



STROKE

NEWS

Aktuelle Literatur
zur Pathophysiologie
und Therapie
von
Schlaganfällen

ÖGSF

Österreichische Gesellschaft
für Schlaganfallforschung



3/2010

DEUTSCHE
SCHLAGANFALL-GESELLSCHAFT
German Stroke Society

STROKE-NEWS

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

15. Jahrgang, Nummer 3, September 2010, Auflage 1600

Herausgeber:

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

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

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

Autoren dieser Ausgabe:

Prof. Dr. F. Aichner, Wagner Jauregg-Krankenhaus, Wagner Jauregg-Weg 15, A-4020 Linz (FA)

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

Prof. Dr. R.L. Haberl, Neurologie Krankenhaus Harlaching, Sanatoriumsplatz 2, 81545 München (RLH)

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

Prof. Dr. E. Jüttler, Neurologische Uniklinik Charité, Schumannstr. 20-21, 10117 Berlin (EJ)

PD Dr. R. Kollmar, Neurologische Universitätsklinik, Schwabachanlage 6, 91054 Erlangen (RK)

Prof. Dr. H. Mattle, Neurologische Universitätsklinik, Inselspital, BHH B128, Freiburgstr. 10, CH-3010 Bern (MAT)

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

Prof. Dr. D. Sander, Neurologie, Medical Park Loipl, Tanngasse 15, 83483 Bischofswiesen (DS)

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

Frau S. Schuhwerk, Neurologie Krankenhaus Harlaching, Sanatoriumsplatz 2, 81545 München (SIS)

Prof. Dr. S. Schwab, Neurol. Univ.-Klinik d. Universität Erlangen, Schwabachanlage 6, 91054 Erlangen (SS)

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

Redaktion: Prof. Dr. C. Weimar

Inhaltsverzeichnis		Seite
1.	Epidemiologie	4
2.	Klinik	5
3.	Diagnostik	6
4.	Primärprävention	7
5.	Akuttherapie	16
6.	Sekundärprävention	23
7.	Sinusvenenthrombose	30
8.	Blutungen	31
10.	Verschiedenes	36

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

Die Benotung erfolgt nach folgenden Kriterien

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

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

1. Epidemiologie

***** Palm F, Urbanek C, Rose S, Buggle F, Bode B, Hennerici MG, Schmieder K, Inselmann G, Reiter R, Fleischer R, Piplak KO, Safer A, Becher H, Grau AJ Stroke incidence and survival in Ludwigshafen am Rhein, Germany. Stroke 2010;41:1865-1870**

Es bestehen erhebliche Unterschiede in der Häufigkeit der Schlaganfall-Erkrankungen innerhalb einzelner geographischer Bezirke und in der gesamten Welt. Die Kollegen aus Ludwigshafen um Armin Grau haben ein populationsbasiertes Schlaganfall-Register für Ludwigshafen aufgebaut. Ihre Daten der prospektiven weitergeführten populationsbasierten Untersuchung beziehen sich auf 168.000 Einwohner von Ludwigshafen am Rhein. Zum 1. Januar 2006 wurde das Register begonnen. Es wurden Standarddefinitionen und verschiedene, sich auch teilweise überlappende Methoden benutzt, um eine Sicherheit zu erreichen, alle Patienten mit einem Schlaganfall oder einer TIA zu erfassen. 2006 und 2007 wurden 1231 Fälle mit Schlaganfall oder transientscher ischämischer Attacke in dem Register identifiziert. Insgesamt 525 Patienten erlitten in diesen zwei Jahren einen ersten Schlaganfall. Die jährliche Inzidenzrate lag bei 2,16 pro 1000 für einen ersten Schlaganfall mit einer Streubreite von 2,10 bis 2,33. Nachdem die Ludwigshafener Bevölkerung auf die europäische Bevölkerung adju-

stiert wurde, ergab sich eine Inzidenz von 1,46 pro 1000 pro Jahr mit einem 95 % CI von 1,35 bis 1,57 und mit einem deutlichen Überwiegen der Männer (Männer 1,63, Frauen 1,29). Für jedweden ischämischen Schlaganfall lag die jährliche Inzidenzrate bei 1,86 pro 1000 Patienten pro Jahr. Für intrazerebrale Blutung lag die Inzidenz bei 0,19 pro 1000, für Subarachnoidalblutung bei 0,05 und für unklare Schlaganfälle ebenfalls bei 0,05 pro 1000 pro Jahr. Die Sterblichkeitsraten lagen für Patienten mit einem ersten Schlaganfall bei 13,6 % in den ersten 28 Tagen, 16,4 % in den ersten 90 Tagen und 23,2 % in den ersten 365 Tagen. Die Studie benutzte klassische Kriterien, die von führenden Neuroepidemiologen wie Bonita, Warlow und Feigin entwickelt wurden. Die Bestimmung der Fälle wurde dadurch besonders sicher, dass auch die umliegenden Krankenhäuser aus Mannheim und Frankenthal über Patienten aus Ludwigshafen an die Klinik in Ludwigshafen berichteten. Die Follow-up-Untersuchungen wurden per Telefon durchgeführt. Die Zahlen aus Ludwigshafen passen gut

zusammen mit Daten aus anderen Schlaganfall-Registern, wie z. B. in Lund in Schweden oder in Oxford in Großbritannien. Die Daten zeigen, dass die Rate von ersten Schlaganfällen in Ludwigshafen etwas höher ist als in anderen Registern, vor allem wurden hohe Inzidenzen in der Altersgruppe zwischen 45 und 54 und 55 bis 64 Jahren gefunden. Die Sterblichkeiten sind vergleichbar mit den Ergebnissen aus anderen epidemiologischen populationsbezogenen Studien.

Kommentar:

Mit großem Aufwand hat die Arbeitsgruppe um Armin Grau ein populationsbezogenes Schlaganfall-Register für die Stadt Ludwigshafen entwickelt. Dies ist als sehr bemerkens-

wert zu charakterisieren. Die damit erhobenen Daten erlauben geographisch kleinteiligere und mit größerem regionalen Bezug durchzuführende Versorgungsplanung. Die Schlaganfallraten der 45- bis 64-jährigen sind in Ludwigshafen etwas höher als in den Registern in Schweden oder Großbritannien. Insgesamt bestätigt die Studie wieder die zunehmende Bedeutung der Schlaganfall-Erkrankung in der westeuropäischen Bevölkerung. Man kann auf weitere Daten aus diesem Register gespannt sein. Solche Daten sollten benutzt werden, um Kostenträger und Planungsbehörden von der Notwendigkeit der weiteren Intensivierung und Ausweitung der Schlaganfallbehandlung zu überzeugen. (GFH)

2. Klinik

***** Weber R, Kraywinkel K, Diener H-C, Weimar C. Symptomatic intracranial atherosclerotic stenoses: prevalence and prognosis in patients with acute cerebral ischemia. *Cerebrovasc Dis* 2010;30:188-193**

Es liegt eine große multizentrische Observationsstudie zum Thema Prävalenz und Prognose der symptomatischen intracraniellen arteriosklerotischen Stenose vor. Die Daten rekrutieren sich aus einem Zeitraum von vier Jahren (2002 bis 2006) aus 19 Stroke-Units in Deutschland. Patienten mit

TIA und Schlaganfällen wurden eingeschlossen, wenn eine symptomatische 50 bis 99 %ige Stenose der distalen A. carotis interna, der A. cerebri media, der A. cerebri anterior, der A. cerebri posterior oder der A. basilaris, entweder mittels konventioneller Angiographie, CTA, MRA oder mit transkran-

nieller Doppler-/Duplexuntersuchung von zwei unabhängigen Untersuchern nachgewiesen wurde und die Schlaganfallätiologie nach den TOAST-Kriterien einer großen Arterien-Arteriosklerose zuordnenbar war. Die Rate der symptomatischen intracraniellen Stenosen bei den konsekutiv untersuchten Patienten betrug 2,24 %. Von 201 Patienten konnte ein im Mittel zweijähriges Follow-Up mittels Telefon bzgl. Schlaganfallrezidiv und Mortalität durchgeführt werden. Die kumulative Schlaganfallrezidivrate betrug im ersten Jahr 17,9 % und über drei Jahre 23,3 %. In der multivariaten Analyse war nur der frühere Schlaganfall und Diabetes signifikant mit dem Schlaganfallrezidiv assoziiert.

Kommentar:

Diese große deutsche, multizentrische Observationsstudie bestätigt eine niedrige Prävalenz von Patienten mit intracraniellen Gefäßstenosen. Hingegen zeigt die Studie ein hohes Risiko für Schlaganfallrezidiv und Tod unter konservativen Therapiemaßnahmen. Die Studie lässt keine Aussagen über die Pathogenese des Rezidivschlaganfalles zu, speziell in wie weit eine embolische, hämodynamische oder mikroangiopathische Ursache zu Grunde gelegen hat. Die Studie lässt auch keine Schlüsse über das therapeutische Management bzgl. medikamentöser Therapie oder interventioneller Maßnahmen zu. (FA)

3. Diagnostik

***** Gaillard N, Deltour S, Vilotijevic B, Hornych A, Crozier S, Leger A, Frank R, Samson Y. Detection of paroxysmal atrial fibrillation with transtelephonic EKG in TIA or stroke patients. Neurology 2010;74:1666-1670**

Paroxysmales Vorhofflimmern könnte bei einem gewissen Prozentsatz von Patienten mit kryptogenem Schlaganfall die Ursache für das cerebrale Ereignis sein. Daher werden im Moment neue Methoden entwickelt um bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall über längere Zeiträume

das EKG zu monitorieren. Die französischen Autoren schlossen in ihre Studie 98 konsekutive Patienten mit Schlaganfall (n = 78) oder TIA (n = 20) ein. Es handelte sich um kryptogene Schlaganfälle mit Ausschluss einer offensichtlichen kardialen Emboliequelle. Die Patienten leiteten zu Hause

über einen Zeitraum von einem Monat täglich ein EKG mit einer Dauer von je 32 Sekunden ab. Dieses wurde dann über ein Telefon an eine zentrale Auswerteeinheit geschickt. Bei neun von 98 Patienten wurde eine Episode mit paroxysmalelem Vorhofflimmern entdeckt. Dies entspricht einer Häufigkeit von 9,2%. Die Dauer der Episoden lag zwischen 4 und 72 Stunden.

Kommentar:

Diese relativ kleine Studie zeigt eine überraschend niedrige Rate von paroxysmalelem Vorhofflimmern bei

Patienten mit kryptogenem Schlaganfall und normalem 24-Stunden-EKG. Der Grund hierfür liegt aber mit ziemlicher Wahrscheinlichkeit darin, dass die aufgezeichnete EKG-Periode, die täglich registriert wurde, sehr kurz war. Neue implantierbare Systeme, die Änderungen im Herzrhythmus über einen Zeitraum von 24 Stunden detektieren und aufzeichnen können werden mit hoher Wahrscheinlichkeit eine höhere Rate an paroxysmalelem Vorhofflimmern bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall finden. (HCD)

4. Primärprävention

***** Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, Bavry AA, Denardo SJ, Bakris GL, Pepine CJ. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. JAMA 2010;304:61-68**

Die meisten Leitlinien postulieren, dass bei Patienten mit Diabetes mellitus ein deutlich erhöhtes Risiko vaskulärer Ereignisse besteht, wenn sie unter einer Hypertonie leiden. Daher wird empfohlen, dass bei Patienten mit Diabetes mellitus der systolische Blutdruck unter 130 mmHg liegen sollte. Andererseits gibt es Studien, die zeigen, dass bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung eine zu drastische

Reduktion systolischer Blutdruckwerte die Sterblichkeit sogar erhöht. Die Autoren der hier vorliegenden Publikation führten eine Subgruppenanalyse der INVEST-Studie durch. Diese Studie umfasste ursprünglich 22.576 Patienten mit arterieller Hypertonie und koronarer Herzerkrankung, die entweder auf einen Calciumantagonisten oder einen Beta-blocker eingestellt wurden. Darüber

hinaus konnten die Patienten mit ACE-Hemmern oder Diuretika behandelt werden. Innerhalb der Studie hatten 6.400 Patienten einen Diabetes mellitus und eine koronare Herzerkrankung. Diese Patienten wurden in 3 Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe erzielte während der Therapie systolische Blutdruckwerte von unter 130 mmHg, die zweite Gruppe systolische Blutdruckwerte zwischen 130 und 140 mmHg und die dritte Gruppe Blutdruckwerte von systolisch über 140 mmHg. Das mittlere Alter der Patienten betrug 66 Jahre und 9% hatten bereits eine TIA oder einen Schlaganfall erlitten. Der primäre Outcome der Studie war Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall. Für diese Gruppe ergab sich ein signifikanter Unterschied der Patienten, deren Blutdruckwerte unter 140 mmHg systolisch lagen. Zwischen den beiden

Gruppen unter 140 und 130 mmHg ergab sich kein Unterschied. Dies galt auch wenn nicht tödliche Myokardinfarkte und nicht tödliche Schlaganfälle untersucht wurden. Für die Gesamtsterblichkeit ergab sich ein erhöhtes Risiko, wenn systolische Blutdruckwerte unter 110 mmHg lagen.

