



STROKE

NEWS

Aktuelle Literatur
zur Pathophysiologie
und Therapie
von
Schlaganfällen

ÖGSF

Österreichische Gesellschaft
für Schlaganfallforschung



3/2014

DEUTSCHE
SCHLAGANFALL-GESELLSCHAFT
German Stroke Society

STROKE-NEWS

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

19. Jahrgang, Nummer 3, Dezember 2014, Auflage: 1400

Herausgeber und verantwortlich:

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

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

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

Autoren dieser Ausgabe:

Prof. Dr. H.J. Audebert, Neurologische Universitätsklinik, Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin (HJA)

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

Frau C. Epple, Neurologische Klinik, Klinikum Höchst, Gotenstraße 6-8, 65929 Frankfurt (CE)

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

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

PD Dr. H. Huttner, Neurologische Universitätsklinik, Schwabachanlage 6, 91054 Erlangen (HH)

Dr. T. Krause, Neurologische Universitätsklinik, Charitéplatz 1, 10117 Berlin (TK)

Frau Dr. I. Laumeier, Neurologische Universitätsklinik, Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin (IL)

Prof. Dr. D.G. Nabavi, Neurologie, Klinikum Neukölln, Rudower Str. 48, 12351 Berlin (DGN)

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

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

Redaktion: Prof. Dr. C. Weimar

Vorwort

Liebe Leserinnen und Leser der Stroke-News,

mit der Nr. 3 der Stroke-News 2014 geht der 19. Jahrgang zu Ende. Ich möchte mich hier für die großzügige finanzielle Unterstützung der Firmen Boehringer-Ingelheim Deutschland und Österreich bedanken sowie bei der Fa. Bayer Vital in Leverkusen. Ich möchte mich bei allen Autoren bedanken, die im Jahr 2014 für die Stroke-News kritisch referiert haben. Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Weimar für die Redaktion.

Ich kann Ihnen die erfreuliche Mitteilung machen, dass auch im Jahr 2015 die Stroke-News dreimal erscheinen werden. Dies verdanken wir den Sponsoren Boehringer-Ingelheim und Bayer-Vital, ohne deren großzügige Unterstützung dieses unabhängige Journal, das wissenschaftliche Publikationen kritisch begleitet, nicht möglich wäre. Ich wünsche Ihnen viel Spaß beim Lesen der letzten Ausgabe der Stroke-News im Jahr 2014.

Essen, im Dezember 2014

H. C. Diener

Inhaltsverzeichnis		Seite
1.	Klinik	5
2.	Diagnostik	14
3.	Primärprävention	18
4.	Sekundärprävention	21
5.	Blutungen	24

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

Die Benotung erfolgt nach folgenden Kriterien

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

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

Die Firmen haben keinen Einfluss auf den Inhalt genommen.

ISSN 1431-7780

Copyright 2014 Prof. H. C. Diener

1. Klinik

Verschlechtert eine Intubationsnarkose das Ergebnis nach Thrombektomie?

Eine amerikanische Registerstudie zeigt ein schlechteres funktionelles Outcome nach Intubationsnarkose verglichen mit Lokalanästhesie in 281 Patienten mit akutem Schlaganfall, welche mit dem Solitaire Stent-Retriever thrombektomiert wurden.

*****Abou-Chebl A, Zaidat OO, Castonguay AC, Gupta R, Sun CH, Martin CO, Holloway WE, Mueller-Kronast N, English JD, Linfante I, Dabus G, Malisch TW, Marden FA, Bozorgchami H, Xavier A, Rai AT, Froehler MT, Badruddin A, Nguyen TN, Taqi M, Abraham MG, Janardhan V, Shaltoni H, Novakovic R, Yoo AJ, Chen PR, Britz GW, Kaushal R, Nanda A, Issa MA, Nogueira RG. North American SOLITAIRE Stent-Retriever Acute Stroke Registry: choice of anesthesia and outcomes. Stroke 2014;45(5):1396-1401**

Frühere nicht-randomisierte Studien mit den neuen Stent-Retrievern ergaben in der Vergangenheit Hinweise auf ein besseres neurologisches Outcome, wenn die Patienten während der Thrombektomie lediglich mittels Lokalanästhesie anstelle von Intubationsnarkose behandelt wurden. Diese Fragestellung wurde nun auch in dem North American SOLITAIRE Stent-Retriever Acute Stroke (NASA) Register untersucht. Von 281 Patienten aus 18 Zentren hatten 196 (69,8%) eine Intubationsnarkose während der Thrombektomie erhalten. In Patienten mit Lokalanästhesie war die Zeit von Symptombeginn bis Leistenpunktion signifikant länger (395 vs. 337 min), der initiale Schweregrad auf der NIH-SS geringer (16,2 vs. 18,8), und es

kam seltener ein Ballon-geführter Katheter zum Einsatz. Die Rekanalisierung (definiert als TICI $\geq 2b$) sowie die Rate an symptomatischen Blutungen (7% vs. 11,2%) waren nicht signifikant unterschiedlich, jedoch wurde eine funktionelle Unabhängigkeit, definiert als ≤ 2 auf der modifizierten Rankin Skala, von signifikant weniger Patienten nach Intubation versus Lokalanästhesie erreicht (35,6% vs. 52,6%; odds ratio 1,4). Dieser signifikante Unterschied bestand auch, wenn nur Verschlüsse im vorderen Stromgebiet und elektive Intubationsnarkosen eingeschlossen wurden. In einer multivariaten Analyse waren neben einer Intubationsnarkose (Odds ratio 3,3) sowie nicht-Benutzung eines Ballon-geführten Katheters noch eine

arterielle Hypertonie, hoher NIH-SS sowie fehlende Rekanalisation mit Tod assoziiert.

