



STROKE

NEWS

Aktuelle Literatur
zur Pathophysiologie
und Therapie
von
Schlaganfällen

ÖGSF

Österreichische Gesellschaft
für Schlaganfallforschung



3/2013

DEUTSCHE
SCHLAGANFALL-GESELLSCHAFT
German Stroke Society

STROKE-NEWS

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

18. Jahrgang, Nummer 3, September 2013, 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)

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

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

PD Dr. K.G. Häusler, Neurologische Klinik Charité, Hindenburgdamm 30, 12203 Berlin (KGH)

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

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

PD Dr. R. Weber, Neurologie, Alfried-Krupp-Krankenhaus, Alfried-Krupp-Str. 21, 45131 Essen (RW)

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

Redaktion: Prof. Dr. C. Weimar

Inhaltsverzeichnis		Seite
1.	Akuttherapie	4
2.	Diagnostik	17
3.	Primärprävention	19
4.	Sekundärprävention	26
5.	Vaskuläre Demenz	34
6.	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

Die Firmen haben keinen Einfluss auf den Inhalt genommen.

ISSN 1431-7780

Copyright 2013 Prof. H. C. Diener

1. Akuttherapie

Eptifibatide – ein Turbolader für die intravenöse Thrombolyse mit rt-PA ?

Die Kombination von anderen blutgerinnungshemmenden oder thrombo-/fibrinolytischen Substanzen mit Fibrinolytika hat in der Kardiologie eine lange Historie und Praxis. Beim ischämischen Schlaganfall sah das bisher anders aus, da kein zusätzlicher Nutzen und sogar vermehrte Blutungskomplikationen beobachtet wurden. Insbesondere GPIIb/IIIa Antagonisten wie Abciximab und Tirofiban waren hier Negativbeispiele, letzteres wird noch vereinzelt bei IA-Lysen verwendet. CLEAR-ER mit der Kombination aus rt-PA und Eptifibatide hat diese Tür erneut aufgestoßen

**** Pancioli AM, Adeoye O, Schmit PA, Khoury J, Levine SR, Tomsick TA, Sucharew H, Brooks CE, Crocco TJ, Gutmann L, Hemmen TM, Kasner SE, Kleindorfer D, Knight WA, Martini S, McKinney JS, Meurer WJ, Meyer BC, Schneider A, Scott PA, Starkman S, Warach S, Broderick JP. Combined approach to lysis utilizing eptifibatide and recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke-enhanced regimen stroke trial. *Stroke* 2013;44:2381-2387

Pancioli und Kollegen haben im Nachgang zu der Pilotstudie CLEAR (publiziert in *Stroke* 2008) die Phase-2 CLEAR-ER Sicherheits-Studie an 126 Patienten durchgeführt. Die Randomisierung (RCT doppelblind) war 5:1 für den Kombinationsarm gegen Standard rt-PA mit 0.9mg/kgKG. Lysekandidaten wurden unmittelbar anbehandelt und wenn sie randomisiert wurden dann nach 40min doppelblind behandelt, also nach Infusion von 2/3 der Dosis rt-PA entsprechend 0.6mg/kgKG (Anmerkung: über die Bolusgabe findet sich im Manuskript keine Information). Das letzte Drittel

bestand dann aus 0.3mg/kg rt-PA oder Placebo bzw 135ug/kgKG Bolus und 0.75ug/kgKG/min Infusion über 2h Eptifibatide (oder Placebo).

Primärer Endpunkt war ein mRS Score von ≤ 1 nach 90 Tagen oder zurück zu baseline. Symptomatische Blutungen traten in 2% vs 12% (Kombination vs Monotherapie) auf (OR 0.15; 95%KI 0.01-1.40; $p=0.053$). Nach 90 Tagen hatten 49.5% der Kombinationsgruppe versus 36.0% der Standardgruppe ein gutes Outcome (OR 1.74; 95%KI 0.70-4.31; $p=0.23$). Nach Adjustierung (Alter, NIHSS,

Zeitfenster) betrug die OR 1.38 (95%KI 0.51-3.76; $p=0.52$). Somit schlussfolgerten die Autoren, dass die Kombi-Therapie mit Eptifibatide sicher war und eine Phase 3 Studie gerechtfertigt ist.

Kommentar:

Eine sehr wichtige Phase 2 Studie, die in jedem Fall eine große Phase 3 Studie rechtfertigt, sollte diese zu sponsorn sein. Kleinere Haken lassen sich immer finden. Die Frage ob zeitgleiches Full Dose rt-PA mit Eptifibatide nicht doch genauso sicher und evtl. noch besser wäre, bleibt natürlich offen. Man sollte sich von ca. 15% ARR nicht täuschen lassen, da es sich nicht um mRS 0-1 handelt sondern mRS 0-1 oder zurück zur baseline. Die OR und sICB Daten sind zwar vielversprechend, aber ein Unterschied von sICB 2% vs 12% ist natürlich getrieben durch die 5:1 Randomisierung und 2 bzw 3 Blutungen pro Arm.

Neben anderen Kleinigkeiten sind aber wichtig hervorzuheben das saubere und gewieft Randomisierungsdesign, die gute Machbarkeit und die Tatsache, dass es sich um die erste GPIIb/IIIa Studie handelt (alleine oder add-on), die ein positives Signal im Sinne von „Weitermachen“ sendet. Vor dem Hintergrund, dass unter Abciximab alleine Blutungskomplikationen auftraten (Abbest 1 und 2), dass die Kombitherapie nach nicht

eindeutigen Ergebnissen nicht weiter verfolgt wurde (ROSIE-trial, NINDS, NIH) und dass die Kombination einer interventionellen Therapie mit Tirofiban nach wie vor kontrovers diskutiert wird – zumal es sich derzeit noch um die Kombination zweier experimenteller Ansätze handelt und im Wesentlichen die hintere Zirkulation untersucht wurde – sind das hervorragende Resultate.

Größere methodische Mängel sehe ich nicht, mir gefällt die praktische und technisch einfache Handhabung dieses Therapieansatzes und ich freue mich voller Hoffnung auf die Phase 3 Studie. (PDS)

Time is brain

Auch bei der mechanischen Rekanalisation zur Behandlung des ischämischen Schlaganfalls ist keine Zeit zu verlieren.

****** Mazighi M, Chaudhry SA, Ribo M, Khatri P, Skoloudik D, Mokin M, Labreuche J, Meseguer E, Yeatts SD, Siddiqui AH, Broderick J, Molina CA, Qureshi AI, Amarenco P. Impact of Onset-to-Reperfusion Time on Stroke Mortality, A Collaborative Pooled Analysis. *Circulation* 2013;127:1980-1985**

Untersucht wurde der Zusammenhang zwischen Zeit zwischen Symptombeginn und Reperfusion und der Mortalität akuter Schlaganfallpatienten. Dafür wurden sieben endovaskuläre Datenbanken gemeinsam ausgewertet. Eingeschlossen wurden Patienten mit Verschluss der A. carotis interna oder der A. cerebri media und erfolgreicher Reperfusion, definiert als vollständige oder teilweise Wiederherstellung des Blutflusses innerhalb von 8 Stunden nach Symptombeginn. Primärer Endpunkt war die Mortalität jedweder Ursache; sekundäre Endpunkte umfassten ein gutes klinisches 3-Monats-Outcome (modified Rankin Scale (mRS) 0 oder 1), das günstige Outcome (mRS 0-2), und das Auftreten symptomatischer intracerebraler Blutungen. Insgesamt konnten 480 Patienten in die Auswertung eingeschlossen werden, davon 25% mit Verschluss der ACI. Eine Zunahme der Symptom-bis-Reperusions-Zeit war mit einer erhöhten Mortalität [je 30 Minuten Odds-Ratio (OR) 1,21; 95%-

Konfidenzintervall (95%CI) 1,09-1,34], einem höheren Blutungsrisiko [OR 1,21; 95%CI 1,10-1,33], einer geringeren Chance eines guten klinischen Outcomes [OR 0,78; 95%CI 0,71-0,86], sowie einer geringeren Chance eines günstigen klinischen Outcomes [OR 0,79, 95%CI 0,72-0,87] assoziiert. Die Autoren schlussfolgern, dass die Zeit bis zu einer erfolgreichen Reperfusion Mortalität und klinisches Outcome wesentlich beeinflusst und daher vorrangiges Ziel bei der Behandlung akuter Schlaganfallpatienten sein sollte.

Kommentar:

„Time is brain“. Diese Leitidee, die seit über einem Jahrzehnt unser aller Bestreben in der Akutversorgung von Schlaganfallpatienten bestimmt hat, gilt diesem Manuscript zufolge also auch bei der invasiven Therapie mittels angiografischer Rekanalisationsverfahren. Ein verwunderliches Ergebnis? Eigentlich nicht. Daher ist es auch nicht verwunderlich, dass eine grafisch sehr ähnliche Zeit-zu-Nutzen-

Beziehung ermittelt wurde wie die aus den systemischen Thrombolysestudien ermittelte und schon tausendfach gezeigte [1, 2].

Aber dennoch unterstreicht diese Publikation eindrücklich, die Notwendigkeit auch im Falle invasiver Thrombolyse oder Thrombektomien zeitoptimiert zu arbeiten. Dabei helfen die Analyse der einzelnen Schritte bei der Vorbereitung und Durchführung der Intervention und interdisziplinäre an den lokalen Gegebenheiten orientierte Abstimmung auf Notwendiges. Rescue-Strategien, bei denen nach einer systemischen Thrombolyse zunächst auf einen Therapieeffekt gewartet (gehofft) wird, sollten nicht weiter verfolgt werden. Wenn die Entscheidung zu einer interventionellen Therapie getroffen wird – auf Basis prädefinierter lokaler oder regionaler Behandlungsstandards – dann sollte diese frühzeitig getroffen und umgehend umgesetzt werden. Einschränkung ist anzumerken, dass für diese Analyse die Reperfusion nach der TIMI-Klassifikation definiert wurde. Zu begrüßen wäre die Anwendung der heute eigentlich standardmäßig eingesetzten TICI-Klassifikation mit erfolgreicher Reperfusion bei Erreichen von 2b und 3. Etwas getrübt wird das Paper zudem durch einige formale Fehler, so wird wiederholt falsch auf Tabellen und Abbildungen verwiesen. Insgesamt aber eine beachtenswerte Analyse, die allerdings die

Kernfrage der Neurointervention akuter Schlaganfallpatienten nicht beantworten kann: Wem hilft die intraarterielle Therapie im Vergleich zur systemischen Thrombolyse? (PR)

1. Hacke W et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004;363(9411):768-774
2. Lees KR et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 2010;375(9727):1695-703
3. Herrmann O et al. Fast-Track Intubation for Accelerated Interventional Stroke Treatment. *Neurocrit Care* 2012(17):354-360
4. Broderick JP et al. Endovascular Therapy after Intravenous t-PA versus t-PA Alone for Stroke. *N Engl J Med* 2013;368:893-903

Langzeit-Nutzen der off-label Thrombolyse in der IST-3 Studie

Eine systemische Thrombolyse mit Alteplase im 6 Stundenfenster, auch bei Patienten mit Kontraindikationen gegen die derzeitige Zulassung, verbessert das funktionelle Outcome und die Lebensqualität nach 18 Monaten. Die Sterblichkeit wird nicht beeinflusst.