Kommentar:

Diese Studie zeigt, dass es im Moment offenbar keine wissenschaftliche Rechtfertigung für die Leitlinienempfehlung gibt bei Diabetikern mit koronarer Herzerkrankung systolische Blutdruckwerte unter 130 mmHg anzustreben. Offenbar reicht es aus, wenn die systolischen Blutdruckwerte unter 140 mmHg liegen. Bei zu strikter Blutdrucksenkung kommt es sogar zu einer signifikanten Erhöhung der Gesamtmortalität. (HCD)

****** Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, Grobbee DE, Cass A, Chalmers J, Perkovic V. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2010;375:1875-1884**

Lipidstoffwechselstörungen sind wichtige Risikofaktoren für den Schlaganfall. Sie spielen aber für den Schlaganfall eine geringere Rolle als für den Myokardinfarkt. Der Nutzen der Statine in der Schlaganfallprävention ist als Sekundärprävention eindeutig belegt. Fibrate erhöhen das HDL-Cholesterin und reduzieren

Triglyzeride. Die Autoren führten eine Metaanalyse der Studien durch, die zum Einsatz von Fibraten auf das kardiovaskuläre Risiko durchgeführt wurden. Sie identifizierten 18 prospektive Studien mit insgesamt 45.058 Teilnehmern. Analysiert wurden 2870 schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse, 4552 koronare Ereignisse

und 3880 Todesfälle. Es kam zu einer signifikanten 10%igen Risikoreduktion für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse und einer 13%igen signifikanten Risikoreduktion für Koronareignisse. Für Schlaganfälle ergab sich keine Wirkung der Fibrate. Die Fibrate hatten auch keinen Einfluss auf die Gesamtsterblichkeit, die kardiovaskuläre Sterblichkeit und die nicht vaskuläre Sterblichkeit. Insgesamt wurden die Fibrate relativ gut vertragen, lediglich Erhöhungen des Serum-Creatinins waren unter Fibraten häufiger als unter Placebo.

Kommentar:

Diese große Metaanalyse zeigt, dass Fibrate einen, wenn auch geringen aber signifikanten Effekt auf die Erkrankungshäufigkeit koronarer Ereignisse haben. Sie haben keine Wirkung für die Prävention des Schlaganfalls. Dies mag daran liegen, dass Fibrate, wenn überhaupt nur ischämische Ereignisse aber nicht Blutungen verhindern können. Bei den Schlaganfällen wurde meist nicht differenziert, ob es sich um cerebrale Ischämien oder cerebrale Blutungen handelt. In der Sekundärprävention des Schlaganfalls bei Patienten ohne koronare Herzerkrankung spielen daher Fibrate keine Rolle. (HCD)

******* Markus HS, King A, Shipley M, Topakian R, Cullinane M, Reihill S, Bornstein NM, Schaafsma A. Asymptomatic embolisation for prediction of stroke in the Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES): a prospective observational study. Lancet Neurol 2010;9:663-671**

Carotisstenosen machen etwa 15 bis 20% aller Schlaganfälle aus. Bei symptomatischen Carotisstenosen ist in der Zwischenzeit eindeutig belegt, dass eine Intervention das Schlaganfallrisiko signifikant reduziert. Bei Patienten mit asymptomatischen Carotisstenosen ist die Operation zwar statistisch wirksamer als die konservative Therapie, angesichts der hohen number needed to treat ist allerdings dieser Eingriff nicht kosteneffektiv. So müssen zwischen 70 und 100 Patienten mit asymptomatischen

Carotisstenosen operiert werden um einen Schlaganfall pro Jahr zu verhindern. Dies erklärt warum es dringend notwendig ist Patienten mit asymptomatischen Carotisstenosen zu identifizieren bei denen ein erhöhtes Schlaganfallrisiko besteht und bei denen damit dann eine Intervention vertretbar wäre. Mikroembolien, die mit Hilfe der transkraniellen Dopplersonografie nachgewiesen werden wären eventuell ein Indikator für eine instabile Plaquebildung und damit ein erhöhtes Schlaganfallrisiko.

Die asymptomatische Carotisembolie-studie ist eine prospektive Beobachtungsstudie bei Patienten mit über 70%igen asymptomatischen Carotisstenosen. Die Studie wurde multizentrisch an 26 Zentren weltweit durchgeführt. Alle Patienten hatten zum Zeitpunkt der Baseline eine 1-stündige Aufzeichnung von Flusssignalen der ipsilateralen Arteria cerebri media über einen Zeitraum von einer Stunde. Dann wurden die entsprechenden TCD-Ableitungen nach 6, 12 und 18 Monaten wiederholt. Alle Patienten wurden über 2 Jahre beobachtet. Der primäre Endpunkt waren ipsilaterale Schlaganfälle oder transiente ischämische Attacken. Die Ultraschallaufzeichnungen wurden zentral von verblindeten Investigatoren ausgewertet. 482 Patienten wurden rekrutiert. Das mittlere Alter betrug 72 Jahre, 26% waren Frauen. Die Hälfte aller Patienten hatten einen Stenosegrad zwischen 70 und 80%. 77 der 467 Patienten von denen auswertbare Ultraschallaufzeichnungen vorlagen hatten Mikroembolien. Die Hazard Ratio für ipsilateralen Schlaganfall und TIA bei Patienten mit Mikroembolien verglichen mit Patienten ohne Mikroembolien betrug 2,54 und war statistisch signifikant. Für ipsilaterale Schlaganfälle allein war die Hazard Ratio 5,57. Das jährliche Risiko eines ipsilateralen Schlaganfalls oder einer TIA zwischen Baseline und nach 2 Jahren war 7,13%

bei Patienten mit Mikroembolien und 3,04% für Patienten ohne Mikroembolien. Die Ergebnisse waren unabhängig davon, ob die Patienten Thrombozytenfunktionshemmer einnahmen und vom Ausmaß der Stenose. Für die Endpunkte jedweder Schlaganfall und jedweder Schlaganfall und kardiovaskulärer Tod ergab sich kein signifikanter Unterschied.

Kommentar:

Dies ist eine der wenigen prospektiven Beobachtungsstudien, die versucht Patienten mit asymptomatischen Carotisstenosen und damit einem erhöhten Risiko für Schlaganfälle bei zu identifizieren. Der Nachweis von Mikroembolien bei einer 1-stündigen Ableitung mit Hilfe einer transkraniellen Dopplersonografie identifiziert diese Patienten. Ob es allerdings praktikabel ist bei allen Patienten mit asymptomatischen Carotisstenosen zwei TCD-Ableitungen von jeweils einer Stunde Dauer und die dann damit verbundene Auswertung durchzuführen ist zweifelhaft. Die Studie beantwortet auch die Frage nicht, ob Patienten die Mikroembolien haben nach einer Intervention, sei es eine Carotisoperation oder Stenting, dann tatsächlich ein geringeres Schlaganfallrisiko haben als Patienten bei denen diese Mikroembolien nicht nachgewiesen sind. (HCD)

**** Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, Butcher I, Leng GC, Pell AC, Sandercock PA, Fox KA, Lowe GD, Murray GD; for the Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Trialists. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. JAMA 2010;303:841-848

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit ist ein Biomarker für ein erhöhtes Risiko von Schlaganfall, Herzinfarkt und kardiovaskulären Tod. In einer Metaanalyse von 16 Kohortenstudien von klinisch gesunden Menschen mit einem Knöchel-Arm-Index (ABI) von 0,90 oder weniger war die 10-Jahres-Sterblichkeit 27% verglichen mit 9% bei Personen die einen ABI zwischen 1,11 und 1,40 hatten. Die hier referierte Studie wurde in Schottland durchgeführt. Sie wollte untersuchen, ob Personen mit einem ABI von $\leq 0,95$ von einer Primärprävention mit 100 mg Acetylsalicylsäure profitieren. Die Studie wurde zwischen 1998 und 2008 durchgeführt und schloss 3350 Männer und Frauen im Alter zwischen 50 und 75 Jahren ein. Der primäre Endpunkt war eine Kombination von tödlichem oder nicht tödlichem Koronarereignis, Schlaganfall oder eine Revaskularisationsoperation. Die beiden sekundären Endpunkte waren alle vaskulären Ereignisse in Kombination mit Angina pectoris, Claudicatio intermittens oder einer TIA und der zweite Endpunkt war die Sterblichkeit. Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 8,2 Jahren hatten 357 Teilnehmer den

primären Endpunkt erreicht. Dies entspricht einer Häufigkeit von 13,5 pro 1000 Patientenjahre. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen Aspirin und kein Aspirin ergab sich kein Unterschied. Die Hazard Ratio betrug 1,03. Den sekundären Endpunkt erreichten 578 Teilnehmer. Auch hier zeigt die Hazard Ratio von 1,00, dass es keinen Unterschied gab. In der Verumgruppe starben 176 Teilnehmer, in der Placebogruppe 186. Blutungen, die zu einer Krankenhausaufnahme führten waren unter Aspirin mit 34 Teilnehmern häufiger als in der Gruppe die kein Aspirin erhielt mit 20 Teilnehmern.