Kommentar:

Zunächst ist bemerkenswert, wie viele Patienten mehr als 6h nach Ereignis rekanalisiert wurden. In dieser Hinsicht erscheint das Ergebnis mit 52,6% funktioneller Unabhängigkeit in 85 mit Lokalanästhesie behandelten Patienten überaus positiv. Eine mögliche Verschlechterung des Outcomes nach Intubationsnarkose konnte dagegen bislang nicht in einer randomisierten Studie nachgewiesen werden. Somit ist auch diese retrospektive Beobachtungsstudie mit Vorsicht zu interpretieren, da ein Indikationsbias nicht auszuschließen ist. Auch wenn Patienten mit Lokalanästhesie auf den ersten Blick in Bezug auf Schlaganfallschweregrad sowie Latenz des Behandlungsbeginns vergleichsweise schlechter erscheinen, bleibt die Wahl der Anästhesie möglicherweise der bessere Prognosemarker. Darüber hinaus vermuten die Autoren einen negativen Einfluss des Blutdruckabfalls sowie des venösen Druckanstiegs während der Intubationsnarkose. Außerdem könnten mögliche neurologische Verschlechterungen während einer Intubationsnarkose leichter übersehen werden. Möglicher Nachteil der Lokalanästhesie in dieser Studie war die längere Durchleuchtungszeit, hingegen war die Rate an symptomati-

schen cerebralen Blutungen nicht signifikant erhöht, was oft als Hauptargument gegen die Lokalanästhesie angeführt wird. Ob dieses Ergebnis die Wahl der Narkose durch den Interventionalisten beeinflussen kann, bleibt daher abzuwarten. Zusammenfassend ist jedoch auch bei dieser Studie von einem inhärenten Selektionsbias auszugehen, welcher sich nur in einer randomisierten Studie vermeiden ließe. (CW)

Blutdruckwerte vor und nach Schlaganfallereignis

In einer populationsbasierten Studie aus Großbritannien (OXVASC) wurden Blutdruckwerte aus der Zeit vor dem Schlaganfallereignis mit denen in der Akutphase nach dem Schlaganfall verglichen. Der systolische Blutdruck stieg bei Patienten mit intrazerebraler Blutung bereits Wochen vor dem Ereignis an und zeigte in der Akutphase höhere Absolutwerte, als dies für Patienten mit ischämischem Schlaganfall der Fall war.

*****Fischer U, Cooney MT, Bull LM, Silver LE, Chalmers J, Anderson CS, Mehta Z, Rothwell PM. Acute post-stroke blood pressure relative to pre-morbid levels in intracerebral haemorrhage versus major ischaemic stroke: a population-based study. Lancet Neurol 2014;13:374-384**

In der Akutphase nach ischämischem Schlaganfall oder intrazerebraler Blutung (ICB) steigt der Blutdruck bei etwa 75% aller Patienten an, wobei höhere und stärker schwankende Blutdruckwerte in der Akutphase mit dem Bestehen eines arteriellen Hypertonus assoziiert sind. Eine systematische Analyse von Blutdruckwerten vor und nach einem akuten ischämischen Schlaganfall bzw. einer ICB lag bislang jedoch nicht vor. In der vorliegenden populationsbasierten Analyse der Oxford Vascular Study (OXVASC) wurden retrospektiv die ambulant dokumentierten Blutdruckwerte aller 636 Schlaganfallpatienten aus Oxfordshire, UK, erfasst, die zwischen 2002 und 2012 aufgrund eines Schlaganfalls mit einem National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) Score > 3 stationär aufgenommen wurden. Es wurden im

Median 17 (IQR 8-31) Blutdruckwerte aus den letzten 10 Jahren vor dem Ereignis ermittelt und mit den stationär dokumentierten Blutdruckwerten der ersten 24 h nach dem Schlaganfall verglichen. Die systolischen Blutdruckwerte stiegen bei 113 Patienten mit ICB bereits in den Wochen vor dem Schlaganfall signifikant an, während dies in diesem Zeitraum bei 523 Patienten mit ischämischem Schlaganfall nicht zu beobachten war. Bei Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall lagen die mittleren Blutdruckwerte auch in der Akutphase deutlich unter denen der Patienten mit ICB (155,8 mmHg (SD 30,1) versus 189,8 mmHg (SD 38,5); $p < 0.0001$). Zudem lag der erste Blutdruckwert nach dem Schlaganfall bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall im Mittel nur etwa 10 mmHg über dem prämorbidem

Durchschnittswert. Im Gegensatz hierzu stieg bei den Patienten mit ICB der Blutdruck in der Akutphase um etwa 40 mmHg im Vergleich zu dem prä-morbiden Durchschnittswert an ($p < 0.0001$) und fiel nachfolgend in etwa gleicher Höhe wieder ab ($p < 0.0007$). Diese Zu- und Abnahme der Blutdruckwerte war in der Subgruppe der lobären ICBs ($n=46$) weniger stark ausgeprägt. Eine Ausnahme bei den ischämischen Schlaganfällen bildete die Subgruppe mit small vessel disease. Hier kam es zu deutlicheren Blutdruckanstiegen in der Akutphase des Schlaganfalls, die mit den Beobachtungen nach ICB vergleichbar waren.

Kommentar:

Dies ist die erste populationsbasierte Studie zum Verlauf der Blutdruckwerte vor und nach einem akuten ischämischen Schlaganfall oder einer ICB. Die Studie weist eindrücklich nach, dass die systolischen Blutdruckwerte bei einer ICB im Gegensatz zum ischämischen Schlaganfall bereits in den Wochen vor dem Ereignis ansteigen und in der Akutphase deutlich höhere Werte erreichen. Diese Befunde unterstreichen die Bedeutung einer antihypertensiven Therapie zur Prävention einer ICB und bieten eine mögliche Erklärung für den bekanntermaßen unterschiedlichen Effekt einer blutdrucksenkenden Therapie nach akuter

ICB bzw. ischämischem Schlaganfall. Da der systolische Blutdruck in der Akutphase des ischämischen Schlaganfalls gemäß den hier vorgelegten Daten offenbar nur geringfügig von den prä-morbiden Werten abweicht, erscheint es plausibel, den systolischen Blutdruck nur dann zu senken, wenn eine hypertensive Entgleisung vorliegt, wie von geltenden Leitlinien empfohlen wird. Diese Interpretation ist kongruent zu einer Subgruppenanalyse des Scandinavian Candesartan Acute Stroke Trial (SCAST), nachdem eine Blutdrucksenkung in der Akutphase nach ischämischem Schlaganfall bei vorbestehendem Bluthochdruck keinen Benefit auf das funktionelle Outcome zeigte. Die Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial (INTERACT-II)-Ergebnisse legen jedoch nahe, dass eine blutdrucksenkende Therapie in der Akutphase nach ICB das funktionelle Outcome verbessert. Kritisch ist anzumerken, dass die retrospektiv dokumentierten Blutdruckwerte nicht anhand eines vordefinierten Studienprotokolls erhoben wurden, so dass zur Reliabilität dieser Messungen keine Angaben gemacht werden können und die Vergleichbarkeit der Daten eingeschränkt ist. Die vergleichsweise geringe Patientenzahl limitiert zudem die Aussagekraft der von den Autoren angestellten Betrachtungen zu Subgruppen (gemäß

TOAST-Klassifikation bzw. ICB Lokalisation). Unklar bleibt zudem, warum Schlaganfallpatienten mit einem NIHSS bei Aufnahme von ≤ 3 Punkten ausgeschlossen wurden. Eine noch größere Kohortenstudie mit einer

prospektiven und standardisierten Erfassung der Blutdruckwerte wäre daher notwendig, um die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zu validieren, was jedoch schwerlich praktikabel erscheint. (TK, KGH)

Die Senkung erhöhter Blutdruckwerte beim akuten Schlaganfall hat einen Einfluss auf die Prognose

Bei Patienten mit akutem Schlaganfall und hohem Blutdruck ist transdermales Glyceryltrinitrat in der Lage, den Blutdruck zu senken, ohne dass ernsthafte Sicherheitsprobleme auftreten. Dies hat allerdings keinerlei Auswirkung auf den funktionellen Outcome nach 90 Tagen.