******* IST3-Collaborative Group. Effect of thrombolysis with alteplase within 6 h of acute ischaemic stroke on long-term outcomes (the third International Stroke Trial [IST-3]): 18-month follow-up of a randomized controlled trial. Lancet Neurol 2013;12:768-776**

Die systemische Thrombolyse mit r-tPA ist die einzig zugelassene und wirksame medikamentöse Therapie des akuten ischämischen Insults. Bis vor kurzem war sie nur in einem 3-Stundenfenster in Europa zugelassen. Nach der ECASS III-Studie wurde dann die Zulassung auf ein Zeitfenster von 4,5 Stunden verlängert. Die IST-3 Studie hatte ein Zeitfenster von 6 Stunden und zeigte in diesem Zeitfenster ebenfalls eine Wirksamkeit der systemischen Thrombolyse. Der primäre Endpunkt der Studie war aber nach 3 Monaten. Hier sollen jetzt die Langzeitergebnisse vorgestellt werden. Die IST-3 Studie war eine offene internationale multizentrische randomisierte und kontrollierte Studie. In die Studie wurden 3035 Patienten mit ischämischem Insult in 12 Ländern aufgenommen. Die Patienten wurden innerhalb eines Zeitfensters von 6 Stunden randomisiert und erhielten entweder 0,9 mg/kg Alteplase, zusätzlich zur Standardbehandlung oder nur

die Standardtherapie. Von 2348 Patienten lagen die Langzeitergebnisse nach 18 Monaten vor. Endpunkte der Analyse waren die Oxford Handicap Scale (OHS), außerdem wurde ein Lebensqualitätsinstrument (EuroQol) erhoben sowie Fragen zur Funktionsfähigkeit im Alltag gestellt. Die Auswertung der Endpunkte erfolgte über eine logistische Regressionsanalyse.

Nach 18 Monaten betrug die Sterblichkeit 408 von 1169 Patienten in der Alteplasegruppe vs. 414 von 1179 in der Kontrollgruppe. Die entsprechenden Prozentzahlen betragen 34,9% und 35,1%. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Einen positiven Outcome mit einem OHS-Score zwischen 0 und 2 hatten 391 von 1117 Patienten in der Alteplasegruppe vs. 352 von 1122 in der Kontrollgruppe, dies entspricht einer Odds-Ratio von 1,2, die statistisch signifikant war. Die Patienten in der Alteplasegruppe berichteten auch über

eine bessere Lebensqualität gemessen mit dem EuroQol-Instrument. Der Prozentsatz der Patienten der zu Hause lebte, war statistisch nicht signifikant.

Kommentar:

Die IST-3 Studie ist überraschend positiv ausgefallen. Beim Referenten bestand bei Planung der Studie eine erhebliche Skepsis, da in die Studie viele Patienten aufgenommen wurden, die Kontraindikationen gegen eine systemische Thrombolyse wie Alter über 80 Jahre, erhöhte systolische Blutdruckwerte, hohe Glukosewerte aufwiesen oder die in einem Zeitfenster zwischen 4,5 und 6 Stunden lysiert wurden. Es stand zu

befürchten, dass in dieser Patientenpopulation die Rate von symptomatischen Blutungen signifikant erhöht ist. Erfreulicherweise zeigte sich aber, dass auch in dieser Patientenpopulation die Thrombolyse einer Kontrollbehandlung überlegen ist. Die jetzige Analyse belegt auch einen sehr wichtigen gesundheitspolitischen Aspekt, dass die Wirkung nicht nur nach 3 Monaten besteht, sondern dass auch nach 18 Monaten noch signifikante Unterschiede im funktionellen Outcome und in der Lebensqualität bestehen. In absehbarer Zeit ist allerdings nicht damit zu rechnen, dass die Zulassung für die Thrombolyse auf 6 Stunden erweitert wird. (HCD)

Wirksamkeit der Thrombolyse im erweiterten 4,5 bis 6 Stundenfenster

Die Auswertung eines prospektiven Registers (Stroke International Stroke Thrombolysis Register) ergab Hinweise darauf, dass die systemische Thrombolyse auch im Zeitfenster zwischen 3 und 6 Stunden wirksam ist und nicht mit einem erhöhten Risiko für intracerebrale Blutungen einhergeht.

******* Ahmed N, Kellert L, Lees KR, Mikulik R, Tatlisumak T, Toni D. Results of Intravenous Thrombolysis Within 4.5 to 6 Hours and Updated Results Within 3 to 4.5 Hours of Onset of Acute Ischemic Stroke Recorded in the Safe Implementation of Treatment in Stroke International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR): An Observational Study. JAMA Neurol 2013;70(7):837-844**

Die ursprünglichen randomisierten Placebo-kontrollierten Studien (NINDS) zum Einsatz von systemischer Thrombolyse wurden in einem Zeitfenster von 3 Stunden durchge-

führt. In diesem Zeitfenster ist die intravenöse Thrombolyse eindeutig wirksam. Die ECASS III Studie zeigte dann eindeutig, dass die Thrombolyse auch in einem Zeitfenster zwischen 3

und 4,5 Stunden wirksam ist. Die IST-3 Studie ergab darüber hinaus Hinweise darauf, dass die Thrombolyse sogar bis zu einem Zeitfenster von sechs Stunden wirksam ist, wobei allerdings die Wirksamkeit mit dem verlängerten Zeitintervall abnimmt und das Blutungsrisiko zunimmt. Die vorliegende Publikation untersuchte die Wirksamkeit der Thrombolyse im 3 bis 4,5 Stundenfenster und im 4,5 bis 6 Stundenfenster in einem großen Register. Bei dem SITS-ISTR Register handelt es sich um ein großes prospektives Register, das seit dem Jahr 2002 besteht und in dem Schlaganfall-Patienten mit einer systemischen Thrombolyse prospektiv erfasst werden. Im vorliegenden Fall erfolgte die Datenerfassung zwischen 2002 und 2011. Endpunkte der Analyse waren die Sterblichkeit nach 3 Monaten, die Häufigkeit symptomatischer intracerebraler Blutungen und funktionelle Unabhängigkeit gemessen mit der modifizierten Rankin-Skala mit einem Wert zwischen 0 und 2.

Insgesamt standen die Daten von 29.618 Patienten zur Verfügung. Es wurden 283 Patienten, dies entspricht 1,0%, in einem Zeitfenster von 4,5 bis 6 Stunden behandelt, 4.056 Patienten, dies entspricht 13,7%, innerhalb von 3 bis 4,5 Stunden und 25.279 Patienten entsprechend 85,4% in einem 3 Stundenfenster behandelt. Die Ergebnisse werden dargestellt für das Zeitfenster 4,5 bis 6 Stunden, 3 bis 4,5

Stunden und innerhalb von 3 Stunden. Die mediane Zeit vom Beginn des Schlaganfalls zur Behandlung betrug 295 vs. 210 vs. 138 Minuten. Das mittlere Alter war nicht unterschiedlich. Die mittlere Schwere des Schlaganfalls gemessen mit der NIHSS betrug 9 vs. 9 vs. 12. Funktionell unabhängig waren 61,3% vs. 62,7% vs. 58,4%. Dieser Unterschied war für das Zeitfenster 3 bis 4,5 Stunden vs. 3 Stunden statistisch signifikant. Die Sterblichkeit betrug 11,8% vs. 11,1% vs. 11,8%. Diese Unterschiede waren statistisch nicht signifikant. Die Häufigkeit von symptomatischen intracerebralen Blutungen betrug 2,6% vs. 1,8% vs. 1,5%. Auch diese Unterschiede waren statistisch nicht signifikant. Wurde die Zeit vom Beginn des Schlaganfalls als kontinuierliche Variable in eine multivariate Analyse eingegeben, ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Zeitpunkt der Behandlung, höheren Raten an symptomatischen Blutungen und einem schlechteren Outcome nach 3 Monaten.

Kommentar:

Ähnlich wie die IST-3 Studie zeigt auch die Analyse des SITS-Registers, dass offenbar die Thrombolyse auch in einem Zeitfenster von bis zu 6 Stunden wirksam sein kann, ohne dass es zu einer signifikanten Erhöhung von intracerebralen Blutungen kommt. Allerdings nimmt die Wirksamkeit der

Thrombolyse erwartungsgemäß mit dem Zeitfenster zwischen Auftreten des Schlaganfalls und Beginn der Thrombolyse ab. In der Zwischenzeit ist in Deutschland die Thrombolyse in einem Zeitfenster von bis zu 4,5 Stunden zugelassen. Angesichts der geringen Zahl der Patienten, die im

Zeitfenster zwischen 4,5 und 6 Stunden behandelt wurden, ist allerdings nicht mit einer offiziellen Zulassung in diesem Zeitfenster zu rechnen, daher handelt es sich weiterhin um eine Off-label-Therapie über die Patienten bzw. Angehörige aufgeklärt werden müssen. (HCD)

Systemische Thrombolyse beim ischämischen Insult: Je früher umso besser

Die Auswertung eines großen amerikanischen Registers zeigt eindeutig wie wichtig es ist, Patienten mit akutem ischämischem Insult die Kandidaten für eine systemische Thrombolyse sind, so schnell wie möglich zu behandeln. Eine frühe Behandlung verbessert die Prognose, reduziert die Sterblichkeit und reduziert auch das Risiko von intracraniellen Blutungen.

******* Saver JL, Fonarow GC, Smith EE, Reeves MJ, Grau-Sepulveda MV, Pan W, Olson DM, Hernandez AF, Peterson ED, Schwamm LH. Time to treatment with intravenous tissue plasminogen activator and outcome from acute ischemic stroke. JAMA 2013;309(23):2480-2488**

Die intravenöse Thrombolyse mit Gewebeplasminogenaktivator ist die im Moment einzige wirksame und zugelassene Therapie des akuten ischämischen Insults. In Deutschland beträgt das zugelassene Zeitfenster 4,5 Stunden. Die bisher durchgeführten randomisierten Studien und insbesondere Meta-Analysen der Studien legen nahe, dass der Erfolg der Thrombolyse um so höher ist je früher die Behandlung nach Beginn der Symptome einsetzt. Dies gilt auch für die Reduktion der am meisten gefürchteten Komplikation, nämlich einer cerebralen Blutung. Die Studie stützt

sich auf ein großes amerikanisches Register das Guidelines-Schlaganfall-Register, das im April 2003 initiiert wurde. Im Rahmen dieses Registers werden Patientendaten und Zustand des Patienten bei der Entlassung erfasst. Für die hier publizierte Studie wurden Daten von 58.353 Patienten analysiert die einen akuten ischämischen Schlaganfall hatten und innerhalb von 4,5 Stunden nach Symptombeginn mit rt-PA behandelt wurden. Die Daten stützen sich auf Ergebnisse aus 1395 Krankenhäusern und wurden zwischen April 2003 und März 2012 erfasst. Untersucht wurde

der Zusammenhang zwischen Zeit bis zum Therapiebeginn und der Sterblichkeit im Krankenhaus, symptomatischen intracraniellen Blutungen und dem Zustand des Patienten bei Entlassung.