Kommentar:

Diese große und über einen langen Zeitraum durchgeführte Studie zeigt, wie viele andere Studien in den letzten Jahren zur Primärprävention, dass Acetylsalicylsäure bei Risikopersonen nicht in der Lage ist die Häufigkeit vaskulärer Ereignisse und Todesfälle zu reduzieren. Erwartungsgemäß führt die Einnahme von Acetylsalicylsäure zu einer Zunahme schwerwiegender Blutungskomplikationen. Für diese Risikopopulation wie auch für Personen mit anderen Risikofaktoren

wie Diabetes mellitus ist damit kein präventiver Nutzen der Acetylsalicylsäure belegt worden. Acetyl-

salicylsäure kommt daher erst zum Einsatz wenn ein vaskuläres Ereignis eingetreten ist. (HCD)

***** Robinson TG, Potter JF, Ford GA, Bulpitt CJ, Chernova J, Jagger C, James MA, Knight J, Markus HS, Mistri AK, Poulter NR; on behalf of the COSSACS Investigators. Effects of antihypertensive treatment after acute stroke in the Continue or Stop Post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study (COSSACS): a prospective, randomised, open, blinded-endpoint trial. Lancet Neurol 2010;9:767-775**

Drei Viertel aller Patienten mit einem akuten Schlaganfall haben erhöhte Blutdruckwerte in der Akutphase des Schlaganfalls. Sehr hohe und sehr niedrige Blutdruckwerte in der Akutphase des Schlaganfalls gehen mit einer schlechten Prognose einher. Bei den meisten Patienten sinkt der Blutdruck innerhalb der ersten 10 Tage nach dem Schlaganfall spontan wieder ab. Bisher ist völlig ungeklärt wie in der Akutphase des Schlaganfalls erhöhte Blutdruckwerte behandelt werden sollen. Prinzipiell gibt es zwei Strategien bei Patienten bei denen bereits eine arterielle Hypertonie bekannt ist. Eine Strategie besteht darin die bisherige antihypertensive Therapie fortzuführen und eine Alternative wäre es zunächst die antihypertensive Therapie abzusetzen und die Patienten dann neu einzustellen. Es handelt sich um eine prospektive randomisierte offene Studie, die in Großbritannien durchgeführt wurde. Die Stratifizierung der Endpunkte erfolgte verblindet. Die Studie begann

2003 und endete 2009. Patienten mit einem akuten Schlaganfall die Antihypertensiva einnahmen wurden innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der Symptomatik eingeschlossen. Die Patienten wurden randomisiert und nahmen entweder die vorherige Blutdruckmedikation für mindestens 2 Wochen weiter oder stoppten die Einnahme der Blutdrucksenker. Der primäre Endpunkt war Tod oder Pflegebedürftigkeit nach 2 Wochen, wobei Pflegebedürftigkeit definiert war als ein Wert auf der modifizierten Rankin Skala (mRS) von über 3 Punkten. 763 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, wobei 379 ihre Antihypertensiva weiternehmen und 384 die Einnahme beendeten. Es handelte sich bei 55% der Patienten um Männer, mit einem mittleren Alter von 74 Jahren. Der systolische Blutdruck bei Einschluss in die Studie betrug 150 mmHg. Bei 5% der Fälle lag eine primäre intracerebrale Blutung vor. Den primären Endpunkt erreichten 72 der 379 Patienten die ihre Medikation

fortsetzten und 82 der 384 Patienten bei denen die antihypertensive Therapie beendet wurde. Dies entspricht einem nicht signifikanten und relativen Risiko von 0,86. Der Unterschied im systolischen Blutdruck nach 2 Wochen betrug 13 mmHg, die Differenz für den diastolischen Blutdruck 8 mmHg und beide Differenzen waren statistisch nicht signifikant unterschiedlich. Es ergaben sich auch keine signifikanten Unterschiede bezüglich Nebenwirkungen, der Sterblichkeit nach 6 Monaten und kardiovaskulären Ereignissen.

Kommentar:

Die hier referierte Studie hat auf den ersten Blick ein eindeutiges Ergebnis, nämlich, dass es keinen Unterschied bezüglich der Prognose ausmacht, ob eine vorbestehende antihypertensive Therapie fortgesetzt oder unterbrochen wird. Es muss allerdings kritisch angemerkt werden, dass die Studie, nachdem sie 6 Jahre lief, vorzeitig

abgebrochen wurde, da die Rekrutierung sehr schleppend war und es keinerlei Aussichten gab die ursprünglich geplanten 3000 Patienten in die Studie einzuschließen. Dies bedeutet konkret, dass die Studie nur eine statistische Power von 9% hatte, einen 10%igen Unterschied für den Endpunkt Tod und Pflegebedürftigkeit zu entdecken. Die gute Nachricht ist allerdings, dass weder das Absetzen der antihypertensiven Therapie noch die Fortführung zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen führte. Die Schlussfolgerung ist, dass in der unmittelbaren Phase des akuten Schlaganfalls kein unmittelbarer Handlungsbedarf besteht solange nicht extrem hohe oder extrem niedrige Blutdruckwerte vorliegen. Nach einem Schlaganfall kann auch ganz in Ruhe die Situation evaluiert werden und dann das antihypertensive Schema fortgeführt oder optimiert werden. (HCD)

****** Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, Suissa S. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. BMJ 2010;340:c2519**

Bei vielen Frauen wird zur Behandlung von Symptomen des Klimakteriums eine Hormonersatztherapie durchgeführt. Ursprünglich zeigten Beobachtungsstudien eine vermeintliche Risikoreduktion für vaskuläre Ereignisse unter der Gabe

von Östrogen oder der Kombination von Östrogen und Progesteron. Placebokontrollierte Studien zeigten dann aber eine eindeutige Risikoerhöhung für vaskuläre Ereignisse und insbesondere ischämische Insulte für die Gabe von oralen Hormonen in der

Menopause. Unbekannt ist bisher, ob dieses erhöhte Risiko auch für die transdermale Applikation der Hormone gilt. Es handelt sich um eine Fallkontrollstudie, wobei die Daten aus 400 Praxen von Allgemeinärzten in England stammen. Ausgewertet wurden die Daten von allen Frauen im Alter zwischen 50 und 79 Jahre zwischen dem 1. Januar 1987 und dem 31. Oktober 2006. Für jede Frau die in diesem Zeitraum einen Schlaganfall erlitt wurden vier gematchte Kontrollen aus der Datenbank extrahiert. Eine Hormontherapie wurde kategorisiert in Östrogene als Monotherapie, Östrogen in Kombination mit Progesteron oder Progesteron als Monotherapie. Darüber hinaus wurde bei den Östrogenen unterschieden, ob sie oral eingenommen wurden oder transdermal appliziert wurden und unterschieden zwischen hoher und niedriger Dosis. Der primäre Endpunkt war das Schlaganfallrisiko. Im Beobachtungszeitraum traten 15.700 Schlaganfälle auf. Diese wurden mit 59.958 Kontrollen gematcht. Das jährliche Schlaganfallrisiko betrug insgesamt 2,85 pro 1000. Das mittlere Alter der Frauen betrug 70 Jahre und die mittlere Beobachtungszeit 7 Jahre. 7,7% der Frauen, die einen Schlaganfall erlitten und 6,9% der Kontrollen hatten ein Rezept über eine Hormonersatztherapie im Jahr vor der Erfassung erhalten. Die transdermale Anwendung einer Hormon-

ersatztherapie erhöhte das Schlaganfallrisiko nicht. Dies galt allerdings nur für transdermale Systeme mit niedriger Östrogenkonzentration. Die orale Einnahme einer Hormonersatztherapie führte zu einem 1,28fach erhöhten Risiko eines Schlaganfalls. Dies galt sowohl für niedrige wie für hohe Dosen von Östrogen. Das Risiko hing allerdings von der Einnahmezeit ab. Erfolgte die Einnahme unter einem Jahr ergab sich kein erhöhtes Risiko.

Kommentar:

Diese große Fall-Kontrollstudie zeigt zum ersten Mal einen Unterschied für das Schlaganfallrisiko im Rahmen einer Hormonersatztherapie bei Frauen in und nach der Menopause bezogen auf die Anwendungsform. In Übereinstimmung mit früheren Fallkontrollstudien und der großen randomisierten Studie ergab sich ein erhöhtes Schlaganfallrisiko bei oraler Gabe von Östrogen bzw. Östrogen in Kombination mit Progesteron. Wie in den früheren Beobachtungsstudien ergab sich eine Dosisabhängigkeit mit höherem Schlaganfallrisiko bei höheren Dosen von Östrogenen. Das Schlaganfallrisiko war nicht erhöht bei der Anwendung eines transdermalen Systems mit niedriger Hormonzentration. Solange aber noch keine Ergebnisse randomisierter placebokontrollierter Studien vorliegen ist Zurückhaltung bei der Umsetzung in die klinische Praxis geboten. Frauen

mit zahlreichen vaskulären Risikofaktoren und ausgeprägten klimakterischen Beschwerden sollte man aber angesichts dieser Ergebnisse eher ein

transdermales System mit niedriger Östrogenkonzentration empfehlen. (HCD)

****** Spence JD, Coates V, Li H, Tamayo A, Muñoz C, Hackam DG, DiCicco M, DesRoches J, Bogiatzi C, Klein J, Madrenas J, Hegele RA. Effects of intensive medical therapy on microemboli and cardiovascular risk in asymptomatic carotid stenosis. Arch Neurol. 2010;67(2):180-186**

Patienten mit einer asymptomatischen Karotisstenose (ACS) wurden hinsichtlich des Auftretens vaskulärer Ereignisse (Schlaganfall, Myokardinfarkt, Tod, Karotisendarterektomie), der Rate der Plaqueprogression und der medikamentösen Therapie verfolgt. Zwei Gruppen wurden verglichen: eine Patientengruppe (n=199), die vor 2003 rekrutiert wurde und eine zweite Gruppe nach 2003 (n=269). Die ab 2003 nachbeobachtete Gruppe erhielt ein intensiviertes Präventionsprogramm mit Risikoberatung (Raucherentwöhnung, körperliche Betätigung, mediterrane Diät, intensiver Statintherapie bis zur maximal tolerierten Dosis (80 mg Atorvastatin oder 40 mg Rosuvastatin; additiv Ezetimib, Niazin oder Fibrate), intensivierte antihypertensive Therapie und Diabeteseinstellung. Desweiteren erfolgte eine Einteilung in Patienten mit Nachweis zerebralen Mikroembolien (CME) und ohne CME. CME wurden bei 7,4% der Gesamtpopulation (n=468) festgestellt: 12,6% vor 2003 und 3,7% nach 2003.

Patienten mit CME hatten signifikant häufiger ein höheres Serum-Homocystein, eine periphere arterielle Verschlusskrankheit, eine zusätzliche intrakranielle Gefäßstenose oder waren Raucher. Die geringere Häufigkeit von CME in der Patientengruppe nach 2003 korrelierte mit einer besseren Kontrolle der Lipidspiegel und einer langsameren Progression der Plaqueoberfläche. Die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse nahm unter intensiverer Therapie nach 2003 signifikant ab: Schlaganfall, Myokardinfarkt, Tod, Karotisendarterektomie betragen 17,6% vor 2003 und 6,5% nach 2003. Die Rate der Karotisplaqueprogression nahm von 59 mm² auf 23 mm² (P>0.001) ab. Die Autoren schlussfolgern, daß unter intensiverer Therapie nur noch 5% der Patienten mit ACS von einer Revaskularisation profitieren.

