



STROKE

NEWS

Aktuelle Literatur
zur Pathophysiologie
und Therapie
von
Schlaganfällen

ÖGSF

Österreichische Gesellschaft
für Schlaganfallforschung



3/2012

DEUTSCHE
SCHLAGANFALL-GESELLSCHAFT
German Stroke Society

STROKE-NEWS

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

17. Jahrgang, Nummer 3, September 2012, Auflage: 1400

Herausgeber und verantwortlich:

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

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

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

Autoren dieser Ausgabe:

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

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

Prof. Dr. M. Grond, Neurologie, Kreisklinikum Siegen, Weidenauerstr. 76, 57076 Siegen (MG)

Dr. C. Nolte, Neurologische Universitätsklinik Charité, Charitéplatz 1, 10117 Berlin (CHN)

Prof. Dr. med. Dipl. Inf. P. Ringleb, Neurol. Universitätsklinik, Im Neuenheimer Feld 400, 69120 Heidelberg (PR)

Prof. Dr. T. Steiner, Neurologie Frankfurt Höchst, Gotenstraße 6-8, 65929 Frankfurt (TS)

Dr. J. Trabert, Neurologie Frankfurt Höchst, Gotenstraße 6-8, 65929 Frankfurt (JT)

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

Redaktion: Prof. Dr. C. Weimar

Inhaltsverzeichnis	Seite
1. Epidemiologie	4
2. Klinik	6
3. Primärprävention	7
4. Akuttherapie	12
5. Sekundärprävention	25
6. Sinusvenenthrombose	26
7. Blutungen	27

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

Die Benotung erfolgt nach folgenden Kriterien

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

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

Die Firmen haben keinen Einfluss auf den Inhalt genommen.

ISSN 1431-7780

Copyright 2012 Prof. H. C. Diener

1. Epidemiologie

****** Avgil Tsadok M, Jackevicius CA, Rahme E, Humphries KH, Behloul H, Pilote L. Sex differences in stroke risk among older patients with recently diagnosed atrial fibrillation. JAMA 2012;307(18):1952-1958**

Etwa 1% der Bevölkerung leidet unter Vorhofflimmern. Die Häufigkeit des Vorhofflimmerns nimmt mit dem Alter dramatisch zu. Patienten mit Vorhofflimmern haben ein 5-fach erhöhtes Schlaganfallrisiko. Die bisher durchgeführten epidemiologischen Studien zeigten entweder ein höheres Risiko für Frauen oder ein identisches Geschlechtsverhältnis. Daher war es notwendig, weitere epidemiologische Daten für diese Fragestellung zu gewinnen. Es handelt sich um eine populationsbezogene Kohortenstudie von Patienten im Alter von >65 Jahren, die in der Provinz Quebec in Kanada zwischen 1998 und 2007 wegen Vorhofflimmern ins Krankenhaus eingewiesen wurden. Die Erhebung stützt sich auf die Datenbanken der Krankenhäuser, der nachbehandelten Ärzte und der in der Folgezeit ausgestellten Rezepte. Der primäre Endpunkt war das Schlaganfallrisiko. Die Kohorte bestand auch 39.398 Männern und 44.115 Frauen. Zum Zeitpunkt der Aufnahme ins Krankenhaus waren Frauen älter und hatten einen höheren CHADS₂ Score. Bei Männern betrug dieser 1,13 und bei Frauen 1,99. Dreißig Tage nach

der Entlassung nahmen 58,2% der Männer und 60,6% der Frauen eine orale Antikoagulation mit Warfarin ein. Die Adhärenz der Behandlung mit Warfarin war in beiden Behandlungsgruppen gut. Das Risiko eines Schlaganfalls betrug 2,02 pro 100 Patientenjahre bei Frauen vs. 1,61 pro 100 Patientenjahre bei Männern. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. In einer multivariablen Regressionsanalyse hatten Frauen ein um 14% höheres Schlaganfallrisiko als Männer, auch wenn für andere Risikofaktoren und vaskuläre Erkrankungen korrigiert wurde.

Kommentar:

Diese epidemiologische Studie belegt, dass ältere Frauen ein höheres Schlaganfallrisiko bei Vorhofflimmern haben als Männer. Daher ist es gerechtfertigt weibliches Geschlecht in den Risikoscore CHA₂DS₂-VASC₂ aufzunehmen. Dies mag zum Teil daran liegen, dass Frauen im Alter über 75 Jahre signifikant seltener mit Vitamin K Antagonisten behandelt werden als Männer. Wenn sie mit Warfarin behandelt werden, ist die Adhärenz an die Behandlung deutlich

besser als bei Männern. Mögliche Erklärungen für die Unterschiede könnten daran liegen, dass Frauen häu-

figer alleine leben und dies dann ggf. die regelmäßige Kontrolle der INR-Werte erschwert. (HCD)

***** Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. N Engl J Med 2012;366:2257-2266**

Es gibt viele Studien die belegen, dass die Einnahme von oralen Kontrazeptiva das Risiko von venösen Thrombosen und Thromboembolien erhöht. Die Datenlage zu thrombotischen Schlaganfällen und Myokardinfarkten unter Einnahme von hormonellen Kontrazeptiva wird allerdings kontrovers diskutiert. Eine dänische Arbeitsgruppe untersuchte jetzt den Zusammenhang zwischen hormonellen Kontrazeptiva und der Häufigkeit von ischämischen Insulten und Myokardinfarkten. Die Studie wurde im Rahmen des nationalen Patientenregisters von Dänemark durchgeführt. Erfasst wurden Frauen im Alter zwischen 15 und 49 Jahren im Zeitraum zwischen Januar 1995 und Dezember 2009. Registriert wurden alle Erstereignisse, nämlich ischämische Schlaganfälle und Myokardinfarkte. Der Zeitraum einer Schwangerschaft wurde aus der Analyse ausgenommen. Über das nationale Register für verschreibungspflichtige Medikamente wurde erfasst, ob und über welchen Zeitraum die Frauen hormonelle Kontrazeptiva benutzten. Im Rahmen der Studie

lagen Daten von 1.626.158 Frauen vor mit insgesamt 14 Millionen Personenjahren. In diesem Zeitraum traten 3.311 thrombotische Schlaganfälle und 1.725 Myokardinfarkte auf. Die Mortalität der Schlaganfälle betrug 1% und der Myokardinfarkte 10,8%. Es zeigte sich eine Zunahme von Schlaganfällen und Myokardinfarkten mit zunehmendem Alter. In der Gruppe der Frauen die hormonelle Kontrazeptiva benutzen, erlitten 1.051 Frauen einen Schlaganfall und 497 einen Myokardinfarkt. Dies entspricht 21,4 und 10,1 pro 100.000 Personenjahre. Von den Frauen die keine hormonelle Kontrazeption einnahmen, erlitten 2.260 einen Schlaganfall und 1.228 einen Myokardinfarkt. Die Inzidenzraten betragen 24,2 und 13,2 pro 100.000 Personenjahre. Für hohe Dosen von Estradiol war das Risiko eines thrombotischen Schlaganfalls um den Faktor zwei und das Risiko eines Myokardinfarktes um den Faktor vier erhöht. Für niedrige Dosen von Estradiol bestand nur ein marginal erhöhtes Risiko. Gestagene erhöhten dagegen weder das Schlaganfallrisiko, noch das Myokardinfarktrisiko.

Zusammengefaßt erhöht die Anwendung von hormonellen Kontrazeptiva das Risiko von Schlaganfällen und Myokardinfarkten nur gering. Ein eindeutiger statistischer Zusammenhang ergab sich nur für höhere Dosen von Estradiol.

Kommentar:

Diese große Studie aus Dänemark zeigt, dass die Anwendung von hormonellen Kontrazeptiva das Risiko eines ischämischen Insultes oder Myokardinfarkt nur gering erhöht. Progesteronhaltige hormonelle Kon-

trazeptiva erhöhen das Risiko nicht und das Risiko hängt insgesamt von der Estradiol-Konzentration ab. Da in den letzten 10 Jahren fast ausschließlich nur noch Substanzen mit niedrigen Östrogendosierungen verwendet werden, ist demnach das Schlaganfall- und Myokardinfarktrisiko unter hormoneller Kontrazeption weitestgehend zu vernachlässigen. Die Studie zeigt auch, wie hilfreich es ist, wenn Krankheiten, Diagnosen und verschriebene Medikamente in großen Registern zusammengeführt werden. (HCD)

2. Klinik

**** Metso TM, Tatlisumak T, Debette S, Dallongeville J, Engelter ST, Lyrer PA, Thijs V, Bersano A, Abboud S, Leys D, Grond-Ginsbach C, Kloss M, Touze E, Pezzini A, Metso AJ. Migraine in cervical artery dissection and ischemic stroke patients. *Neurology* 2012;78:1221-1228**

Die Autoren untersuchten den Zusammenhang zwischen einer anamnestisch vorbestehenden Migräne und einer Dissektion der hirnvorsorgenden Arterien. Hierfür standen 635 Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall aufgrund einer cervikalen arteriellen Dissektion (CeAD) und dazu gematcht 653 Patienten mit Schlaganfall aufgrund einer anderen Ursache aus dem multizentrischen CADISP Register (Cervical Artery Dissection and Ischemic Stroke Study)

zur Verfügung. Eine Migräneanamnese war mit 35,7% versus 27,4% häufiger bei CeAD, was vor allem auf die höhere Frequenz einer Migräne mit Aura (20,2% versus 11,2%) zurückzuführen war. Zwischen CeAD Patienten mit und ohne Migräne bestand kein Unterschied in Bezug auf das Gefäßterritorium oder andere klinische Charakteristika.

Die Autoren folgern aus Ihren Ergebnissen, dass die hohe Frequenz einer Migräne mit Aura bei Patienten

mit CeAD möglicherweise einen Hinweis auf einen kausalen Zusammenhang gibt.

