterektomie bei Patienten mit hochgradigen symptomatischen Abgangsstenosen der Arteria carotis interna einer konservativen Therapie überlegen ist. In der Folgezeit wurde dann das Stenting der Carotiden eingeführt, ohne dass es einen wissenschaftlichen Beweis für Unter- oder Überlegenheit gab. Ab dem Jahr 2000 wurden mehrere randomisierte Studien begonnen, die die Carotis-Operation mit dem Stenting verglichen. Die Studien hatten zum Teil widersprüchliche Ergebnisse. Bei einer Reihe der Studien gab es keine Unterschiede bzgl. der Komplikationsraten bei Stenting und Operation, bei anderen Studien war die Operation überlegen. Einige der Studien fanden auch eine Altersabhängigkeit der Komplikationsraten. Die Frage, welche Rolle das Alter für das prozedurale Risiko und den Langzeitverlauf spielt, sollte jetzt in einer Meta-Analyse aus vier randomisierten Studien beantwortet werden. In die Studie gingen Einzeldaten der EVA-3S, SPACE, ICSS und die symptomatischen Patienten der CREST Studie ein. Die maximale Beobachtungszeit betrug 10 Jahre für EVA-3S und ICSS, 4 Jahre für CREST und 2 Jahre für SPACE. Der primäre Endpunkt der Analyse war Schlaganfall und Tod vom Zeitpunkt der Randomisierung bis 120 Tage nach der Randomisierung und ipsilaterale Schlaganfälle nach dem Tag 120. Die Analyse erfolgte getrennt für unterschiedliche Altersgruppen. Über die vier Studien hinweg wurden 4.754 Patienten randomisiert. Während eines medianen Nachbeobachtungszeitraums von 2,7 Jahren traten 433 primäre Ereignisse auf. Bei Patienten, die operiert wurden, gab es keinen Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und dem Operationsrisiko. Bei Patienten, die gestentet wurden, gab es ein eindeutig erhöhtes Risiko bei Patienten, die 70 Jahre oder älter waren. Für den Langzeitverlauf spielte das Alter keine Rolle, die Ergebnisse waren für beide Verfahren über alle Altersgruppen hinweg identisch.

#### **Kommentar:**

Die Meta-Analyse aus 4 Studien belegt, was bereits in der International Carotid Stenting Study (ICSS) beobachtet worden war, nämlich ein erhöhtes prozedurales Risiko bei älteren Patienten, die gestentet wurden im Vergleich zur Carotis-Operation. Eine mögliche Erklärung für diesen Unterschied ist die Tatsache, dass bei älteren Menschen wahrscheinlich mehr arteriosklerotische

Plaques in den Carotiden und der Aorta vorhanden sind, die potentiell bei Einführen des Katheters und beim Stenting selbst abgelöst werden können. Für den klinischen Alltag bedeuten diese Ergebnisse, dass bis zu einem Alter von 70 Jahren Stenting und Carotis-Operationen vergleichbar sind bzgl. der Komplikationsrate und der Langzeitverläufe. Bei Patienten über 70 Jahren und insbesondere bei Patienten mit ausgeprägten kalzifizierten Stenosen (dies wurde in der Studie nicht untersucht) sollte wahrscheinlich eher einer Operation empfohlen werden. (HCD)

### **Ambulante Blutdruckdrucksenkung in der Sekundärprävention**

Mittels aktiver Blutdruckdrucksenkung durch Hausärzte mit Unterstützung einer Studienschwester kann bei 87% der TIA- und Schlaganfallpatienten ein systolischer Blutdruckwert < 140mmHg nach einem Jahr erreicht werden.

\*\*\* Mant J, McManus RJ, Roalfe A, Fletcher K, Taylor CJ, Martin U, Virdee S, Greenfield S, Hobbs FD. Different systolic blood pressure targets for people with history of stroke or transient ischaemic attack: PAST-BP (Prevention After Stroke-Blood Pressure) randomised controlled trial. *BMJ* 2016;352:i708.

Der optimale Zielblutdruck in der Sekundärprophylaxe ist bei Schlaganfall/TIA-Patienten nach wie vor unklar. Die kürzlich veröffentlichte und viel beachtete SPRINT-Studie [1] hatte gezeigt, dass unter einem Zielblutdruck von 120 mmHg signifikant weniger kardiovaskuläre Ereignisse auftreten als unter einem Zielblutdruck von < 140 mmHg. Diese Studie hatte aber Patienten mit vorausgegangenem Schlaganfall ausgeschlossen. In der vorliegenden randomisierten PAST-BP-Studie wurde eine intensive Blutdrucksenkung (systolischer Ziel-RR < 130mmHg oder Reduktion um 10 mmHg wenn der Ausgangs-RR bei < 140 mmHg lag) mit dem Standard-Ziel von < 140 mmHg bei Patienten mit einer vorausgehenden TIA/Schlaganfall verglichen. Die Studie wurde durch englische Hausärzte mit Unterstützung durch eine Studienschwester durchgeführt. Insgesamt wurden 529 Patienten eingeschlossen, von denen aber nur 379 Patienten in die endgültige Analyse eingingen (182 Patienten im intensiven Behandlungsarm, 197 Patienten im Standard-Behandlungsarm). Der primäre Endpunkt war die Veränderung des systolischen Blutdruckwertes nach einem Jahr. Der mittlere systolische Blutdruck war in der

intensiven Behandlungsgruppe nach einem Jahr um 16 mmHg auf 127 mmHg gefallen, in der Standard-Behandlungsgruppe um 13 mmHg auf 129 mmHg. Der Unterschied von 2,9 mmHg war statistisch signifikant. Nach einem Jahr hatten in beiden Behandlungsarmen aber gleich viele Patienten einen systolischen Blutdruck von < 140 mmHg (87%) und <130 mmHg (57% vs. 54%,  $p = 0,36$ ) erreicht. Die Anzahl an Antihypertensiva war nach einem Jahr in beiden Studienarmen gleich. Im intensiven Behandlungsarm kam es zu einem schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignis, in der Standard-Behandlungsgruppe traten fünf Ereignisse auf ( $p = 0.16$ ).

### **Kommentar:**

Die wichtigste Erkenntnis aus der PAST-BP-Studie ist die Tatsache, dass durch eine konsequente aktive Blutdruckbehandlung durch Hausärzte mit Unterstützung einer Studienschwester bei fast 90% der Patienten ein systolischer Blutdruck von < 140 mmHg erreicht werden kann, unabhängig, ob das Blutdruckziel bei < 140 oder < 130 mmHg liegt. Mehr als 50% der Patienten in beiden Gruppen erreichten sogar einen Blutdruck < 130 mmHg. Der absolute Unterschied von nur 3 mmHg zwischen beiden Behandlungsgruppen rechtfertigt aus Sicht der Autoren selbst und auch aus meiner Sicht nicht den erhöhten Aufwand mit mehr Arztkonsultationen. Mein Hauptkritikpunkt an der vorliegenden Publikation ist die doch insgesamt sehr niedrige Patientenzahl, die zum einen an einem sehr hohen Selectionsbias (9402 Patienten wurden gescreent!) und an einer eigentlich nicht zu erklärenden hohen drop-out-Rate (150 [28,3 %] Patienten) liegt. Mit einer solch niedrigen Patientenzahl können natürlich keine klinischen Endpunktunterschiede untersucht werden, was aber auch nicht Ziel der PAST-BP-Studie als Machbarkeitsstudie war. Aufgrund ihrer Ergebnisse sehen die Autoren aber die Durchführung einer pragmatischen Endpunktstudie zwischen einer intensivierten gegenüber der Standard-Blutdrucksenkung in der hausärztlichen Versorgung als nicht gerechtfertigt an. Stattdessen wird von Ihnen auf die laufende europäisch-chinesische ESH-CHL SHOT-Studie verwiesen, in der untersucht wird, ob eine intensivierete Blutdrucksenkung zu weniger kardiovaskulären Ereignissen bei Schlaganfallpatienten führt. Leider wird in der vorliegenden PAST-BP Publikation nicht auf die Medikamentencompliance der Teilnehmer eingegangen. Aus meiner Sicht wäre es eine sehr wichtige Erkenntnis, ob die deutlichen Blutdrucksenkungen in beiden Behandlungsgruppen v.a. durch eine hohe Compliance erreicht werden. Das würde für einen ambulanten Einsatz von spezialisierten „Post-Stroke-Nurses“ sprechen, die den Hausarzt bei der Nachbetreuung von Schlaganfallpatienten (nicht nur in der medikamentösen Behandlung, sondern auch in der lifestyle-Anpassung!) unterstützen. (RW)