Kommentar:

Diese prospektive monozentrische Studie bestätigt in vielerlei Hinsicht den gesunden Menschenverstand: je

intensiver und konsequenter die Therapie vaskulärer Risikofaktoren ausfällt, desto geringer ist die kardiovaskuläre Ereignisrate. Ebenfalls nicht überraschend ist, daß Patienten mit CME eine höhere, vaskuläre Ereignisrate haben und die Wahrscheinlichkeit CME aufzuweisen mit intensivierter Therapie sinkt. Überraschen mag die recht hohe CME Rate von 12,6% in der weniger intensiviert behandelten Patientengruppe vor 2003. Eine Erklärung ist der recht hohe Aufwand zum CME-Nachweis mit einer mindestens 40-minütigen Monitoringphase. Auch wenn die Schlaganfallereig-

nisrate in der intensiviert behandelten Patientengruppe auf 1%/Jahr gesunken ist, ist es zu früh, von dieser kleinen prospektiven Patientenserie Rückschlüsse auf die Indikationsstellung der Karotisendarterektomie zu ziehen. Hierzu sind weitere Studienergebnisse erforderlich, wie sie zum Beispiel von der SPACE II Studie zu erwarten sind. Eines ist allerdings klar: Die intensive Therapie vaskulärer Risikofaktoren zahlt sich für den Patienten aus. Dies dem Patienten nahezubringen ist die täglich neue Herausforderung. (JR)

5. Akuttherapie

****** Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, Albers GW, Kaste M, Marler JR, Hamilton SA, Tilley BC, Davis SM, Donnan GA, Hacke W; for the ECASS, ATLANTIS, NINDS and EPITHET rt-PA Study Group Investigators. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. Lancet 2010;375:1695-1703**

Im Moment ist die einzige spezifische und zugelassene Therapie des akuten ischämischen Insultes die systemische Thrombolyse mit rekombinantem Gewebeplasminogen-Aktivator (rt-PA) im 3-Stundenfenster. Die ECASS III-Studie hatte gezeigt, dass Alteplase auch im Zeitfenster zwischen 3 und 4,5 Stunden die Prognose signifikant verbessert. Die vorliegende Studie ist

eine Metaanalyse aller bisher durchgeführten Studien mit Alteplase mit der Frage, ob sich das 4,5 Stundenfenster auch meta-analytisch belegen lässt. Die Autoren führten eine Metaanalyse der beiden NINDS-Studien, der ersten beiden ECASS-Studien, der ATLANTIS-Studien, der ECASS III-Studie und der EPITHET-Studie durch. Mit Hilfe einer multivariaten logistischen

Regressionsanalyse wurde der Outcome in Relation zu Beginn der Thrombolyse nach Schlaganfall berechnet. Der primäre Endpunkt war ein Wert auf die modifizierten Rankin-Skala zwischen 0 und 1, die Sterblichkeit und das Auftreten klinisch relevanter parenchymatöser Hirnblutungen. Alle Patienten, die innerhalb von 360 Minuten behandelt wurden, wurden in diese Analyse aufgenommen. Eine Bildgebung musste nicht vorliegen. 1820 Patienten wurde mit Placebo und 1850 mit systemischer Thrombolyse behandelt. Das mittlere Alter betrug 66 Jahre. Die mittlere Zeit von Beginn der Symptomatik bis zur Lyse betrug 232 Minuten. 15% der Patienten hatten bereits zuvor einen Schlaganfall erlitten und 19% hatten Vorhofflimmern. 26% der Patienten waren mit Aspirin vorbehandelt. Einen Wert von 0 und 1 auf der modifizierten Rankin -Skala nach 90 Tagen, d.h. fast völlige Unabhängigkeit erreichten im Zeitfenster zwischen 0 und 90 Minuten 41,6% der Patienten mit Alteplase und 29,1% mit Placebo, dies entspricht einer Odds Ratio von 2,55 und einer number needed to treat von 4,5. Im Zeitfenster zwischen 91 und 180 Minuten betragen die Prozentzahlen 41,9% und 28,9% mit einer Odds Ratio von 1,64 und einer numbers needed to treat von 9. Im Zeitfenster zwischen 181 und 270 Minuten waren die Prozentzahlen 44,6% und 37,7% mit einer Odds

Ratio von 1,34 und einer number needed to treat von 14,1. Jenseits der 4,5 Stunden-Marke, d.h. im Zeitfenster zwischen 271 und 360 Minuten betragen die Prozentzahlen 37,4 und 35,6% und der Unterschied war nicht mehr signifikant. Die number needed to treat betrug in diesem Fall 21,4. Bezüglich der Sterblichkeit ergab sich für keinen der Zeitabschnitte ein signifikanter Unterschied zwischen Alteplase und Placebo. Parenchymatöse Blutungen betragen im Zeitfenster zwischen 0 und 90 Minuten 0% mit Placebo und 3,1% mit Alteplase im Zeitfenster 91 bis 180 Minuten 1% mit Placebo und 5,6% mit Alteplase entsprechend einer Odds Ratio von 8,23. Im Zeitfenster von 181 bis 270 Minuten war die parenchymatöse Blutungsrate bei Placebo 1,2% und Alteplase 4,2% entsprechend einer Odds Ratio von 3,61.

Kommentar:

Diese große Metaanalyse belegt die Ergebnisse der ECASS III-Studie, d.h. den Nutzen der intravenösen Thrombolyse mit Alteplase bei Patienten mit akutem ischämischen Insult im Zeitfenster bis zu 4,5 Stunden. Die Studie zeigt aber auch ein weiterhin bestehendes erhöhtes Risiko an parenchymatösen Blutungen bei Thrombolyse. Dieses übersteigt allerdings nicht den Nutzen der Behandlung. Die Studie zeigt auch eindeutig, dass der Nutzen der

Thrombolyse umso höher ist je früher behandelt wird. Daher muss weiterhin jedwede Anstrengung unternommen werden Patienten mit akutem ischämischen Insult so schnell wie möglich in ein Krankenhaus mit Stroke Unit zu bringen und dort die door-to-needle time so kurz wie möglich zu halten.

Nach den Ergebnissen dieser Studie ist sehr zweifelhaft, dass es gelingen wird das Zeitfenster der Thrombolyse über einen Zeitraum von 4,5 Stunden auszuweiten. Das wird sehr wahrscheinlich auch nicht mit bildgebenden Verfahren wie der Kernspintomografie gelingen. (HCD)

***** Prabhakaran S, Rivolta J, Vieira JR, Rincon F, Stillman J, Marshall RS, Chong JY. Symptomatic intracerebral hemorrhage among eligible warfarin-treated patients receiving intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. Arch Neurol 2010;67(5):559-563**

Eine orale Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten ist eine Kontraindikation für den Einsatz der systemischen Thrombolyse beim akuten ischämischen Insult. Die Leitlinien der Amerikanischen Schlaganfallgesellschaft empfehlen allerdings den Einsatz von rt-PA bei Patienten, die mit Warfarin behandelt werden und deren INR 1,7 oder weniger beträgt. Die vorliegende Studie ist eine retrospektive monozentrische Studie, die konsekutive Patienten mit akutem ischämischen Insult und rt-PA Behandlung untersuchte. In die Studie wurden 107 Patienten im mittleren Alter von 70 Jahren eingeschlossen. Die mittlere Zeit zwischen Beginn der Symptomatik und Thrombolyse betrug 140 Minuten. Der mittlere Wert auf der NIHSS betrug 14. 12% der Patienten nahmen zum Zeitpunkt der Thrombolyse Warfarin ein. Der mittlere Wert der INR betrug 1,21 und der

Streubereich 1,11 bis 1,47. Bei Patienten, die Warfarin einnahmen war die Blutungsrate um den Faktor 10 gegenüber Patienten ohne Warfarineinnahme erhöht (30,8% versus 3,2%).

Kommentar:

Auch wenn für alle anderen Risikofaktoren korrigiert wurde, war die Einnahme von Warfarin ein hochsignifikanter Prädiktor für eine symptomatische intracerebrale Blutung. Diese relativ kleine monozentrische Studie zeigt eine hochsignifikante Erhöhung intraparenchymatöser Blutungen bei Patienten, die Warfarin einnahmen auch bei einer INR unter 1,7. Daher sollte rt-PA bei Patienten mit diesen Kriterien nicht zur systemischen Thrombolyse eingesetzt werden. (HCD)

***** Lee M, Hong KS Saver JL. Efficacy of intra-arterial fibrinolysis for acute ischemic stroke: meta-analysis of randomized controlled trials. Stroke 2010;41:932-937**

Die einzige derzeit zugelassene spezifische Therapie für den akuten ischämischen Insult ist die systemische Thrombolyse mit Gewebeplasminogenaktivator (rt-PA) im 3-Stunden-Fenster. In Kürze ist mit einer Ausweitung der Zulassung auf ein Zeitfenster von 4,5 Stunden zu rechnen. Die intraarterielle Lyse wird seit vielen Jahren eingesetzt, obwohl sie weder in den Vereinigten Staaten noch in Europa zugelassen ist. Die Autoren führten eine systematische Literaturrecherche durch, um randomisierte Studien zur intraarteriellen Fibrinolyse beim akuten ischämischen Schlaganfall zu finden. Die Autoren fanden fünf Studien in denen Urokinase, Prourokinase oder rt-PA in Kombination mit intravenösem Heparin mit Heparin verglichen wurden. Die Zahl der Patienten in diesen Studien betrug minimal 16 und maximal 180. Die Studien wurden zwischen 1998 und 2007 publiziert. Die Odds Ratio für einen guten Outcome definiert als eine modifizierte Rankin Skala von 0 bis 2 betrug 2,05 zu Gunsten der lokalen Thrombolyse. Für einen exzellenten Outcome definiert als einen Wert auf der modifizierten Rankin Skala von 0 bis 1 betrug die Odds Ratio 2,14 und war ebenfalls signifikant. Die Rekan-

alisierungsrates betrug 64,6% mit intraarterieller Thrombolyse verglichen mit 17,8% mit Heparin allein. Symptomatische Blutungen waren mit 8,9% bei der intraarteriellen Thrombolyse signifikant häufiger als bei der Gabe von Heparin allein mit 2,3%. Die Sterblichkeit war mit 20,5 versus 24% identisch.

Kommentar:

Diese Metaanalyse belegt, dass die intraarterielle Thrombolyse zu einer deutlich höheren Rekanalisierungsrates und einem besseren Outcome bei vertretbarer Zunahme der Blutungskomplikation führt. Praktische Konsequenzen ergeben sich daraus nicht, da in Deutschland weder Urokinase noch Prourokinase für die intraarterielle Anwendung zur Verfügung stehen. Die einzige Studie, die rt-PA verwendete, hatte nur 45 Patienten. Die Metaanalyse zeigt auch, dass es dringend notwendig wäre nochmals eine große randomisierte Studie zum Einsatz von intraarterieller lokaler Lyse mit rt-PA im Vergleich zu Placebo durchzuführen. (HCD)

***** Tomsick TA, Khatri P, Jovin T, Demaerschalk B, Malisch T, Demchuk A, Hill MD, Jauch E, Spilker J, Broderick JP. Equipoise among recanalization strategies. *Neurology* 2010;74:1069-1076

Diese wirklich fantastische Übersicht / Meinung lässt sich nicht wirklich gut zusammenfassen, weil man sie von Anfang bis Ende durchlesen sollte. Ich könnte also den ganzen Artikel copy-pasten, aber das sprengt den Rahmen dieser Bewertung. Die gute Nachricht, es sind nur viereinhalb Seiten. Die IMS III Investigatoren diskutieren sehr objektiv und differenziert die Vor- und Nachteile der IV Thrombolyse, IA Thrombolyse und der Bridging IV/IA Thrombolyse. Dabei findet keinerlei Polemik oder Parteiergreifung statt. Die Autoren setzen sich aus vasculären Neurologen und Interventionalisten zusammen. Schlussfolgerung der Arbeit ist, dass basierend auf der gegenwärtigen Datenlage „Equipoise“ – zu Deutsch Gleichgewicht – zwischen den verschiedenen Behandlungsmodalitäten besteht.