Kommentar:

Das CADISP Register ist die größte bislang beschriebene Fallsammlung von Patienten mit CeAD. Allerdings lassen sich hiermit keine Prävalenzen der Erkrankung ableiten und auch nur ungenaue Hinweise auf die Häufigkeit einer asymptomatischen CeAD und damit das Schlaganfallrisiko gewinnen. Die hier beschriebene Studie ist keine Fall-Kontroll Studie, da beide Gruppen einen Schlaganfall hatten und somit zwangsläufig auch multiple Risikofaktoren für dieses Ereignis aufweisen. Wenn man nun diese Risikofaktoren vergleicht, ist es nicht

erstaunlich, dass sich diese aufgrund der unterschiedlichen Ätiologie des Schlaganfalls deutlich unterscheiden. Hier liegt aber auch das Problem bei einem univariaten Vergleich der Migränehäufigkeit zwischen den beiden Gruppen mit und ohne CeAD. Die Tatsache, dass Patienten mit Schlaganfall aufgrund einer CeAD häufiger eine Migräne mit Aura aufweisen als Schlaganfallpatienten ohne CeAD ist daher nur eine Assoziation, welche durch viele Faktoren bedingt sein kann. Daraus kann man natürlich nicht auf einen Kausalzusammenhang der beiden Erkrankungen schließen. Die Publikation ist daher auch nicht hilfreich zur Hypothesengenerierung. (CW)

3. Primärprävention

***** Davidson T, Husberg M, Janzon M, Oldgren J, Levin LA. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for patients with atrial fibrillation in Sweden. *Europ Heart J* 2012; Jun 24. [Epub ahead of print]**

Patienten mit Vorhofflimmern haben ein deutlich erhöhtes Schlaganfallrisiko verglichen mit Patienten im Sinusrhythmus. Vitamin K-Antagonisten wie Warfarin haben in der Vergangenheit gezeigt, dass sie in der Lage sind, in dieser Patientenpopulation je nach Einstellung der

INR zwischen 60% und 80% aller ischämischen Insulte zu verhindern. In der Zwischenzeit stehen aber auch neue orale Antikoagulantien wie Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban zur Verfügung. Für ein Gesundheitssystem ist es daher wichtig zu wissen, ob die neuen

Antikoagulantien kosteneffektiv sind, wenn es um die Reduktion von ischämischen Insulten geht. Die schwedischen Autoren führten eine Kosten-/Nutzen-Analyse durch und unterstellten, dass Patienten im Alter von 65 Jahren mit Vorhofflimmern erstmalig mit Warfarin oder Dabigatran behandelt werden. Dann wurden Endpunkte über einen Zeitraum von 20 Jahren simuliert und die Auswirkungen der verschiedenen Behandlungen mit Dabigatran berechnet. Die Endpunkte waren die Zahl der Schlaganfälle, die verhindert wurden, der Gewinn an Lebensjahren und an Qualitäts-adjustierten Lebensjahre (QALY). Gemäß der Zulassung und der Dosierungsvorschriften aus den gültigen Fachinformationen wurde angenommen, dass Patienten im Alter unter 80 Jahren die hohe Dosis von Dabigatran nehmen (2 x 150 mg) und Patienten über 80 Jahren die niedrige Dosis (2 x 110 mg). Als Preis für Dabigatran wurden € 2,82 pro Tag angesetzt. Die Kosten pro QALY, die mit Dabigatran hinzugewonnen werden verglichen mit Warfarin, wurden mit € 7742 berechnet. Die Kosten pro QALY für Patienten mit hohem Risiko und schlechten INR-Werten unter Warfarin betragen € 2652.

Kommentar:

Kosten-/Nutzen-Analysen sind für Gesundheitssysteme sehr wichtig, wenn es neue Therapien gibt und ent-

schieden werden muss, ob ein neues Medikament von den Gesundheitssystemen oder Krankenkassen erstattet wird. Es gibt nun Kosten-/Nutzen-Analysen aus mehreren Ländern wie Großbritannien, den Vereinigten Staaten und jetzt auch Schweden, die zeigen dass Dabigatran im Vergleich zu Warfarin trotz des deutlich höheren Preises kostengünstig ist. Zu beachten ist, dass fast die Hälfte aller Patienten, bei denen eine Indikation für eine orale Antikoagulation besteht, bisher nicht antikoaguliert wurden. Hier ist anzunehmen, dass bisher nicht behandelte Patienten besonders von einem Schutz durch Dabigatran profitieren, da sie unter einem besonders hohen Schlaganfall-Risiko stehen im Vergleich zu Patienten, die bisher schon mit VKA behandelt wurden. (HCD)

******* Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Erqou S, Sattar N, Ray KK. Effect of aspirin on vascular and nonvascular outcomes: meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med 2012;172(3):209-216**

Viele ältere Menschen nehmen Acetylsalicylsäure zur Primärprävention ein, obwohl der wissenschaftliche Beleg für den Nutzen im Vergleich zu schwerwiegenden Blutungskomplikationen nicht belegt ist. Acetylsalicylsäure soll vaskuläre Ereignisse wie Herzinfarkte und Schlaganfälle sowie maligne Tumore insbesondere gastrointestinale Tumore verhindern. Es handelt sich um eine Meta-Analyse von neun randomisierten Placebo-kontrollierten Studien mit mindestens 1.000 Teilnehmern in denen Acetylsalicylsäure mit Placebo verglichen wurde und bei denen kardiovaskuläre, nicht-vaskuläre Endpunkte und die Sterblichkeit ausgewertet wurden. Die Meta-Analyse umfasste 102.621 Teilnehmer wovon 46% Männer waren. Acht Prozent der Studienteilnehmer hatten einen Diabetes mellitus und 16% waren Raucher. Die tägliche Aspirin-Dosis betrug in den meisten Studien 100 mg, in einigen Studien aber auch 300 bis 500 mg. Die mittlere Beobachtungsdauer betrug 6 Jahre. Für die Meta-Analyse ergab sich eine signifikante Reduktion nicht tödlicher Myokardinfarkte mit einer relativen Risikoreduktion von 20%. Außerdem ergab sich eine signifikante 10%ige Reduktion aller kardiovaskulären

Ereignisse. Kein Unterschied fand sich für tödliche Herzinfarkte, Schlaganfälle, die kardiovaskuläre Sterblichkeit, die nicht kardiovaskuläre Sterblichkeit, die Sterblichkeit an malignen Tumoren und die Sterblichkeit, die unabhängig von kardiovaskulären Ereignissen und malignen Tumoren war. Auch für die Gesamtsterblichkeit ergab sich mit einer Reduktion von 6% kein statistisch signifikanter Unterschied. Dagegen bestand eine signifikante Risikoerhöpfung schwerwiegender Blutungskomplikationen um 70%. Insgesamt stand einer Number needed to treat von 120 um kardiovaskuläre Ereignisse zu verhindern eine Number needed to harm von 73 bzgl. schwerwiegender Blutungskomplikationen gegenüber. Zusammengefaßt verhindert die Anwendung von Acetylsalicylsäure in der Primärprävention nicht tödliche kardiovaskuläre Ereignisse, hat aber keinen Einfluss auf tödliche kardiovaskuläre Ereignisse, Schlaganfälle und die Gesamtsterblichkeit. Bei sorgfältiger Güterabwägung zwischen potentielltem Nutzen und dem Risiko schwerwiegender Blutungskomplikationen zeigt sich, dass Acetylsalicylsäure nicht in der Primärprävention eingesetzt werden sollte.

Kommentar:

Diese Meta-Analyse bestätigt die Ergebnisse der in den letzten Jahren publizierten Studien die unabhängig von der eingeschlossenen Population zeigen, dass die Einnahme von Acetylsalicylsäure in der Primärprävention für eine ganze Reihe von Endpunkten wie Schlaganfall und maligne Tumore nicht wirksam ist und mit einem erheblichen Blutungsrisiko einhergeht. In der alltäglichen ärzt-

lichen Tätigkeit sollten daher Personen, die noch kein vaskuläres Ereignis hatten, darauf hingewiesen werden, dass die prophylaktische Einnahme von Acetylsalicylsäure keinen Nutzen hat. Ob dies auch für Patienten mit multiplen vaskulären Risikofaktoren gilt, wird im Moment in zwei großen randomisierten Placebo-kontrollierten Studien untersucht. (HCD)

******* Homma S, Thompson JL, Pullicino PM, Levin B, Freudenberger RS, Teerlink JR, Ammon SE, Graham S, Sacco RL, Mann DL, Mohr JP, Massie BM, Labovitz AJ, Anker SD, Lok DJ, Ponikowski P, Estol CJ, Lip GY, Di Tullio MR, Sanford AR, Mejia V, Gabriel AP, del Valle ML, Buchsbaum R; WARCEF Investigators. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. N Engl J Med 2012;366:1859-1869**

Die chronische Herzinsuffizienz ist ein zunehmendes Gesundheitsproblem. Patienten mit Herzinsuffizienz haben ein erhöhtes Risiko cerebraler Embolien. Patienten mit Herzinsuffizienz haben auch ein erhöhtes Risiko des plötzlichen Herztodes. Dies erklärt warum viele Leitlinien den Einsatz von Acetylsalicylsäure oder oralen Antikoagulantien in dieser Patientengruppe empfehlen. Die WARCEF-Studie war eine vom NIH finanzierte randomisierte Studie bei Patienten mit Herzinsuffizienz im Sinusrhythmus. Die eine Hälfte der Patienten wurde auf Warfarin eingestellt mit einer

angestrebten INR zwischen 2,0 und 3,5, die andere Hälfte mit Acetylsalicylsäure 325 mg pro Tag behandelt. Die Studie war doppelblind, multizentrisch und randomisiert. Eingeschlossen wurden Patienten im Alter über 18 Jahren mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion von 35% oder weniger. Patienten mit Vorhofflimmern wurden ausgeschlossen. Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zum ersten ischämischen Insult, einer intracerebralen Blutung oder Tod. In die Warfarin-Gruppe wurden 1.142 Patienten und in die Acetylsalicylsäure-Gruppe 1.163 Patienten eingeschlossen. Das mittlere

Alter der Patienten betrug 61 Jahre und 80% der Patienten waren männlich. Die mittlere Ejektionsfraktion betrug 25%. Der primäre Endpunkt wurde von 302 Patienten in der Warfarin-Gruppe und 320 in der Aspirin-Gruppe erreicht. Dies entspricht einer Ereignisrate von 7,47 pro 100 Patientenjahre für Warfarin und 7,93 für Aspirin. Die Hazard Ratio betrug 0,93 und war statistisch nicht signifikant. Es ergaben sich auch keine Unterschiede für Tod und intracerebrale Blutungen. Ischämische Insulte waren allerdings mit 29 vs. 55 unter Warfarin signifikant seltener. Auch für schwerwiegende Komplikationen wie Tod, ischämischer Insult, intracerebrale Blutung oder intracranielle Blutung ergab sich mit 307 Ereignissen für Warfarin vs. 323 mit Aspirin kein statistisch signifikanter Unterschied. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz im Sinusrhythmus gibt es daher keinen Unterschied in primären Ereignissen und Blutungskomplikationen zwischen einer oralen Antikoagulation mit Warfarin und einem Thrombozytenfunktionshemmer wie Acetylsalicylsäure. Das reduzierte Risiko eines ischämischen Insultes wird durch die höhere Zahl von intracerebralen Blutungen aufgehoben.