**Literatur:**

1. SPRINT Research Group. N Engl J Med. 2015;373:2103-16

**Kein signifikanter Nutzen von Ticagrelor in der Akutphase nach TIA oder ischämischem Schlaganfall.**

Die SOCRATES Studie untersuchte ob Ticagrelor, ein moderner Thrombozytenfunktionshemmer, wirksamer ist als Acetylsalicylsäure zur sekundären Prävention des Schlaganfalls bei Patienten mit leichtem Schlaganfall oder transitorischen ischämischen Attacken (TIA). Die Studie verpasste knapp den primären Endpunkt aus Schlaganfall, Myokardinfarkt und Tod. Das Risiko ischämischer Insulte wurde jedoch durch Ticagrelor signifikant reduziert.

\*\*\*\*\* Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, Denison H, Easton JD, Evans SR, Held P, Jonasson J, Minematsu K, Molina CA, Wang Y, Wong KS; SOCRATES Steering Committee and Investigators. Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack. N Engl J Med. 2016, May 10. [Epub ahead of print] PMID:27160892

Bei Patienten, bei denen nach einer TIA oder einem ischämischen Insult Vorhofflimmern ausgeschlossen ist, erfolgt die Sekundär-Prävention in der Regel mit Acetylsalicylsäure. In einer Meta-Analyse zeigte sich eine 22%ige relative Risikoreduktion gegenüber Placebo oder keiner Therapie, wobei dieser Therapieeffekt relativ gering ist. Ticagrelor ist ein Thrombozytenfunktionshemmer, der am P2Y12 Rezeptor von Thrombozyten reversibel bindet. Seine thrombozytenfunktionshemmende Wirkung ist im Gegensatz zu Clopidogrel unabhängig von genetischen Faktoren. In einer Sekundär-Präventionsstudie bei Patienten mit akutem Koronar-Syndrom war Ticagrelor signifikant wirksamer als Clopidogrel (1). In der vorliegenden großen internationalen Studie sollte jetzt Ticagrelor im Vergleich zu Acetylsalicylsäure bei Patienten nach TIA und ischämischen Insult untersucht werden. Es handelte sich um eine internationale, doppelblinde, randomisierte Studie, in die in 33 Ländern 13.199 Patienten mit leichten ischämischen Insulten und Hochrisiko-TIA-Patienten aufgenommen wurden. TIA-Patienten mussten auf der ABCD2- Schlaganfallrisiko-Skala einen Wert von  $\geq 4$  aufweisen.

Patienten, die eine Lyse oder Rekanalisation erhielten, wurden ausgeschlossen. Die Randomisierung erfolgte innerhalb von 24 Stunden. Ticagrelor wurde in einer Loading-Dosis von 180 mg am Tag 1 gegeben, gefolgt von 2 x 90 mg über 90 Tage. Acetylsalicylsäure wurde in einer Loading-Dosis von 300 mg am 1. Tag gegeben, gefolgt von 100 mg für die nächsten 90 Tage. Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zum Auftreten von Schlaganfall, Herzinfarkt oder Tod innerhalb von 90 Tagen. 6.589 Patienten wurden in die Ticagrelor-Gruppe und 6.610 in die ASS-Gruppe randomisiert. Die Patienten waren im Mittel 66 Jahre alt und 42% waren Frauen. Etwa 1/3 der Patienten hatten zum Zeitpunkt des Schlaganfalls oder der TIA Acetylsalicylsäure eingenommen. Das qualifizierende Ereignis war in 27% der Fälle eine TIA und 73% ein ischämischer Insult. 2/3 der Patienten hatten einen Wert auf der NIHSS Skala von  $\leq 3$  zum Zeitpunkt der Randomisierung. Der primäre Endpunkt trat bei 442 Patienten in der Ticagrelor-Gruppe auf, entsprechend 6,7%, und bei 497 in der ASS-Gruppe, entsprechend 7,5%. Dies entsprach einer Hazard Ratio von 0,89, die mit einem P-Wert von 0,07 nicht signifikant war. Die Ereignisraten für erneute ischämische Insulte waren 5,8% vs. 6,7%, mit einer signifikanten Hazard Ratio von 0,87 (P = 0.046). Für die übrigen vaskulären Endpunkte ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Schwerwiegende Blutungen traten bei 31 vs. 38 Patienten auf, entsprechend 0,5 und 0,6%.

**Kommentar:**

Die SOCRATES Studie ist leider bezogen auf den kombinierten Endpunkt für Schlaganfall, Herzinfarkt und Tod ganz knapp negativ ausgefallen. Für den relevanten Endpunkt, Rezidive von ischämischen Insulten ergab sich eine signifikante Überlegenheit von Ticagrelor. Entgegen den Erwartungen war das Risiko von schwerwiegenden Blutungen sogar tendenziell geringer unter Ticagrelor als unter Acetylsalicylsäure. Für den klinischen Alltag bedeutet dies, dass Ticagrelor zur Sekundär-Prävention des Schlaganfalls nicht zugelassen wird. Es wäre im off-label Einsatz aber evtl. eine Alternative für Patienten die Aspirin wegen Magenbeschwerden nicht vertragen. (HCD)

**Literatur:**

1. James SK, Storey RF, Khurmi NS, Husted S, Keltai M, Mahaffey KW, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and a history of stroke or transient ischemic attack. *Circulation* 2012;125(23):2914-21

## **Sekundärprävention beim kryptogenem Schlaganfall: Interventioneller Verschluss des offenen Foramen ovale.**

Bei Patienten mit offenem Foramen ovale und kryptogenem Schlaganfall führt der interventionelle Verschluss eines offenen Foramen ovale mit einem starken Trend zu einer Reduktion des Endpunktes Schlaganfall, TIA und Tod. Dieses Ergebnis lässt sich allerdings nur erzielen, wenn für Covariablen adjustiert wird.