Das mittlere Alter der 58.353 mit rt-PA behandelten Patienten betrug 72 Jahre, die Hälfte waren Frauen. Die mediane Zeit zwischen Symptomatik und Behandlungsbeginn lag bei 144 Minuten. 9,3% der Patienten wurden innerhalb von 90 Minuten behandelt, 77% zwischen 100 und 180 Minuten und 13,6% zwischen 181 und 270 Minuten. Der mediane Schweregrad des Schlaganfalls gemessen mit der NIHSS betrug 11. Prädiktoren für ein kurzes Zeitintervall zwischen Symptomatik und Therapie waren Schwere des Schlaganfalls, Ankunft im Krankenhaus über einen Krankenwagen und Ankunft während der normalen Arbeitszeit an Werktagen. 5142 Patienten, dies entspricht 8,8%, verstarben im Krankenhaus und 2873 Patienten (4,9%) hatten eine intracranielle Blutung. 19.491 Patienten (33,4%) konnten gehfähig aus dem Krankenhaus entlassen werden und 52.541 Patienten (38,6%) konnten nach Hause entlassen werden. Ein kurzes Zeitintervall zwischen Ereignis und Thrombolyse war statistisch signifikant mit einer reduzierten Sterblichkeit im Krankenhaus assoziiert, mit einer reduzierten Rate symp-

tomatischer intracranieller Blutungen, mit einem besseren klinischen Outcome und der Wahrscheinlichkeit nach Hause entlassen zu werden.

Kommentar:

Diese große Registerstudie belegt eindeutig was in allen Leitlinien bereits ausgedrückt wird, nämlich dass es bei der systemischen Thrombolyse mit rt-PA beim ischämischen Insult auf jede Minute ankommt. Je kürzer das Zeitintervall zwischen Ereignis und Beginn der Thrombolyse umso besser die Prognose. Neu an der jetzt publizierten Studie war die Erkenntnis, dass auch das Risiko von intracraniellen Blutungen abnimmt, wenn das Zeitintervall zwischen Ereignis und Therapie möglichst kurz ist. Leider hat das große Register nur Entlassungsdaten gesammelt. Diese Ergebnisse sind immer verfälscht, da Patienten mit gutem Outcome früher entlassen werden, als Patienten mit schlechtem Outcome oder Behandlungskomplikationen. Ideal wäre ein prospektiver Follow up nach 90 Tagen für alle Patienten gewesen. Die Ergebnisse weisen auch nochmals darauf hin, dass die Erweiterung des Zeitfensters von 3 auf 4,5 Stunden für die systemische Thrombolyse nicht dazu führen darf, dass zusätzliche Zeit für Diagnostik verloren geht. (HCD)

Neuroprotektion durch Statine?

Ein neuroprotektiver Effekt beim ischämischen Schlaganfall durch eine vorausgehende Statineinnahme bleibt auch nach dieser Metaanalyse weiter fraglich.

***** Ni Chroinin D, Asplund K, Asberg S, Callaly E, Cuadrado-Godia E, Diez-Tejedor E, Di Napoli M, Engelter ST, Furie KL, Giannopoulos S, Gotto AM, Jr., Hannon N, Jonsson F, Kapral MK, Marti-Fabregas J, Martinez-Sanchez P, Milionis HJ, Montaner J, Muscari A, Pikija S, Probstfield J, Rost NS, Thrift AG, Vemmos K, Kelly PJ. Statin therapy and outcome after ischemic stroke: systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized trials. *Stroke* 2013;44(2):448-456**

Die Bedeutung der Statine für die Prävention des ischämischen Schlaganfalls ist unbestritten. Im Tiermodell und in der Mehrzahl der methodisch recht heterogenen klinischen Studien wurde zudem nach akuter zerebraler Ischämie ein benefitärer Effekt einer (bereits bestehenden) Statin-Gabe auf das Outcome beschrieben. Ni Chroinin et al. führten eine diesbezügliche Metaanalyse anhand von 27 klinischen Studien durch, die ein Follow-up von zumindest 30 Tagen aufwiesen. Lediglich 956 (0,8%) der insgesamt 113.148 Schlaganfallpatienten wurden in eine der drei berücksichtigten randomisierten kontrollierten Studien (RCT) und allein 86.651 (76,6%) Patienten in eine (Riks-Stroke Studie) der insgesamt 24 Beobachtungsstudien eingeschlossen. Der Anteil der Patienten, die vor Symptombeginn ein Statin einnahmen, variierte zwischen 4-48%. Die gepoolte Analyse des

Outcome bei stationärer Entlassung oder nach 30 Tagen ist methodisch fragwürdig und soll an dieser Stelle nicht berücksichtigt werden. Das funktionelle Outcome nach 90 Tagen wurde in neun Beobachtungsstudien (n=17.512) und in einem RCT (SPARCL; n=492) untersucht. Die gepoolte OR für einen mRS ≤ 2 betrug bei Statin-Gabe vor Symptombeginn in den Beobachtungsstudien 1,41 (95%CI 1,29-1,56) und in der SPARCL Studie 1,5 (95%CI 1,0-2,24). Das in drei Beobachtungsstudien (n=2.306) erfasste funktionelle Outcome nach einem Jahr zeigte keinen signifikanten Unterschied. Die Mortalität nach 90 Tagen wurde in 11 Beobachtungsstudien (n=101.615) und drei RCTs erfasst. Bei Statin-Gabe vor Symptombeginn betrug die OR 0,71 (95%CI 0,62-0,82) in Beobachtungsstudien und 0,98 (95%CI 0,67-1,42) in den RCTs. Die in neun

Beobachtungsstudien (n=101.664) und zwei RCTs (n=464) erfasste Mortalität nach einem Jahr ergab für die Statin-Gruppe eine OR von 0,80 (95%CI 0,67-0,95) bzw. 0,87 (95%CI 0,57-1,31).

Von den Autoren wurden zudem vier RCTs und fünf Beobachtungsstudien identifiziert, in denen bei 14-71% der insgesamt 5.444 Patienten mit zerebraler Ischämie innerhalb von 72 Stunden nach Symptombeginn eine Statin-Gabe begonnen bzw. fortgesetzt wurde. Das funktionelle Outcome nach 90 Tagen wurde in drei Beobachtungsstudien (n=1324) und drei RCTs (n=211) erfasst. Bei Statin-Gabe vor Symptombeginn betrug die OR für einen mRS ≤ 2 in den Beobachtungsstudien 1,84 (95%CI 1,37-2,48) und 1,57 (95%CI 0,88-2,81) in den RCTs. Für das funktionelle Outcome nach einem Jahr ergaben sich vergleichbare Ergebnisse. Die OR für die in drei Beobachtungsstudien (n=1324) und drei RCTs (n=146) erfasste Mortalität nach 90 Tagen betrug nach Statin-Gabe in der Akutphase 0,29 (95%CI 0,19-0,45) bzw. 1,71 (95%CI 0,74-3,97) in RCTs. Des Weiteren wurden drei prospektive und zwei retrospektive Beobachtungsstudien bei lysierten Schlaganfallpatienten analysiert, wobei 22% der insgesamt 4993 Patienten vor Symptombeginn ein Statin einnahmen. Die OR für einen mRS ≤ 2 betrug 1,01 (95%CI 0,88-1,15). Für die in drei

Beobachtungsstudien (n=4339) erfasste Mortalität nach 90 Tagen fand sich in der Statin-Gruppe eine OR von 1,25 (95%CI 1,02-1,52), wobei sich in der größten diesbezüglichen Studie (n=4.012) nach Adjustierung für Confounder keine Signifikanz ergab (OR 1,14 (95%CI 0,90-1,44)).

Kommentar:

Die vorliegende Metaanalyse untersucht ein Thema von hoher klinischer Relevanz, verdeutlicht die Heterogenität der zugrunde liegenden Daten und basiert de facto auf Beobachtungsstudien. Im Vergleich zu der im Jahr 2011 publizierten Metaanalyse von Biffi et al. zum gleichen Thema wurden etwa zehnmal mehr Patienten und teils unpublizierte Studiendaten analysiert. Mit einer Odds ratio von 1,4 fand sich wiederum ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Statin-Gabe vor Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls und einem besseren funktionellen Outcome nach 90 Tagen, wobei keine Aussagen über eine Fortführung der Statin-Gabe gemacht wurden. Zudem suggerieren die berücksichtigten Beobachtungsstudien einen benefitären Effekt einer Statin-Gabe auf die Mortalität nach 90 Tagen, was anhand der wenigen RCTs jedoch nicht bestätigt werden konnte. Da keine individuellen Patientendaten in die Analyse eingingen, konnten keine Aussagen zu Dosis- oder Absetzeffekten der Statine, bzw. zur

Schlaganfallrezidivrate und Ätiologie der Todesfälle getroffen werden, was insbesondere die Interpretation der nach einem Jahr erhobenen Daten erschwert.

Inwiefern eine Statin-Gabe innerhalb von 72 Stunden nach akuter zerebraler Ischämie wirklich zu einem verbesserten funktionellen Outcome führt, kann anhand der vorliegenden Metaanalyse nicht abschließend beurteilt werden, da bzgl. der Statin-Gabe ein Bias zugunsten weniger stark betroffener Schlaganfallpatienten nicht ausgeschlossen werden kann. Dass die Mortalität bei Statin-vorbehandelten Patienten nach Lysetherapie Statinbedingt erhöht ist, muss nicht zuletzt aufgrund aktueller Studienergebnisse bezweifelt werden [Cappellari 2013]. Die Lysetherapie sollte Schlaganfallpatienten, die ein Statin einnehmen, in keinem Fall vorenthalten werden. Zudem sollte eine bestehende Statin-Gabe nach Auftreten einer akuten zerebralen Ischämie möglichst fortgesetzt werden [Blanco 2007]. (KGH)

Referenzen:

Biffi A, Devan WJ, Anderson CD, Cortellini L, Furie KL, Rosand J, et al. Statin treatment and functional outcome after ischemic stroke: casecontrol and meta-analysis. *Stroke*. 2011; 42: 1314–1319.

Cappellari M, Bovi P, Moretto G, Zini A, Nencini P, Sessa M, et al. The THROMbolysis and STatins (THaST) study. *Neurology*. 2013; 80: 655–661.

Blanco M, Nombela F, Castellanos M, et al. Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study. *Neurology* 2007; 69: 904–910.

Spielt das Zeitfenster und eine Infarktdemarkation bei der Thrombolyse von Basilarisverschlüssen eine Rolle?

Bei der Behandlung von Verschlüssen der Arteria Basilaris sind noch viele Fragen unbeantwortet. Da noch keine Ergebnisse aus einer laufenden randomisierten Studie vorliegen, gibt diese große Einzelzenter-Beobachtungsstudie wertvolle Informationen über die Bedeutung des Zeitfensters und des Ausmaßes einer Infarktdemarkation bei der Thrombolyse von Basilarisverschlüssen.