Kommentar:

Die WARCEF-Studie beantwortet eine sehr wichtige wissenschaftliche

Frage, nämlich, dass es keine Notwendigkeit gibt, Patienten mit Herzinsuffizienz und Sinusrhythmus zu antikoagulieren. Es ergeben sich keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Allerdings beantwortet die WARCEF-Studie eine weitere sehr wichtige wissenschaftliche Frage nicht, nämlich, ob es überhaupt notwendig ist, diese Patienten mit Acetylsalicylsäure zu behandeln. Angesichts der nicht unerheblichen Zahl der Blutungskomplikationen müsste dies in einer weiteren Placebo-kontrollierten Studie im Vergleich zu Acetylsalicylsäure untersucht werden. (HCD)

4. Akuttherapie

*** Walter S, Kostopoulos P, Haass A, Keller I, Lesmeister M, Schlechtriemen T, Roth C, Papanagiotou P, Grunwald I, Schumacher H, Helwig S, Viera J, Körner H, Alexandrou M, Yilmaz U, Ziegler K, Schmidt K, Dabew R, Kubulus D, Liu Y, Volk T, Kronfeld K, Ruckes C, Bertsch T, Reith W, Fassbender K. Diagnosis and treatment of patients with stroke in a mobile stroke unit versus in hospital: a randomised controlled trial. Lancet Neurol 2012;11:397-404**

Die einzige effektive Therapie des akuten Schlaganfalls ist die Thrombolyse. Hierbei handelt es sich um eine zeitkritische Therapie, die umso besser wirkt, je früher sie zum Einsatz kommt und für die es eine Zeitgrenze gibt, ab der diese Therapie nicht mehr zur Anwendung kommen darf. Bisher wird die Thrombolyse ausschließlich in der Klinik durchgeführt, da eine komplexere Diagnostik einschließlich zerebraler Bildgebung erforderlich ist. Technisch ist es jedoch möglich, Rettungsfahrzeuge mit einem mobilen CT und einem Notfalllabor auszustatten, und die Thrombolyse ggf. schon am Einsatzort zu beginnen. Zwischen November 2008 und Juli 2011 wurde eine randomisierte monozentrische Studie durch die Universitätsklinik des Saarlandes durchgeführt. Die Randomisierung erfolgte wochenweise, d.h. es wurden alle in einer Woche infrage kommenden Patienten entweder routinemäßig mit dem Schlaganfallmobil (SM-Gruppe) angefahren bzw. in einer

anderen Woche mit einem konventionellen Rettungswagen in eine Stroke Unit verbracht (SU-Gruppe). Eingeschlossen werden sollten 200 Patienten aus einem Umkreis von maximal 30km zwischen 18-80 Jahre bei denen mindestens eines der folgenden Symptome in den letzten 2,5 Stunden aufgetreten war: faziale Parese, Arm- oder Beinparese, Aphasie, Dysarthrie. Als primärer Endpunkt wurde die Zeit vom Alarm bis zur Therapieentscheidung für oder gegen eine Thrombolyse definiert. Relevante sekundäre Endpunkte waren der Anteil der tatsächlich lysierten Patienten, die Zeit vom Alarm bis zum Beginn der Thrombolyse sowie das Behandlungsergebnis am Tag 7. Es wurden 361 Patienten gescreent und davon 100 Patienten eingeschlossen. Die Studie wurde nach diesen 100 Patienten abgebrochen, da eine Interimsanalyse eine eindeutige Überlegenheit der SM-Gruppe zeigte. In die SM Gruppe wurden 53 Patienten eingeschlossen, in die SU-Gruppe 47

Patienten, das mittlere Alter betrug 72 bzw. 71 Jahre, der mittlere NIHSS 5 bzw. 6 Punkte. Bei den SM-Patienten war die Zeit vom Alarm bis zur Therapieentscheidung mit im Mittel 35 Minuten signifikant kürzer als in der SU-Gruppe mit 76 Minuten ($p < 0,0001$). Der Anteil der lysierten Patienten war in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (23% vs. 17%), ebenso wenig wie das Behandlungsergebnis nach 7 Tagen (Barthel >95 bei 70% bzw. 80% der Patienten). Die Zeit vom Alarm bis zum Beginn einer rekanalisierenden Therapie war in der SM Gruppe mit 38 Minuten signifikant kürzer als in der SU Gruppe mit 78 Minuten ($p < 0,0001$). Die Autoren folgern, dass durch den Einsatz eines speziellen Schlaganfallmobils die Zeit bis zur Therapieentscheidung über eine Thrombolyse signifikant verkürzt werden kann.

Kommentar:

Zunächst einmal muss die im Artikel verwendete Bezeichnung „mobile Stroke Unit“ in aller Entschiedenheit abgelehnt werden. Das Ganze hat mit einer Stroke Unit überhaupt nichts zu tun, der Begriff ist nicht nur verwirrend, er ist eine Beleidigung für die in Deutschland weltweit einmalige Erfolgsgeschichte von überwiegend neurologisch geführten, spezialisierten und qualitätsgesicherten Spezialstationen, deren Erfolg gerade auf der Behandlung des Patienten nach der

Hyperakutphase beruht. Die Studie zeigt, dass es grundsätzlich möglich ist, die Zeit zwischen der Alarmierung des Rettungsdienstes und einer Therapieentscheidung über eine Thrombolyse zu verkürzen. Aber an diesen Punkt knüpft die eigentlich entscheidende Frage an, nämlich, ob dieser Ansatz zu einer höheren Lyserate führt und ob die Lyseergebnisse genauso gut sind wie die Ergebnisse, die auf einer Stroke Unit erzielt werden. Geht möglicherweise die größere Schnelligkeit in einem „provisorischen“ Umfeld einher mit einem größeren Risiko für den Patienten? In der vorliegenden Studie fällt zunächst einmal auf, dass bei einer Laufzeit von mehr als zweieinhalb Jahren die Patientenzahlen sehr klein sind und dass in dieser offenen Studie eine Vorselektion der Patienten durch die Notrufzentrale erfolgte, was einen gewissen Bias nicht ausschließt. Die Lyseraten waren in beiden Gruppen nicht unterschiedlich, in der prähospital lysierten Patientengruppe ($n=12$) kam es immerhin zu 3 Todesfällen, bei den auf der Stroke Unit lysierten Patienten zu keinem Todesfall. Das kann bei der kleinen Zahl natürlich Zufall sein, zeigt aber, dass Euphorie bzgl. der prähospitalen Lyse keinesfalls angebracht ist. Die Berliner Arbeitsgruppe um Heinrich Audebert überblickt mittlerweile im STEMO-Projekt (1) eine weit größere Zahl an Patienten, die prähospital in einem Schlaganfallmobil lysiert wurden. Die

Zeit zwischen Alarmierung und Beginn der Thrombolyse konnte auch dort beeindruckend verkürzt werden. Aber auch hier bleibt die entscheidende Frage nach Sicherheit und Effektivität noch unbeantwortet. Rein statistisch bräuchte es auch immense Fallzahlen, um diese Frage wirklich beantworten zu können, daher wird mit einer Antwort nie zu rechnen sein. Darüber hinaus muss ernsthaft hinterfragt werden, ob sich ein dermaßen komplexer und auch teurerer Ansatz wirklich durchsetzen kann. Die Besatzung ist hochqualifiziert (ein Neurologe mit Notarztqualifikation, ein Röntgenassistent und ein Rettungssanitäter), das Schlaganfallmobil ist teuer in Anschaffung und Unterhalt. In Ballungsräumen sind Stroke Units häufig schnell erreichbar, in ländlichen Bereichen sind die Anfahrtswege lang und insgesamt ist die Rate der Fehleinsätze hoch. Im STEMO Projekt kamen auf 208

Entsendungen 54 Schlaganfälle, davon 51 ischämische von denen wiederum 23 lysiert werden konnten. Entsprechend hoch werden die Leerlaufzeiten für das in Kliniken möglicherweise dringender benötigte qualifizierte Personal sein. Kann sich das Gesundheitssystem bei nicht nachweisbarer Überlegenheit ein so anspruchsvolles und teureres wie auch personalintensives System leisten? Wohl kaum! (MG)

Literatur:

Ebinger M, Rozanski M, Waldschmidt C, Weber J, Wendt M, Winter B, Kellner P, Baumann AM, Malzahn U, Heuschmann PU, Fiebach JB, Endres M, Audebert HJ; STEMO-Consortium. PHANTOM-S: the prehospital acute neurological therapy and optimization of medical care in stroke patients - study. *Int J Stroke* 2012;7:348