\*\*\* Kent DM, Dahabreh IJ, Ruthazer R, Furlan AJ, Reisman M, Carroll JD, Saver JL, Smalling RW, Jüni P, Mattle HP, Meier B, Thaler DE.. Device closure of patent foramen ovale after stroke: Pooled analysis of completed randomized trials. [J Am Coll Cardiol](#) 2016;67(8):907-917

Etwa 30 bis 40% aller gesunden Menschen haben ein offenes Foramen ovale, wobei die Inzidenz mit dem Alter abnimmt. Etwa 20% aller Schlaganfälle sind kryptogen, d. h. es kann keine kausale Ursache identifiziert werden. Eine Reihe von epidemiologischen Studien hat nahegelegt, dass bei unter 60-jährigen Patienten mit kryptogenem Schlaganfall ein offenes Foramen ovale signifikant häufiger zu finden ist und dass diese Personen auch ein erhöhtes Rezidiv-Risiko für Schlaganfälle haben. Soweit beurteilbar, sind in dieser Patientengruppe Acetylsalicylsäure und eine orale Antikoagulation mit Vitamin K Antagonisten gleich wirksam. Zwischen 2000 und 2010 wurden 3 randomisierte Studien durchgeführt, bei denen ein interventioneller Verschluss des offenen Foramen ovale bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall mit einer medikamentösen Therapie verglichen wurde. Die einzelnen Studien waren bzgl. des primären Endpunktes negativ, zeigten allerdings einen Trend zugunsten dem Verschluss des offenen Foramen ovale. Es handelt sich hier um eine präspezifizierte Meta-Analyse individueller Patientendaten von 3 randomisierten Studien mit dem STARFlex System der Firma NMT Medical und des AMPLATZER PFO Occluders der Firma St. Jude Medical. Der primäre Endpunkt war Schlaganfall, TIA oder Tod. Der sekundäre Endpunkt war Schlaganfall. Die Analyse erfolgte mit einem Cox-Regressions-Modell, das die Intervention mit konservativer Therapie verglich, wobei sowohl adjustierte wie nicht-adjustierte Analysen erfolgten. Die Meta-analyse umfasste Daten von 909 Patienten der CLOSURE-Studie, 414 des PC Studie, und 980 der RESPECT-Studie. Die Patienten waren im Mittel 45 Jahre alt und 30% litten unter einer Hypertonie. Etwa 2/3 hatten ein großes offenes Foramen ovale. Bei 90% der Patienten lag ein Schlaganfall vor. Für den primären Endpunkt betrug die Ereignisrate pro Jahr 1,5% in der



Verschlussgruppe und 2,3% in der konservativen Therapiegruppe. Dies entspricht einer Hazard Ratio von 0,69, die mit einem P-Wert von 0,0517 nicht signifikant war. Bei einem Cox-Modell, welches für kovariante Risiken adjustiert war, betrug die Hazard Ratio 0,68 und war mit einem P-Wert von 0,0491 signifikant. Für erneute ischämische Insulte betrug das Risiko 0,7% in der Verschchlussgruppe und 1,3% in der konservativen Therapiegruppe, die Hazard Ratio von 0,58 war mit einem P-Wert von 0,0407 signifikant. Bezüglich Untergruppen wie Alter, Geschlecht, Größe des PFO, Behandlung mit Acetylsalicylsäure, TIA vs. Schlaganfall, Migräne und oberflächliche vs. tiefe Insulte in der Bildgebung ergaben sich keine Unterschiede.

#### **Kommentar:**

Die unterschiedliche Betrachtungsweise der 3 randomisierten Studien zum PFO-Verschluss bei kryptogenem Schlaganfall wird zwischen interventionellen Kardiologen und Schlaganfall-Neurologen kontrovers bleiben. Zwar wurden die Verschlussysteme in der Zwischenzeit weiterentwickelt und sind bezüglich Verschlussrate und Komplikationsrate verbessert worden. Gleichzeitig hat sich aber auch die Qualität der konservativen Therapie deutlich verbessert. Für den klinischen Alltag sind die Leitlinien der DGN weiterhin gültig, d. h. bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall und PFO sollte nur dann ein PFO-Verschluss erwogen werden, wenn die entsprechenden Patienten jung sind und wenn die Umstände der Schlaganfall-Entstehung eine paradoxe Embolie wahrscheinlich machen, wie z.B. das Auftreten des Schlaganfalls bei einem Valsava-Manöver oder Nachweis einer tiefen Beinvenenthrombose. Leider ist völlig ungeklärt, wie vorzugehen ist, wenn ein Patient mit kryptogenem Schlaganfall und PFO unter konservativer Therapie ein Rezidiv erleidet. Dies wurde in den randomisierten Studien nicht untersucht. (HCD)

#### **3-Monats Risiko-Nutzen-Profil einer oralen Antikoagulation nach TIA/Schlaganfall bei Japanern – „Im Osten nichts Neues ?!“**

In einer japanischen Registerstudie war die frühe Gabe von nicht Vitamin K-abhängigen Antikoagulanzen nach TIA/Schlaganfall sicher und effektiv.

\*\*\* Arihiro S, Todo K, Koga M, Furui E, Kinoshita N, Kimura K, Yamagami H, Terasaki T, Yoshimura S, Shiokawa Y, Kamiyama K, Takizawa S, Okuda S, Okada Y, Nagakane Y,

Kameda T, Hasegawa Y, Shibuya S, Ito Y, Nakashima T, Takamatsu K, Nishiyama K, Matsuki T, Homma K, Takasugi J, Tokunaga K, Sato S, Kario K, Kitazono T, Toyoda K, Investigators SS. Three-month risk-benefit profile of anticoagulation after stroke with atrial fibrillation: The SAMURAI-Nonvalvular Atrial Fibrillation (NVAF) study. *Int J Stroke*. 2016;11(5):565-574

Die SAMURAI-Studie hatte als Registerstudie zum Ziel, kurzfristigen Nutzen und Risiko einer oralen Antikoagulation (OAK) mit Vitamin K Antagonisten (VKA) versus direkten OAK (DOAK) zu testen. Zwei Fragestellungen waren hier vor allem von Interesse: Zum einen die frühe Behandlung nach TIA oder Schlaganfall und zum zweiten die Therapie in einer asiatischen Population, die mit höherem Blutungsrisiko behaftet ist. 1192 Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern (VHF) wurden eingeschlossen, 55 davon wurden aufgrund schwerer Defizite nicht antikoaguliert und von weiteren Analysen ausgeschlossen, 662 erhielten Warfarin, 205 Dabigatran, 245 Rivaroxaban und 25 Apixaban (Behandlungsbeginn innerhalb 4 Tagen). Nach 3 Monaten betrug die Rate von Schlaganfall und systemischen Embolien 3.06% (95% KI 1.96%-4.74%) versus 2.84% (1.65%-4.83%) für VKA versus DOAK (adjustierte HR 0.96, 95% CI 0.44-2.04). Schwere Blutungen traten in 2.61% (1.60%-4.22%) versus 1.11% (0.14%-1.08%) auf (HR 0.63, 0.19-1.78). Für ICB und Mortalität war das trendweise niedriger bei DOAK behandelten Patienten. Insgesamt war die Rate an Schlaganfall/Embolie in beiden Behandlungsgruppen niedriger als in der Literatur vorbeschrieben. Die Autoren schlussfolgern, dass die frühe Gabe von DOAK bei Japanern trotz der ethnischen Veranlagung zu Blutungskomplikationen sicher und effektiv ist.