Kommentar:

Geschwindigkeit und Einfachheit bei ordentlichen (und höheren als vielfach von Seiten der Interventionalisten diskutierten) Rekanalisationsraten der IV Lyse gegenüber der recht schwierigen und nur protrahiert bei einer Subgruppe von Patienten durchführbaren IA Lyse sind ein Aspekt. Ein zweiter Aspekt ist das Sicherheitsprofil, auch hier schneidet die IA Lyse

schlechter ab. Demgegenüber stehen die schnelleren und höheren Rekanalisations- und Reperfusionenraten, die sich möglicherweise trotz der schlechteren Sicherheit und Machbarkeit in einen diese Nachteile überwiegenden klinischen Effekt auf das Outcome übersetzen, auch in späteren Zeitfenstern. Daher befürworten (fordern) die Autoren bei bestehender Equipoise die Randomisierung dieser Patienten in randomisierte Vergleichsstudien, zu Recht. Die momentan einzige solche Studie ist die leidlich gut rekrutierende IMS III Studie, die immerhin im Verlauf der Studie erlaubt, neue zugelassene devices zu integrieren. Momentan sind neben der IV-Lyse und IV/IA Lyse drei devices erlaubt (allerdings kein Wechsel beim selben Patienten zwischen diesen devices), nämlich Merci, EKOS und Penumbra. Der Einschluss von ca. 300 Patienten in ca. 5 Jahren sind eine zutiefst beschämende Ausbeute, jeder anständige Kardiologe lacht die vasculären Neurologen und Interventionalisten dafür aus. Schon vor mehr als 10 Jahren wurden in kardiologische Studien mit ähnlichen Fragestellungen 10-20.000 Patienten eingeschlossen, in kürzester Zeit. Um überhaupt erstmal einen Basisdatensatz hinsichtlich Effektgröße und

Sicherheit zu bekommen wäre z.B. eine Studie mit 3 Armen sinnvoll, die im 4.5h Zeitfenster 1:1:1 IV versus IV/IA versus IA Lyse (ohne irgendein device) vergleicht. Parallel oder zusätzlich dazu könnte eine 4.5-8h Studie gegen Plazebo oder eine andere bis dahin evtl. zugelassene Therapie starten. Innerhalb der 4.5h wäre ein device erst dann sauber zu untersuchen, wenn die Daten für den Effekt und die Sicherheit der alleinigen IA-Lyse da sind, damit eine Rück-

falloption besteht. Diese Übersicht bringt das Dilemma auf den Punkt und vermeidet jedwede Polarisation bei nicht komprehensiver aber für die Illustration des Sachverhaltes ausreichender Diskussion der Datenlage. Dieses „Positionspapier sollte uns als Grundlage dienen, uns an einen Tisch zu setzen und eine m.E. alleine in Deutschland in 2 Jahren machbare Studie mit 3x500 Patienten auf die Beine zu stellen – wenn wir alle an einem Strang ziehen. (PDS)

****** Abou-Chebl A, Lin R, Hussain MS, Jovin TG, Levy EI, Liebeskind DS, Yoo AJ, Hsu DP, Rymer MM, Tayal AH, Zaidat OO, Natarajan SK, Nogueira RG, Nanda A, Tian M, Hao Q, Kalia JS, Nguyen TN, Chen M, Gupta R. Conscious sedation versus general anesthesia during endovascular therapy for acute anterior circulation stroke: preliminary results from a retrospective, multicenter study. Stroke 2010;41(6):1175-1179**

Im klinischen Alltag ist die Frage, ob Patienten für eine intra-arterielle Thrombolyse (IAT) primär intubiert und beatmet oder unter leichter Sedierung und ggf. Anxiolyse behandelt werden sollen, nicht aufgrund fundierter Daten zu beurteilen. Aus diesem Grund wurde in dieser retrospektiven US-amerikanischen Studie der Einfluss einer Vollnarkose (general anesthesia/GA) gegenüber Sedierung ohne mechanische Ventilation (conscious sedation/CS) bei Patienten untersucht, die aufgrund eines Verschlusses im Bereich der vorderen Zirkulation mit IAT behandelt wurden. Insgesamt wurden 980 Patienten in 12

Schlaganfallzentren systematisch untersucht. Das mittlere Alter betrug 66 ± 15 Jahre. Die Patienten waren schwer betroffen, was sich in einem medianen NIHSS Score von 17 (IQR 13 bis 20) widerspiegelte. 428 (44%) Patienten wurden in Vollnarkose behandelt. Diese Patienten hatten signifikant häufiger einen Verschluss des Carotisendabschnittes (25% vs. 15%; $p < 0.01$) und waren klinisch-neurologisch etwas schwerer betroffen. Zwischen den beiden Gruppen zeigte sich ansonsten kein Unterschied für die Zeit bis zur Behandlung (GA 306 ± 133 min vs. CS 296 ± 172 min). Prädiktoren eines schlechten

Outcomes waren in beiden Gruppen: Höheres Alter und höherer NIHSS Score sowie ein proximaler intracranialer Verschluss. Die IAT in GA war unabhängig assoziiert mit einem schlechteren Outcome. Aufgrund der Imbalance zwischen den beiden Gruppe GA und CS wurden separat zusätzlich nur M1-Verschlüsse untersucht. Die Baselinedaten der Patienten waren hierbei gleich. Kontrolliert für Alter, NIHSS Score, Zeit bis zur Rekanalisation, Rekanalisationsstatus und Hämorrhagierate war das Risiko eines schlechteren Outcomes bei Vollnarkose (GA) signifikant höher (Odds ratio 2.46; 95%CI 1,54 bis 9.92; $p < 0.0001$).

Kommentar:

Die vorliegende Publikation belegt eindrücklich, dass Patienten, die für eine IAT eine Vollnarkose erhalten, ein höheres Risiko für ein schlechtes Outcome haben. Obwohl es sich um eine retrospektive multizentrische Studie handelt, erscheinen die Daten schon allein aufgrund der großen Patientenzahl von $n=980$ belastbar. Das Problem der Imbalance der Baselinedaten, die eine Interpretation schwierig gemacht hätte, wird dadurch umgangen, dass eine Subgruppe von Patienten mit M1-Verschluss separat analysiert wurde. In dieser Gruppe mit $n=494$ Patienten zeigen sich keine Unterschiede für den NIHSS. Durch sinnvollen Einsatz des binären logistischen Regressionsmodells bestätigte

sich die nachteilige Wirkung der GA. Obwohl sicherlich eine kontrollierte, prospektive Studie zur Überprüfung dieses Ergebnisse folgen muss, ergeben sich bereits jetzt praktische Konsequenzen für die Behandlung: Den möglichen Vorteilen einer Vollnarkose wie Vermeidung einer Gefäßverletzung bei unkontrollierter Bewegung des Patienten, Blutdruckkontrolle, Sicherung der oberen Atemwege sowie möglicher besserer Tolerabilität stehen die Vorteile der leichten Sedierung gegenüber. Der Patient bleibt beurteilbar, sodass Erfolg und Misserfolg des Therapieversuchs ggf. schon frühzeitig erkannt werden können. Darüber hinaus entfällt die möglicherweise zeitraubende Prozedur um die Vollnarkose. Zusammen mit den Ergebnissen der vorgestellten Studie erscheint eine lediglich leichte Sedierung für das Outcome des Patienten die deutlich bessere Strategie. Diese Erkenntnisse sind für Management und interdisziplinäre Therapieentscheidungen und Diskussionen zwischen interventionellem Neuroradiologen und Neurologen von erheblicher praktischer Bedeutung. (RK/SS)

6. Sekundärprävention

**** Asberg S, Henriksson KM, Farahmand B, Asplund K, Norrving B, Appelros P, Stegmayr B, Asberg KH, Terent A. Ischemic stroke and secondary prevention in clinical practice: A cohort study of 14,529 patients in the Swedish stroke register. Stroke 41:1338-1342**

In dem nationalen schwedischen Schlaganfall Register wurden 14.529 Patienten mit erstmaligem ischämischen, nicht tödlichen Schlaganfall im Jahr 2005 dokumentiert. Durch eine Vernetzung mit dem nationalen Sterberegister konnten alle Patienten bis zum Studienende über einen mittleren Zeitraum von 1,4 Jahren in Bezug auf Todesfälle nachverfolgt werden. Die medikamentöse Sekundärprophylaxe bei Entlassung wurde für diese Publikation zwischen 4 Altersgruppen (18-64, 65-74, 75-84, >85 Jahre) verglichen. Mittels multivariater Regressionsanalyse wurde nach Korrektur für Geschlecht und kardiovaskuläre Risikofaktoren die odds ratio für eine Verschreibung einer medikamentösen Prophylaxe bei Entlassung berechnet. Bei 52% der Patienten wurde eine arterielle Hypertonie festgestellt, bei 26% Vorhofflimmern, bei 19% Diabetes mellitus, und 15% waren Raucher. Die odds ratio für eine Thrombozytenfunktionshemmung in der höchsten Altersgruppe (>85 Jahre) gegenüber der jüngsten Altersgruppe (18-64

Jahre) lag bei 2,20, und die entsprechenden odds ratios für ACE Hemmer bei 0,38, für Statine bei 0,09, für orale Antikoagulantien bei 0,07. In einer multivariaten Cox Analyse war nur die Verschreibung von Statinen und Antikoagulantien mit einer besseren Überlebensrate assoziiert, nicht jedoch eine Verschreibung von Thrombozytenfunktionshemmern oder ACE-Hemmern. Die Autoren folgern, dass die Verschreibung einer Sekundärprophylaxe bei älteren Patienten mit Schlaganfall noch verbesserungsbedürftig sei.

Kommentar:

Diese Auswertung bestätigt zunächst einmal nur ein an sich logisches Verschreibungsverhalten: Jüngere Patienten mit Schlaganfall haben in der Regel weniger Kontraindikationen gegen eine bestimmte medikamentöse Sekundärprophylaxe und haben aufgrund der längeren Lebenserwartung eine größere Wahrscheinlichkeit von dieser Prophylaxe auch zu profitieren. Auf der anderen Seite gibt es aber mittlerweile gute Evidenz dafür, dass

auch die Gruppe von älteren Patienten mit Vorhofflimmern von einer oralen Antikoagulation profitiert und weiterhin unterbehandelt ist. Inwiefern dies auch für die anderen Prophylaxeformen zutrifft kann allerdings nur durch randomisierte Studien nachgewiesen werden. So ist auch denkbar, dass die potentiellen Nebenwirkungen

z.B. von Statinen einen möglichen Nutzen überwiegen. Die von den Autoren verwendete Cox Analyse ist jedenfalls nicht als Nachweis eines therapeutischen Nutzens geeignet, da der Indikationsbias (Patienten mit gutem AZ und Prognose erhalten eher eine Behandlung) auch multivariat kaum zu korrigieren ist. (CW)

******* Brott TG, Hobson RW, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, Mackey A, Hill MD, Leimgruber PP, Sheffet AJ, Howard VJ, Moore WS, Voeks JH, Hopkins LN, Cutlip DE, Cohen DJ, Popma JJ, Ferguson RD, Cohen SN, Blackshear JL, Silver FL, Mohr JP, Lal BK, Meschia JF; for the CREST Investigators. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. N Engl J Med 2010;363(1):11-23**

Vor mehr als 15 Jahren wurde durch 2 große randomisierte Studien in den Vereinigten Staaten und Europa eindeutig belegt, dass bei Patienten mit symptomatischen Carotisstenosen die Carotisendarterektomie der konservativen Behandlung überlegen ist. In weiteren randomisierten Studien konnte eine Überlegenheit der Operation gegenüber der konservativen Therapie bei asymptomatischen Carotisstenosen belegt werden. Hier besteht allerdings eine so hohe NNT (Numbers needed to treat), dass dieser Eingriff wirtschaftlich nicht zu rechtfertigen ist. Die amerikanische CREST-Studie untersuchte im Zeitraum zwischen 2000 und 2008 die Frage, ob das Carotisstenting mit Ballondilatation der Carotisoperation bei Patienten mit symptomatischen

und asymptomatischen Carotisstenosen überlegen ist. In die Studie wurden symptomatische Patienten eingeschlossen wenn sie eine TIA, eine Amaurosis fugax oder einen leichten ischämischen Insult im Versorgungsgebiet der Arteria carotis interna erlitten hatten. Die Einschlusszeit zwischen Ereignis und Randomisierung durfte maximal 180 Tage betragen. Einschlusskriterien bezüglich der Stenose waren 50% oder mehr in der Angiografie, 70% oder mehr im Ultraschall oder 70% oder mehr bei einer CT- oder MR-Angiografie. Ab 2005 wurden auch Patienten mit asymptomatischen Carotisstenosen eingeschlossen wenn die Stenose über 60% bei der Angiografie betrug, 70% oder mehr beim Ultraschall oder 80% oder mehr bei der CT- und MR-