****** Strbian D, Sairanen T, Silvennoinen H, Salonen O, Kaste M, Lindsberg PJ. Thrombolysis of basilar artery occlusion: Impact of baseline ischemia and time. Ann Neurol 2013;73(6):688-694**

Ein akuter Verschluss der Arteria Basilaris ist eine lebensbedrohliche Erkrankung. Nahezu alle Patienten die nicht behandelt werden und 80-90% der Patienten bei denen therapeutisch keine Rekanalisation erzielt werden kann sterben. Dies ist auch der Hauptgrund, warum bei dieser Erkrankung aus ethischen Bedenken noch keine Ergebnisse aus kontrollierten randomisierten Studien vorliegen und empirische Daten weitestgehend fehlen. Die Arbeitsgruppe des Universitätsklinikums Helsinki in Finland berichtet in diesem Manuskript den klinischen Verlauf von allen 184 Patienten, die in der Zeit von 1995 und 2012 in ihrem Zentrum an einem Basilarisverschluss nach dortigem Protokoll behandelt worden sind. Bis zu einem Zeitfenster von 48 Stunden erhielten 95% der Patienten eine systemische intravenöse Thrombolyse, während 8% der

Patienten zusätzlich oder ausschließlich mit interventionellen Methoden behandelt worden sind. Alle Patienten erhielten ein Ausgangs-Angiogramm und 79% ein Verlaufs-Angiogramm. 96% der Patienten mit ausgeprägten ischämischen Veränderungen in der Ausgangsbildgebung hatten einen schlechten 3-Monatsverlauf, welcher mit Hilfe der modifizierten Rankin Skala (mRS) gemessen wurde. Dieser war unabhängig davon, ob eine Rekanalisation erreicht werden konnte oder nicht. Im Kontrast hierzu hatten die Patienten mit geringer oder keiner Infarktdemarkation bei Aufnahme und erfolgreicher Rekanalisierung in der Hälfte der Fälle einen guten klinischen Verlauf. Interessanterweise hatte bei der gesamten Kohorte das Zeitfenster der Behandlung keinen Einfluss auf den Gesamterfolg der Therapie. Selbst mit großer Therapie-Latenz wurde keine erhöhte Rate an symptomati-

schen Intrakraniellen Blutungen gesehen und keine erhöhte Rate an Patienten mit bleibenden Behinderungen. Ein schlechter klinischer Verlauf war insbesondere mit hohem Alter, schweren Symptomen und ausgedehnten ischämischen Veränderungen bei Aufnahme assoziiert.

Kommentar

In Ermangelung von Ergebnissen aus der laufenden BASICS-Studie (www.basicstrial.com), sind die Erkenntnisse aus dieser Analyse einer großen Kohorte von Patienten mit

einem Verschluss der Basilararterie eine wertvolle Orientierungshilfe für die klinische Therapieentscheidung. Eine späte Präsentation nach Ereignisbeginn ist demnach kein Hinderungsgrund diese ansonsten mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit tödlich verlaufende Erkrankung zu behandeln. Bei der Interpretation dieser Daten sollte beachtet werden, dass im Rahmen des Behandlungsprotokolls der Universitätsklinik Helsinki alle Patienten nach Ausschluss einer Hirnblutung nach Therapie eine Vollheparinisierung erhielten. (BF)

2. Diagnostik

Vorhersage der Blutungswahrscheinlichkeit nach systemischer Thrombolyse

Ein sehr niedriges zerebrales Blutvolumen in der initialen MRT-Bildgebung ist mit einer erhöhten Blutungsrate nach systemischer Thrombolyse assoziiert.

****** Campbell BCV, Christensen S, Parsons MW, Churilov L, Desmond PM, Barber PA, Butcher KS, Levi CR, De Silva DA, Lansberg MG, Mlynash M, Olivot JM, Straka M, Bammer R, Albers GW, Donnan GA, Davis SM for the EPITHET and DEFUSE Investigators: Advanced imaging improves prediction of hemorrhage after stroke thrombolysis. *Ann Neurol* 2013; 73: 510- 519**

Diese kombinierte Veröffentlichung aus zwei MR-basierten Lysestudien (EPITHET und DEFUSE) untersuchte inwieweit durch eine sehr detaillierte Bildgebung eine Vorhersage einer hämorrhagischen Komplikation nach

Thrombolyse getroffen werden kann. Beide Studien untersuchten jeweils Patienten zwischen 3- 6 h nach Symptombeginn. EPITHET randomisierte Patienten zur Behandlung mit rt-PA oder mit Placebo, während DEFU-

SE lediglich Patienten mit rt-PA Behandlung einschloss. Das Vorhandensein und die Ausdehnung einer Zone mit sehr niedrigem zerebralen Blutvolumen (VLCBV) wurde durch MRT bestimmt. Benutzt wurde der Wert unter der 2,5% Perzentile der dem Hirninfarkt gegenüberliegenden Hemisphäre. Die Definition einer parenchymatösen Einblutung (PH) erfolgte analog der ECASS Kriterien. Eine Reperfusion wurde durch eine MRT-Perfusion bestimmt.

Von 69 Patienten aus DEFUSE entwickelten 9 eine parenchymatöse Hirnblutung. Die aus EPITHET bekannten Kriterien für VLCBV zeigten hierfür 100% Sensitivität, 72% Spezifität, 35% positiven prädiktiven Vorhersagewert und 100% negativ prädiktiven Vorhersagewert. Wurden die Daten aus beiden Studien gepoolt, konnten 163 Patienten mit 23 PH analysiert werden. Es konnte gezeigt werden, dass die Analyse der VLCBV Daten deutlich sensitiver und spezifischer war als die reine Benutzung von DWI oder PWI Messungen.

Kommentar:

Die gepoolte Analyse zweier sehr ähnlicher Studien ergab eine hohe Vorhersagemöglichkeit für das Auftreten von parenchymatösen Einblutungen durch die Benutzung von VLCBV-Werten. Dies hat erhebliche Bedeutung für die Planung zukünftiger MR-basierter Lysestudien und sollte daher in die je-

weiligen Protokolle integriert werden. Ob dieser Parameter für den Alltag eine wesentliche Bedeutung erreichen wird, darf derzeit bezweifelt werden. Zum einen ist der Parameter recht komplex und nicht routinemäßig zu bestimmen, zum anderen ist der positive prädiktive Wert mit 35% verbesserungsfähig. Bei einem negativen prädiktiven Wert von 100% könnte man die Methode zur Blutungsvermeidung aber benutzen. Die dabei entstehenden Kosten wären erheblich. Für einen flächendeckenden Einsatz bedarf es einer prospektiven randomisierten Studie, die dieses Ergebnis repliziert. Sinnvoll wäre aber schon derzeit diese Methode für Patienten nach dem Ablauf des 4,5 h Zeitfensters oder auch bei Wake-up Stroke in Zentren mit entsprechender Infrastruktur einzusetzen. (GFH)

3. Primärprävention

Prädiktoren für das Schlaganfallrisiko unter oraler Antikoagulation bei Vorhofflimmern

Diese gepoolte Analyse der kontrollierten Zulassungsstudien der neuen oralen Antikoagulantien belegt ein erhöhtes Schlaganfallrisiko bei Alter über 75, Frauen, früherem Schlaganfall oder TIA, Einnahme von ASS, Nierenfunktionsstörung, asiatischer Herkunft und einem CHADS2 Score ≥ 3

***** Albertsen IE, Rasmussen LH, Overvad TF, Graungaard T, Larsen TB, Lip GY. Risk of stroke or systemic embolism in atrial fibrillation patients treated with warfarin: a systematic review and meta-analysis. Stroke 2013;44:1329-1336**

Die Autoren aus Dänemark und England untersuchten ob es Prädiktoren gibt, welche Patienten unter einer guten Antikoagulation mit Warfarin ein erhöhtes Schlaganfallrisiko zu haben. Sie analysierten 6 Studien, nämlich die SPORTIF III und V Studie, BAFTA, RE-LY, ROCKET-AF und ARISTOTLE. Insgesamt bezieht sich die Analyse auf 58.883 Patienten. Prädiktoren für ein erhöhtes Schlaganfallrisiko waren mit jeweils relativem Risiko Alter über 75 Jahre (1,46), weibliches Geschlecht (1,30), vorhergehender Schlaganfall und TIA (1,85), Erfahrungen mit Vitamin K Antagonisten (0,85), Nierenfunktionsstörung (1,54), vorhergehende Einnahme von Acetylsalicylsäure (1,19), asiatische Ethnizität (1,70) und CHADS2 Score ≥ 3 (1,64). Alle diese Risikoerhöhungen waren statistisch signifikant.

Kommentar:

Diese Studien zeigen eine ganze Reihe von wichtigen Prädiktoren eines erhöhten Schlaganfallrisikos, auch bei Patienten die optimal antikoaguliert sind. Allerdings konnten die Autoren nicht auseinander dividieren, ob es sich bei den Schlaganfällen um ischämische oder hämorrhagische Insulte handelte. Bemerkenswert ist, dass der wichtigste Risikofaktor eine vorhergehende TIA oder ein Schlaganfall ist. Leider kann die Studie die Frage nicht beantworten, ob die Patienten, die ein entsprechendes Risikoprofil aufweisen, besonders von einer Behandlung mit neuen Antikoagulanzen profitieren würden. (HCD)

Ethnische Unterschiede im Schlaganfallrisiko bei Vorhofflimmern

Dabigatran ist auch bei asiatischen Patienten mit Vorhofflimmern Vitamin K-Antagonisten in der Schlaganfallprävention überlegen.

****** Hori M, Connolly SJ, Zhu J, Liu LS, Lau CP, Pais P, Xavier D, Kim SS, Omar R, Dans AL, Tan RS, Chen JH, Tanomsup S, Watanabe M, Koyanagi M, Ezekowitz MD, Reilly PA, Wallentin L, Yusuf S; the RE-LY Investigators. Dabigatran versus warfarin: effects on ischemic and hemorrhagic strokes and bleeding in asians and non-asians with atrial fibrillation. Stroke 2013;44:1891-1896**

Patienten mit Vorhofflimmern haben ein hohes Schlaganfallrisiko, das durch eine orale Antikoagulation signifikant verringert werden kann. Bei Menschen asiatischer Herkunft besteht allerdings unter Vitamin-K-Antagonisten ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Blutungskomplikationen. Dies erklärt warum der Anteil antikoagulierter Patienten in asiatischen Ländern niedriger ist als in Europa oder Nordamerika. Außerdem wird bei vielen Patienten eine Antikoagulation mit INR Werten < 2 durchgeführt. Die RE-LY Studie verglich 2 x 110 mg und 2 x 150 mg Dabigatran mit Warfarin bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und zumindest einem vaskulären Risikofaktor. Innerhalb der Studie gab es eine Subpopulation von 2782 Patienten, dies entspricht 15% aus 10 asiatischen Ländern. Bei Patienten mit Vorhofflimmern in Asien ist das Schlaganfallrisiko höher. Diese prä-spezifizierte Subgruppenanalyse der RE-LY-Studie verglich die Wir-

ksamkeit und die Blutungsraten zwischen den 2782 Patienten aus Asien, verglichen mit den 15331 Patienten aus den Ländern, in denen Patienten anderer ethnischer Herkunft eingeschlossen wurden. In der asiatischen Population waren Schlaganfälle und systemische Embolien in allen 3 Therapiearmen signifikant häufiger als bei Nicht-Asiaten. Die Häufigkeit pro Jahr betrug 3,06% für Warfarin, 2,5% pro Jahr für die niedrige Dosis und 1,39% pro Jahr für die hohe Dosis von Dabigatran. Cerebrale Blutungen unter Warfarin traten bei Asiaten 2,4-fach häufiger auf als bei Nicht-Asiaten. Dieses Risiko konnte um 70 bis 85% für Dabigatran verglichen mit Warfarin reduziert werden. Die Risikoreduktion war deutlich höher als bei Nicht-Asiaten. Auch schwerwiegende allgemeine Blutungskomplikationen waren unter beiden Dosierungen von Dabigatran geringer als unter Warfarin.