#### **Kommentar:**

Aus dieser prospektiven, nicht randomisierten Registerstudie lässt sich für unsere Breiten wenig Relevantes abgleichen, zumal die Gruppen erhebliche Imbalancen aufweisen. Positiv zu bewerten ist, dass die Risikoscores sich eher im oberen Bereich bewegen und die Rezidivraten sich im niedrigen Bereich abspielen (um 3%). Verschiedene andere Arbeiten hatten frühe Rezidivraten von 5-7% publiziert (z.B. VISTA). Bei Japanern gibt SAMURAI Sicherheit bei der frühen Gabe von DOAK nach TIA/Schlaganfall und nachgewiesenem nicht valvulärem VHF. Für eine westliche Population stehen größere Registerdaten und Studien über die frühe OAK noch aus, wobei insgesamt der Trend gefühlt dahin geht, unsere Patienten eher früh zu antikoagulieren und zwar während des stationären Aufenthaltes. (PDS)

### **Pioglitazone bei Insulinresistenz nach Schlaganfall und TIA**

Bei Patienten nach TIA und Schlaganfall ohne Diabetes mellitus mit Insulinresistenz, die einen ischämischen Insult oder eine TIA erlitten haben, ist unter einer Therapie mit Pioglitazone 45 mg täglich im Vergleich zu Placebo das Risiko eines Schlaganfalls oder eines Myokardinfarktes signifikant geringer als in der Placebo-Gruppe. Pioglitazone erniedrigt auch das Risiko an einem Diabetes mellitus zu erkranken. Unter Pioglitazone kommt es häufiger zu Gewichtszunahme, Ödemen und knöchernen Frakturen.

\*\*\*\*\* Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, Young LH, Inzucchi SE, Gorman M, Guarino PD, Lovejoy AM, Peduzzi PN, Conwit R, Brass LM, Schwartz GG, Adams HP, Jr., Berger L, Carolei A, Clark W, Coull B, Ford GA, Kleindorfer D, O'Leary JR, Parsons MW, Ringleb P, Sen S, Spence JD, Tanne D, Wang D, Winder TR, Investigators IT. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med.* 2016;374(14):1321-1331

Bis zu 50% der Patienten mit TIA oder ischämischem Insult und ohne Typ II Diabetes haben eine Insulinresistenz. Diese erhöht das Risiko vaskulärer Ereignisse über Mechanismen wie arterielle Hypertonie, Hyperglykämie, erhöhte Insulinspiegel, Fettstoffwechselstörungen, Störungen der endothelialen Funktionen, Entzündungsreaktionen, erhöhte Plättchenaggregationsneigung und erhöhte Thrombogenität. Neben Diät, Gewichtsreduktion und körperlicher Aktivität werden in diesen Situationen PPAR- $\gamma$  Agonisten empfohlen, wobei diese bei Patienten nach TIA und Insulinresistenz bisher nicht untersucht wurden. Es handelt sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte Studie bei 3.876 Patienten mit Insulinresistenz ohne Diabetes mellitus, die einen ischämischen Insult oder eine TIA erlitten hatten und die entweder 45 mg Pioglitazone täglich oder Placebo erhielten. Der primäre Endpunkt der Studie waren tödliche und nicht-tödliche Schlaganfälle sowie Myokardinfarkte. In die Studie wurden 3.895 Patienten eingeschlossen mit einem mittleren Alter von 63 Jahren. 88% hatten einen Schlaganfall erlitten. Fast alle Patienten wurden mit Statinen oder Thrombozytenfunktionshemmern behandelt. Die Hälfte erhielt einen ACE-Hemmer oder einen Angiotensin-Rezeptor Blocker. Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 4,8 Jahren hatten 175 von 1.939 Patienten (9%) in der Pioglitazone-Gruppe und 228 von 1.937 Patienten (11,8%) in der Placebo-Gruppe den primären Endpunkt erreicht. Dies entspricht einer Hazard Ratio von 0,76 und damit einer relativen Risikoreduktion von 24% und einem P-Wert von 0,007. Patienten

in der Pioglitazone-Gruppe entwickelten auch seltener einen manifesten Diabetes mellitus. Es ergab sich kein Unterschied in der Sterblichkeit. Im Bereich der Nebenwirkungen führte Pioglitazone signifikant häufiger zu einer Gewichtszunahme über 4,5 kg (52% vs. 34%), Ödemen (35% vs. 25%) und knöchernen Frakturen (5% vs. 3%). Blasen Tumore waren dagegen in der Verum-Gruppe nicht häufiger.

### **Kommentar:**

Die Ergebnisse dieser Studie sind sehr schwer in den klinischen Alltag zu integrieren. Pioglitazone insgesamt haben in der Vergangenheit bei Patienten mit Diabetes mellitus nicht belegen können, dass sie vaskuläre Endpunkte wie Schlaganfall und Herzinfarkt reduzieren. Dies ist die erste Endpunkt-Studie bei Patienten, die eine TIA oder einen Schlaganfall erlitten haben und unter einer Insulinresistenz leiden, bei denen ein Benefit bzgl. Schlaganfall und Herzinfarkt beobachtet wurde. Diesem Nutzen stehen allerdings nicht unerhebliche Nebenwirkungen gegenüber wie Gewichtszunahme, Ödeme und insbesondere knöcherne Frakturen. In früheren Zulassungsstudien zu Pioglitazone bei Diabetikern war auch eine signifikante Erhöhung von malignen Blasen Tumoren gefunden worden, was dazu führte, dass die Substanz in Deutschland kaum mehr eingesetzt wird. Bei sorgfältiger Abwägung zwischen Nutzen und Risiko, würde man sicher nicht medikamentöse Maßnahmen zur Behandlung der Insulinresistenz, wie Gewichtsreduktion, Sport und Diät den Vorrang geben. (HCD)

## **Zerebrale Venen- / Sinusthrombose**

### **Rekanalisierung nach zerebraler Venen- / Sinusthrombose**

Bei Patienten mit zerebraler Venen- / Sinusthrombose ist die Rekanalisierungsrate unter oraler Antikoagulation hoch. Der mediane Zeitraum bis zur Rekanalisierung betrug 6 Monate.

\*\*\* Herweh C, Griebe M, Geisbüsch C, Szabo K, Neumaier-Probst E, Hennerici MG, Bendszus M, Ringleb PA, Nagel S. Frequency and temporal profile of recanalization after cerebral vein and sinus thrombosis. Eur J Neurol 2016;23(4):681-687

Zerebrale Venen- / Sinusthrombosen sind selten, wobei insgesamt die Rezidivrate relativ gering ist. Bisher gibt es nur sehr wenige Studien, die prospektiv mit Hilfe der MR-Venographie die Rekanalisationsraten untersucht haben. Diese Studie wurde von der Universitätsklinik für Neurologie in Heidelberg und Mannheim durchgeführt. Es wurden 99 Patienten eingeschlossen. Bei allen Patienten wurden die Therapien und die Langzeit-Kernspintomographien ausgewertet. Rekanalisierungen wurden eingeteilt in Komplet-, Partiiell- und keine Rekanalisierung. Zur Einschätzung des klinischen Erfolges wurde die modifizierte Rankin Skala benutzt. 97% der Patienten wurden mit oralen Antikoagulanzen behandelt. Die mediane Zeit der oralen Antikoagulation betrug 7 Monate. Eine vollständige Rekanalisierung fand sich bei 57% der Patienten, eine partielle bei 29% und eine keine Rekanalisierung bei 13%. Der mediane Zeitraum bis zur partiellen Rekanalisierung betrug 4 Monate und zur vollständigen Rekanalisierung 6 Monate. Bei der Nachuntersuchung nach durchschnittlich 8 Monaten hatten 92% der Patienten einen sehr guten Outcome und nur 2 von 99 Patienten verstarben. In einer multivariablen Analyse zeigte sich, dass lediglich Thrombosen des Sinus sagittalis superior mit einer Rekanalisierung assoziiert waren. Innerhalb des Beobachtungszeitraumes traten keine Blutungskomplikationen und keine erneuten zerebralen Venen- / Sinusthrombosen auf.