Angiografie. Patienten mit Vorhofflimmern wurden ausgeschlossen. Nach der Randomisierung mussten die Patienten innerhalb von 2 Wochen entweder gestentet oder operiert werden. Beim Stenten wurde zusätzlich ein Embolieprotektionssystem benutzt. Patienten, die operiert wurden erhielten vor, während und nach der Operation Acetylsalicylsäure. Patienten, die gestentet wurden erhielten Acetylsalicylsäure und Clopidogrel in Kombination. Neurologische Untersuchungen erfolgten vor der Operation, 24 Stunden nach dem Eingriff, einen Monat später und dann jeweils alle 6 Monate. Erhoben wurde unter anderem der Schweregrad der neurologischen Ausfälle auf der National Institutes of Health Stroke-Skala und der modifizierten Rankin-Skala. Außerdem wurden bei allen Patienten vor und nach dem Eingriff die Herzenzyme bestimmt und ein EKG abgeleitet. Ultraschallkontrollen erfolgten nach 1, 6 und 12 Monaten. Anschließend wurde der Ultraschall einmal im Jahr wiederholt. Der primäre Endpunkt war ein kombinierter Endpunkt bestehend aus jedwedem Schlaganfall, Myokardinfarkt, Tod im Zeitfenster des Eingriffs oder ipsilateralem Schlaganfall innerhalb von 4 Jahren nach der Randomisierung. Das periprozedurale Zeitintervall betrug 30 Tage. 2.522 Patienten wurden randomisiert, davon wurden 1.271 der Stentinggruppe und 1.251 der Ope-

rationsgruppe zugeteilt. Ausgewertet wurden 1.262 Patienten in der Stentinggruppe und 1.240 Patienten in der Endarteriektomiegruppe. Das mittlere Alter der Patienten betrug 69 Jahre und 47% hatten asymptomatische Stenosen. Die Risikofaktoren waren über beide Gruppen gleich verteilt. 13% hatten Stenosen unter 70% und 87% Stenosen über 70%. Für die 2.502 Patienten bei denen eine mittlere Beobachtungszeit von 2,5 Jahren vorlag ergab sich kein signifikanter Unterschied in der berechneten 4-Jahreshäufigkeit des primären Endpunktes zwischen Stenting und Endarteriektomie. Die entsprechenden Prozentzahlen betragen 7,2 und 6,8%. Der Unterschied war auch nicht abhängig davon, ob es symptomatische Carotisstenosen waren oder ob die Patienten männlich oder weiblich waren. Die 4-Jahresrate Schlaganfall und Tod betrug 6,4% mit Stenting und 4,7% mit Endarteriektomie. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Die entsprechenden Häufigkeiten bei asymptomatischen Personen waren 4,5 und 2,7% und waren nicht signifikant. Die Komplikationsraten waren zwischen den beiden Verfahren unterschiedlich. Schlaganfälle traten mit 4,1% versus 2,3% signifikant häufiger beim Stenting auf und Myokardinfarkte mit 1,1 versus 2,3% signifikant häufiger bei der Carotisoperation. Nach der Akutphase war die Häufigkeit ipsilateraler Schlaganfälle

mit 2,0 und 2,4% bei Stenting und Endarteriektomie identisch. Es ergab sich eine interessante Abhängigkeit der Komplikationsraten und des primären Endpunktes vom Alter. Bei Patienten unter 70 Jahren war das Stenting besser, bei Patienten über 70 Jahren die Carotisendarteriektomie.

Kommentar:

Das Ergebnis der CREST-Studie muss in den Kontext der anderen randomisierten Studien zur Carotisendarteriektomie gesetzt werden. Die deutsche/österreichische/schweizerische SPACE-Studie hatte keinen Unterschied zwischen Carotisoperation und Stenting gezeigt. Die französische EVA-3S-Studie und die internationale Carotisendarteriektomie-Studie ICSS zeigten eine eindeutige Überlegenheit der Carotisoperation. Fasst man all diese Studien meta-analytisch zusammen ergibt sich weiterhin eine Überle-

genheit der Carotisoperation insbesondere bei Patienten im Alter über 70 Jahren. Für den Klinikalltag stellt sich nun die wichtige Frage wie bei Patienten in Deutschland vorgegangen werden soll. Folgt man der Meta-analyse aller bisher publizierten Studien müssten die meisten Patienten operiert werden. Folgt man allerdings der SPACE-Studie, die mit deutschen Gefäßchirurgen und deutschen interventionellen Neuroradiologen durchgeführt wurde, würde die Entscheidung zum Stenten oder zur Carotisoperation von den jeweiligen örtlichen Gegebenheiten und der Erfahrung und Komplikationsrate der einzelnen Therapeuten abhängen. Die Antwort auf diese Frage wird hoffentlich die S3-Leitlinie Carotisstenose geben, die im Moment gemeinsam von Gefäßchirurgen, Neuroradiologen und Neurologen entwickelt wird. (HCD)

****** Berger PB, Bhatt DL, Fuster V, Steg G, Fox KA, Shao M, Brennan DM, Hacke W, Montalescot G, Steinhubl SR, Topol EJ; CHARISMA Investigators. Bleeding complications with dual antiplatelet therapy among patients with stable vascular disease or risk factors for vascular disease. Results from the clopidogrel for high atherothrombotic risk and ischemic stabilization, management, and avoidance (CHARISMA) trial. Circulation 2010;121:2575-2583**

Sowohl in der MATCH [1] als auch der CHARISMA -Studie [2] war die duale Thrombozytenfunktionshemmung (DTH) mit ASS und Clopidogrel im Vergleich zu ASS bzw.

Clopidogrel mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert. Allerdings fehlten bisher detaillierte Daten zur Häufigkeit, klinischen Signifikanz und Assoziation zur Mortalität insbesonde-

re bei klinisch stabilen Patienten. Die Autoren verglichen daher das Auftreten von Blutungen unter DTH im Vergleich zur ASS-Monotherapie bei 15.603 Teilnehmern der CHARISMA-Studie hinsichtlich Häufigkeit, Zeitverlauf, Lokalisation sowie den Zusammenhang zwischen Auftreten einer Blutung und Mortalität. Die Blutungen wurden entsprechend den GUSTO-Kriterien (Global utilization of streptokinase and t-PA for occluded coronary arteries) klassifiziert [3]. Schwere Blutungen (tödliche Blutung, intrakranielle Blutung, hämodynamisch relevante Blutung) traten bei 1,7% der DTH-Patienten und 1,3% der ASS-Patienten auf (HR 1,25; $p=0,087$). Moderate Blutungen (nicht-schwere Blutung, die eine Transfusion erforderte) traten in der DTH-Gruppe signifikant häufiger auf (2,1% vs. 1,3%; HR 1,63; $p<0,001$). Stabile symptomatische Patienten wiesen dabei eine vergleichbare Blutungsrate wie asymptomatische Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren auf. Die Blutungsrate war im ersten Jahr am höchsten (2% vs. 1,1%) und unterschied sich im weiteren Verlauf nicht mehr signifikant zwischen DTH- und ASS-Gruppe. Am häufigsten traten gastrointestinale ($N=265$) und intrakranielle Blutungen ($N=82$) auf. Eine multivariate Analyse zeigte, dass Alter, DTH, vorbestehende Herzinsuffizienz, diabetische Nephropathie, Einnahme von Antihypertensiva und

ein operativer Eingriff unabhängige Prädiktoren einer Blutung sind. Das Auftreten einer moderaten Blutung war hochsignifikant mit der Gesamtmortalität assoziiert (HR 2,55; 95% KI 1,71-3,8; $p<0,0001$).

Kommentar:

Diese wichtige Subanalyse der CHARISMA-Daten untersuchte detailliert das Auftreten von Blutungen und deren klinische Relevanz unter kombinierter Gabe von ASS und Clopidogrel vs. ASS bei Patienten mit stabiler kardiovaskulärer Erkrankung bzw. asymptomatischen Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren. Dabei traten häufiger schwere und signifikant häufiger moderate Blutungen unter DTH auf. Moderate Blutungen (auch bei Analyse nur der gastrointestinalen Blutungen) waren signifikant mit einer erhöhten Gesamtmortalität assoziiert. Diese Ergebnisse machen deutlich, dass insbesondere bei einer DTH an eine effektive GI-Protektion gedacht werden sollte [4], obwohl die Blutungsrate in CHARISMA mit 3.1% über 28 Monate relativ gering war. Allerdings wurden Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko bereits initial von der Teilnahme ausgeschlossen, so dass bei nichtselektierten Patienten von einer höheren Rate auszugehen ist.

Zwischen den beiden eingeschlossenen Patientengruppen (stabile kardiovaskuläre Erkrankung bzw. asympto-

matische Patienten) fand sich eine ähnliche Rate an Blutungen, so dass eine erhöhte Blutungsrate nicht - wie bisher vermutet - die in CHARISMA beobachtete höhere Mortalität der asymptomatischen Gruppe unter DTH erklärt. Diese Daten unterstreichen die Empfehlung, bei asymptomatischen Patienten mit Risikofaktoren keinesfalls eine DTH einzusetzen. Die Autoren identifizierten in beiden Patientengruppen unabhängige Risikofaktoren (Alter, DTH, vorbestehende Herzinsuffizienz, diabetische Nephropathie, Antihypertensiva, operativer Eingriff) für das Auftreten einer Blutung, so dass insbesondere bei diesen Patienten eine DTH als kritisch anzusehen ist. Allerdings konnte aufgrund der geringen Anzahl an (nicht-GI-) Blutungen keine detaillierte Analyse zwischen diesen Faktoren und der Art bzw. Lokalisation der Blutung erfolgen. (DS)

1. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:331-337
2. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354:1706-1717
3. The GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:673-682
4. Bhatt DL et al. COGENT: A prospective, randomized, placebo-controlled trial of omeprazole in patients receiving aspirin and clopidogrel. Vorgestellt: ESO 2009, Präsentation erhältlich unter: http://www.suc.org.uy/ESC_Congress_2009/COGENT_Diapos.pdf

**** Geraghty OC, Paul NL, Chandratheva A, Rothwell PM. Low risk of rebound events after a short course of clopidogrel in acute TIA or minor stroke. *Neurology* 2010;74:1891-1896**

Bei akutem Koronarsyndrom (ACS) ist bekannt, dass erneute Koronareignisse nach Absetzen von Clopidogrel (Rebound-Effekt) auftreten. Auch nach TIA und Schlaganfall

mit hohem Rezidivrisiko ($\geq 4\%$) wird eine frühe Sekundärprophylaxe mit Clopidogrel oder dualer Plättchenhemmung (ASS plus Clopidogrel) erwogen. Diese sollten kurzfristig ein-

gesetzt werden aufgrund des über die Zeit zunehmenden Blutungsrisikos. In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob nach Beendigung einer 30-tägigen Gabe von Clopidogrel 75 mg als Sekundärprophylaxe nach einer TIA oder einem Schlaganfall ein Rebound-Effekt zu beobachten ist. Alle 807 eingeschlossenen Patienten erhielten ASS (300 mg als Loading und 75 mg täglich im weiteren

Verlauf), wovon 320 Patienten, die als Hochrisikopatienten identifiziert worden waren (ABCD Score >4 oder Erkrankung großer Gefäße), zusätzlich für 30 Tage Clopidogrel 75 mg verordnet bekamen. Nach Absetzen des Clopidogrels wurde den Patienten empfohlen, die Sekundärprophylaxe zusätzlich zu ASS mit Dipyridamol 200 mg (2 x tägl.) weiterzuführen. Es bestand kein Rebound-Effekt.