Kommentar:

Die Subgruppenanalyse der RE-LY-Studie bei Patienten asiatischer Herkunft hat ein überraschendes Ergebnis. Der therapeutische Nutzen von Dabigatran ist sogar höher bezogen auf die Reduktion von ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfällen sowie schwerwiegende Blutungen als bei Nicht-Kaukasiern. Dies gilt, obwohl die Ereignisraten bei

Menschen asiatischer Herkunft deutlich höher sind als bei Menschen die nicht aus Asien stammen. Daher ist der therapeutische Nutzen bei Menschen asiatischer Herkunft für Dabigatran höher als in der allgemeinen RE-LY-Studie. Dies ist für Ärzte in Deutschland relevant, die Patienten asiatischer Herkunft behandeln. (HCD)

Langzeitbeobachtungsstudie mit Dabigatran bei Patienten mit Vorhofflimmern

Nach der randomisierten RE-LY Studie in der Dabigatran mit Warfarin verglichen wurde, erfolgte eine offene Weiterbehandlung mit Dabigatran der Patienten im Dabigatran-Arm über einen Zeitraum von 2 Jahren. Dabei zeigte sich, wie in der Hauptstudie, eine höhere Rate von schwerwiegenden Blutungskomplikationen für die hohe Dosis von Dabigatran verglichen mit der niedrigen Dosis. Die Häufigkeit von Schlaganfällen und systemischen Embolien war identisch.

**** Connolly SJ, Wallentin L, Ezekowitz MD, Eikelboom J, Oldgren J, Reilly PA, Brueckmann M, Pogue J, Alings M, Amerena JV, Avezum A, Baumgartner I, Budaj AJ, Chen JH, Dans AL, Darius H, Di Pasquale G, Ferreira J, Flaker GC, Flather MD, Franzosi MG, Golitsyn SP, Halon DA, Heidbuchel H, Hohnloser SH, Huber K, Jansky P, Kamensky G, Keltai M, Kim SS, Lau CP, Le Heuzey JY, Lewis BS, Liu L, Nanas J, Omar R, Pais P, Pedersen KE, Piegas LS, Raev D, Smith PJ, Talajic M, Tan RS, Tanomsup S, Toivonen L, Vinereanu D, Xavier D, Zhu J, Wang SQ, Duffy CO, Themeles E, Yusuf S. The Long-Term Multicenter Observational Study of Dabigatran Treatment in Patients With Atrial Fibrillation (RELY-ABLE) Study. *Circulation* 2013;128(3):237-243

Patienten mit Vorhofflimmern haben ein hohes Schlaganfallrisiko. Die Behandlung mit Vitamin K Antag-

onisten hat viele Nachteile was erklärt, warum nur etwa die Hälfte aller Patienten bei denen die Indikation zu

einer oralen Antikoagulation besteht, tatsächlich antikoaguliert werden. Deswegen war es wichtig, neue Antikoagulantien zu entwickeln, die die wesentlichen Nachteile der Vitamin K Antagonisten wie langsamer Wirkungseintritt, langsames Abklingen der Wirkung, Interaktion mit anderen Medikamenten und Nahrungsmitteln sowie regelmäßiges Monitoring des Gerinnungssystems nicht notwendig machen. Eine dieser Substanzen ist Dabigatran. Dabigatran zeigte in der großen randomisierten RE-LY Studie eine Überlegenheit der hohen Dosis von 2 x 150 mg täglich gegenüber Warfarin für den Endpunkt Schlaganfall und systemische Embolie und für den Endpunkt ischämischer Schlaganfall. Die niedrige Dosis von 2 x 110 mg war vergleichbar wirksam, hatte aber weniger schwerwiegende Blutungskomplikationen. Nach dem Ende der randomisierten Studie hatten Studienteilnehmer im Dabigatran-Arm die Möglichkeit, diese Therapie über einen Zeitraum von 2,5 Jahren in offener Form fortzuführen. An dieser Studie nahmen 5851 Patienten teil, dies entspricht 48% der ursprünglichen Patientenpopulationen. Die Häufigkeit von Schlaganfällen und systemischen Embolien war für beide Dosierungen über einen medianen Zeitraum von 2,3 Jahren nahezu identisch und betrug 1,46% pro Jahr für die hohe Dosis und 1,60% pro Jahr für die niedrige Dosis von Dabigatran.

Schwerwiegende Blutungskomplikationen waren wie in der RE-LY Studie für die hohe Dosis etwas häufiger, so betrug die jährliche Rate an schwerwiegenden Blutungen 3,74% für die hohe Dosis und 2,99% für die niedrige Dosis von Dabigatran. Dies entspricht einer Hazard Ratio von 1,26. Die Mortalität war nicht unterschiedlich. Wie in der RE-LY Studie war die Häufigkeit von cerebralen Blutungen mit 0,13% und 0,14% pro Jahr sehr niedrig.

Kommentar:

Es ist sehr wichtig nach randomisierten Studien mit begrenzter Beobachtungszeit Langzeitdaten für neue Medikamente zu gewinnen. Manche Wirkungen und unerwünschte Ereignisse zeigen sich unter Umständen erst nach einem längeren Beobachtungszeitraum. Die RE-LY Studie zeigt überzeugend, dass sich die Ergebnisse der eigentlichen RE-LY Studie im Langzeitverlauf weitgehend replizieren lassen. Überraschend ist allerdings die Beobachtung, dass bzgl. der Verhinderung von Schlaganfällen zwischen den beiden Dosierungen kein wesentlicher Unterschied ist. Dies würde für die Praxis bedeuten, dass bei Patienten, die aufgrund ihres Alters (über 80 Jahre) oder einer etwas eingeschränkten Nierenfunktion mit der niedrigen Dosis behandelt werden müssen, kein Wirkungsverlust zu beobachten ist. (HCD)

Indikationsbias verhindert Vergleich

Patienten mit Vorhofflimmern, die bereits früher mit Vitamin K-Antagonisten behandelt wurden haben in dieser großen Beobachtungsstudie ein höheres thromboembolisches Risiko unter Dabigatran im Vergleich zu Vitamin K-Antagonisten.

*** Sørensen R, Gislason G, Torp-Pedersen C, Olesen JB, Fosbøl EL, Hvidtfeldt MW, Karasoy D, Lamberts M, Charlot M, Køber L, Weeke P, Lip GY, Hansen ML. Dabigatran use in Danish atrial fibrillation patients in 2011: a nationwide study. BMJ Open 2013;3:e002758**

Dabigatran ist jetzt in vielen Ländern als Alternative zu Warfarin zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern zugelassen. Die vorliegende Studie erfasst in Dänemark im Rahmen eines nationalen Registers alle Patienten mit Vorhofflimmern, die erstmalig nach dem 22. August 2011, dem Zeitpunkt der Zulassung mit Dabigatran 2 x 110 mg, Dabigatran 2 x 150 mg oder einem Vitamin K Antagonisten behandelt wurden. Erfasst wurden alle Patienten bis zum 31. Dezember 2011. Endpunkte der Analyse waren ischämische Insulte, TIAs, periphere Embolien und Blutungskomplikationen. In dem genannten Zeitraum erhielten 49.640 Patienten ein Rezept für einen Vitamin K Antagonisten, 1612 (3,1%) eine Verschreibung für 2 x 110 mg Dabigatran und 1114 Patienten (2,1%) eine Verschreibung von 2 x 150 mg Dabigatran. Die Zulassungsbedingungen der europäischen Zulassungs-

behörde wurden beim Löwenanteil der Patienten, die mit 110 mg Dabigatran behandelt wurden, eingehalten. Dies war bei der höheren Dosis nur bei etwa der Hälfte der Patienten der Fall. Die häufigsten Verletzungen der Zulassungsbedingungen waren Alter über 80 Jahre sowie Patienten mit Erkrankung von Leber und Niere sowie Patienten mit vorausgegangenen Blutungen. Das Risiko thromboembolischer Ereignisse war unter Dabigatran höher als unter Warfarin, wobei dies aber nur für Patienten galt, die mit Warfarin vorbehandelt waren. Bei den Blutungskomplikationen ergab sich ein etwas erhöhtes Risiko bei den Patienten die mit 2 x 110 mg Dabigatran behandelt worden waren, nicht aber für die, die Dabigatran 150mg 2mal täglich eingenommen hatten.

Kommentar:

Diese Studie ist ein typisches Beispiel

dafür, wie Daten aus Registern nicht verwendet werden sollten. Der Beobachtungszeitraum von 4 Monaten ist viel zu kurz um vernünftige Aussagen über thromboembolische Ereignisse machen zu können. Die Unterschiede zwischen Dabigatran und Warfarin fanden sich nur bei den Patienten die Vorerfahrungen mit Vitamin K Antagonisten hatten. Man kann also davon ausgehen, dass es gute Gründe gab, warum diese Patienten auf Dabigatran umgestellt wurden. Sehr wahrscheinlich hatten sie ein höheres Risiko. Da die Warfarin-Patienten mit

Dabigatran-Patienten nicht bezüglich Risikofaktoren gemacht waren, muss man von einem erheblichen Bias ausgehen. Besonders bemerkenswert ist, dass einige der Autoren dieser Publikation zeitgleich eine zweite Publikation mit größeren Patientenzahlen und längerem Verlauf publiziert haben in dem ein Matching der Risikofaktoren und Begleiterkrankung durchgeführt worden war, was zu einem deutlich abweichenden Ergebnis im Verhältnis zu dieser Studie kommt. (HCD)

Unter- und Überbehandlung bei Patienten mit Vorhofflimmern

Die Versorgungssituation von Patienten mit neu diagnostiziertem Vorhofflimmern folgt oft nicht den Leitlinien Empfehlungen.