#### **Kommentar:**

Die Daten dieser Studie sind eine wichtige Grundlage für die jetzt beginnende randomisierte Studie, die Dabigatran mit Vitamin K Antagonisten bei Patienten mit zerebralen Venen- / Sinusthrombosen untersucht. In dieser Studie werden die Patienten zunächst voll-heparinisiert und dann für die Langzeittherapie entweder mit Dabigatran oder Warfarin behandelt. Die Studie aus Heidelberg und Mannheim zeigt, dass es im Rahmen solcher Studien sinnvoll ist, nicht nur den klinischen Verlauf zu beobachten (der sehr gut ist), sondern auch die Rekanalisierung mit Hilfe der Kernspintomographie. (HCD)

## **Blutungen**

### **Therapie Antikoagulanzen-induzierter intrakranieller Blutung**

Bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen im Rahmen einer Antikoagulation mit Vitamin K Antagonisten scheint PCC wirksamer zu sein als FFP. Dies bezieht sich auf die Normalisierung der INR sowie auf die Größenzunahme des initialen Hämatoms.

\*\*\*\* Steiner T, Poli S, Griebe M, Hüsing J, Hajda J, Freiberger A, Bendszus M, Bösel J, Christensen H, Dohmen C, Hennerici M, Kollmer J, Stetefeld H, Wartenberg KE, Weimar C, Hacke W, Veltkamp R. Fresh frozen versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH): a randomised trial. *Lancet Neurol* 2016;15:566-573

Die Vitamin K Antagonisten induzierte intrakranielle Blutung ist die gefürchtetste Komplikation einer oralen Antikoagulation bei Patienten mit Vorhofflimmern, tiefen Beinvenenthrombosen oder Lungenembolien. Die Inzidenz von Vitamin K Antagonisten induzierten intrakraniellen Blutungen liegt zwischen 0,3 und 1% pro Jahr. Die Sterblichkeit beträgt 30 bis 50%, wobei der wichtigste Prädiktor für eine erhöhte Sterblichkeit die Größenzunahme der initialen Blutung ist. Prinzipiell gibt es zwei Möglichkeiten eine solche Blutung zu behandeln, nämlich Prothrombinkomplex-Konzentrat oder Fresh Frozen Plasma. Eine Operation verbietet sich in den meisten Fällen, da ja eine signifikante Störung der Gerinnung vorliegt. Retrospektive Registerdaten hatten in der Vergangenheit nahegelegt, dass es bezüglich des Outcomes keinen Unterschied macht, ob Patienten mit Prothrombinkomplex oder Fresh Frozen Plasma behandelt werden. Die INCH Studie ist die erste Studie, die die Frage der besseren Wirksamkeit der beiden Therapieansätze in einem prospektiven randomisierten Design untersucht. Es handelte sich um eine Investigator-initiierte, multizentrische, prospektive, randomisierte, offene Studie mit verblindeter Adjudizierung der Endpunkte. Eingeschlossen wurden Patienten mit intrakraniellen Blutungen unter Vitamin K Antagonisten-Therapie, die sich innerhalb von 12 Stunden nach Symptombeginn in der Klinik vorstellten und bei denen die INR 2.0 oder größer war. Die Patienten erhielten entweder 20 ml/kg Fresh Frozen Plasma oder 30 IE/kg i.v. PCC innerhalb einer Stunde nach dem initialen CT. Der primäre Endpunkt war die Zahl der Patienten mit einer INR von 1,2 oder niedriger innerhalb von 3 Stunden nach Beginn der Therapie. Zwischen August 2009 und Januar 2015 wurden 54 Patienten in die Studie eingeschlossen, davon erhielten 26 Fresh frozen Plasma und 28 Prothrombinkomplex. Zwei von 23 Patienten (9%) in der Fresh frozen Plasma-Gruppe erreichten den primären Endpunkt verglichen mit 18 von 27 (67%) in der Prothrombinkomplex-Gruppe. Dieser Unterschied war mit einer Odds Ratio von 30,6 statistisch signifikant. 13 Patienten starben, davon 8 in der FFP-Gruppe und 5 in der PCC-Gruppe. Innerhalb der ersten 3 Tage traten 3 thromboembolische Komplikationen auf und innerhalb von 12 Tagen 6. Die Zahl unerwünschter Ereignisse war in beiden Gruppen gleich häufig. Das CT nach 3 Stunden zeigte eine Zunahme des Hämatoms um 24 ml in der FFP-Gruppe und um 9,7 ml

in der PCC-Gruppe. Nach 24 Stunden waren die entsprechenden Zahlen 22 ml und 8 ml. Eine Größenzunahme von über 33% oder Tod wurde bei 60% in der FFP-Gruppe beobachtet und bei 30% in der PCC-Gruppe. Dieser Unterschied war statistisch signifikant.

#### **Kommentar:**

Die in Deutschland durchgeführte Studie ist die erste randomisierte prospektive Studie, die die beiden Therapieansätze Fresh Frozen Plasma und Prothrombinkomplex bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen unter Vitamin K Antagonisten in einem randomisierten Design untersucht. Die Rekrutierung in die Studie war außerordentlich schwierig, was erklärt, warum letztendlich in 6 Jahren nur 50 Patienten eingeschlossen wurden. Die Zahl der behandelten Patienten war viel zu gering um Aussagen darüber zu machen, ob die beiden Therapien sich in ihrer Wirksamkeit bezüglich klinischer Endpunkte unterscheiden. Bezogen auf die Surrogatparameter Normalisierung der INR, Zeit bis zur Normalisierung der INR und Größenzunahme des initialen Hämatoms war aber Prothrombinkomplex gegenüber Fresh Frozen Plasma eindeutig überlegen. FFP hat darüber hinaus das Problem, dass es bei Patienten mit Herzinsuffizienz nicht eingesetzt werden kann. Im Gegensatz zu den neuen spezifischen Gegenmitteln gegen Thrombinantagonisten und Faktor Xa Antagonisten haben Prothrombinkomplex-Konzentrate und FFP auch prothrombotische Eigenschaften, die in ischämischen Insulten und Lungenembolien resultieren können. Bezogen auf den derzeitigen Therapiestandard sollte PCC als Therapie der ersten Wahl bei Phenprocoumon-induzierten intrakraniellen Blutungen eingesetzt werden. Für die neuen Antikoagulantien kommt schon jetzt Idarucizumab für Dabigatran zum Einsatz, während die Zulassung von Andexanet für die Faktor Xa-Hemmer noch aussteht. (HCD)

#### **Orale Antikoagulation bei Patienten mit Vorhofflimmern und intrakranieller Blutung**

Bei Patienten mit Vorhofflimmern, die eine intrazerebrale Blutung erlitten haben und ein hohes Risiko für eine zerebrale Ischämie haben, ist eine spätere erneute orale Antikoagulation wirksam.