*******The ENOS Trial Investigators. Efficacy of nitric oxide, with or without continuing antihypertensive treatment, for management of high blood pressure in acute stroke. Lancet 2014, October 22. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61121-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61121-1).**

Über 70% aller Patienten, die einen akuten ischämischen Insult oder eine cerebrale Blutung erleiden, haben bei der Aufnahme in der Stroke Unit erhöhte Blutdruckwerte. Die bisher durchgeführten Studien, insbesondere die SCAST-Studie, die Candesartan mit Placebo in der Akut-Phase des Schlaganfall verglich, zeigten entweder neutrale oder tendenziell negative Ergebnisse, wenn eine frühe Blutdrucksenkung mit einer Placebo-Therapie verglichen wurde. Studien mit Glyceryltrinitrat wurden bisher allerdings nicht durchgeführt. Diese Substanz senkt nicht nur den Blutdruck, sondern erweitert auch cerebrale Gefäße und ist in Tierexpe-

rimenten beim akuten Schlaganfall neuroprotektiv wirksam. Außerdem wurde bisher nicht untersucht, ob bei Patienten mit vorbestehender Hypertonie und vorbestehender antihypertensiven Therapie diese antihypertensive Therapie nach einem Schlaganfall vorübergehend unterbrochen werden sollte oder fortgeführt werden sollte. Dies sollte in der ENOS-Studie untersucht werden. Es handelte sich um eine multizentrische faktorielle Studie, in die in UK Patienten mit einem akuten ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfall eingeschlossen wurden. Der initiale Blutdruck musste systolisch zwischen 140 und 220 mm Hg liegen. Die Studien-

Medikation musste innerhalb von 48 Stunden gegeben werden. Die Patienten wurden über 7 Tage entweder mit transdermalem Glyceryltrinitrat 5 mg pro Tag behandelt oder blieben unbehandelt. Die Hälfte der Patienten wurde in den zweiten Studienarm eingeschlossen. Bei diesen wurde eine vorbestehende antihypertensive Therapie fortgesetzt oder für sieben Tage gestoppt. Der primäre Endpunkt war der funktionelle Outcome nach 90 Tagen, gemessen mit der modifizierten Rankin-Skala (mRS). Die Studie wurde vom UK Medical Research Council finanziert. 2000 Patienten wurden mit Glyceryltrinitrat behandelt und 2011 verblieben unbehandelt. Bei 1350 Patienten wurde die antihypertensive Therapie fortgesetzt und bei 1044 Patienten gestoppt. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 70 Jahre, 57% waren Männer. Die mediane Zeit bis zur Randomisierung betrug 26 Stunden. Im ersten Teil der Studie nahmen 53% der Patienten bereits Antihypertensiva, im zweiten Teil der Studie nahmen alle Patienten bereits Antihypertensiva ein. Der systolische Blutdruck bei Studienbeginn betrug im Mittel 167 mm Hg und der diastolische Blutdruck 90 mm Hg. 24 Stunden nach Randomisierung war der Blutdruck in der aktiven Behandlungsgruppe um 7 mm Hg reduziert und in der Kontrollgruppe um 3,5 mm Hg. Dieser Unterschied war statistisch sig-

nifikant. Bei den Patienten, bei denen die antihypertensive Therapie fortgeführt wurde, war der Blutdruck nach 7 Tagen um 9,5 mm Hg reduziert und bei den Patienten, bei denen die antihypertensive Therapie gestoppt wurde, um 5 mm Hg. Auch dieser Unterschied war statistisch signifikant. Der funktionelle Outcome nach 90 Tagen war allerdings in beiden Therapie-Gruppen identisch. Dies gilt auch für die Patienten, bei denen die antihypertensive Therapie fortgesetzt bzw. ausgesetzt wurde.

Kommentar:

Es gibt in der Zwischenzeit genügend Studien sowohl beim ischämischen Insult (SCAST, IMAGES, CATIS) und bei cerebralen Blutungen (INTERACT-2), die entweder keinen positiven Effekt oder einen marginalen Effekt der Blutdrucksenkung beim akuten Schlaganfall finden. Diese Ergebnisse werden durch die ENOS-Studie repliziert. Die ENOS-Studie hat allerdings einen weiteren wichtigen Therapieaspekt, der bisher nicht in einer randomisierten Studie untersucht wurde, nämlich die Frage, ob eine vorbestehende antihypertensive Therapie ausgesetzt oder fortgeführt werden sollte. Auch hier ergaben sich keine Unterschiede im funktionellen Outcome. Wir würden allerdings dazu raten, eine vorbestehende antihypertensive Therapie fortzusetzen, soweit keine ausgeprägten Schluckstörungen

bestehen. Die Summe der bisher durchgeführten Studien zeigt, dass nur Blutdruckwerte über 220 mm Hg in der Akut-Phase gesenkt werden sollten, ansonsten kann zunächst der

Spontanverlauf des Blutdrucks abgewartet werden und dann in Ruhe eine antihypertensive Therapie optimiert oder eingeleitet werden. (HCD)

Bedeutung des Symptoms Kopfschmerz beim akuten Schlaganfall

Die Auswertung des Schlaganfallregisters in Dijon Frankreich zwischen 2006 und 2011 zeigt, dass Kopfschmerz als Initialsymptom eines Schlaganfalls signifikant häufiger bei Patienten mit cerebralen Blutungen auftritt und eine schlechte Prognose voraussagt.