****** Kakkar AK, Mueller I, Bassand JP, Fitzmaurice DA, Goldhaber SZ, Goto S, Haas S, Hacke W, Lip GY, Mantovani LG, Turpie AG, van Eickels M, Misselwitz F, Rushton-Smith S, Kayani G, Wilkinson P, Verheugt FW; GARFIELD Registry Investigators. Risk profiles and antithrombotic treatment of patients newly diagnosed with atrial fibrillation at risk of Stroke: Perspectives from the international, observational, prospective GARFIELD registry. PLoS One 2013;8:e63479**

Bisher gibt es relativ wenig weltweite Daten zu dem klinischen Charakteristika von Patienten mit Vorhofflimmern, der Behandlung und den Folgen der Behandlung. GARFIELD ist ein prospektives Register, das weltweit durchgeführt wird und das am Ende 50.000 Patienten mit Vorhofflimmern

einschließen soll. Hier werden die Ergebnisse der ersten Kohorte publiziert, die 10.614 erwachsene Patienten mit Vorhofflimmern umfasste und die zwischen Dezember 2009 und Oktober 2011 in 540 Studienzentren in 19 Ländern erfasst wurden. Das mittlere Alter der Patienten betrug 70

Jahre und 10% der Patienten hatten bereits einen Schlaganfall erlitten. Die Verteilung des CHADS2 Score betrug 8,1% 0, 34,7% 1, 31,1% 2, 16,2% 3, 7,1% 4, 2,3% 5, 0,5% 6. Interessant war die Therapie zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses. 33% der Patienten wurden mit Thrombozytenfunktionshemmern behandelt und 58% mit Warfarin. Dabei hatten nur 6,7% der Patienten eindeutige Kontraindikationen gegen eine Behandlung mit Vitamin K Antagonisten. Es bestand eine erhebliche Unter- und Überbehandlung der Patienten. So erhielten 35% der Patienten mit einem CHADS2 Score von 0 eine orale Antikoagulation, während beispielsweise 14% der Patienten mit einem CHADS2 Score von 6 unbehandelt waren und 22% die wenig wirksamen Thrombozytenfunktionshemmer erhielten. Insgesamt erhielten 38% aller Patienten mit einem CHADS2 Score von ≥ 2 keine Antikoagulation.

Kommentar:

GARFIELD ist ein außerordentlich wichtiges Register, da es prospektiv über einen längeren Zeitraum klinische Charakteristika, Risikofaktoren, Begleiterkrankungen und Therapie bei Patienten mit Vorhofflimmern erfasst. Die hier publizierten Daten stimmen sehr gut mit denen des Deutschen AFib-Registers überein, das ebenfalls zeigt, dass bei niedrigem CHADS2 Score eine Überversorgung mit zu

häufiger Antikoagulation und bei hohem CHADS2 Score eine Unterversorgung mit zu seltener Antikoagulation erfolgt. Es wird interessant sein zu sehen, ob sich dies mit dem zunehmenden Einsatz der neuen Antikoagulanzen ändern wird. (HCD)

4. Sekundärprävention

PFO Verschluss nach kryptogenem Schlaganfall

Auch eine Metaanalyse der drei bislang publizierten randomisierten Studien zeigt keinen signifikanten Vorteil für einen PFO Verschluss gegenüber medikamentöser Behandlung.

****** Wolfrum M, Froehlich GM, Knapp G, Casaubon LK, Dinicolantonio JJ, Lansky AJ, Meier P. Stroke prevention by percutaneous closure of patent foramen ovale: a systematic review and meta-analysis. Heart 2013 Jun 21.DOI:10.1136**

Patienten mit offenem Foramen ovale und kryptogenem Schlaganfall haben ein erhöhtes Rezidiv-Risiko insbesondere, wenn es sich um ein großes offenes Foramen ovale mit Vorhofseptumaneurysma handelt. In der Zwischenzeit gibt es drei randomisierte Studien und eine Vielzahl von nicht-randomisierten Beobachtungsstudien, die sich mit dem perkutanen Schirmchenverschluss des offenen Foramen ovale zur Schlaganfallprävention beschäftigen. Die Autoren haben hier nach einem systematischen Literatur-Review eine Meta-Analyse der Studien durchgeführt, die den PFO-Verschluss mit einer medikamentösen Therapie verglichen haben. Der primäre Endpunkt der Studie war Schlaganfall. Berechnet wurde das relative Risiko mit 95% Konfidenzintervallen. Die Literatur-Recherche ergab 14 Studien, von denen 3 randomisiert

und 11 Beobachtungsstudien waren. Insgesamt gingen in die Analyse die Ergebnisse von 4.335 Patienten ein. Das relative Risiko zugunsten des PFO-Verschlusses für einen erneuten Schlaganfall betrug 0,66. Dieser Unterschied war bei einem 95% Konfidenzintervall von 0,37 bis 1,19 nicht signifikant. Erwartungsgemäß zeigte sich bei den nicht-randomisierten Studien eine signifikante Risikoreduktion zugunsten des Verschlusses des offenen Foramen ovale. Wurden alle Studien kombiniert und alle Baselinevariablen adjustiert, ergab sich eine grenzwertige Signifikanz zugunsten des PFO-Verschlusses. Blutungskomplikationen und Sterblichkeit waren zwischen den beiden Behandlungsgruppen nicht unterschiedlich. Das Risiko eines neu aufgetretenen Vorhofflimmerns war allerdings in der PFO-Verschluss-

gruppe mit einem relativen Risiko von 3,5 signifikant erhöht.

Kommentar:

Das Ergebnis dieser Meta-Analyse zeigt, dass es einen Trend zugunsten des PFO-Verschlusses bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall gibt, wobei dieser Trend aber über alle Studien hinweg statistisch nicht signifikant ist. Sehr interessant ist die unterschiedliche Sichtweise der Daten. Besucht man Kardiologenkongresse werden die Ergebnisse der

drei randomisierten Studien üblicherweise als positiv dargestellt und als Beweis dafür, dass der PFO-Verschluss wirksam ist. Besucht man Kongresse von Neurologen, wird herausgestellt, dass keine der drei Studien positiv war und dass auch die Meta-Analyse der drei Studien kein statistisch signifikantes Ergebnis ergibt. Die Konsequenz zu dem klinischen Alltag ist, dass ein PFO-Verschluss wahrscheinlich nur bei sorgfältig ausgewählten Patienten durchgeführt werden sollte. (HCD)

Prognostische Bedeutung von cerebralen Mikroblutungen

Eine Metaanalyse von 10 Beobachtungsstudien konnte ein erhöhtes Schlaganfallrisiko bei Nachweis cerebraler Mikroblutungen zeigen.

***** Charidimou A, Kakar P, Fox Z, Werring DJ. Cerebral microbleeds and recurrent stroke risk: systematic review and meta-analysis of prospective ischemic stroke and transient ischemic attack cohorts. Stroke 2013;44:995-1001**

Zerebrale Mikroblutungen, die mittels T2*- und anderer Suszeptibilitäts-gewichteter MRT-Untersuchungen nachgewiesen werden, finden sich häufig als Zufallsbefunde in der Abklärung von Patienten mit einem ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfall. Die Autoren der vorliegenden Arbeit führten eine systemische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse zu der Frage durch, ob der Nachweis solcher zerebraler Mikroblutungen bei Patienten mit einer kürzlich vorausge-

gangenen TIA oder ischämischen Schlaganfall das Risiko eines (erneuten) nachfolgenden ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfall erhöht. Dazu wurden die Daten von insgesamt 10 prospektiven Studien mit insgesamt 3067 Patienten analysiert, von denen 884 zerebrale Mikroblutungen aufwiesen. Der Nachweis zerebraler Mikroblutungen erhöhte dabei sowohl das Risiko eines nachfolgenden ischämischen Schlaganfalls (Odds Ratio 1,55, 95%-KI 1,12-2,13; $p < 0,0001$) als auch

eines hämorrhagischen Schlaganfalls (OR 8,52, 95%-KI 4,23-17,18; $p=0,007$) signifikant. Nach ethnischer Zugehörigkeit (Asiatische vs. kaukasische Patienten) stratifiziert, fand sich ein signifikant erhöhtes Risiko für einen nachfolgenden ischämischen Schlaganfall nur bei kaukasischen Patienten (OR 2,23, 95%KI 1,29-3,85; $p=0,004$), während asiatische Patienten ein signifikant erhöhtes Risiko für eine nachfolgende intrazerebrale Blutung hatten (OR 10,43, 95%-KI 4,59-23,72; $p<0,0001$).

Kommentar:

Die zerebralen Mikroblutungen haben in den letzten Jahren durch den vermehrten Einsatz der zerebralen MRT immer mehr an Bedeutung gewonnen und werden neben ischämischen Lakunen und den (konfluierenden) T2-Hyperintensitäten der weißen Substanz (Leukoariorisis) zur heterogenen Gruppe der zerebralen „small vessel disease“ gezählt [1]. Zerebrale Mikroblutungen treten einzeln oder lobär gehäuft im Rahmen der zerebralen Amyloidangiopathie auf. Die Studienauswahl der vorliegenden systematischen Arbeit/Meta-Analyse war methodisch gut und erfolgte aufgrund etablierter Qualitätsindikatoren nach den STROBE- und PRISMA-Kriterien. Es wurden nur prospektive Studien mit einem Mindest-follow-up von ≥ 3 Monaten berücksichtigt. Ein möglicher Bias fand sich in mehreren Studien: in jeweils 3 Studien waren

Patienten mit zerebralen Mikroblutungen signifikant älter, hatten signifikant häufiger einen hohen Blutdruck oder bereits einen früheren Schlaganfall erlitten, alles Faktoren, die natürlich auch unabhängig von zerebralen Mikroblutungen Risikofaktoren für einen nachfolgenden Schlaganfall darstellen. Auch wurde in den eingeschlossenen Studien nicht adjudiziert für die Einnahme von Thrombozytenfunktionshemmern oder Antikoagulantien. Die ethnischen Unterschiede können möglicherweise durch eine unterschiedliche Pathophysiologie (höherer Anteil an zerebraler Amyloidangiopathie bei westlichen Patienten vs. höherer Anteil an hypertensiver Arteriosklerose in der tieferen weißen Substanz bei asiatischen Patienten) erklärt werden. Die entscheidende Frage bleibt aber natürlich auch nach dieser Studie ungeklärt: wie können wir am besten Patienten mit einer oder mehreren zerebralen Mikroblutungen vor einem ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfall sekundärprophylaktisch schützen. Unbestritten ist wohl eine konsequente Blutdrucksenkung, aber sollen wir Thrombozytenfunktionshemmer und Statine bei diesen Patienten einsetzen? (RW)

Literatur:

[1] Wardlaw JM et al. Lancet Neurol 2013;12:483-497

Früher Beginn der oralen Antikoagulation bei Patienten mit Schlaganfall und TIA und Vorhofflimmern

In den Zulassungsstudien zu den neuen Antikoagulantien zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern und vorausgegangener TIA oder Schlaganfall waren die ersten beiden Wochen nach dem Ereignis ein Ausschlusskriterium. Eine kleine Studie aus Japan zeigt, dass offenbar keine größeren Risiken bestehen, wenn die Antikoagulation mit neuen Antikoagulantien früh begonnen wird.