\*\*\*\*\* Chao TF, Liu CJ, Liao JN, Wang KL, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Chung FP, Chen TJ, Lip GY, Chen SA. Use of oral anticoagulants for stroke prevention in

patients with atrial fibrillation who have a history of intracranial hemorrhage. *Circulation* 2016;133(16):1540-1547

Die am meisten gefürchtete Komplikation einer oralen Antikoagulation ist eine intrakranielle Blutung. Die Sterblichkeit liegt zwischen 35 und 60%. Zwei kürzlich publizierte retrospektive Registerstudien hatten gezeigt, dass eine erneute Antikoagulation zerebrale Ischämien verhindert ohne das Risiko einer erneuten intrakraniellen Blutung zu erhöhen. Die hier vorliegende Studie griff auf die National Health Insurance Research Database in Taiwan zurück. Es wurden 307.640 Patienten mit Vorhofflimmern und einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score  $\geq 2$  identifiziert. Innerhalb dieser Population hatten 12.917 Patienten eine intrakranielle Blutung erlitten. Diese Patienten wurden in 3 Gruppen eingeteilt: keine antithrombotische Therapie, Thrombozytenfunktionshemmer oder Warfarin. Patienten, die eine intrazerebrale Blutung erlitten hatten, hatten für alle Risikofaktoren und Begleiterkrankungen höhere Prävalenzen als Patienten, die keine intrazerebrale Blutung erlitten hatten. Erstaunlicherweise erhielten von den 307.640 Patienten insgesamt 157.829 keine antithrombotische Therapie. Im Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 3 Jahren erlitten 3.857 Patienten, entsprechend 2,4%, eine intrakranielle Blutung und 21.017 Patienten, entsprechend 13,3%, einen ischämischen Insult. Die Inzidenzrate intrakranieller Blutungen betrug bei Patienten, die bereits einmal eine intrakranielle Blutung erlitten hatten, 4,2/100 Personenjahren, verglichen mit 0,6/100 Personenjahren bei Patienten, die keine intrakranielle Blutung in der Vergangenheit hatten. Auch wenn für alle Risikofaktoren adjustiert wurde, war eine vorausgegangene intrazerebrale Blutung ein unabhängiger Risikofaktor für zukünftige Blutungen mit einer Hazard Ratio von 5,27. Prädiktoren für eine erneute intrakranielle Blutung waren Diabetes mellitus und das Vorliegen einer vaskulären Erkrankung. Bei den Patienten, die eine antithrombotische Therapie erhielten, war die Einnahme von Thrombozytenfunktionshemmern nicht mit einer Risikoreduktion für ischämische Insulte verknüpft, aber mit einem erhöhten Risiko für intrakranielle Blutungen (Hazard Ratio 1,35). Für Patienten, die oral antikoaguliert wurden, war das Risiko ischämischer Insulte verglichen mit Patienten, die keine antithrombotische Therapie erhielten, mit einer Hazard Ratio von 0,66 signifikant erniedrigt. Das Risiko intrakranieller Blutungen war mit einer Hazard Ratio von 1,60 erhöht. Die Number needed to treat um einen ischämischen Insult zu verhindern betrug 37 und die Number needed to harm für eine erneute intrakranielle Blutung betrug 56.



**Kommentar:**

Diese große Studie aus Taiwan zeigt, dass Patienten mit Vorhofflimmern, die eine intrakranielle Blutung erlitten haben, ein hohes Risiko haben, einen ischämischen Insult zu erleiden wenn sie keine antithrombotische Therapie erhalten. Die Studie zeigt auch, was bereits bekannt ist, dass Acetylsalicylsäure nicht besser ist als keine antithrombotische Therapie, wenn es um die Risikoreduktion der ischämischen Insulte geht, sondern lediglich zu einem erhöhten Blutungsrisiko führt. Eine erneute Antikoagulation mit Warfarin reduzierte das Risiko ischämischer Insulte mehr als es das Risiko intrakranieller Blutungen erhöhte. Leider haben die Autoren nicht über die Mortalität berichtet. Dies wäre wichtig gewesen, da die Prognose ischämischer Insulte besser ist als die Prognose intrakranieller Blutungen. Gesundheitsregister sind immer mit einem Bias versehen, da in die Ergebnisse auch die Entscheidung von Ärzten einfließt, die im individuellen Fall über Nutzen und Risiko entscheiden müssen. Die Studie fügt sich aber gut in die deutsche Studie bei Patienten mit Vorhofflimmern und intrakraniellen Blutungen ein, die ebenfalls bei Wiederaufnahme einer oralen Antikoagulation eine signifikante Reduktion von ischämischen Insulten fand ohne eine signifikante Erhöhung der Rate erneuter intrakranieller Blutungen (1). (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

**Prognose von intrazerebralen Blutungen unter NOACs**

Intrazerebrale Blutungen unter Nicht-Vitamin K abhängigen oralen Antikoagulanzen (NOACs) haben eine hohe Sterblichkeit und eine schlechte Prognose.

\*\*\* Purruicker JC, Haas K, Rizos T, Khan S, Wolf M, Hennerici MG, Poli S, Kleinschnitz C, Steiner T, Heuschmann PU, Veltkamp R. Early clinical and radiological course, management, and outcome of intracerebral hemorrhage related to new oral anticoagulants. *JAMA Neurol* 2016;73(2):169-177

Die gefürchtetste Komplikation einer oralen Antikoagulation ist die intrazerebrale Blutung. Unter Vitamin K Antagonisten beträgt die Sterblichkeit zwischen 40 und 50%, wobei dieses sehr häufig durch ein Größenwachstum des Hämatoms bedingt ist. Die überlebenden Patienten haben meistens schwere neurologische Ausfälle. Die RASUNOA Studie initiiert von Roland Velkamp in London (früher Heidelberg) sammelt an 38 Stroke Units in Deutschland Patienten mit Antikoagulanzen-induzierten Hirnblutungen. Zwischen Februar 2012 und Dezember 2014 wurden 61 konsekutive Patienten mit nicht-traumatischen intrazerebralen Blutungen unter NOAC Behandlung erfasst. 45 von diesen kamen für eine Subgruppenanalyse in Betracht, die das Hämatomwachstum untersuchte. 25 der 61 Patienten mit NOAC-assoziiierter intrakranieller Blutung waren Frauen, das mittlere Alter betrug 76 Jahre. Der mediane Wert auf der NIHSS Skala bei Aufnahme betrug 10, das mittlere Hämatom-Volumen betrug 23,7 ml. Bei den Patienten mit sequentieller Bildgebung kam es bei 17 von 45, entsprechend 38%, zu einer Größenzunahme der Blutung. Die Sterblichkeit betrug innerhalb der ersten drei Monate 28% und 65% der Betroffenen hatten schwere funktionelle Ausfälle, definiert als Wert auf der modifizierten Rankin Skala zwischen 3 und 6. 57% der Patienten wurden mit Prothrombinkomplex behandelt, wobei dies offenbar keinen Einfluss auf das Größenwachstum der Blutung hatte. Die Gabe von Prothrombinkomplex hatte auch keinen Einfluss auf die Prognose.

**Kommentar:**

In absoluten Zahlen ist das Risiko intrazerebraler Blutungen bei Patienten die mit NOACs behandelt werden gegenüber Vitamin K Antagonisten signifikant um 50 bis 80% reduziert. Kommt es allerdings zu einer Blutung, ist die Prognose genauso schlecht wie bei Patienten die unter Vitamin K Antagonisten bluten. Das deutsche Register zeigt auch, dass sehr wahrscheinlich die Gabe von Prothrombinkomplex die Prognose nicht beeinflusst. Seit kurzem steht mit Idarucizumab ein spezifisches Antidot für Patienten zur Verfügung, die mit Dabigatran behandelt werden. Ob die Gabe dieses Antidots das Größenwachstum von Dabigatran induzierten intrazerebralen Blutungen reduziert, ist bisher nicht bekannt. Im Laufe des Jahres ist auch mit der Zulassung von Andexanet, einem spezifischen Antidot für Faktor Xa Antagonisten zu rechnen. Auch hier gibt es bisher keinerlei Informationen, ob das Größenwachstum von Blutungen und die Prognose insgesamt verbessert werden können. (HCD)

## **Plättchentransfusion bei Patienten mit intrazerebralen Blutungen unter Thrombozytenfunktionsehemmern**

Bei Patienten die unter Thrombozytenfunktionshemmern eine intrazerebrale Blutung erleiden, können Thrombozytentransfusionen nicht empfohlen werden.