*****Abadie V, Jacquin A, Daubail B, Vialatte AL, Lainay C, Durier J, Osseby GV, Giroud M, B  jot Y. Prevalence and prognostic value of headache on early mortality in acute stroke: The Dijon Stroke Registry. Cephalalgia 2014;34(11):887-894**

Bei 20 bis 30% aller Patienten, die einen akuten Schlaganfall erleiden, treten initial Kopfschmerzen auf. Zu diesem Phänomen gibt es bisher allerdings kaum populationsbezogene Daten. Das Schlaganfallregister in Dijon ist populationsbezogen und läuft seit Anfang 2000. Für die hier durchgeführte Studie wurden alle Patienten im Zeitraum zwischen 2006 und 2011 ausgewertet. In dieser Zeit wurde bei 1411 Schlaganfall-Patienten prospektiv nach dem Auftreten und Vorhandensein von Kopfschmerzen gefragt. 85% der Patienten hatten einen ischämischen Insult und 15% eine intracerebrale Blutung erlitten. 253 Patienten, dies entspricht 18%, berichteten über Kopfschmerzen beim Auftreten der Schlaganfallsymptome. Bei Patienten mit ischämischem Insult

betrug die Häufigkeit von Kopfschmerzen 13,5%, bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen 46,3%. Die 30 Tage-Sterblichkeit betrug 12% und war für Patienten mit Kopfschmerzen signifikant höher als bei Patienten ohne Kopfschmerzen. Dieser Unterschied beruht aber ausschlie lich auf der schlechteren Prognose von Patienten mit intracerebralen Blutungen.

Kommentar:

Diese erste populationsbezogene Studie an Patienten mit akutem Schlaganfall zeigt, dass etwa 20% der Patienten initial Kopfschmerzen haben und dass dies eher auf eine intracerebrale Blutung als auf eine Ischämie hinweist. Initiale Kopfschmerzen sind ein prognostischer Faktor. Dies ist

nicht erstaunlich, da die Prognose von intracerebralen Blutungen signifikant schlechter ist als von cerebralen Ischämien. Das Symptom Kopf-

schmerz ersetzt allerdings nicht die Bildgebung, um eine cerebrale Ischämie von einer cerebralen Blutung zu differenzieren. (HCD)

Systemische Thrombolysen beim akuten ischämischen Insult: Die neueste Meta-Analyse

Die systemische Thrombolysen mit rt-PA bei Patienten mit ischämischen Insult ist signifikant wirksamer als eine Behandlung mit Placebo oder keine Behandlung. Der Behandlungseffekt ist allerdings strikt zeitabhängig und nimmt mit zunehmendem Zeitintervall ab. Jenseits der 5. Stunde besteht wahrscheinlich kein eindeutiger therapeutischer Nutzen mehr. Die Wirksamkeit der systemischen Thrombolysen ist bei Patienten unter und über 80 Jahren erhalten und unabhängig von der Schwere des Schlaganfalls.

*******Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, Brott T, Cohen G, Davis S, Donnan G, Grotta J, Howard G, Kaste M, Koga M, von Kummer R, Lansberg M, Lindley RI, Murray G, Olivot JM, Parsons M, Tilley B, Toni D, Toyoda K, Wahlgren N, Wardlaw J, Whiteley W, Del Zoppo GJ, Baigent C, Sandercock P, Hacke W; for the Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative Group. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. Lancet 2014;384(9958):1929-1935**

Es gibt bisher nur zwei Therapieansätze, die nach der Evidenzbasierten Medizin beim akuten ischämischen Insult wirksam sind, nämlich die systemische Thrombolysen mit Gewebeplasminogenaktivator (rt-PA) und die Behandlung auf einer Schlaganfallstation. Seit der ersten Studie mit rt-PA beim akuten Schlaganfall in den Jahren 1990 bis 1994 sind insgesamt neun randomisierte Studien durchgeführt wor-

den, bei denen rt-PA mit Placebo oder Patienten ohne spezifische Behandlung verglichen wurde. Jetzt wurden die Ergebnisse aller bisherigen Studien zusammengefasst. Es handelt sich um eine Meta-Analyse individueller Patientendaten von 6756 Patienten in neun randomisierten Studien. In diesen Studien wurde rt-PA mit Placebo oder keiner Behandlung verglichen. Als primärer Endpunkt wurde ein guter Outcome

definiert, als ein Wert auf der modifizierten Rankin Skala von 0 oder 1, definiert in einem Zeitraum zwischen 3 und 6 Monaten nach dem Ereignis. Weitere Zielparameter umfassten symptomatische intrakranielle Blutungen innerhalb von 7 Tagen, tödliche intrakranielle Blutungen in den ersten 7 Tagen und die Sterblichkeit innerhalb von 90 Tagen. Die Analyse der 6756 behandelten Patienten zeigte, dass 23% innerhalb von 3 Stunden, 41% zwischen 3 und 4,5 Stunden und 35% jenseits von 4,5 Stunden eingeschlossen wurden. 74% der Patienten waren unter 80 Jahre und 26% über 80 Jahre. 45% waren weiblich. Die Odds Ratio für einen guten Outcome betrug 1,75 wenn Patienten innerhalb von 3 Stunden behandelt wurden, 1,26 wenn sie zwischen 3 und 4,5 Stunden behandelt wurden und 1,15 wenn die Behandlung nach 4,5 Stunden erfolgte. Die letzte Odds Ratio war nicht mehr statistisch signifikant. Sowohl Patienten im Alter unter 80 Jahren (Odds Ratio 1,25) wie Patienten über 80 Jahre (Odds Ratio 1,56) profitierten signifikant von der systemischen Lyse. Die Wirksamkeit der systemischen Lyse war auch unabhängig davon, wie schwer der Schlaganfall war. Die systemische Thrombolyse erhöhte das Risiko einer symptomatischen intrakraniellen Blutung innerhalb der ersten 7 Tage. Dieser Endpunkt trat bei 231 von 3391 Patienten in der Alteplase-Gruppe auf,

entsprechend 6,8% und bei 44 von 3365 Patienten in der Kontroll-Gruppe, entsprechend 1,3%. Der Unterschied entspricht einer Odds Ratio von 5,55 und war statistisch signifikant. Tödliche Blutungen gab es bei 2,7% der Patienten in der Alteplase-Gruppe vs. 0,4% in der Kontroll-Gruppe, hier betrug die Odds Ratio 7,14. Die Gesamtsterblichkeit war davon allerdings unbeeinflusst.