***** Shibasaki K, Kimura K, Aoki J, Saji N, Sakai K. Early initiation of new oral anticoagulants in acute stroke and TIA patients with nonvalvular atrial fibrillation. J Neurol Sci 2013;331:90-93**

Vorhofflimmern ist ein wichtiger Risikofaktor nicht nur für einen ersten Schlaganfall sondern auch für ein frühes Rezidiv bei Patienten mit ischämischen Insult oder transientser ischämischer Attacke. Die neuen Antikoagulantien Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban wurden in den großen Zulassungsstudien auch bei Patienten in der Sekundärprävention untersucht. Allerdings konnten Patienten innerhalb von zwei Wochen nach dem Ereignis nicht in die randomisierte Studie aufgenommen werden, sodass hier keine Erkenntnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit vorliegen. Die japanischen Kollegen haben retrospektiv zwischen März 2011 und September 2012 die Patienten ausgewertet, bei denen Vorhofflimmern bestand und bei denen neue orale Antikoagulantien innerhalb von 2 Wochen nach ischämischen Insult oder TIA eingesetzt wurden. Bei allen Patienten erfolgten Kernspin-

tomographien um eine mögliche hämorrhagische Transformation zu identifizieren. Von den 41 Patienten hatten 39 einen ischämischen Insult und 2 eine TIA. Das mittlere Intervall von Beginn der Symptomatik bis zum Beginn der Antikoagulation betrug 2 Tage. Bei keinem der Patienten bestand in der Bildgebung eine symptomatische intracraniale Blutung. Bei 5 Patienten zeigte sich im initialen MR bereits eine hämorrhagische Transformation und bei 11 im weiteren Verlauf. Keiner dieser Patienten wurde symptomatisch. Es traten in der weiteren Beobachtungsphase weder erneute Schlaganfälle oder Blutungskomplikationen auf.

Kommentar:

Diese Studie ist zugegebenermaßen sehr klein, zeigt aber zumindest in der Bildgebung, dass bei frühem Beginn mit den neuen oralen Antikoagulantien

bei Patienten mit Vorhofflimmern und TIA oder ischämischem Insult kein erhöhtes Risiko für eine hämorrhagische Transformation oder eine intraparenchymatöse Blutung besteht. Dieses Konzept muss allerdings in größeren prospektiven Studien mit

mehreren Tausend Patienten untersucht werden, damit ein sicheres Zeitintervall für den Start der oralen Antikoagulation in Abhängigkeit von der Schwere des initialen Schlaganfalls bestimmt werden kann. (HCD)

Schlaganfallprävention durch Verschluss eines offenen Foramen ovale: Systematische Übersicht der Meta-Analyse

Bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall im Alter unter 60 Jahren führt ein PFO-Verschluss tendenziell zu weniger Schlaganfällen als eine konservative Therapie. Der Unterschied erreicht aber auch bei der gepoolten Auswertung von 3 randomisierten kontrollierten Studien keine statistische Signifikanz.

***** Wolfrum M, Froehlich GM, Knapp G, Casaubon LK, Dinicolantonio JJ, Lansky AJ, Meier P. Stroke prevention by percutaneous closure of patent foramen ovale: a systematic review and meta-analysis. Heart. 2013 Jun 21. doi.org/10.1136.**

Bei Patienten unter 60 Jahren mit kryptogenem Schlaganfall findet sich überzufällig häufig ein offenes Foramen ovale mit oder ohne Vorhofseptumaneurysma. Dies führte zu einer ganzen Reihe von offenen Interventionsstudien mit Schirmchenverschluss des offenen Foramen ovale und zu 3 randomisierten Studien, bei denen dieser interventionelle Ansatz mit konservativer Therapie mit Antikoagulantien oder Thrombozytenfunktionshemmern verglichen wurde. Die Autoren haben jetzt eine systematische Literaturrecherche und Meta-Analyse der vorhandenen offenen ran-

domisierten Studien zu dieser Fragestellung durchgeführt. In einer systematischen Literaturrecherche wurden alle Studien identifiziert, bei denen in der Sekundärprävention des Schlaganfalls ein interventioneller perkutaner Verschluss des offenen Foramen ovale durchgeführt wurde. Für die Meta-Analyse war der primäre Endpunkt Schlaganfall. Insgesamt wurden 14 Studien identifiziert von denen 11 nicht randomisierte Beobachtungsstudien waren und 3 randomisierte kontrollierte Studien. Alle Studien zusammen hatten 4.335 Patienten. Der Löwenanteil der Studien schloss

sowohl Patienten mit TIA wie mit Schlaganfall ein. Die Beobachtungsdauer betrug zwischen 24 und 108 Monaten. Für die 3 randomisierten Studien mit 1150 Patienten in der Verschlussgruppe und 1153 Patienten in der Kontrollgruppe ergab sich ein relatives Risiko von 0,66 zugunsten des PFO-Verschlusses, wobei dieser Unterschied statistisch nicht signifikant war. In den offenen Beobachtungsstudien ergab sich ein relatives Risiko von 0,47, was statistisch signifikant war. Bezüglich transientschämischer Attacken ergaben sich für beide Untersuchungsgruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede. Dies war auch der Fall für Blutungskomplikationen und die Sterblichkeit. Bei Patienten mit PFO-

Verschluss trat allerdings signifikant häufiger Vorhofflimmern auf.

Kommentar:

Diese Literaturübersicht und Meta-Analyse zeigt eindrucksvoll, dass wie in vielen anderen Indikationen und Interventionen offene Studien den Therapieeffekt deutlich überschätzen. Dies liegt in erster Linie wahrscheinlich an der Auswahl der Patienten. Nimmt man die drei bisher durchgeführten randomisierten kontrollierten Studien zusammen (RESPECT, CLOSURE I, PC trial), ergibt sich zwar ein starker Trend zugunsten des Verschlusses des offenen Foramen ovale, aber kein statistischer signifikanter Unterschied. (HCD)

Der Nutzen eines PFO Verschlusses bleibt weiter umstritten

Auch eine weitere Metaanalyse der drei vorliegenden randomisierten Studien zum PFO Verschluss nach kryptogenem ischämischen Schlaganfall zeigt keine signifikante Reduktion von Schlaganfällen.

***** Kitsios GD, Thaler DE, Kent DM. Potentially large yet uncertain benefits: A meta-analysis of patent foramen ovale closure trials. Stroke 2013;44(9):2640-2643**

Nicht randomisierte Studien haben in der Vergangenheit einen deutlichen Nutzen des transfemorale Schirmchenverschlusses gegenüber einer medikamentösen Sekundärprophylaxe nach kryptogenem ischämischen Schlaganfall suggeriert. Hingegen

zeigten 3 randomisierte klinische Studien keine signifikante Reduktion sowohl im primären Endpunkt als auch von Schlaganfällen. Die nun vorgestellte Metaanalyse der drei randomisierten Studien CLOSURE-I, RESPECT und PC trial, fand für den

Endpunkt Schlaganfall eine (nicht-signifikante) Risikoreduktion von 45% in den Gruppen mit Schirmchenverschluss bei großer Heterogenität, was die unterschiedliche Methodik bzw. Qualität der Studien widerspiegelt. Nur in den beiden Amplatzer Device Studien (RESPECT und PC trial) zeigte sich ein Trend zugunsten des interventionellen Schirmchenverschlusses mit allerdings großen Konfidenzintervallen.

Kommentar:

Die Durchführung von randomisierten Studien wird durch die sehr niedrige

Ereignisrate in dieser Patientenpopulation (1,3%/Jahr in den konservativen Armen) entscheidend erschwert. Bei der sehr kleinen Zahl von Endpunktereignissen sind daher auch die Subgruppenanalysen mit großer Vorsicht zu interpretieren. Auch wenn eine (nicht-signifikante) 45%ige relative Schlaganfallreduktion für diese relativ jungen Patienten bedeutsam erscheint, darf das potentielle (Langzeit-)Risiko des Eingriffs dabei nicht außer acht gelassen werden. Die Autoren folgern denn auch, dass an weiteren randomisierten Studien kein Weg vorbei führt. (CW)

Clopidogrel + Aspirin vs. Aspirin in der Frühprophylaxe nach TIA und leichtem Schlaganfall

In einer chinesischen Population von Patienten mit TIA oder leichtem Schlaganfall reduzierte die Kombination von Clopidogrel und Acetylsalicylsäure initiiert innerhalb von 24 Stunden gegenüber einer Monotherapie mit Acetylsalicylsäure das Rediziv-Risiko für ischämische Insulte, ohne das Risiko von cerebralen Blutungen zu erhöhen.

***** Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, Wang C, Li H, Meng X, Cui L, Jia J, Dong Q, Xu A, Zeng J, Li Y, Wang Z, Xia H, Johnston SC; CHANCE Investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2013 Jul 4;369(1):11-9. doi: 10.1056/NEJMoa1215340.

Patienten mit TIA und leichtem Schlaganfall haben ein 5% bis 15%iges Risiko innerhalb der nächsten 90 Tage einen erneuten Schlaganfall zu erleiden. Das Risiko ist innerhalb der ersten 3 Tage nach dem

initialen Ereignis am höchsten. Größere Studien gibt es bisher nur zum Einsatz von Acetylsalicylsäure, wobei hier der absolute Nutzen sehr gering ist. Eine Pilotstudie, die FASTER Studie, hatte nahe gelegt,

dass möglicherweise, ähnlich wie in der Kardiologie beim akuten Koronarsyndrom, die Kombination von Clopidogrel und Acetylsalicylsäure wirksamer ist als eine Monotherapie mit Acetylsalicylsäure. Diese Frage wurde jetzt in der großen chinesischen CHANCE Studie untersucht. Es handelt sich um eine randomisierte doppelblinde Placebo-kontrollierte Studie, die in 114 Zentren in China durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden 5170 Patienten mit einem leichten Schlaganfall oder einer Hochrisiko-TIA. Die Randomisierung musste innerhalb von 24 Stunden erfolgen. Ein leichter Schlaganfall war definiert als ein Schlaganfall mit einem Wert auf der NIHSS von ≤ 3 und eine Hochrisiko-TIA mit einem ABCD2 Score von ≥ 4 . Alle Patienten wurden mit Acetylsalicylsäure in Dosierungen zwischen 75 bis 300 mg behandelt. In der Verumgruppe erhielten die Patienten zusätzlich eine Loading dose von 300 mg Clopidogrel gefolgt von 75 mg Clopidogrel pro Tag für 90 Tage. Der primäre Endpunkt der Studie war ein Schlaganfall innerhalb von 90 Tagen. Dabei wurden sowohl cerebrale Ischämien wie cerebrale Blutungen gezählt.

Im Zeitraum zwischen Oktober 2009 und Juli 2012 wurden 41.561 Patienten gescreent. Letztendlich wurden dann 5.170 Patienten randomisiert. Das mediane Alter der Patienten betrug 62 Jahre und 34% der Patienten

waren Frauen. Der mediane Zeitraum zwischen Beginn der Symptomatik und Randomisierung lag bei 13 Stunden, 30% der Patienten hatten eine TIA. Der primäre Endpunkt Schlaganfall trat bei 212 Patienten in der Kombinationstherapie-Gruppe auf, dies entspricht 8,2%. Die Ereignisrate in der Aspirin-Monotherapie-Gruppe betrug 303, entsprechend 11,7%. Die Hazard Ratio betrug 0,68 und war statistisch signifikant. Es ergaben sich auch statistisch signifikante Unterschiede für ischämische Schlaganfälle und den kombinierten Endpunkt von Schlaganfall und Myokardinfarkt oder vaskulärem Tod. In beiden Therapiegruppen traten je 8 cerebrale Blutungen auf. In jeder Therapiegruppe verstarben 10 Patienten. Zusätzliche schwere Blutungen traten je 4-mal in den beiden Therapiegruppen auf.