****** Engelter ST, Dallongeville J, Kloss M, Metso TM, Leys D, Brandt T, Samson Y, Caso V, Pezzini A, Sessa M, Beretta S, Debette S, Grond-Ginsbach C, Metso AJ, Thijs V, Lamy C, Medeiros E, Martin JJ, Bersano A, Tatlisumak T, Touze E, Lyrer PA. Thrombolysis in Cervical Artery Dissection - Data from the Cervical Artery Dissection and Ischaemic Stroke Patients (CADISP) database. *Eur J Neurol* 2012;19(9):1199-1206**

Bezüglich der thrombolytischen Therapie von Patienten mit einem dissektionsinduzierten Hirninfarkt gab es bisher nur wenige Daten aus kleinen unkontrollierten Studien; es galt, dass

eine Dissektion nicht als Kontraindikation gegen eine systemische Lysetherapie gelten muss. Die Mitglieder des CADISP-Registers - in dem über viele Jahre hinweg sowohl

retro- wie auch prospektiv Daten über Dissektionspatienten aus verschiedenen europäischen Schlaganfallzentren gesammelt wurden - haben ihre Datenbank in Bezug auf Risiko und Effektivität einer Thrombolysetherapie ausgewertet. Hierfür wurden alle 646 Patienten mit einem Hirninfarkt und Dissektion ausgewählt, von 30 Patienten lag kein kompletter Datensatz vor, so dass 616 Patienten ausgewertet werden konnten. Hiervon waren 68 (11,0%) thrombolytisch behandelt worden; die Mehrheit (55; 81%) wurde systemisch, 9 Patienten (13%) wurden intraarteriell und die restlichen 4 (6%) kombiniert behandelt. Symptomatische intrakranielle Blutungen waren nicht aufgetreten. Die Autoren verglichen zunächst diese 68 Patienten mit der restlichen Gesamtkohorte. Dabei zeigten sich erhebliche Unterschiede in Bezug auf die Schlaganfallsschwere (NIHSS 16 vs. 3) das betroffene Gefäß (ACI 82% vs. 56%), Vorliegen eines Gefäßverschlusses (66% vs. 39). Symptomatische Blutungen waren in beiden Gruppen nicht aufgetreten. Die erheblichen Unterschiede der Basisdaten machen in Bezug auf die Effektivität (mRS 0-2 nach 3 Monaten) eine adjustierte Auswertung notwendig. Hier ergab sich eine Odds-Ratio von 0,95 (95%CI 0,45-2,00). Des Weiteren verglich die Autorengruppe die lysierten Patienten mit einer mittels propensity-Score gematchten Patientengruppe. Auch hier ergab sich kein Unterschied

in Bezug auf die Rate eines günstigen klinischen 3-Monats-Outcomes (54,7% in beiden Gruppen; OR 1,00; 95%CI 0,49-2,00).

Kommentar:

Diese Arbeit ist zunächst ein schönes Beispiel dafür, wie durch Fleiß, Geduld und Kooperation vieler Kollegen auch für seltene Krankheitsbilder und Probleme genug Daten für eine adäquate Auswertung gesammelt werden können. Genug Daten? Nun, auf Basis von 68 Patienten ohne Randomisierung die Effektivität einer Therapie zu evaluieren, deren NNT (number needed to treat) je nach Zeitfenster zwischen 5 und 14 liegt, ist sicher schwierig. Dennoch werden dies auf lange Zeit hinaus die besten Daten sein, die wir hierzu bekommen werden; eine randomisierte Studie bei dieser Population ist unrealistisch.

Besondere Schwierigkeiten bei der Analyse bereiten dabei die doch erheblichen Unterschiede ergebnisrelevanter Basisdaten; genannt wurden der NIHSS und das involvierte Gefäßterritorium. Zu anderen solcher Variablen, etwa dem Zeitfenster oder dem Anteil von auf qualifizierten Stroke Units behandelten Patienten können die Autoren keine Angaben machen. Die Verwendung einer gematchten Vergleichsgruppe kann nicht die Aussagestärke eines randomisierten Vergleiches erreichen. Die Autoren scheinen jedenfalls selbst davon überrascht zu sein, dass sich

auch bei dieser Analyse nicht einmal ein Trend zugunsten der Lysetherapie zeigte; die Rate von Patienten mit gutem 3-Monatsoutcome war auf die Nachkommastelle identisch. In Anbetracht der Ergebnisse ist es plau-

sibel, dass die Schlussfolgerung der Autoren ist, dass es legitim ist, bei Dissektionspatienten mit akutem Hirninfarkt nach anderen, möglicherweise effektiveren Rekanalisationsverfahren zu suchen. (PR)

***** Frank B, Fulton R, Weimar C, Shuaib A, Lees KR for the VISTA Collaborators. Impact of atrial fibrillation on outcome in thrombolysed patients with stroke: Evidence from the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA). Stroke 2012;43:1872-1877**

Frank und Kollegen sind der Frage nachgegangen, ob das Vorliegen von Vorhofflimmern das klinische Outcome nach einem Schlaganfall generell und insbesondere den Effekt der Thrombolyse (im 3 Stundenfenster) beeinflusst. Zur Beantwortung wurde die VISTA-Datenbank (Virtual International Stroke Trials Archive) herangezogen, in der sehr viele große, randomisierte Studien zur Akuttherapie des Schlaganfalls archiviert wurden. 4.064 Patienten mit akutem Schlaganfall ohne Thrombolyse und 3.027 Patienten mit Thrombolyse wurden nach Vorhofflimmern (ja/nein) stratifiziert. Als Outcome wurde die Verteilung auf der mRS Skala definiert. Für Alter und NIHSS wurde in den logistischen Regressionsanalysen adjustiert, da Patienten mit Vorhofflimmern in beiden Gruppen (mit/ohne Thrombolyse) hochsignifikant älter und klinisch schwerer betroffen waren. Die Odds Ratio (OR) für das signifikant bessere Abschneiden durch

die Thrombolysetherapie war in beiden Gruppen ähnlich groß, nämlich 1,44 (95% CI; 1.12-1.73) in der Gruppe der Patienten mit Vorhofflimmern und 1,53 (95% CI; 1,39-1,69) in der Gruppe ohne. Die Raten symptomatischer Blutungen (SICH) waren nicht signifikant unterschiedlich. Bei Patienten ohne Thrombolyse wurde kein unabhängiger Einfluss von Vorhofflimmern auf das klinische Outcome festgestellt (adjustiertes OR 0,93; 95% CI; 0,84-1,03; P=0.409). Auch die Mortalitäts- und Rezidivrate unterschieden sich bei Patienten mit und ohne Vorhofflimmern nicht. Schließlich wurde eine Metaanalyse ergänzt, in der zusammenfassend kein Einfluss von Vorhofflimmern auf die Wahrscheinlichkeit einer Gefäßrekanalisation gefunden wurde.

Kommentar:

Diese methodisch gut und differenziert durchgeführte Analyse zeigt anhand einer großen Patientenpo-

pulation, dass die Thrombolyse per se sowohl in Patienten mit als auch ohne Vorhofflimmern mit einem besseren klinischen Outcome assoziiert ist. Vorhofflimmern scheint den Effekt der Thrombolyse dabei weder deutlich abzuschwächen noch zu verbessern. Die Analyse erinnert uns, wie wichtig eine Adjustierung für Störvariablen ist. Die ergänzend durchgeführte Metaanalyse zeigte keinen Einfluss von Vorhofflimmern auf die Rekanalisationsrate nach Thrombolyse. Anzumerken ist hier nur, dass die Studien der Metaanalyse methodisch sehr heterogen sind. Sicherlich wäre niemand ernsthaft auf die Idee gekommen, Schlaganfallpatienten mit Vorhofflimmern nicht mehr zu lysieren, wenn diese Arbeit andere Ergebnisse gezeigt hätte. Dennoch ist es für den Kliniker wichtig zu wissen, dass

Patienten aufgrund von Vorhofflimmern keine schlechtere Chance auf einen Therapieerfolg durch Thrombolyse haben, als solche ohne. Die Kollegen haben die Auswertung der VISTA-Datenbank konsequent hinsichtlich vieler Fragestellungen vorangetrieben und unter anderem bereits Ergebnisse zum Einfluss vom Läsionsvolumen, Diabetes und zurückliegenden Schlaganfall, Hyperglykämie, Körpertemperatur und Alter auf die Thrombolyse publiziert. Der große Vorteil der VISTA-Datenbank besteht darin, dass Daten von Patienten ohne Thrombolyse zum Vergleich zur Verfügung stehen. Dies ist ein klarer Vorteil gegenüber Thrombolyse-Registern. Dennoch kann VISTA sicherlich keine randomisierten Studien ersetzen. (CHN)

***** Mazighi M, Meseguer E, Labreuche J, Amarenco P. Bridging therapy in acute ischemic stroke. A systematic review and meta-analysis. Stroke 2012;43:1302-1308**

Die systemische Thrombolyse mit r-tPA ist in der Zwischenzeit Standardtherapie in allen Stroke Units. Leider ist die Rekanalisierungsrate mit der reinen intravenösen Gabe nur etwa 50%. Daher sind viele Zentren übergegangen, Patienten zunächst systemisch zu lysieren und diejenigen, die nicht rekanalisieren, mit intraarterieller medikamentöser Lyse oder einem

Thrombektomie-Device zu behandeln. Dieser Therapieansatz wird Bridging-Therapie genannt. Die französischen Autoren führten eine systematische Literatur-Recherche durch und fanden 15 Studien, die zwischen 1966 und 2011 durchgeführt worden waren, und verglichen die Ergebnisse mit denen von 8 Studien, bei denen ausschließlich eine systemische Thrombolyse

durchgeführt worden war. Die Analyse umfasste 559 Schlaganfallpatienten, die mit dem Bridging-Konzept behandelt wurden. In der Bridging-Studie betrug die Rekanalisierungsrate 69,6%. Einen günstigen Outcome gemessen mit der Rankin-Skala zwischen 0 und 2 erreichten 48,9%. Die Sterblichkeit betrug 17,9% und die Rate symptomatischer intracranieller Blutungen 8,6%. In der Regressionsanalyse zeigte sich, dass der Outcome umso besser war, je früher lysiert wurde. Dies galt auch für die Mortalität. Verglichen mit der alleinigen systemischen Gabe von rt-PA war die Wahrscheinlichkeit eines positiven Outcomes um den Faktor 2,26 erhöht. Unterschiede in der

Sterblichkeit oder bei symptomatischen intracraniellen Blutungen fanden sich nicht.