Kommentar:

Diese große Meta-Analyse zeigt eindeutig, dass es sich bei der systemischen Thrombolyse mit rt-PA in Patienten mit akutem ischämischem Insult um eine hochwirksame und spezifische Therapie handelt. Allerdings muss die Door-to-needle-time so kurz wie möglich gehalten werden, um einen therapeutischen Nutzen zu erzielen. Mit jedem Zeitintervall von 15 Minuten, das bis zum Beginn der Therapie vergeht, nimmt der therapeutische Nutzen ab. Wichtig ist die Erkenntnis, dass im Gegensatz zum Text der Zulassung rt-PA auch jenseits des 80. Lebensjahres wirksam ist. Daher ist es zulässig, Patienten im Alter über 80 Jahre zu behandeln, wenn diese darauf aufmerksam gemacht werden, dass es sich um eine Off-label-Therapie handelt. Neu ist die Erkenntnis, dass die Wirksamkeit der Thrombolyse unabhängig von der Schwere des Schlaganfalls ist. rt-PA führt allerdings

zu einer erhöhten Rate von blutungen, wobei aber insgesamt die intrakraniellen und tödlichen Hirn-Sterblichkeit nicht erhöht ist. (HCD)

2. Diagnostik

Verbesserte Detektion von Vorhofflimmern nach Schlaganfall mittels implantierbarem Loop Recorder

In den letzten Jahren ist das Vorhofflimmern (VHF) zunehmend in den Mittelpunkt der Schlaganfall-Diagnostik gerückt. Aus einer Vielzahl, meist kleinerer Studien ist bekannt, dass ein einmaliges 24-Stunden-EKG für eine adäquate Detektion nicht ausreicht.

****Christensen LM, Krieger DW, Højberg S, Pedersen OD, Karlsen FM, Jacobsen MD, Worck R, Nielsen H, Aegidius K, Jeppesen LL, Rosenbaum S, Marstrand J, Christensen H. Paroxysmal atrial fibrillation occurs often in cryptogenic ischaemic stroke. Final results from the SURPRISE study. Eur J Neurol 2014;21:884-889**

In der vorliegenden prospektiven, monozentrischen SURPRISE-Studie wurde bei 85 Patienten mit kryptogener zerebraler Ischämie ein sog. Implantierbarer Loop-Rekorder (ILR) zur kontinuierlichen EKG-Aufzeichnung subkutan eingebracht. Der ILR wurde nach einer medianen Latenz von 69 Tagen nach dem Schlaganfallereignis implantiert. Primärer Endpunkt der Studie war die Detektion von VHF mit einer Dauer von > 2 Minuten. Das mittlere Follow-up betrug etwas mehr als 18 Monate. In dieser Zeit wurde in 14 Patienten (16,1 %) paroxysmales VHF mittels ILR nach einer mittleren Monitoring-

Dauer von etwa 40 Tagen nachgewiesen. Bei einem Patienten mit konventionell dokumentiertem VHF wurde dies von dem ILR-System nicht erfasst. In sämtlichen Patienten waren die paroxysmalen VHF-Phasen vollständig asymptomatisch. In 5 Patienten (6 %) musste der ILR aufgrund von unangenehmen Hautreaktionen (n = 3) und allgemeinem Unwohlsein (n = 2) vorzeitig explantiert werden. Während der Beobachtungszeit kam es zu vier Rezidiv-Schlaganfall-Ereignissen, drei davon in Patienten mit Nachweis von VHF.

Kommentar:

Die Studie bestätigt zahlreiche Vorläuferstudien, allerdings hier unter Verwendung eines ILR. Inzwischen wurden zwei große prospektive multi-zentrische Studien (CRYSTAL-AF, EMBRACE) im NEJM publiziert, in denen die prolongierte VHF-Detektion an deutlich größeren Patientenkollektiven untersucht und als effektiv heraus gestellt wurde. Insofern ist der Innovationsgehalt der vorliegenden Studie begrenzt. Schwachpunkt aller bisherigen Studien ist allerdings die große zeitliche Latenz von 1 – 3 Monaten zwischen Insult und Monitoringbeginn. Künftige Studien sollten

prüfen, ob die diagnostische Ausbeute des EKG-Langzeitmonitorings bei frühem Beginn noch weiter gesteigert werden kann. Interessant ist, dass in dieser Studie sämtliche Phasen des paroxysmalen VHF klinisch stumm verblieben. Auch können wir lernen, dass die Verwendung von ILR nicht ohne Nebenwirkung ist und bei 6 % der Patienten vorzeitig explantiert werden musste. Einmal mehr bestätigt diese Studie, dass ein erheblicher Anteil an kryptogenen Hirnischämien Folge paroxysmalen VHF ist, das erst durch verlängertes EKG-Monitoring nachweisbar wird. (DGN)

PFO Verschluss bei kryptogenem Schlaganfall – macht das Schirmchensystem den Unterschied ?

Bei jungen Patienten mit kryptogenem Schlaganfall besteht eine enge Verbindung zu einem offenen foramen ovale (PFO). Diese Vergleichsanalyse verschiedener Verschlussysteme kommt zu dem Ergebnis, dass mit dem Amplatzer Occluder die bisher beste Effektivität in der Sekundärprophylaxe nachgewiesen werden konnte.

*****Stortecky S, da Costa BR, Mattle HP, Carroll J, Hornung M, Sievert H, Trelle S, Windecker S, Meier B, Juni P. Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic embolism: a network meta-analysis. Eur Heart J. 2014**

Bis zu 40% aller ischämischen Schlaganfälle in jungen Patienten werden als kryptogen eingestuft. Von diesen haben rund die Hälfte ein PFO als potentielle Emboliequelle. Ob dessen Verschluss das Rezidivrisiko senken

kann wurde in der Vergangenheit in mehreren Studien ohne eindeutiges Ergebnis untersucht. Die Autoren führten nun eine Netzwerk Meta-analyse von randomisierten Studien durch, bei der jedes der Verschluss-

systeme (Amplatzer, STARFlex, HELEX) sowie eine medikamentöse Therapie direkt gegenübergestellt wurden. Patienten mit einem Amplatzer PFO Verschluss hatten eine signifikant geringere Wahrscheinlichkeit für einen Rezidiv-Schlaganfall gegenüber medikamentöser Therapie (RR 0,39, 95% KI 0,17-0,84). Keine signifikanten Unterschiede fanden sich dagegen für STARFlex und HELEX gegenüber medikamentöser Therapie. Mit dem STARFlex Occluder fand sich die höchste Wahrscheinlichkeit für Vorhofflimmern (RR 7,67, 95% KI 3,25-19,63) vor Amplatzer (RR 2,14, 95% KI 1,00-4,62) und HELEX (RR 1,33, 95% KI 0,33-4,50). Die Autoren folgern hieraus, dass der sekundärprophylaktische Erfolg von der Wahl des Verschlussystems abhängt.