	TIA+Stroke bis d30	TIA+Stroke d30-60
ASS	3,5 %	1,6 %
ASS+Clopidogrel	3,8 %	1,2 %

Beurteilung: Die Arbeit zeigt keinen Schaden durch Clopidogrel, allerdings auch keinen Nutzen der dualen Plättchenhemmung im Vergleich zu ASS in den ersten Wochen nach TIA und Schlaganfall. Damit widerspricht sie scheinbar zwei früheren Arbeiten, in denen die Ereignisrate unter dualer Plättchenhemmung (ASS+Clopidogrel in FASTER, ASS+Dipyridamol in EARLY) niedriger war (5-7%) als unter ASS (9-11 %). Die Unterschiede gehen wahrscheinlich auf die zu geringe Patientenzahl in allen zitierten Studien (Zufallseffekt) und das Studiendesign zurück (Registerdesign der OXVASC- und EXPRESS-Studien, keine prospektive Kontrolle der Medikamenteneinnahme). Die grundsätzliche Frage, ob es Sinn macht, Hochrisiko-Schlaganfallpatienten für begrenzte Zeit eine duale Plättchenhemmung zu verabreichen,

ist weiterhin unbeantwortet, und erfordert eine ausreichend gepowerte (etwa 1000 Patienten pro Arm), prospektiv auf alle vaskulären Endpunkte (Schlaganfall, Hirninfarkt, vaskulärer Tod) ausgerichtete, (gegen ASS -) kontrollierte Studie. (SIS/RH)

7. Sinusvenenthrombose

****** Martinelli I, Bucciarelli P, Passamonti SM, Battaglioli T, Previtali E, Mannucci PM. Long-term evaluation of the risk of recurrence after cerebral sinus-venous thrombosis. Circulation 2010;121:2740-2746**

Die Autoren verfolgten in dieser Studie 145 Patienten eines Krankenhauses in Mailand nach erstmaliger zerebraler Sinus- und Venenthrombose während 6 Jahren nach Absetzen der Antikoagulation. 5 Patienten (3%) erlitten erneut eine zerebrale Sinus- und Venenthrombose und 10 Patienten (7%) eine tiefe Beinvenenthrombose oder Lungenembolien. Pro 100 Patientenjahre wurden somit 2,03 (CI: 1,16 – 3,14) venöse Thromboembolien beobachtet, hiervon 0,53 (CI: 0,16 – 1,10) zerebrale Sinus- und Venenthrombosen. Fast die Hälfte der Thromboembolien ereigneten sich im ersten Jahr nach Absetzen der Antikoagulation. Risikofaktoren für Rezidivthrombosen waren männliches Geschlecht und für nicht-zerebrale Thromboembolien Thrombophilien wie Antithrombin-, Protein C- oder Protein S-Mangel, Antiphospholipidantikörper oder Kombinationen hiervon. Heterozygote Träger der Faktor V-Leiden Mutation (19% in dieser Serie; von den Autoren als leichte Thrombophilien klassifiziert) waren nicht gefährdet.

Kommentar:

Dass Patienten mit zerebralen Venen- und Sinusthrombosen mit einer Antikoagulation behandelt werden sollen, ist aufgrund von kleinen randomisierten Studien erwiesen und wird in der Praxis so gehandhabt. Wir antikoagulieren unsere Patienten während 6 bis 12 Monaten nach einer zerebralen Sinus- und Venenthrombose. Wie lange man solche Patienten antikoagulieren soll, ist jedoch eine offene Frage. Da eine Antikoagulation bis zu 0,5% schwere Blutungskomplikationen pro Jahr verursachen kann, ist eine Dauerantikoagulation aller Patienten nicht praktikabel. Die vorliegende Arbeit zeigt zwei bemerkenswerte Fakten. Erstens bestätigt sie eine Rezidivrate von zerebralen und extra-zerebralen Thromboembolien mit einer ähnlichen Frequenz wie in der International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis nach 16 Monaten. Zweitens erfolgten in dieser Studie systematisch Thrombophilieabklärungen, die eine Subgruppe mit erhöhtem Risiko identifizieren konnten. Dies sind Patienten mit Antithrombin-, Protein C- oder

Protein S-Mangel, Antiphospholipidantikörpern oder Kombinationen hiervon, und insbesondere hiervon

betroffene Männer. Diese Patienten sollten vermutlich auf Dauer antikoaguliert werden. (HM)

8. Blutungen

Edinburgh Stroke Study Group, Sorimachi T, Werring DJ, Gregoire SM, Imaizumi T, Lee SH, Briley D, Rothwell PM. Antithrombotic drug use, cerebral microbleeds, and intracerebral hemorrhage: a systematic review of published and unpublished studies. Stroke 2010;41:1222-1228

Eine Reihe von populationsbezogenen Studien zeigen, dass cerebrale Mikroblutungen ein Risikofaktor für intracerebrale Blutungen sind. Es gibt bisher keine guten größeren Studien, die den Zusammenhang zwischen cerebralen Mikroblutungen, der Einnahme von Thrombozytenfunktionshemmern, einer oralen Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten und intracerebralen Blutungen untersucht hätten. Die schottischen Autoren haben daher die verfügbare Literatur recherchiert und anschließend metaanalytisch ausgewertet. Insgesamt konnten 19 Studien analysiert werden. Endpunkte umfassen 1460 intrakranielle Blutungen und 3817 Patienten, die einen ischämischen Insult oder eine TIA erlitten. Cerebrale Mikroblutungen waren bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen häufiger als bei Patienten mit ischämischem Insult oder TIA. Personen, die keine antithrombotische

Therapie erhalten hatten, wiesen ein erhöhtes Risiko mit einer Odds Ratio von 2,8 auf. Patienten, die Thrombozytenfunktionshemmer einnahmen hatten eine Odds Ratio von 5,7 und Patienten, die Warfarin einnahmen hatten eine Odds Ratio von 8. Alle Unterschiede waren statistisch signifikant. Mikroblutungen waren auch signifikant häufiger bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen. Die Odds Ratio betrug für Patienten, die Warfarin einnahmen 2,7 verglichen mit Patienten, die kein Warfarin benutzten. Das Risiko eines ischämischen Insultes oder einer TIA war bei Patienten mit Mikroblutungen nicht erhöht unabhängig davon, ob sie Warfarin einnahmen oder nicht. Bei Patienten, die eine intrakranielle Blutung erlitten hatten, war das Risiko gering erhöht bei denen die Thrombozytenfunktionshemmer einnahmen gegenüber denen, die keine Thrombozytenfunktionshemmer be-

nutzten. Für Patienten mit ischämischem Insult und TIA ergab sich kein Unterschied. Bei Personen, die Antithrombotika einnahmen war das Risiko einer intrakraniellen Blutung mit einer Odds Ratio von 12,1 deutlich erhöht wenn Mikroblutungen vorhanden waren.

Kommentar:

Diese gepoolte Metaanalyse zeigt, dass Mikroblutungen in erster Linie ein erhöhtes Risiko cerebraler Blutungen bei Personen voraussagen, die mit oralen Antikoagulantien behandelt werden. In der Praxis bedeutet dies, dass bei diesen

Personen eine sorgfältige Güterabwägung zwischen dem Risiko eines kardioembolischen Schlaganfalls mit Hilfe des CHADS2-Score erfolgen muss und gleichzeitig eine Abschätzung des potentiellen Risikos einer cerebralen Blutung, wenn orale Antikoagulantien eingesetzt werden. Die beruhigende Nachricht ist, dass das Risiko ischämischer Insulte und TIA bei Patienten mit cerebralen Mikroblutungen nicht erhöht ist und dass diese Population auch kein erhöhtes Blutungsrisiko hat, wenn Thrombozytenfunktionshemmer eingenommen werden. (HCD)

***** Toyota K, Yasaka M, Uchiyama S, Nagao T, Gotoh J, Nagata K, Koretsune Y, Sakamoto T, Iwade K, Yamamoto M, Takahashi JC, Minematsu K; Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study Group. Blood pressure levels and bleeding events during antithrombotic therapy. The Bleeding With Antithrombotic Therapy (BAT) Study. Stroke 2010;41:1440-1444**

Die japanischen Kollegen berichten über eine prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie, in der 4009 Patienten über im Median 19 Monate untersucht wurden, die nach einem kardio- oder zerebrovaskulären Ereignis mit Antithrombotika behandelt wurden. Die Patienten wurden monatlich kontrolliert und der Blutdruck bestimmt. Primärer Studienendpunkt war das Auftreten einer schwerwiegenden intra- oder extrakraniellen

Blutung. 47% der Patienten wurden mit einem singulären Thrombozytenaggregationshemmer (TAH) behandelt, 9% mit dualer Plättchenhemmung, 32% waren mit Coumadin antikoaguliert und 12% nahmen Coumadin und einen TAH. Insgesamt wurden 108 schwerwiegende Blutungen beobachtet, davon 31 intrakraniell. Patienten mit einer intrakraniellen Blutung hatten im Verlauf höhere systolische und diastolische Blut-

druckwerte als solche mit einer extrakraniellen Blutung und solche ohne Blutung. Es zeigte sich ein fast linearer Zusammenhang zwischen dem Blutdruck und der Häufigkeit intrakranieller Blutungen von 0%/anno bei RRsys <110mmHg über 0,5%/anno bei eines RRsys von 120mmHg und bis zu 1%/anno bei RRsys>150mmHg. Mittels einer ROC-Analyse wurde ein Blutdruck von 130/81mmHg als derjenige bestimmt, der den höchsten Risikounterschied beschreibt; Patienten mit Blutdruckwerten oberhalb dieser Schwelle hatten ein 6,2fach höheres Risiko eine intrakranielle Blutung zu erleiden als solche mit niedrigeren Werten.

Kommentar:

Diese Studie ist das Resultat einer großen Fleißarbeit. Sie bestätigt die Erkenntnis, dass das Risiko schwerwiegender Blutungen unter gut kontrollierter antithrombotischer Therapie insgesamt niedrig ist. Wenn man die Zahlen anders darstellt betrug das Risiko für schwerwiegende Blutungen 1,7 pro 100 Patientenjahre und für schwerwiegende intrakranielle Blutungen 0,5 pro 100 Patientenjahre. Interessanterweise waren schwerwiegende extrakranielle Blutungen somit doppelt so häufig wie intrakranielle Blutungen. Bedeutsam ist auch, dass nur die intrakraniellen Blutungen einen Zusammenhang mit dem Blutdruck aufwiesen und dass schon

als hochnormal zu bezeichnende Blutdruckwerte von 130/81mmHg eine deutliche Risikosteigerung bedeuteten. Einschränkend ist festzustellen, dass aus den Informationen der Publikation nicht klar auszumachen ist, wie viele Patienten sekundärpräventiv nach einem Schlaganfall eingeschlossen wurden, wie groß die Latenz seit diesem Ereignis bis zum Studieneinschluss war, und ob und wenn ja wie diese Faktoren das Ergebnis beeinflussen. Auch reichten die wenigen Endpunktereignisse nicht aus um die – sicher vorhandenen – Unterschiede zwischen den einzelnen antithrombotischen Behandlungsregimen zu beschreiben. Trotz dieser Schwächen bleibt die Kernaussage bestehen, dass eine suffiziente Einstellung des Blutdrucks hilft, das Risiko schwerwiegender intrakranieller Blutungen während einer antithrombotischen Prophylaxe zu reduzieren. (PR)

***** Rizos T, Jenetzky E, Herweh C, Hug A, Hacke W, Steiner T, Veltkamp R. Point-of-care reversal treatment in phenprocoumon-related intracerebral hemorrhage. Ann Neurol 2010;67:788-793**