Kommentar:

Diese Metaanalyse legt nahe, dass die Bridging-Therapie der reinen systemischen Thrombolyse überlegen ist. Leider gibt es aber bisher keine ausreichend großen Studien, die die systemische Thrombolyse mit den neuen Thrombektomie-Devices verglichen hätten. Drei dieser Studien werden jetzt aber durchgeführt und rekrutieren. Erst wenn die Ergebnisse dieser Studien vorliegen, kann entschieden werden, ob eine Thrombektomie einer systemischen Thrombolyse wirklich überlegen ist. (HCD)

**** Ruecker M, Matosevic B, Willeit P, Kirchmayr M, Zangerle A, Knoflach M, Willeit J, Kiechl S. Subtherapeutic warfarin therapy entails an increased bleeding risk after stroke thrombolysis. Neurology 2012; 79(1):31-38**

Die i.v.-Thrombolyse im Zeitfenster bis zu 4 ½ Stunden ist eine hoch wirksame medikamentöse Therapie des akuten ischämischen Insults. Orale Antikoagulantien führten zu einem deutlich erhöhten Risiko parenchymatöser Hirnblutungen, wenn Patienten unter diesen Bedingungen eine Lyse erhalten. Dies erklärt, warum alle antikoagulierten Patienten aus den Therapiestudien mit rt-PA ausgeschlossen waren. Die Autoren aus der Neurologischen Universitätsklinik

Innsbruck untersuchten prospektiv 548 konsekutive Schlaganfallpatienten, die mit intravenöser rt-PA behandelt wurden. Bei allen wurde erfasst, ob sie zuvor mit Warfarin behandelt worden waren. INR-Werte wurden vor der Thrombolyse sowie 6 und 24 Stunden später gemessen. Alle intracraniellen Blutungen, die innerhalb von 72 Stunden nach der Lyse auftraten, wurden mit Bildgebung erfasst. Die Endpunkte der hier vorgestellten Studie waren symptomatische

intracranielle Blutungen und schwerwiegende systemische Blutungskomplikationen. Von den 548 Patienten erlitten 33, dies entspricht 6%, eine symptomatische intracranielle Blutung und 14, dies entspricht 2,6%, eine schwerwiegende systemische Blutungskomplikation. Patienten, die bis zum Tag des Schlaganfalls oder einen Tag zuvor mit Warfarin behandelt worden waren, hatten ein vierfach erhöhtes Risiko für intracranielle Blutungen. Das galt auch, wenn für Alter, Schwere des Schlaganfalls und Diabetes korrigiert wurde.

Kommentar:

Diese Studie zeigt, dass bei Patienten, die vor kurzem oral antikoaguliert waren, die systemische Thrombolyse mit rt-PA ein erhebliches Risiko an intracraniellen Blutungen aufweist. Für den klinischen Alltag ergibt sich daraus die Konsequenz, dass nur Patienten lysiert werden sollten, deren INR normal ist. Ob die hier gemachten Beobachtungen auch für die neuen Antikoagulantien gelten, ist bisher leider nicht untersucht. (HCD)

***** Miedema I, Luijckx GJ, de Keyser J, Koch M, Uyttenboogaart M. Thrombolytic therapy for ischaemic stroke in patients using warfarin: a systematic review and meta-analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012;83:537-540**

Die systemische Thrombolyse mit rt-PA ist die einzige zugelassene medikamentöse Therapie des akuten ischämischen Insultes. Hauptproblem dieser Therapie ist das Risiko einer parenchymatösen Hirnblutung. Die Frage, wie mit Patienten umgegangen werden soll, die mit Warfarin behandelt werden, aber deren INR im subtherapeutischen Bereich liegt, wird in den Vereinigten Staaten und Europa ganz unterschiedlich gehandhabt. Die American Heart Association empfiehlt bei Patienten mit einer INR unter 1,7 die Thrombolyse durchzuführen, während die Europäischen Leitlinien den Einsatz von rt-PA nicht empfehlen,

wenn Patienten mit Warfarin vorbehandelt sind. Die Autoren aus Holland führten daher eine systematische Literaturrecherche und Metaanalyse durch, um die Frage zu beantworten, wie hoch das Blutungsrisiko bei Patienten ist, die mit Warfarin vorbehandelt sind und bei subtherapeutischem INR-Bereich eine systemische Thrombolyse erhalten. Insgesamt wurden sieben Studien mit 3.631 Patienten analysiert. 240 Patienten waren mit Warfarin vor Beginn des Schlaganfalls behandelt. Die mediane INR war zwischen 1,15 und 1,5. Das Risiko einer symptomatischen Blutung war um den Faktor 2,6 erhöht, wenn die

Patienten mit Warfarin vorbehandelt waren. Bezüglich des funktionellen Outcomes und der Mortalität ergaben sich allerdings keine signifikanten Unterschiede.

Kommentar:

Diese Metaanalyse zeigt, dass Patienten, die subtherapeutisch mit Warfarin vorbehandelt sind, bei einer systemischen Thrombolyse nach

einem ischämischen Insult ein etwas erhöhtes Risiko von parenchymatösen Hirnblutungen haben. Dabei muss es sich allerdings überwiegend um kleinere Blutungen handeln, da der funktionelle Outcome und die Sterblichkeit nicht verändert sind. Ob diese Beobachtungen auch für interventionelle rekanalisierende Eingriffe gelten, ist bisher nicht bekannt. (HCD)

******* Wardlaw JM, Murray V, Berge E, Del Zoppo G, Sandercock P, Lindley RL, Cohen G. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. Lancet 2012;379:2364-2372**

Die intravenöse Gabe von rekombinanten Gewebefibrinolytika (rt-PA) im 4,5 Stunden Zeitfenster ist die einzig bisher zugelassene wirksame Therapie des akuten ischämischen Insults. Die IST-3 Studie hatte über 6000 Patienten im Zeitfenster bis zu 6 Stunden eingeschlossen und schloss auch Patienten ein mit Kontraindikationen gegen die derzeitige Zulassung von rt-PA. Die Autoren führten daher eine erneute Meta-Analyse aller Studien zum Einsatz von rt-PA beim ischämischen Insult unter Einschluß der IST-3 Studie durch. Für die Meta-Analyse wurden zwölf randomisierte Studien mit 7.012 Patienten ausgewertet bei denen ein akuter ischämischer Insult mit rt-PA verglichen mit Placebo (oder Kon-

trolle) innerhalb von 6 Stunden nach Beginn der Symptomatik behandelt wurde. Berechnet wurden Odds Ratio und 95% Konfidenzintervalle für die primären Endpunkte innerhalb von 7 Tagen und am Ende der Beobachtungszeit. Die Sterblichkeit zwischen Tag 7 und Ende der Beobachtungsperiode betrug 323/2807 für rt-PA und 372/2728 für Placebo/-Kontrollen entsprechend einer Odds Ratio von 0,48 mit einem p-Wert von 0,03. Der Prozentsatz der Patienten die überlebten und gemessen mit der modifizierten Rankin Skala unabhängig waren (Wert 0-2) betrug 1611/3483 unter rt-PA und 1434/3404 bei den Kontrollen, dies entspricht einer Odds Ratio von 1,17 die mit einem p-Wert von 0,001 signifikant war. Setzt man

als positiven Outcome einen Wert auf der modifizierten Rankin Skala zwischen 0 und 1 an, ergeben sich folgende Ergebnisse: 1211/3483 für rt-PA und 998/3404 für Kontrollen, entsprechend einer Odds Ratio von 1,29 und einem p-Wert von 0,0001. Patienten die innerhalb von 3 Stunden behandelt werden haben einen signifikant besseren Outcome als Patienten die im Zeitraum zwischen 3 und 6 Stunden behandelt werden. Symptomatische intracranielle Blutungen traten bei 72/896 Patienten unter rt-PA auf und bei 11/883 bei den Kontrollpatienten. Dies entspricht einer Odds Ratio von 4,55, die mit einem p-Wert von 0,001 signifikant war. Das Risiko einer intracraniellen Blutung ist unabhängig vom Zeitfenster zwischen Symptombeginn und Lyse. Patienten im Alter über 80 Jahre haben dasselbe Behandlungsergebnis wie Patienten unter 80 Jahre. Diese Meta-Analyse zeigt die therapeutische Überlegenheit der systemischen Thrombolyse mit rt-PA im 6 Stunden Zeitfenster bei Pat-

ienten mit akutem ischämischem Insult. Dies gilt auch für Patienten im Alter über 80 Jahre. Demgegenüber steht ein signifikantes Risiko intracranieller und intracerebraler Blutungen. Der höchste Benefit besteht, wenn die Patienten im Zeitfenster zwischen 0 und 3 Stunden behandelt werden.