\*\*\*\* Baharoglu MI, Cordonnier C, Salman RA, de Gans K, Koopman MM, Brand A, Majoie CB, Beenen LF, Marquering HA, Vermeulen M, Nederkoorn PJ, de Haan RJ, Roos YB; PATCH Investigators. Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016 May 9. pii: S0140-6736(16)30392-0. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30392-0. [Epub ahead of print] PMID: 27178479

Zerebrale Blutungen machen etwa 15% aller Schlaganfälle aus. Sie haben eine deutlich schlechtere Prognose als zerebrale Ischämien. Eine Vorbehandlung mit Thrombozytenfunktionshemmern erhöht das Risiko intrazerebraler Blutungen und verschlechtert die Prognose. Patienten, die unter Thrombozytenfunktionshemmern eine intrazerebrale Blutung erleiden, haben ein um 27% erhöhtes Mortalitätsrisiko. Dies ist ganz überwiegend durch ein häufigeres Hämatomwachstum bedingt. Bisher gab es allerdings keine randomisierte Studie, die die Wirksamkeit einer Thrombozytentransfusion in dieser Situation untersuchte. Die Studiengruppe aus Holland, Frankreich und Großbritannien führte eine multizentrische offene randomisierte Studie durch. Es wurden erwachsene Patienten mit einer supratentoriellen, intrazerebralen Blutung innerhalb von 6 Stunden nach Beginn der Symptomatik eingeschlossen, wenn sie in den letzten 7 Tagen vor Beginn der Blutung einen Thrombozytenfunktionshemmer eingenommen hatten und einen Wert auf der Glasgow Coma Scale von mindestens 8 hatten. Die Patienten erhielten entweder die Standard-Therapie oder die Standard-Therapie mit zusätzlicher Thrombozytentransfusion innerhalb von 90 Minuten nach dem initialen CT. Die Auswertung der Endpunkte erfolgte durch Studienärzte, die über die Zuordnung der Patienten zu den beiden Therapiegruppen nicht informiert waren. Der primäre Endpunkt der Studie waren Tod und funktionelle Abhängigkeit, gemessen mit der modifizierten Rankin Skala nach 3 Monaten. In die Studie wurden 200 Patienten randomisiert, von denen 97 in die Transfusionsgruppe kamen und 93 in die Standard-Therapie-Gruppe. Das mittlere Alter betrug 74 Jahre und 59% waren Männer. 80% waren mit Acetylsalicylsäure vorbehandelt, 17% mit der Kombination mit Dipyridamol und

2% mit einem ADP-Hemmer. Der mittlere NIHSS Score betrug 12 und der mediane Wert auf der GCS Skala 14. Die überwiegende Zahl der Blutungen war in den Basalganglien lokalisiert. Das mediane Volumen der Blutung betrug 13ml in der Transfusionsgruppe und 8ml in der Standard of care Gruppe. Die Wahrscheinlichkeit zu sterben oder behindert zu sein, war nach der Gabe von Thrombozytentransfusionen signifikant höher als in der Kontroll-Gruppe. Die Odds Ratio betrug 2,05 mit einem Konfidenzintervall von 1,18 bis 3,56 und einem P-Wert von 0,0114. Die Sterblichkeit betrug 24% bei Patienten, die die Thrombozytentransfusion erhielten und 17% bei Patienten, die die Standard-Therapie erhielten. Thromboembolische Komplikationen traten 4-mal unter Plättchentransfusion und 1-mal in der Kontroll-Gruppe auf.

#### **Kommentar:**

Die vorliegende Studie ist ein erneuter Beweis dafür, dass pathophysiologisch sinnvolle Konzepte nicht unbedingt wirksam sein müssen. Entgegen den Erwartungen aus theoretischen Konzepten und kleinen offenen Studien zeigte diese Studie mit 200 Teilnehmern, dass Patienten, die unter Thrombozytenfunktionshemmern eine intrazerebrale Blutung erleiden, keinen Nutzen von einer Transfusion von Thrombozyten haben. Im Gegenteil, der funktionelle Outcome war schlechter bei den Patienten, die mit Thrombozytentransfusionen behandelt wurden. Es muss allerdings einschränkend angemerkt werden, dass die Zahl der Patienten relativ gering war und dass es eine erhebliche Imbalance bzgl. der Größe der Blutung zum Zeitpunkt der Randomisierung gab. Der Unterschied kann auch nicht durch den minimalen Unterschied von thromboembolischen Ereignissen in der Plättchentransfusionsgruppe erklärt werden. Die Studie hat aber wichtige Konsequenzen für das Therapie-Management in vielen Ländern. (HCD)

#### **CCT zum SAB Ausschluss**

Dieser systemische Review mit Metaanalyse beschäftigt sich mit der Rolle des CCT zum Ausschluss einer Subarachnoidalblutung. Die Autoren wollten testen, inwieweit moderne 16 Zeilen-CCT innerhalb von 6 h nach Kopfschmerzbeginn geeignet sind eine SAB bei neurologisch unauffälligen Patienten auszuschließen.

\*\*\*\*\* Dubosh NM, Bellolio F, Rabinstein AA, Edlow JA. Sensitivity of early brain computed tomography to exclude aneurysmal subarachnoid haemorrhage- a systematic review and meta-analysis. Stroke 2016;47:750-755

Diese Metaanalyse durchsuchte OVID Medline, OVID EMBRACE; Web of Science und Scopus um Arbeiten zum Thema der CCT als Ausschluss-Tool bei SAB zu identifizieren. Insgesamt wurden 882 Arbeiten zum Thema gefunden und hiervon konnten 5 mit insgesamt 8907 Patienten in die Analyse eingeschlossen werden. 13 Patienten hatten eine SAB, die im initialen CCT übersehen wurde (Sensitivität des CCT 0,987 mit einem 95% CI von 0,971. 0,994, Spezifität 0,999 mit einem 95%CI von 0,993-1,0. Die Metaanalyse wird von der Arbeit von Perry et al. aus dem BMJ 2011 getrieben, die mit rund 3136 Patienten, die meisten Patienten der Einzelstudien hatte. Hier wurden 59,4% der Patienten mit einer LP versorgt, es gab keine Fehlanalyse durch ein negatives CCT innerhalb von 6 h. Die Gefahr eines systematischen BIAs wurde untersucht und v.a. in der Studie von Perry als niedrig bewertet. Die Autoren schlussfolgern, dass bei Patienten mit Thunderclap Headache (Donnerschlagkopfschmerzen) und unauffälligem neurologischen Befund ein normales CCT innerhalb von 6 h nach Symptombeginn der Kopfschmerzen eine SAB ausschließt, sofern es technisch zufriedenstellend und von einem erfahrenen Radiologen ausgewertet wurde.