Kommentar:

Es war bereits bekannt, dass die beiden Amplatzer Studien RESPECT und PC trial zusammengekommen einen signifikanten Vorteil des PFO Verschlusses bei kryptogenen jungen Schlaganfallpatienten zeigen. Ob dies wirklich nur auf das Verschlussystem oder auf andere Faktoren wie Patientenselektion oder die Wahl der Interventionalisten zurückgeführt werden kann, bleibt allerdings offen. Interessant sind die number needed to treat zur Verhinderung eines Schlaganfalls (extrapoliert auf 5

Jahre): 29 (95% credibility interval 21 - 109) für Amplatzer und 60 (95% credibility interval 21 - Number needed to harm 10) für HELEX. Angesichts dieser großen Unsicherheit in Bezug auf die Effektivität des Eingriffs sind weitere Studien mit streng definierten Einschlusskriterien erforderlich. Diese dürfen dann aber auch in der Routine später nicht aufgeweicht werden, will man den rechnerischen Vorteil nicht verlieren. (CW)

Schlaganfall-Rezidiv und offenes Foramen ovale

Bei Patienten, die einen Schlaganfall erlitten haben und ein offenes Foramen ovale haben (PFO), besteht kein Unterschied in der Rezidivrate zwischen Patienten mit und ohne offenes Foramen ovale.

*****Katsanos AH, Spence JD, Bogiatzi C, Parissis J, Giannopoulos S, Frogoudaki A, Safouris A, Voumvourakis K, Tsvigoulis G. Recurrent stroke and patent foramen ovale: a systematic review and meta-analysis. Stroke 2014;45:3352-3359**

Ein offenes Foramen ovale wird häufig als Ursache eines kryptogenen Schlaganfalls verdächtigt. Die bisher durchgeführten drei randomisierten Studien zum Schirmchenverschluss bei Patienten mit Schlaganfall und offenem Foramen ovale konnten allerdings keine signifikante Überlegenheit gegenüber einer konservativen Therapie zeigen. Es stellt sich generell die Frage, ob ein offenes Foramen ovale tatsächlich mit einem erhöhten Rezidivrisiko für Schlaganfälle assoziiert ist. Daher führten die griechischen Autoren eine systematische Literaturrecherche und Meta-Analyse durch. Die Autoren fanden 14 Studien mit insgesamt 4251 Patienten. Patienten mit Schlaganfall und offenem Foramen ovale hatten kein erhöhtes Risiko für einen erneuten Schlaganfall oder eine TIA mit einer Risk Ratio von 1,18, verglichen mit Patienten ohne PFO. Dies galt auch für die Inzidenz erneuter Schlaganfälle mit einer Risk Ratio von 0,85. Die Größe des PFO war nicht mit dem Risiko erhöhter rezidivierter Schlaganfälle

oder TIA assoziiert.

Kommentar:

Diese große Meta-Analyse mit insgesamt 4251 Schlaganfall-Patienten aus den Jahren 2001 bis 2014 ergibt keine Hinweise darauf, dass ein offenes Foramen ovale mit einer erhöhten Rezidivrate bei Patienten mit kryptogenen TIA und/oder Schlaganfällen assoziiert ist. Einige der Studien hatten über 400 Teilnehmer und die meisten wurden mit transösophagealer Echokardiografie durchgeführt. Die mittlere Beobachtungszeit lag bei über 2 Jahren. Es ergab sich auch kein Zusammenhang zwischen der Shuntgröße und dem Rezidivrisiko. Aus diesen Daten lässt sich allerdings nicht schließen, ob ein Verschluss eines offenen Foramen ovale beim kryptogenen Schlaganfall oder bei sehr ausgewählten Patienten mit einer typischen Anamnese für eine paradoxe Embolie durchgeführt werden sollte oder bei Patienten bei denen die konservative Therapie versagt. (HCD)

3. Primärprävention

Selektion von Patienten mit Vorhofflimmern für die Studien der neuen oralen Antikoagulanzen

Diese retrospektive Kohortenstudie zeigt, dass zu einem großen Teil solche Patienten mit Vorhofflimmern von den Zulassungsstudien der neuen oralen Antikoagulanzen (NOAK) ausgeschlossen wurden, die aufgrund ihrer Begleiterkrankungen anstatt Vitamin-K Antagonisten (VKA) eben diese bevorzugt erhalten sollten.

*****Yoon CH, Park YK, Kim SJ, Lee MJ, Ryoo S, Kim GM, Chung CS, Lee KH, Kim JS, Bang OY. Eligibility and preference of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: comparison between patients with versus without stroke. Stroke 2014;45(10):2983-2988**

Randomisierte kontrollierte Studien repräsentieren nur teilweise den klinischen Alltag. Daher wurde in dieser Single-Center-Studie an einer unselektierten und konsekutiv eingeschlossenen Gruppe von 695 Patienten mit Vorhofflimmern und VKA-Therapie über 6 Monate Beobachtungsdauer die Erfüllung von Studienkriterien überprüft. In der Analyse wurde unterschieden, ob die Patienten zuvor einen Schlaganfall bzw. eine TIA erlitten hatten oder nicht. Es wurden zum einen die Eignungs-Kriterien für die Zulassungsstudien von Dabigatran (RELY), Rivaroxaban (ROCKET-AF), Apixaban (ARISTOTLE) und Edoxaban (ENGAGE-AF-TIMI 48) untersucht; zum anderen Kriterien, die eine Bevorzugung von NOAKs in der Prophylaxe des Vorhofflimmerns

rechtfertigen würden (labiler INR, Blutungsrisiko entsprechend des ATRIA score). Es zeigte sich, dass insbesondere solche Patienten die Eignungs-Kriterien der NOAK-Studien nicht erfüllten, die ein hohes Blutungsrisiko hatten und eine schlechte INR-Einstellung. Die Gründe eines hypothetischen Studienausschlusses waren zwischen Patienten mit und ohne vorheriger TIA/Schlaganfall unterschiedlich: Bei Patienten ohne vorheriges ischämisches Ereignis war es vor allem ein niedriger CHADS₂ score (10,8%-40,5%) und eine geplante Kardioversion (5,1%-9,2%), bei solchen mit vorherigem ischämischen Ereignis war es eine niedrige Kreatinin-Clearance (5,6%-9,2%) und ein hohes Blutungsrisiko (15,2%-

20,8%). Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass gerade alte Patienten mit einem Schlaganfall/TIA, die das höchste Embolierisiko haben, aufgrund der altersbedingt eingeschränkten Nierenfunktion von den NOAK-Studien ausgeschlossen wurden.

Kommentar:

Es ist ein bekanntes Problem, dass Ein- und Ausschlusskriterien für Zulassungsstudien besonders streng gewählt werden, um ein Patientenkollektiv zu selektieren, welches möglichst gut von Interventionen profitiert

und gleichzeitig ein kalkulierbares Therapie-Risiko hat. Hierdurch soll die Gefahr minimiert werden, eine teure Negativ-Studie durchzuführen. Allerdings fehlen uns hinterher Informationen zur Anwendung bei eben diesen Risikopatienten. Die hier referierte Studie unterstreicht die Wichtigkeit von nicht-interventionellen Studien wie den Post-Authorisation-Sicherheits-Studien (PASS), welche die Arzneimittelsicherheit und –wirksamkeit in der klinischen Alltagsanwendung bei allen Patientengruppen untersuchen. (BF)

Koronare Herzkrankheit und Vorhofflimmern – Kombination aus Thrombozytenfunktionshemmung und oraler Antikoagulation effektiv und sicher?