Kommentar:

Diese große Meta-Analyse belegte eindrucksvoll die Wirksamkeit von rt-PA beim akuten ischämischen Insult. Die Studie zeigt auch, dass weiterhin höchste Anstrengungen unternommen werden müssen, damit Patienten so schnell wie möglich nach Beginn der klinischen Symptomatik lysiert werden, da der Behandlungserfolg mit dem Zeitintervall zwischen Symptomen und Beginn der Therapie dramatisch abnimmt. Die Meta-Analyse zeigt auch zum ersten Mal, dass Patienten im Alter über 80 Jahren von einer systemischen Thrombolyse mit rt-PA profitieren. (HCD)

****** The IST-3 Collaborative Group. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. Lancet 2012;379(9834):2352-2363**

Die einzig wirksame und zugelassene medikamentöse Akuttherapie des ischämischen Insults ist die systemische Thrombolyse mit rekombinatem Gewebeplasminogenaktivator (rt-PA)

in einem Zeitfenster von 4,5 Stunden (ursprünglich 3 Stunden) bei Patienten im Alter unter 80 Jahren. Eine Meta-Analyse aus dem Jahre 2009 hatte gezeigt, dass die systemische

Thrombolyse der Placebo-Behandlung überlegen ist und bei 3% der Patienten zu tödlichen intracraniellen Blutungen führt. Bisher gibt es keine randomisierte Placebo-kontrollierte Studie, die überwiegend Patienten eingeschlossen hat, bei denen Ausschlusskriterien nach der Zulassung von rt-PA bestehen wie beispielsweise Alter über 80 Jahre, schwere Schlaganfälle und Patienten mit Diabetes mellitus bzw. hohem Blutdruck bei der Aufnahme auf der Stroke Unit. Es handelte sich um eine internationale multizentrische randomisierte Studie, bei der Patienten entweder mit 0,9mg pro kg intravenöser rt-PA behandelt wurden oder als Kontrollen dienten. Die Studie war offen. Der primäre Endpunkt war der Prozentsatz der Patienten die überlebten und nach dem Oxford Handicap Score nach 6 Monaten einen Wert zwischen 0 und 2 hatten. Der Oxford Handicap Score ähnelt weitgehend der modifizierten Rankin Scale. Weitere Endpunkte waren die Mortalität nach 7 Tagen und 6 Monaten sowie Blutungskomplikationen. Der Studieneinschluss folgte dem Uncertainty Prinzip, d. h. nur wenn der Untersucher nicht sicher war, ob der Patient von der Behandlung profitieren würde, konnte der Patient in die Studie aufgenommen werden. Zwischen den Jahren 2000 und 2011 wurden 3.035 Patienten in 156 Zentren in 12 Ländern aufgenommen.

53% der Patienten waren älter als 80 Jahre und 32% hatten einen schweren Schlaganfall, definiert als ein Wert auf der NIHSS von über 16. 33% der Patienten wurden im Zeitfenster zwischen 4,5 und 6 Stunden behandelt. 35% der Patienten hatten einen systolischen Blutdruck von über 165 mm Hg und 33% hatten einen Blutzucker von über 8 mmol/l. 52% der Patienten waren zum Zeitpunkt der Thrombolyse mit Thrombozytenfunktionshemmern behandelt. Bei 41% der Patienten zeigten sich zum Zeitpunkt der Behandlung bereits Zeichen einer Ischämie in der cerebralen Bildgebung. Nach 6 Monaten waren 554 Patienten entsprechend 37% in der rt-PA Gruppe und 534 Patienten entsprechend 35% in der Kontrollgruppe am Leben und nicht auf fremde Hilfe angewiesen. Dies entspricht einer Odds Ratio von 1,13 die statistisch nicht signifikant war. Wurde allerdings eine Shift-Analyse der Oxford Handicap Score Werte vorgenommen, ergab sich eine Odds Ratio von 1,27 zugunsten der Lyse, die statistisch signifikant war. 104 Patienten, das entspricht 7% in der rt-PA Gruppe vs. 16, das entspricht 1% in der Kontrollgruppe, erlitten eine symptomatische intracranielle Blutung. Dies entspricht einer signifikanten Odds Ratio von 6,94. Auch die Sterblichkeit innerhalb von 7 Tagen war in der rt-PA Gruppe mit 163

(11%) größer als in der Kontrollgruppe mit 107 (7%). Die Odds Ratio beträgt 1,60 und ist statistisch signifikant. Im Zeitraum zwischen 7 Tagen und 6 Monaten traten allerdings weniger Todesfälle in der rt-PA Gruppe auf, so dass nach 6 Monaten die Sterblichkeit identisch war. In Untergruppen-Analysen profitierten auch Patienten im Alter über 80 Jahre, Patienten mit schweren Schlaganfällen, Patienten die nach 4,5 Stunden eingeschlossen wurden sowie Patienten mit hohen systolischen Blutdruckwerten und hoher Blutglukose von der systemischen Lyse. Ebenfalls gab es keinen Unterschied im Ergebnis ob Zentren bereits mit der Lyse Erfahrung hatten oder nicht.

Kommentar:

Die Ergebnisse der IST-3 Studie waren sehnlichst erwartet worden, da

die Studie bereits im Jahr 2000 begonnen hatte. Entgegen vielfacher Befürchtungen war die Studie positiv und zeigt, dass auch im Zeitfenster bis zu 6 Stunden und bei über 80-jährigen Patienten die systemische Thrombolyse mit rt-PA einer Kontrollbehandlung überlegen ist. Allerdings wird dies mit einer erhöhten Rate an symptomatischen intracraniellen Blutungen erkaufte. Die Studie ändert nichts daran, dass die Wirksamkeit der systemischen Thrombolyse umso besser ist, je früher sie durchgeführt wird. Die Studie erlaubt aber auch viele Patienten die bisher von der Lyse ausgeschlossen wurden, mit rt-PA zu behandeln, wobei die Patienten aber darauf aufmerksam gemacht werden müssen, dass es sich um eine Off-Label-Therapie handelt. Es ist sehr unwahrscheinlich, dass nach der IST-3 Studie die Zulassungskriterien von rt-PA beim ischämischen Insult

kurzfristig geändert werden. (HCD)

******* Dávalos A, Alvarez-Sabín J, Castillo J, Díez-Tejedor E, Ferro J, Martínez-Vila E, Serena J, Segura T, Cruz VT, Masjuan J, Cobo E, Scades JJ; for the International**

Citicoline Trial on acUte Stroke (ICTUS) trial investigators. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-

**controlled study (ICTUS trial).
Lancet 2012;380(9839):349-357**

Es gibt bisher über 150 Studien zur neuroprotektiven Therapie des akuten ischämischen Insults, die fast alle negativ verlaufen sind. Citicoline ist ein Neuroprotektivum das für die Biosynthese von Membranphospholipiden von Neuronen wichtig ist. Es gab schon eine Reihe von kleineren Studien, die eine Wirksamkeit von Citicoline nachweisen konnten. Eine Meta-Analyse fand sogar einen signifikanten Behandlungseffekt für orales Citicoline in Dosierungen zwischen 500 und 2000 mg pro Tag. Die Wirksamkeit von Citicoline sollte jetzt in einer großen randomisierten Studie belegt werden. ICTUS war eine randomisierte Placebo-kontrollierte Studie an Patienten mit mittelschweren akuten ischämischen Insulten, die in Deutschland, Portugal und Spanien durchgeführt wurde. Die Patienten wurden innerhalb von 24 Stunden nach dem Insult in die Studie eingeschlossen und randomisiert. Sie erhielten 1000 mg Citicoline alle 12 Stunden intravenös in den ersten 3 Tagen und anschließend für 6 Wochen 2 x 500 mg alle 12 Stunden versus Placebo-Infusionen und Placebo-Tabletten. Der primäre Endpunkt der Studie nach 90 Tagen war ein globaler Test aus NIHSS ≤ 1 , modifizierte Rankin Skala ≤ 1 und Barthel Index ≥ 95 . Der wichtigste Sicherheitsendpunkt war die Häufigkeit von symptomatischen intracraniellen Blutungen bei Patienten die mit TPA behandelt wurden, eine Verschlech-

terung des neurologischen Befundes und die Mortalität. In die Studie wurden 2298 Patienten zwischen 2006 und 2011 eingeschlossen. 1148 Patienten erhiel-

ten Citicoline und 1150 Patienten Placebo. Das mittlere Alter der Patienten betrug 73 Jahre und die mittlere Dauer von Beginn der Symptomatik bis zum Beginn der Therapie betrug 6,6 Stunden. Der mittlere Wert auf der NIHSS-Skala betrug 15. 46% der Patienten wurden mit rt-PA lysiert. Nach der 3. Interimsanalyse basierend auf 2078 Patienten, wurde die Studie vom DSMB wegen fehlender Erfolgsaussichten abgebrochen (Futility). Der primäre

Endpunkt wurde in beiden Behandlungsgruppen gleich häufig erreicht. Dies galt auch wenn eine Shift-Analyse durchgeführt wurde. Für die einzelnen Outcome-Parameter wie mRS, NIHSS und Barthel ergaben sich keine Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen. Es ergaben sich keinerlei Unterschiede in den Nebenwirkungen und Blutungskomplikationen.