#### **Kommentar:**

Bisher wird von den gängigen Leitlinien gefordert bei einem negativen CCT zum Ausschluss der SAB noch eine LP mit unauffälligem Liquor durchzuführen. Diese gängige Praxis wird in Zukunft bei neurologisch unauffälligen Patienten nach dieser Metaanalyse nicht mehr zu halten sein, sondern nur noch reserviert bleiben für Patienten mit neurologischen Ausfällen oder länger zurückliegender Kopfschmerzsymptomatik. Die Daten sind überzeugend, bei frühem CCT innerhalb von 6 h und ansonsten unauffälligen Neurostatus reicht ein natives, nicht-KM unterstütztes CCT zum Ausschluss einer SAB. 13 falsch negative CCTs bei 8907 Patienten entsprechen einer extrem niedrigen, in der klinischen Medizin sonst kaum zu findenden Fehlerquelle. Gibt es aber Auffälligkeiten (wie Anisokorie, Reflexdifferenzen, Ptosis etc.) dann sollte wie bisher eine LP die negative CCT begleiten um die SAB sicher auszuschließen. Im Zweifel wäre ich für die großzügige LP Durchführung. Inwieweit die derzeit gültigen Leitlinien angepasst werden, bleibt abzuwarten und gutachterliche Stellungnahmen zu einer unterlassenen

LP bei SAB Verdacht sollten in meinen Augen derzeit schon diese Daten in ihre Wertung einbeziehen. (GFH)

## Verschiedenes

### **Informed Consent oder nicht- hat dies Einfluss auf die Rekrutierungsgeschwindigkeit in Studien?**

\*\* Feldman WB, Kim AS, Josephson SA, Lowenstein DH, Chiong W. Effect of waivers of consent on recruitment in acute stroke trials: A systematic review. *Neurology* 2016;86(16):1543-1551

Die Autoren haben in einem systematischen Review von 36 Studien analysiert, ob bei Verzicht auf eine written informed consent (WIC) Prozedur die Rekrutierung von Patienten für die Studie schneller erfolgt. Sie konnten keinen Einfluss zeigen auf die Rekrutierungsgeschwindigkeit, angegeben als mittlere Rekrutierung /Monat (mit WIC 8.9 Patienten/Monat, ohne WIC 6.1 Patienten/Monat).

#### **Kommentar:**

Die Studie nähert sich einem wichtigen Thema, geht jedoch an der eigentlichen Frage vorbei. Es gibt Studienthemen, bei denen ein WIC überhaupt nicht möglich ist, und in den meisten Fällen werden diese Patienten dann auch nicht in Studien aufgenommen. Interessant ist, dass die Studien ohne WIC fast alle aus Europa kamen, und dass diese Studien völlig andere Themen hatten als die Studien mit WIC aus anderen Teilen der Welt. Wir haben also geographische und inhaltliche Variablen, die diese Studie wenig aussagekräftig machen. Schade eigentlich, denn das Thema an sich wäre wichtig. (WH)

## **Bericht von der 2. Europäischen Schlaganfall Organisation (ESO) Konferenz vom 10.5. bis 12.5. in Barcelona**

Die zweite ESO Konferenz fand mit etwa 3700 Teilnehmern in Barcelona statt. Neben Teaching Kursen, Komitee Sitzungen sowie wissenschaftlichen Sitzungen wurden wieder eine Fülle von neuen klinischen Studien vorgestellt, von denen einige Publikationen bereits oben referiert werden.

E. Richard referierte die Ergebnisse der PREDIVA Studie, einer Cluster-randomisierten Studie zur Primärprophylaxe einer Demenz in 3526 britischen primary care Patienten. In der Interventionsgruppe lag der systolische Blutdruck um 2,1% niedriger als in der Kontrollgruppe, darüberhinaus ließ sich kein signifikanter Behandlungseffekt messen. Die Hazard ratio von 0,92 für die Entwicklung einer Demenz über einen Nachbeobachtungszeitraum von 6 Jahren war nicht signifikant.

H. Markus stellte die VIST Studie zum Vergleich einer Stentbehandlung versus medikamentöser Therapie von symptomatischen Vertebralis-Stenosen >50% vor. Die Studie war nach 182 eingeschlossenen Patienten wegen unzureichender Rekrutierung abgebrochen worden. In 61 mit Stent behandelten Patienten traten perinterventionel 2 Schlaganfälle auf (beide in Patienten mit intrakranieller Vertebralis-Stenose). Im Follow-up traten in der medikamentösen Gruppe 12 Schlaganfälle in 291 Patientenjahren und in der Stentinggruppe 5 Schlaganfälle in 308 Patientenjahren auf, was (knapp) nicht signifikant war. Eine Metaanalyse mit den Daten der VAST und SAMMPRIS Studie zeigte ebenfalls keinen Effekt.

J. Bösel präsentierte die SIESTA Studie zum Vergleich einer Intubationsnarkose versus Analgosedierung während einer Thrombektomie bei Patienten mit Gefäßverschluß im vorderen Stromkreislauf. Alle 150 Patienten wurden in der Neurologischen Universitätsklinik Heidelberg eingeschlossen. Von 77 Patienten in der Gruppe mit Analgosedierung mussten 11 intubiert werden. Es zeigte sich kein Unterschied im primären Endpunkt (NIH-SS nach 24h). In der Gruppe mit Intubationsnarkose fand sich eine um 20 min kürzere Interventionsdauer sowie eine höhere Rekanalisationsrate, während unter Analgosedierung die Intervention 10 min früher begonnen wurde und weniger pulmonale Komplikationen auftraten. Die Ergebnisse zum funktionellen Ergebnis nach 3 Monaten stehen noch aus.

C. Weimar präsentierte die CABACS Studie zur Carotisthrombendarterektomie versus keiner Carotis-Intervention bei 127 Patienten mit hochgradiger asymptomatischer Stenose, welche eine koronare Bypass-OP erhielten. Die Studie war wegen schlechter Rekrutierung vorzeitig beendet worden. Den primären Endpunkt, Tod oder Schlaganfall bis 30 Tage nach OP, erlitten 6/62 (9,7%) Patienten im isolierten Arm und 12/65 (18,5%) Patienten im kombinierten Arm, was nicht signifikant war. Ein Langzeit-Follow-up läuft noch.

Die ATTACH-II Studie schloss Patienten mit intrazerebralen Blutungen ein, die erhöhte systolische Blutdruckwerte  $\geq 180$  mmHg hatten. Die Patienten wurden in zwei Gruppen randomisiert, wobei in der ersten Gruppe angestrebt wurde den Blutdruck unter 180 mmHg zu halten, in der zweiten Gruppe unter 140 mmHg. Nach einer Interimsanalyse wurde die Studie abgebrochen, da sich keine Unterschiede zwischen den beiden Therapiegruppen ergaben. Die Studie schloss bis dahin 1000 Patienten ein. Die Sterblichkeit und die Häufigkeit schwerwiegender Behinderungen (mRS  $>3$ ) betrug in beiden Gruppen rund 38%.

Die CLOTBUSTER Studie untersuchte die Sonothrombolyse mittels transkranieller Dopplersonographie in einem randomisierten Design zusätzlich zur systemischen Gabe von rt-PA. Die Studie wurde nach Einschluss von 676 Patienten vorzeitig beendet und war für alle Endpunkte negativ.

Eine südkoreanische Studie untersuchte die frühe Gabe von Rivaroxaban im Vergleich zu Warfarin bei Patienten mit Vorhofflimmern und ischämischem Insult. Die Patienten wurden innerhalb von 5 Tagen nach dem Schlaganfall randomisiert. Soweit absehbar waren die Blutungsraten bei beiden Therapien gleich häufig.

Eine Arbeitsgruppe aus Großbritannien untersuchte 142 Patienten mit Vorhofflimmern und zerebraler Blutung, bei denen ein interventioneller Vorhofohrverschluss durchgeführt wurde, und verglich diese mit 142 Patienten unter Standardtherapie. In der Interventionsgruppe fand sich eine signifikante Abnahme von Todesfällen, ischämischen Insulten und schwerwiegenden Blutungskomplikationen. (CW, HCD)