Etwa 10 bis 15% der intrazerebralen Blutung (ICB) betreffen Patienten unter Antikoagulation (AK) und damit etwa 1 bis 1,5% aller Schlaganfallpatienten. Diese Patienten haben in der Akutphase eine besonders hohe Letalität (50-60%), fast doppelt so hoch wie bei anderen intrazerebralen Blutungen. Die Rate einer schweren Behinderung und der damit verbundenen Kosten ist trotz der hohen Sterblichkeit ebenfalls sehr hoch. Derzeit wird angenommen, dass die schlechte Prognose von Patienten mit AK-assoziierten Blutungen vor allem mit einer erhöhten Nachblutungsrate (etwa 3-fach höher als bei nicht-AK-assoziierten Blutungen) zusammenhängt. Daher wird empfohlen, erhöhte INR-Werte so schnell wie möglich zu normalisieren, entweder durch den Einsatz von Prothrombin-Komplex-Konzentrat (PCC) oder Frischplasma (FFP), immer in Kombination mit Vitamin K. Der Einsatz des sehr teuren PCC- und FFP hängt aber entscheidend von der Geschwindigkeit der INR-Bestimmung ab. Die vorliegende Studie wurde in zwei Phasen durchgeführt. In Phase 1 wurde an 165 Patienten gezeigt, dass die in der Notfallsituation mittels point-of-care-Testung (Einsatz eines mobilen

Koagulometers in der Rettungsstelle, POC) gemessenen INR-Werte mit den im Labor gemessenen Werten gut übereinstimmen, wobei die INR durch POC eher überschätzt wurde. In Phase 2 wurden 26 Patienten unter Verwendung der POC behandelt: Der mittlere absolute Zeitgewinn zur ersten INR-Bestimmung betrug für die POC im Vergleich zum Labor 24 Minuten. Die mittlere Zeit bis zur Normalisierung der INR nach POC betrug 28 Minuten, verglichen mit 120 Minuten bei Bestimmung im Labor. Nebenbefundlich ließ sich trotz der initialen Überschätzung der INR durch POC eine errechnete Dosisreduktion von PCC um mehr als 30% verglichen mit der Behandlung anhand der Bestimmungen im Labor und damit eine mittlere Kostenersparnis um 600 € errechnen. Zweiter Nebenbefund war eine Nachblutungsrate (Volumenzunahme um >33%) untersucht bei 4 von 20 untersuchten Patienten (20%).

Kommentar:

Die in Phase 1 gefundene Reliabilität der POC in der Akutphase des Schlaganfalles bei Patienten unter AK im Vergleich zur Standardmessung im Labor wurde von den Autoren selbst und anderen Arbeitsgruppen bereits

früher publiziert. Der einzige neue Befund dieser Studie ist der Hinweis auf eine möglicherweise schnellere Normalisierung der INR bei AK-assoziierten Blutungen durch Verwendung der POC anstelle der Bestimmung im Labor. Dieser Befund wird in seiner Gültigkeit allerdings durch einige methodische Schwächen relativiert, die mit dem Design der Studie (monozentrisch, zwar prospektiv, aber nicht-konsekutiv, ohne Angabe der Grundgesamtheit der Schlaganfallpatienten, auch derjenigen mit AK-assoziierten ICBs, im Untersuchungszeitraum und vor allem ohne Vergleichsgruppe) zusammenhängen: 1. Die Zeit für die Normalisierung der INR unter Verwendung der INR-Werte aus dem Labor wurde lediglich theoretisch mit 120 Minuten berechnet. Diese mag tatsächlich kürzer oder länger sein und in anderen Kliniken ganz anders sein. 2. Der zweite, in der vorliegenden Studie gar nicht untersuchte, unbekannt Faktor, der in der Initialphase die PCC- oder FFP-Dosis bestimmt, ist das Körpergewicht, das, beim akuten Schlaganfall oftmals falsch schätzt wird. 3. Es wurden lediglich 26 Patienten behandelt (wie gesagt ohne eine Vergleichsgruppe). 4. Verwertbare Bildgebungsdaten liegen bei nur 20 der 26 behandelten Patienten vor (2 Patienten wurden operiert, 4 Patienten erhielten keine Nachuntersuchung), eine unzureichende Zahl, um wirkliche Nachblutungs-

raten zu bestimmen, zumal auch hier eine Vergleichsgruppe fehlt. Auch der Befund einer Dosisreduktion von PCC und der damit verbundenen Kostenersparnis durch Einsatz der POC beruht auf theoretischen Berechnungen, nicht auf einem Vergleich zweier Behandlungsgruppen. Dies alles genügt nicht, um hieraus jetzt schon für die Praxis sichere Befunde abzuleiten. Abgesehen von der Validität der Studie ist vor allem aber deren Relevanz unklar. Bevor wir uns mit sekundären Fragen wie der Zeitersparnis der INR-Bestimmung bei AK-assoziierten ICB beschäftigen, sollten wir zunächst einmal die primären Fragen der Behandlung dieser Erkrankung beantworten. Das fängt bereits damit an, dass bisher in keiner Studie die exakte Dosierung von PCC zum Ausgleich der INR bei AK-assoziierten ICB bestimmt wurde und die derzeitigen Leitlinien z.T. erheblich variieren. Selbst wenn es klare klinische Daten gäbe, dass eine frühe Normalisierung der INR die Nachblutungsrate (oder besser das frühe Hämatomwachstum) reduziert, wäre keineswegs nachgewiesen, dass sich dies letztlich in einem verbesserten klinischen Ergebnis niederschlägt. Insbesondere nach der FAST-Studie muss das Konzept des „volume predicts outcome“ zumindest als fragwürdig angesehen werden und gilt wahrscheinlich nicht für alle Blutungstypen und initialen Blutungsgrößen gleicher-

maßen, vor allem nicht bei der AK-assoziierten ICB, ganz abgesehen davon, ob dann auch 1. eine Reduktion des Hämatomwachstums das klinische Ergebnis verbessert, 2. wenn ja, ob es für die INR-Normalisierung eine kritische Zeitphase gibt, in der diese wirksam ist und 3. wenn auch das der Fall wäre, ob eine Zeitersparnis durch POC dabei relevant ist. Fazit: Trotz der ganzen Kritik aufgrund methodischer Schwächen und fraglicher Relevanz, eine der besseren Studien zur ICB von diesem Jahr. (EJ)

Literatur

1. Rizos T, Herweh C, Jenetzky E, Lichy C, Ringleb PA, Hacke W, Veltkamp R. Point-of-care interna-

tional normalized ratio testing accelerates thrombolysis in patients with acute ischemic stroke using oral anticoagulants. *Stroke* 2009;40:3547-3551

2. Huttner HB, Schellinger PD, Hartmann M, Köhrmann M, Juettler E, Wikner J, Mueller S, Meyding-Lamade U, Strobl R, Mansmann U, Schwab S, Steiner T. Hematoma growth and outcome in treated neurocritical care patients with intracerebral hemorrhage related to oral anticoagulant therapy: comparison of acute treatment strategies using vitamin K, fresh frozen plasma, and prothrombin complex concentrates. *Stroke* 2006;37:1465-1470

9. Verschiedenes

****** Schumacher M, Schmidt D, Jurklies B, Gall C, Wanke I, Schmoor C, Maier-Lenz H, Solymosi L, Brueckmann H, Neubauer AS, Wolf A, Feltgen N; for the EAGLE-Study Group. Central retinal artery occlusion: local intra-arterial fibrinolysis versus conservative treatment, a multicenter randomized trial. *Ophthalmology* 2010;117:1367-1375**

Der Zentralarterienverschluss ist zwar mit 8,5 pro 100 000 Menschen selten, hat aber eine sehr schlechte Prognose. Über 90% aller betroffenen Patienten sind entweder permanent auf dem betroffenen Auge erblindet oder haben gravierende Sehstörungen. Daher bot es sich an in einer randomisierten

Studie den potentiellen Nutzen der lokalen intraarteriellen Thrombolyse mit Gewebefibrinolyse (rt-PA) zu untersuchen. Die European Assessment Group for Lysis in the Eye (EAGLE) war eine multizentrische Studie, die an 9 Zentren in Österreich und Deutschland zwischen 2002 und

2007 durchgeführt wurde. Die Studie rekrutierte 84 Patienten von denen 40 eine konservative Standardbehandlung erhielten und 44 zusätzlich eine lokale Thrombolyse mit GewebepLasminogenaktivator. Für die Endauswertung lagen die Daten von 82 Patienten vor. Die Standardbehandlung bestand aus einer isovolämischen Hämodilution, einer Massage des Bulbus und der lokalen Applikation von Betablocker als Tropfen und der intravenösen Gabe von 500 mg Acetazolamid. Zusätzlich erhielten alle Patienten niedrig dosiertes Heparin und 100 mg Acetylsalicylsäure. Die Maximaldosis von GewebepLasminogenaktivator betrug 50 mg. Die Applikation erfolgte konsekutiv mit 15, 30, 45 und 50 mg und nach jedem Dosierungsschritt wurde die Sehschärfe bestimmt. Der primäre Endpunkt der Studie war der Visus 1 Monat nach Rekrutierung. 73% der eingeschlossenen Patienten waren Männer und das mittlere Alter betrug 63 Jahre. Die mittlere Zeit von Beginn der Symptome bis zur Diagnosestellung betrug 9,3 Stunden und die Zeit von Symptombeginn bis zur Behandlung im Schnitt 12 Stunden. Der Visus verbesserte sich in beiden Behandlungsgruppen allerdings ohne statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapien. Eine signifikante Verbesserung der Sehschärfe ergab sich bei 60% der Patienten in der konservativen Gruppe

und 57% in der lokalen Lysegruppe. Bei 2 Patienten der Lysegruppe kam es zu einer cerebellären Blutung und bei einem Patienten kam es 1 Tag nach der Behandlung zu einer rechtsseitigen Hemiparese.

Kommentar:

Es ist sehr lobenswert, dass endlich eine Gruppe eine Studie durchgeführt hat, um die extrem kritische Frage zu untersuchen, ob Patienten mit einem Zentralarterienverschluss von einer intraarteriellen Lyse profitieren. Auf den ersten Blick ist die Studie negativ, d. h. sie fand keinen Unterschied zwischen lokaler Lyse und konservativer Behandlung. Hier muss allerdings kritisch angemerkt werden, dass die Zeitspanne zwischen Symptombeginn und Behandlung viel zu lange war, um wirklich Aussicht auf Erfolg zu haben. Von der cerebralen Ischämie ist bekannt, dass zumindest im Media-versorgungsgebiet eine Zeitdauer von über 6 Stunden nach Beginn der Symptomatik für die intraarterielle Lyse keinen Nutzen sondern ein erhöhtes Blutungsrisiko mit sich bringt. Es wäre daher wünschenswert wenn diese potentiell wirksame Therapie nicht völlig abgeschrieben wird sondern nochmals eine Studie im 6-Stundenfenster durchgeführt wird. (HCD)

DIE ERSTEN ANZEICHEN FÜR EINEN SCHLAG- ANFALL SIND NICHT IMMER GANZ KLAR.

Einen Schlaganfall bekommt man nicht einfach so. Es gibt Risikofaktoren. Es gibt Warnsignale. Und es gibt Möglichkeiten, sich zu schützen. Also, passen Sie auf sich und Ihren Körper auf. Und informieren Sie sich. Denn nur, wer Bescheid weiß, kann sich schützen. Die Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe informiert, unterstützt Hilfsprojekte und stellt finanzielle Mittel für die Rehabilitation Erkrankter zur Verfügung. Dabei brauchen wir jede Unterstützung.

STIFTUNG



DEUTSCHE
SCHLAGANFALL
HILFE

GEGEN DEN SCHLAGANFALL – FÜR DAS LEBEN.

Weitere Informationen bekommen Sie gegen Rückporto von 4,- DM unter: Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe, Postfach 104, 33311 Gütersloh, Tel. (0 52 41) 9 77 00, Fax 70 20 71, Spendenkonto: Deutsche Bank Gütersloh, BLZ 480 700 40, Konto-Nr. 50

ÖGSF

**Österreichische Gesellschaft
für Schlaganfallforschung**



**DEUTSCHE
SCHLAGANFALL-GESELLSCHAFT**
German Stroke Society