Koronare Herzkrankheit (KHK) und Vorhofflimmern (VF) sind im klinischen Alltag häufige Komorbiditäten. Prinzipiell ist hierdurch die Indikation für eine Thrombozytenfunktionshemmung (TFH) und eine orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) gegeben. Die Effektivität und Sicherheit beider Therapien für das jeweilige Krankheitsbild sind gut belegt, inwiefern eine Kombinationstherapie effektiver und gleichzeitig sicher ist, ist Gegenstand der Diskussion.

*****Lamberts M, Gislason GH, Lip GY, Lassen JF, Olesen JB, Mikkelsen AP, Sorensen R, Kober L, Torp-Pedersen C, Hansen ML. Antiplatelet therapy for stable coronary artery disease in atrial fibrillation patients taking an oral anticoagulant: a nationwide cohort study. Circulation 2014;129(15):1577-1585**

Das übliche Vorgehen bei Patienten mit koronarem Ereignis und komorbidem VF ist die initiale Gabe eines VKA in Kombination mit einer dualen

TFH für 1 Jahr. Danach, in der Phase der sogenannten stabilen KHK, wird auf eine Kombination aus einem VKA und einem TFH übergegangen. Im

Rahmen der vorliegenden dänischen Studie wurde von 2002 bis 2011 eine Kohorten-Analyse an 8700 Patienten mit stabiler KHK und gleichzeitig bestehendem VF durchgeführt. Untersucht wurden die Effektivität (Verhinderung koronarer und thromboembolischer Ereignisse) und Sicherheit (Blutungsrisiko) von 7 sekundärprophylaktischen Therapieregimen: Monotherapie mit einem VKA, Monotherapie mit einem TFH (ASS bzw. Clopidogrel), duale TFH (Clopidogrel plus ASS), VKA plus ein TFH (ASS bzw. Clopidogrel) sowie VKA plus duale TFH (ASS plus Clopidogrel). Die Analyse ergab wie erwartet nach adjustierter Cox-Regression, dass VKA den besten Schutz gegen embolische Ereignisse bieten und jegliche ergänzende Thrombozytenfunktionshemmung zu einem erhöhten Blutungsrisiko führte. Überraschender ist, dass die Kombination eines VKA mit jeglichem TFH weder das Risiko für Embolien noch für Herzinfarkte und Herztod senken konnte. Diesbezüglich war die Kombination von VKA und einer dualen Plättchenhemmung sogar mit einem höheren Risiko verbunden. Das Gesamt-Todesrisiko war bei TFH-Behandlung ohne VKA und bei einer Kombination von VKA mit dualer Plättchenhemmung signifikant höher als bei VKA-Monotherapie oder VKA in Kombination mit ASS. Die Schlussfolgerung der Autoren ist, dass

von einer langfristigen Kombination von VKA und TFH abzuraten ist und eine Monotherapie mit einem VKA die effektivste und sicherste Sekundärprophylaxe darstellt.

Kommentar:

Patienten mit Vorhofflimmern und gleichzeitig bestehender KHK sind häufig. Das Ergebnis der Studie stellt die aktuelle klinische Praxis in Frage. Eine Kombinationstherapie aus VKA und mindestens einem TFH bei Patienten mit stabiler KHK und VHF erscheint in den meisten Fällen nicht sinnvoll. Denn das Blutungsrisiko wird erhöht, ohne dass der Schutz vor koronaren Ereignissen verbessert wird. Aus neurologischer Sicht wäre einzig die längerfristige Kombination aus VKA mit ASS zu diskutieren, da hierunter (nicht signifikant) seltener embolische Ereignissen auftreten. Erkauft wird jedoch auch dies mit einem erhöhten Blutungsrisiko bei unverändertem Gesamt-Todesrisiko. Prinzipiell ist die Aussage der vorliegenden Studie dadurch limitiert, dass es sich um eine retrospektive Kohorten-Analyse an ausschließlich dänischen Patienten handelt. Trotz der multivariaten Cox-Regressionsanalyse werden mögliche Confounder wie eine individuelle, besonders hoch eingeschätzte Gefährdung für koronare oder embolische Ereignisse bei derartigen Analysen erfahrungsgemäß nicht zuverlässig erfasst. Bis zum Vorliegen

prospektiver Studien sollten die vorliegenden Ergebnisse jedoch dazu führen, eine Sekundärprophylaxe vorsichtig zu wählen, und neben der sicher indizierten oralen Antikoagulation in aller Regel auf eine zusätzliche Thrombozytenfunktions-

hemmung zu verzichten. Da im Rahmen dieser Studie nur die orale Antikoagulation mit einem VKA betrachtet wurde, besteht dringender Klärungsbedarf, ob sich dies bei den neuen oralen Antikoagulantien genauso verhält. (IL, HJA)

4. Sekundärprävention

Ätiologie von Rezidiv-Schlaganfällen in der PROFESS Studie

Rezidiv-Schlaganfälle haben häufig nicht dieselbe Ursache wie das Erst-Ereignis. Diese Tertiärauswertung der randomisierten PROFESS Studie beschreibt Ätiologie und Prädiktoren von Rezidiv-Schlaganfällen in Abhängigkeit von der ätiologischen Klassifikation des Indexereignisses.

****Toni D, Di Angelantonio E, Di Mascio MT, Vinisko R, Bath PM, Group PRS. Types of stroke recurrence in patients with ischemic stroke: a substudy from the PROFESS trial. Int J Stroke 2014;9(7):873-878**