Kommentar:

Diese sehr gut geplante und durchgeführte Studie aus China belegt zum ersten Mal, dass die Kombinationstherapie von Clopidogrel und Acetylsalicylsäure in der Kurzzeit-Rezidiv-Prophylaxe nach TIA oder leichtem Schlaganfall einer Monotherapie mit Acetylsalicylsäure überlegen sind. Dieses Ergebnis hat im Moment noch keine unmittelbare Konsequenz für die Behandlung unserer Patienten, da Pathophysiologie und Biologie bei asiatischen Patienten nicht identisch ist

mit Patienten in Europa. So spielen intracranielle arteriosklerotische Veränderungen bei Asiaten eine deutlich wichtigere Rolle als bei uns. Außerdem haben Asiaten einen anderen Metabolismus von Clopidogrel. Erschwerend kommt hinzu, dass nur ein Bruchteil der Patienten in der Studie eine adäquate Therapie von zusätzlich bestehenden vaskulären Risikofaktoren erhielt. Es ist daher anzunehmen, dass bei uns die Ereignisraten unter optimierter konservativer Therapie niedriger sein müssten. Das Ergebnis bedeutet nicht, dass dieser Therapieansatz in der Langzeitprophylaxe

Verwendung finden sollte. Die drei großen Studien MATCH, CHARISMA und SPS3 haben eindeutig gezeigt, dass in der Langzeitprophylaxe die Kombination von Clopidogrel und Acetylsalicylsäure einer Monotherapie entweder mit Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel nicht überlegen ist und zu vermehrten Blutungskomplikationen führt. Letztendlich müssen die Ergebnisse der parallel laufenden POINT Studie abgewartet werden, die mit einem sehr ähnlichen Studiendesign in den Vereinigten Staaten durchgeführt wird. (HCD)

5. Vaskuläre Demenz

Vorhofflimmern und kognitiver Abbau

In einer 7-jährigen Beobachtungsstudie entwickelten Menschen im Alter über 65 Jahre eher kognitive Störungen wenn sie unter Vorhofflimmern litten.

***** Thacker EL, McKnight B, Psaty BM, Longstreth WT Jr, Sitlani CM, Dublin S, Arnold AM, Fitzpatrick AL, Gottesman RF, Heckbert SR. Atrial fibrillation and cognitive decline: A longitudinal cohort study. *Neurology* 2013;81(2):119-125**

Vorhofflimmern ist altersabhängig und nimmt mit zunehmendem Alter steil zu, dasselbe gilt für kognitive Störungen. Vorhofflimmern erzeugt wahrscheinlich nicht nur größere kardioembolische Infarkte, sondern möglicherweise auch kleinere Embolien, die

wenn sie ausgeprägt sind, auch durchaus zu kognitiven Störungen führen können. Die Cardiovascular Health Study ist eine populationsbezogene Studie an Menschen im Alter über 65 Jahren, die in vier verschiedenen Landkreisen in den Vereinigten Staat-

en in den Jahren 1989 und 1990 begonnen wurde. Für die hier durchgeführte Analyse wurden alle Patienten ausgeschlossen, die einen Schlaganfall erlitten. Für die Baseline durfte keiner der Studienteilnehmer unter Vorhofflimmern leiden. Die Patienten wurden einmal jährlich nachuntersucht und erhielten u. a. neben einer neurologischen Untersuchung ein EKG und die Mini-Mental State Examination (MMSE). Insgesamt wurden die Patienten über einen Zeitraum von 7 Jahren nachverfolgt. Von den 5150 Teilnehmern entwickelten 552 (10,7%) Vorhofflimmern. Bei Patienten mit Vorhofflimmern nahmen die kognitiven Funktionen rascher ab als bei Patienten ohne Vorhofflimmern. So war die Abnahme kognitiver Funktionen über einen Zeitraum von 5 Jahren -6,4 Punkte für Teilnehmer ohne Vorhofflimmern und -10,3 Punkte für Teilnehmer mit neu aufgetretenem Vorhofflimmern. Dieser Unterschied war statistisch signifikant.

Kommentar:

Dies ist eine von mehreren populationsbezogenen Studien die nahelegt, dass Menschen mit Vorhofflimmern ein erhöhtes Risiko für kognitive Störungen oder eine vaskuläre Demenz haben. Wenn sich dies bestätigt, wäre eine effektive Antikoagulation offenbar nicht nur wichtig um große kardioembolische Infarkte zu verhindern, sondern auch, um das Fort-

schreiten kognitiver Störungen zu verlangsamen. Um dies im Rahmen von Therapiestudien zu belegen, müssten diese allerdings eine Therapiedauer von 5 bis 10 Jahren haben, was studientechnisch sehr schwer zu verwirklichen ist. (HCD)

6. Verschiedenes

Ursachen und Risikofaktoren der zervikalen arteriellen Dissektion

Aufgrund der überwiegend guten Prognose nach traumatischen / mechanisch ausgelösten Dissektionen ist eine hohe Dunkelziffer von spontanen Dissektionen der hirnversorgenden Gefäße zu erwarten.

**** Engelter ST, Grond-Ginsbach C, Metso TM, Metso AJ, Kloss M, Debette S, Leys D, Grau A, Dallongeville J, Bodenant M, Samson Y, Caso V, Pezzini A, Bonati LH, Thijs V, Gensicke H, Martin JJ, Bersano A, Touze E, Tatlisumak T, Lyrer PA, Brandt T. Cervical artery dissection. *Neurology* 2013;80:1950-1957**

Es besteht eine allgemein akzeptierte kausale Verbindung zwischen Dissektionen cervikaler Arterien und vorausgehenden Traumata der HWS. Mittels einer Fall-Kontroll-Studie in 966 Patienten mit (symptomatischer oder asymptomatischer) Dissektion, 651 Kontrollen mit Schlaganfall aufgrund einer anderen Ursache sowie 280 gesunder Kontrollen untersuchten die Autoren der Cervical Artery Dissection and Ischemic Stroke Patients (CADISP) die Assoziation eines vorausgehenden zervikalen Traumas mit Dissektionen cervikaler Arterien. Wie zu erwarten, war ein vorausgehendes Trauma signifikant häufiger zu eruieren bei Patienten mit Dissektion einer cervikalen Arterie im Vergleich zu Schlaganfall-Patienten (OR 7,6) und im Vergleich zu gesunden Kontrollen (OR 3,7). Dies traf (bei allerdings teils

sehr kleinen Fallzahlen) auf alle erfassten Arten von Traumata zu. Im Vergleich zu Patienten mit spontaner Dissektion waren Patienten mit vorausgehendem Trauma im Mittel 2 Jahre jünger, gaben häufiger Nackenschmerzen an und hatten seltener einen cerebralen Infarkt erlitten. Es bestand keine Assoziation mit dem Funktionszustand nach 3 Monaten. Aufgrund der überwiegend milden traumatischen Ursachen schlugen die Autoren vor diese als mechanischen Auslöser anstelle von Trauma zu bezeichnen.

Kommentar:

Die Stratifizierung zwischen spontanen und traumatisch verursachten Dissektionen zeigt erwartungsgemäß, dass Schmerz neben fokalen neurologischen Ausfällen immer noch das wich-

tigste Motiv für eine neurologische Vorstellung ist. Die Dunkelziffer der spontan aufgetretenen asymptomatischen Dissektion liegt daher vermutlich noch viel höher. Neue Erkenntnisse zu traumatischen (bzw. mechanischen) Ursachen von zervikalen

Dissektionen sowie deren Behandlung sucht man in dieser Fall-Kontroll-Studie vergebens. Es muss auch bezweifelt werden, dass mögliche Auslöser wie z.B. manualtherapeutische Eingriffe aufgrund dieser Studie künftig vermieden werden. (CW)

Neue Schlaganfall-Definition der AHA/ASA

Die neue Definition des ischämischen Schlaganfalls erfordert nicht mehr eine neurologische Symptomatik die länger als 24 Stunden anhält. Es genügt der bildmorphologische Nachteil der Infarzierung.

******* Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, Elkind MS, George MG, Hamdan AD, Higashida RT, Hoh BL, Janis LS, Kase CS, Kleindorfer DO, Lee JM, Moseley ME, Peterson ED, Turan TN, Valderrama AL, Vinters HV; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2013;44:2064-2089**

Der Schlaganfall gliedert sich wie bekannt in ischämische Schlaganfälle, hämorrhagische Insulte und Subarachnoidalblutungen. Die letzte Definition von Schlaganfällen stammt allerdings aus dem Jahr 2002 zu einem Zeitpunkt als diffusions- und perfusionsgewichtete Kernspintomographien noch nicht routinemäßig eingesetzt wurden. Die American Academy of Neurology und die American Heart Association

haben daher jetzt die operationale Definition für Schlaganfälle aktualisiert, insbesondere um Endpunkte für klinische Studien zu vereinheitlichen. Der ischämische Schlaganfall wird unterteilt in einen ischämischen Insult mit Nachweis einer fokalen Ischämie im Bereich des Gehirns, des Rückenmarks oder der Retina und einen ischämischen Schlaganfall mit fokal-neurologischen Ausfällen, wo-

bei ein Infarkt nicht notwendigerweise nachgewiesen werden muss. Neu wird der klinisch stumme Hirninfarkt definiert. Der Hirninfarkt ist definiert als eine fokale Ischämie, die durch Neuropathologie oder bildgebende Verfahren nachgewiesen wird oder den Nachweis von fokal-neurologischen Ausfällen die länger als 24 Stunden anhalten. Der klinisch stumme Infarkt ist definiert als ein in der Neuropathologie oder in bildgebenden Verfahren gewonnen Nachweis eines Infarktes ohne entsprechende neurologische Ausfälle. Die intracerebrale Blutung wird definiert als eine fokale Blutung in das Hirnparenchym oder in die Ventrikel ohne Nachweis eines Traumas. Bei den cerebralen Blutungen werden noch abgegrenzt, die hämorrhagischen Transformationen als ursprünglich ischämischen Insult.

Kommentar:

Es ist anzunehmen, dass die neue Nomenklatur, die sich nur unwesentlich von der alten unterscheidet, in Kürze vom ICD-System übernommen wird. Besonders wichtig ist aber die neue Nomenklatur für die Planung und Durchführung von klinischen Studien, da hier jetzt die neue Definition des ischämischen Insultes Verwendung finden sollte. Wichtig für zukünftige Studien ist auch die Definition des klinisch stummen Infarktes, da diese mit einem erhöhten

Risiko für klinisch apparente Infarkte einhergehen sowie das Risiko einer vaskulären Demenz erhöhen. In Zukunft werden wahrscheinlich auch klinisch stumme Infarkte als sekundäre Endpunkte in Schlaganfallpräventionsstudien mitgeführt werden. (HCD)



ÖGSF

**Österreichische Gesellschaft
für Schlaganfallforschung**



**DEUTSCHE
SCHLAGANFALL-GESELLSCHAFT**
German Stroke Society