Kommentar:

Die Ergebnisse dieser großen randomisierten Studie sind nicht überraschend. Wie alle anderen Studien zur neuroprotektiven Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls ist diese große Placebo-kontrollierte Studie negativ. Das Ergebnis zeigt erneut, wie riskant es ist, basierend auf kleineren Studien mit relativ geringen Fallzahlen und damit geringer statistischer Power Schlussfolgerungen über die Wirksamkeit oder Unwirksamkeit einer Therapie zu ziehen. Hier zeigt sich auch, dass selbst

Meta-Analysen von Phase II-Studien mit positivem Ergebnis keinen Voraussagewert für eine große Phase III-Studie mit ausreichender Probandenzahl haben. (HCD)

5. Sekundärprävention

*** Hankey GJ, Eikelboom JW, Yi Q, Lees KR, Chen C, Xavier D, Navarro JC, Ranawaka UK, Uddin W, Ricci S, Gommans J, Schmidt R; for the VITATOPS trial study group. Antiplatelet therapy and the effects of B vitamins in patients with previous stroke or transient ischaemic attack: a post-hoc sub-analysis of VITATOPS, a randomised, placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2012;11:512-520**

Es gibt viele Studien, die keinen Nutzen einer Behandlung mit B Vitaminen in der Primär- oder Sekundärprävention des Schlaganfalls oder Myokardinfarktes

finden. VITATOPS war eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallel-Gruppenstudie die 8.164 Patienten nach TIA und Schlaganfall randomisierte und die Patienten entweder mit Placebo oder Folsäure, Vitamin B 6

und Vitamin B 12 über im Mittel 3,4 Jahre behandelte. Die Studie war insgesamt für vaskuläre Endpunkte negativ. Die Autoren vermuteten, eine potentielle Interaktion zwischen Thrombozytenfunktionshemmern und B Vitaminen und führten daher unter dieser Fragestellung eine Post-hoc-Analyse durch. Der primäre Endpunkt war das erste Auftreten eines Schlaganfalls, eines Myokardinfarktes oder vaskulärer Tod. Für die hier vor-

liegende Post-hoc-Analyse wurde eine Cox-Regressions-Analyse bzgl. der Einnahme und Nichteinnahme von Thrombozytenfunktionshemmern (TFH) durchgeführt. Zum Zeitpunkt der Randomisierung nahmen 6.609 Patienten TFH ein und 1.463 erhielten keine TFH. Patienten die keine TFH erhielten waren statistisch gesehen jünger, häufiger aus Asien, hatten einen schwereren Schlaganfall, eine cerebrale Blutung oder einen kardio-

embolischen Infarkt erlitten. In dieser Patientengruppe gab es weniger Raucher und weniger Patienten mit pAVK, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus und ischämischer Herzkrankung. In der Untergruppe der Patienten die TFH einnahmen, hatten die B Vitamine keinen Einfluss auf den primären Outcome. Dieser trat bei 488 Patienten auf in der Gruppe die B Vitamine erhielten und bei 519 in der Placebo-Gruppe. Dies entspricht einer Hazard Ratio von 0,94, die nicht signifikant war. In der Patientengruppe

die keine TFH erhielt, traten 123 Ereignisse in der Patientengruppe auf die B Vitamine erhielt und 153 in der Placebo-Gruppe. Dies entspricht einer signifikanten Hazard Ratio von 0,76.

Kommentar:

Es ist erstaunlich, wie eine hochrangige Zeitschrift wie Lancet Neurology eine so schlechte Publikation annehmen konnte. Es gibt Grundregeln in der Auswertung von klinischen Studien. Studien die ihren primären Endpunkt nicht erreichen, sollten tunlichst darauf verzichten,

Post-hoc Subgruppen-Analysen vorzunehmen und erst recht darauf verzichten, daraus therapeutische Schlussfolgerungen zu ziehen. Die Autoren behaupten,

dass Patienten die keine TFH nach einer TIA oder einem Schlaganfall einnehmen, einen therapeutischen Nutzen von der Einnahme von Folsäure und B Vitaminen haben. Diese Aussage stützt sich auf eine kleine Untergruppe der Gesamtstudie, die sich darüber hinaus noch in vielen Risikofaktoren von den anderen Patienten unterscheidet. Bei einem 95% Konfidenzintervall von 0,60 bis

0,96 ist das Ergebnis gerade eben signifikant und sehr wahrscheinlich biologisch nicht bedeutsam. Aus der Publikation kann also nicht geschlossen werden, dass Patienten nach TIA und ischämischem Insult die keine TFH erhalten von der Einnahme von Folsäure und B Vitaminen profitieren. (HCD)

6. Sinusvenenthrombose

**** Misra UK, Kalita J, Chandra S, Kumar B, Bansal V. Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in cerebral venous sinus thrombosis: a randomized controlled trial. Eur J Neurol 2012;19:1030-1036**

Es ist Bestandteil aller Leitlinien, dass die primäre Therapie der Sinusvenenthrombose eine rasche Antikoagulation ist. Dabei ist bisher unbekannt, ob es einen Unterschied zwischen unfractioniertem Heparin und niedermolekularem Heparin gibt. Die Kollegen aus Indien führten daher eine randomisierte Studie mit dieser Fragestellung durch. In die Studien wurden 68 Patienten aufgenommen, wobei Patienten mit Sinusvenenthrombosen im Rahmen von Gerinnungsstörungen, malignen Tumoren oder schwerwiegenden renalen und hepatischen Erkrankungen ausgeschlossen wurden. Die Patienten erhielten entweder zweimal täglich 100 I.E. pro Kilogramm Dalteparin subkutan zweimal täglich oder unfractioniertes Heparin mit einer APTT zwischen 1,5 und 2,5 über dem Kontrollwert. Die Behandlung erfolgte jeweils über 2 Wochen. Endpunkte waren die Sterblichkeit und der Barthel-Index nach 3 Monaten. Sechs Patienten verstarben, alle in der Gruppe mit unfractioniertem Heparin. Nach 3 Monaten ergaben sich keine Unterschiede im Barthel-Index. Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden in keiner der Therapiegruppen beobachtet. Diese Studie unterstellt, dass niedermolekulare Heparine unfractioniertem Heparin bei der Behandlung von zerebralen Sinusvenenthrombosen überlegen sind.

Kommentar:

Diese Schlussfolgerung stützt sich ausschließlich auf eine erhöhte Mortalität in der Gruppe der Patienten, die mit unfraktioniertem Heparin behandelt wurden. Die Studie hatte allerdings eine viel zu kleine Patientenzahl, um eine statistisch gültige Aussage bezüglich Mortalität und Outcome zu machen. Im klinischen Alltag wird daher in Deutschland immer noch bevorzugt die PTT-gesteuerte Vollheparinisierung durchgeführt. (HCD)

7. Blutungen

***** Gregson BA, Broderick JP, Auer LM, Batjer H, Chen XC, Juvela S, Morgenstern LB, Pantazis GC, Teernstra OP, Wang WZ, Zuccarello M, Mendelow AD. Individual patient data subgroup meta-analysis of surgery for spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. Stroke 2012;43:1496-1504**

Gregson et al. beschreiben in dieser Meta-Analyse dass die chirurgische Therapie bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen (ICB) bei bestimmten Patienten-Subpopulationen vorteilhaft ist im Vergleich zu bester konservativer Therapie. Acht randomisiert-kontrollierte Studien, die chirurgische und konservative Verfahren bei Patienten mit ICB miteinander verglichen, wurden von den Autoren eingeschlossen. Studien die nicht ausrei-

chende Datensätze liefern konnten wurden nicht eingeschlossen. Der primäre Endpunkt war der kombinierte Endpunkt, Tod, Koma, schwere Behinderung (Glasgow Outcome Scale <3, mRS>3, Barthel Index <90). Die Parameter wurden gruppiert nach Alter (<50, 50-69, >70), GCS (3-8, 9-12, 13-15), Hämatomvolumen (20-50, 50-80, >80) und Zeitintervall zwischen Symptombeginn und Intervention (≤8h, 8<24h, 24-72h). Weiter-

hin wurde kategorisiert nach Hämatomlokalisation und dem Vorliegen einer Ventrikeleinblutung. Die Meta-Analyse ergab, dass Patienten von einer Operation profitieren, wenn diese innerhalb der ersten 8 Stunden nach Symptombeginn erfolgt. Zudem berichten die Autoren, dass Patienten ohne Ventrikeleinbruch, Patienten mit Blutungsvolumina zwischen 20-50 ml, Alter zwischen 50-69 Jahren und Patienten mit einer GCS zwischen 9-12, ein signifikant besseres funktionelles Ergebnis aufweisen wenn sie einer chirurgischen Intervention unterzogen werden.

Kommentar:

Die Debatte zu Vor- und Nachteilen konservativer und chirurgischer

Therapie bei ICB dauert an. Bisher gibt es wenige Vergleichsstudien. Der Surgical Trial in Intracerebral Hemorrhage (STICH) ist die bisher größte randomisiert-kontrollierte Studie.(1) Ein Vorteil konnte weder für die konservative noch für die chirurgische Therapie belegt werden. In der Meta-Analyse von Gregson et al. wurden 8 randomisiert-kontrollierte Studien mit insgesamt 2.186 Patienten eingeschlossen. In Meta-Analysen besteht häufig das Problem großer Heterogenität der Daten. In der vorliegenden Studie wurde auf Heterogenität geprüft. Insbesondere bei den Parametern bei denen die chirurgische Intervention vorteilhaft war, fanden sich teilweise signifikante Heterogenitäten (Alter 50-69, $p=0,02$; kein

Ventrikeleinbruch, $p=0,008$; Volumen 20-50, $p=0,05$), und für die Hauptaussage der frühen Operation gab es einen Trend hin zu einer heterogenen Datenverteilung ($p=0,07$). Somit ergibt sich, dass die Signifikanz der Kernaussagen der Meta-Analyse im Wesentlichen aus der Studie von Wang et

al.(2) resultiert. Wang et al. operierten ausschließlich Patienten mit Stammganglienblutungen mittels CT-gesteuerter stereotaktischer Aspiration. Die Autoren hätten in einer Sensitivitätsanalyse die Studien die klinisch/statistisch zur Heterogenität beitragen – in diesem Fall Wang et al. - herausnehmen können. Dies wurde jedoch nicht berücksichtigt. Pantazis et al., deren Studie aufgrund fehlender

Daten nicht eingeschlossen werden konnte, zeigte bereits den Vorteil einer frühen Operation (<8h) auf.(3) Sehr frühe Operationen (<4h) waren allerdings in einer anderen Studie mit erhöhten Nachblutungsraten und deutlich erhöhter Letalität verbunden.(4) Die gleiche Studie demonstrierte ein besseres Ergebnis nach chirurgischer Intervention 12 Stunden nach Symptombeginn. Grundsätzlich muss be-

rücksichtigt werden dass es sich um eine Meta-Analyse handelt und somit die Patientenpopulationen, die Operationsverfahren und die einzelnen Bewertungen des Outcomes unterschiedlich sind. Bisher empfahl die Arbeitsgruppe um Gregson und Mitarbeitern, eine Operation zu erwägen, wenn die ICB lobär und oberflächlich lag, nicht zu einem Ventrikeleinbruch geführt hatte und der GCS > 9 war. Die Meta-Analyse trägt sicher dazu bei, den Aspekt der Zeit der Intervention in Studien neu zu betrachten. (JT/TS)

spontaneous supratentorial intracerebral hematomas: A prospective randomized study. *Surg Neurol Nov.* 2006;66(5):492-501.

4. Morgenstern LB, Demchuk AM, Kim DH, et al. Rebleeding leads to poor outcome in ultra-early craniotomy for intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2001;56(10):1294-9.

Literatur:

1. Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet.* 2005;365(9457):387-97.
2. Wang WZ, Jiang B, Liu HM, et al. Minimally invasive craniopuncture therapy vs. conservative treatment for spontaneous intracerebral hemorrhage: results from a randomized clinical trial in China. *Int J Stroke.* 2009;4(1):11-6.
3. Pantazis G, Tsitsopoulos P, Mihalis C, et al. Early surgical treatment vs conservative management for

******* Loch Macdonald R, Higashida R T, Keller E, Mayer S A, Molyneux A, Raabe A, Vajkoczy P, Wanke I, Bach D, Freay A, Nowbakht P, Roux S, Kassell N, Randomized trial of clazosentan in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage undergoing endovascular coiling. Stroke**

2012;43:1463-1469

Clazosentan ist ein Endothelin-Rezeptor-Antagonist mit dem Potential, Vasospasmen nach aneurysmatischer SAB zu reduzieren. In einer prospektiven doppelblind-randomisierten Phase 3 Studie wurde intravenös Clazosentan (5 oder 15 mg/H) oder Placebo nach endovaskulärer Behandlung eines rupturierten Aneurysmas verabreicht. Nach Rekrutierung von 571 Patienten wurde die Studie (Conscious 3) vorzeitig gestoppt. In der parallel laufenden Conscious 2-Studie konnte gezeigt werden, dass 5 mg/h als Dosis ganz sicher keinen Defekt haben, in der laufenden Studie konnte auch 15 mg/h keinen Defekt zeigen. Insgesamt kommt die Studie zu dem Ergebnis, dass das Outcome nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung durch Clazosentan nicht beeinflusst werden kann.

Kommentar:

Die Conscious 3 Studie wurde vorzeitig gestoppt, weil in der parallel laufenden Conscious 2 Studie gezeigt werden konnte, dass 5 mg/h Clazosentan keinen Effekt auf Vasospasmen hat. In Conscious 3 konnte gezeigt werden, dass es deutlich weniger ischämische Komplikationen in der höheren Dosisgruppe (15 mg/h)

gab, insgesamt kam es aber nicht zu einem verbesserten Outcome nach 12 Wochen. Dies kann daran liegen, dass die statistische Power bei der vorzeitigen Unterbrechung und der damit niedrigeren Patientenrekrutierung einfach nicht ausreicht. Eine weitere Erklärungsmöglichkeit könnte sein, dass die Patienten parallel oral Nimotop bekommen haben und damit die Blutdrucksenkung in der Verum-Gruppe höher war, als in der Plazebo-Gruppe. Insgesamt waren in der Verum-Gruppe mehr pulmonale Komplikation, häufiger Anämien und niedriger Blutdruck als in der Plazebo-Gruppe. Ich glaube nicht, dass Clazosentan damit endgültig für die Prophylaxe von Vasospasmen ausgeschlossen ist. Man muss jedoch in neuen Studien prüfen, ob die Kombination mit Nimotop wirklich sinnvoll ist und ob man mit einer größeren Anzahl von Patienten in der höheren Dosisgruppe nicht doch auch ein positives Outcome erreichen kann. Die Effekte auf den Vasospasmus in der 15 mg/h-Gruppe sind ja statistisch eindeutig gewesen. (MF)

***** Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, Singer DE. Thirty-day mortality after ischemic stroke and intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation on and off anticoagulants. Stroke 2012;43:1795-1799**

Vorhofflimmern ist ein wichtiger Risikofaktor für ischämische Insulte. Durch orale Antikoagulantien kann das Risiko eines Schlaganfalls massiv reduziert werden. Die wichtigste Nebenwirkung von oralen Antikoagulantien sind Blutungen insbesondere intrazerebrale Blutungen. In der Vergangenheit war bereits beobachtet worden, dass bei Patienten mit Vorhofflimmern, die optimal antikoaguliert sind, die Schwere eines Schlaganfalls geringer ist als bei Patienten mit Vorhofflimmern, die entweder unbehandelt sind oder nur mit Acetylsalicylsäure behandelt werden. Studien, die die Prognose von

ischämischen und intracraniellen Blutungen bei Patienten mit Vorhofflimmern, die antikoaguliert sind, verglichen mit denen ohne Antikoagulation, wurden allerdings bisher nicht durchgeführt. Die Autoren aus den Vereinigten Staaten analysierten Daten aus der ATRIA-Studie. Für diese Analyse wurden 13.559 Patienten mit Vorhofflimmern untersucht, die über einen Zeitraum von 6 Jahren beobachtet wurden. Während dieser Zeit erlitten 1.025 Patienten einen ischämischen Insult und 299 eine intracranielle Blutung. Von den Patienten mit ischämischem Insult waren 382 zum Zeitpunkt des

Schlaganfalls mit Warfarin behandelt und 643 nicht. Bei den Patienten mit intracraniellen Blutungen waren 193 mit Warfarin behandelt und 106 nicht. Etwa ein Drittel der Patienten, die nicht mit Warfarin behandelt waren, hatten Acetylsalicylsäure. Verglich man Patienten, die zum Zeitpunkt ihres ischämischen Insultes keine antithrombotische Therapie erhielten, führte Warfarin zu signifikant leichteren Schlaganfällen und einer um 36% niedrigeren 30-Tages-

Mortalität. Das Risiko, an einer intracraniellen Blutung zu versterben, war allerdings um den Faktor 1,62 erhöht. Patienten, bei denen die INR zum Zeitpunkt des Schlaganfalls im Normbereich war, hatten eine besonders hohe Risikoreduktion, an einem ischämischen Insult zu sterben (Odds ratio 0,38), während INR-Werte über 3 das Risiko, an einer intracraniellen Blutung zu versterben, um den Faktor 2,66 erhöhten.

Kommentar:

Diese Studie ist sehr wichtig, da sie die Frage beantwortet, was passiert, wenn Patienten, die wegen Vorhofflimmern antikoaguliert werden, einen ischämischen Insult oder eine intracranielle Blutung erleiden. Erstens sind ischämische Insulte, die es zu verhindern gilt, dreimal häufiger als intracranielle Blutungen. Zweitens ist die Prognose von ischämischen Insulten

deutlich besser, wenn sie bei Patienten auftreten, die antikoaguliert sind und besonders gut bei Patienten, bei denen die INR im Normbereich liegt. Allerdings geht die Antikoagulation auch mit einem erhöhten Risiko intracranieller Blutungen mit der damit verbundenen erhöhten Sterblichkeit einher. Der große Vorteil der neuen Antikoagulantien wie Dabigatran, Apixaban und Rivaroxaban ist, dass sie das Risiko intracranieller Blutungen dramatisch reduzieren und somit die Nutzen-/Risiko-Analyse zu Gunsten der neuen Antikoagulation verschieben. (HCD)

****** McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage. A meta-analysis of 31 randomized controlled trials. Stroke 2012;43:2149-2156**

Die Hypercholesterinämie ist ein Risikofaktor für ischämische Insulte, wobei die Bedeutung deutlich geringer ist als beim Myokardinfarkt. Die größte bisher durchgeführte Studie zur Sekundärprävention des Schlaganfalls mit einem Statin war die SPARCL-Studie, die 80 mg Atorvastatin mit Placebo verglich. In dieser Studie fand sich eine signifikante Reduktion von ischämischen vaskulären Ereignissen aber auch eine signifikante Erhöhung von zerebralen Blutungen um 68%. Dies galt insbesondere für Patienten, die bereits in der Vorgeschichte eine zerebrale Blutung erlitten hatten. Um den möglichen Zusammenhang zwischen der Gabe von Statinen und zerebralen Blutungen zu untersuchen führten die Autoren eine Metaanalyse aller randomisierten kontrollierten Studien durch, in denen Statine eingesetzt wurden und die intrazerebrale Blutungen publizierten. Insgesamt konnten 31 Studien identifiziert werden. Die Studien umfassten 91.588 Patienten in der Behandlungsgruppe mit Statinen und 91.215 in der Kontrollgruppe. Das mittlere Alter der Patienten betrug 63 Jahre und 67% waren Männer. Elf Prozent der Patienten in den Studien hatten bereits in der Vergangenheit einen Schlaganfall erlitten. 61% der Patienten erhielten zusätzlich Acetylsalicylsäure oder orale Antikoagulantien. Mit einer Odds ratio von 1,08 fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der

Gabe von Statinen und der Inzidenz von Hirnblutungen. Das Risiko zerebraler Blutungen war auch unabhängig von dem Ausmaß der LDL-Cholesterinreduktion. Die Gesamtzahl der Schlaganfälle war um 24% reduziert und die Sterblichkeit um 8%, wobei beide Unterschiede statistisch signifikant waren.

Kommentar:

Diese große Metaanalyse zeigt, dass zumindest in der Primärprävention die Gabe von Statinen das Risiko zerebraler Blutungen nicht erhöht. Die Zahl der Patienten mit vorausgegangenem zerebralen Blutungen war allerdings so klein, dass sich keine Aussagen darüber machen lassen, ob diese Patientengruppe möglicherweise gefährdet ist. Insgesamt gesehen ist daher der Nutzen der Statine bezüglich der Reduktion von Herzinfarkten und ischämischen Insulten deutlich höher einzuschätzen als das potentielle Blutungsrisiko. (HCD)



ÖGSF

**Österreichische Gesellschaft
für Schlaganfallforschung**



**DEUTSCHE
SCHLAGANFALL-GESELLSCHAFT**
German Stroke Society