Die randomisierte PROFESS Studie untersuchte in einem faktoriellen 2x2 Design eine sekundärprophylaktische Behandlung mit Clopidogrel versus ASS+Dipyridamol sowie Telmisartan versus Placebo in 20.332 Patienten mit ischämischem Schlaganfall. Während der im Median 2,3 Jahre dauernden Nachbeobachtung traten 1794 Rezidivereignisse auf. Diese Patienten wurden stratifiziert nach der ätiologischen Klassifikation des Indexereignisses, welche basierend auf der TOAST Klassifikation bei Studieneinschluß von dem Prüfarzt festgelegt

wurde. Die Ätiologie des Rezidivschlaganfalls war identisch mit der Ätiologie des Indexereignisses bei 48,3% der Patienten mit arterio-arterieller Embolie, bei 50% mit kardialer Embolie, 48,7% mit Mikroangiopathie, 8,1% mit sonstiger Ätiologie und 45,3% mit unklarer Ätiologie. Insgesamt war die Ätiologie des Rezidivereignisses bei 19,9% unklar oder nicht angegeben und bei 7,3% trat eine intrakranielle Blutung (ICB oder SAB) auf. Das höchste Rezidivrisiko trat in der kleinen Gruppe von Patienten mit kardial

embolischem Indexereignis auf, die übrigen Rezidivraten lagen sehr eng zusammen. Wichtigster Prädiktor für Rezidivereignisse in allen Subgruppen war ein höheres Lebensalter, bei arterio-arteriellem Indexschlaganfall ein früherer Schlaganfall, sowie bei mikroangiopatischem Indexschlaganfall ein früherer Schlaganfall, frühere TIA, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Rauchen. Prädiktoren für eine intrakranielle Blutung während der Nachbeobachtung waren: mikroangiopatisches Indexereignis, höheres Lebensalter, früherer Schlaganfall und Sekundärprophylaxe mit ASS+Dipyridamol. Die Autoren betonen in der Diskussion die heterogene Ätiologie von Rezidivschlaganfällen zum Indexereignis, welche eine erfolgreiche Sekundärprophylaxe erschwert.

Kommentar:

Die TOAST Klassifikation alleine hat schon eine geringe Interrater-Reliabilität. Im Rahmen der PRoFESS Studie erfolgte zudem weder eine exakte Definition noch eine Plausibilitätskontrolle der ätiologischen Klassifikation des Indexereignisses. Bei der Adjudizierung der Endpunkte war ebenfalls kein Diagnose-Algorithmus vorgegeben, und es lagen oft nur unzureichende Informationen zu Rezidivereignissen vor. Insofern ist die hier berichtete Verteilung von lediglich 20% ätiologisch unklaren Rezidivereignissen

nicht plausibel. Zwar erfolgte auch eine zentrale Adjudizierung der Rezidivereignisse, aber offensichtlich wurde nicht die zentral adjudizierte Klassifikation in der Analyse verwendet, sondern die Klassifikation der Prüfarzte. Zusammenfassend bestätigt diese Tertiärauswertung die Schwierigkeit der Klassifikation von Schlaganfallereignissen, trägt darüber hinaus aber nicht zum klinischen Erkenntnisgewinn bei. (CW)

Beginn einer antithrombotischen Therapie nach akutem Schlaganfall bei Patienten mit Vorhofflimmern

Diese retrospektive Datenbankanalyse zeigt, dass die Gefahr symptomatischer intrakranieller Blutungen oder erneuter Ischämien bei Patienten mit Vorhofflimmern hauptsächlich in den ersten drei Tagen nach Schlaganfall besteht.

*****Abdul-Rahim AH, Fulton RL, Frank B, Tatlisumak T, Paciaroni M, Caso V, Diener HC, Lees KR; the VISTA collaborators. Association of improved outcome in acute ischaemic stroke patients with atrial fibrillation who receive early antithrombotic therapy: analysis from VISTA. Eur J Neurol 2014;doi: 10.1111/ene.12577.**

Bei der Wahl des optimalen Zeitpunktes für den (Wieder-)Beginn einer antithrombotischen Therapie bei Patienten mit Vorhofflimmern nach akutem Schlaganfall besteht große Unsicherheit. Zum einen sollen erneute ischämische Ereignisse frühestmöglich verhindert werden, zum anderen will man keine intrakraniellen Blutungen begünstigen. Diese nicht-randomisierte Analyse betrachtet eben diese Ereignisse bei 1644 Patienten mit Vorhofflimmern nach akutem Schlaganfall, welche nach gängiger klinischer Praxis sekundärprophylaktisch behandelt wurden. Die Patientendaten stammen aus randomisierten kontrollierten Neuroprotektiva-Studien, welche in der VISTA-Datenbank gespeichert sind. Insgesamt 1462 (89%) der Patienten erhielten eine antithrombotische Therapie, 157 (10%) hatten einen Rezidiv-Schlaganfall und 50 (3%)

eine symptomatische intrakranielle Blutung. Über 80% dieser Ereignisse ereigneten sich in den ersten 2 Tagen nach Index-Event. Der frühe Beginn einer Antikoagulation und zu einem geringeren Maße auch der einer thrombozytenfunktionshemmenden Therapie war mit substanziell weniger Rezidiv-Schlaganfällen assoziiert ohne einen Anstieg der Rate symptomatischer intrakranieller Blutungen. Verglichen zu keiner antithrombotischen Therapie hatten die Patienten an Tag 90 nach Schlaganfall ein besseres funktionelles Outcome entsprechend der ordinal analysierten mRS.

Kommentar:

Diese Analyse behandelt ein hochrelevantes Thema zu dem bislang leider keine Evidenz vorhanden ist. Der optimale Zeitpunkt des Beginnes einer antithrombotischen Therapie kann jedoch auch mit diesen Daten nicht

ermittelt werden. Die Arbeit versucht das retrospektiven Analysen immanente Problem der Selektionsbias durch eine Adjustierung für Alter, baseline NIHSS und Thrombolyse-Therapie zu minimieren. Es bleibt jedoch zu bezweifeln, dass das deutlich bessere Outcome der antithrombotisch behandelten Patienten einzig auf die Sekundärprophylaxe zurückzuführen ist. Die wichtige Nachricht dieser Arbeit ist, dass Rezidiv-Schlaganfälle und intrakranielle Blutungen zum aller größten Teil

innerhalb der ersten 2 Tage nach Index-Event auftreten. Für die restlichen 20% gilt es nun den optimalen Zeitpunkt einzugrenzen. Vielleicht wird dies in Zukunft durch die anstehenden Post-Authorisation-Safety-Studien (PASS) der direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) möglich sein. Diese beobachten neben den DOAK auch den Einsatz anderer Antithrombotika nach Schlaganfall. Das große Problem des Selektionsbias gilt es jedoch auch hier zu berücksichtigen. (BF)

5. Blutungen

Thrombolyse bei intraventrikulären Blutungen: Eine wirksame und sichere Therapieoption?

Ein Ventrikeleinbruch ist eine häufige Komplikation bei Hirnblutungen und ist als unabhängiger Risikofaktor für ein ungünstiges Outcome etabliert, allerdings existieren leider keine evidenzbasierten Therapieempfehlungen. Die intraventrikuläre Applikation von Fibrinolytika zur beschleunigten Resorption der ventrikulären Blutanteile ist seit Jahren in Erprobung, jedoch stehen die Daten der prospektiv-randomisierten CLEAR-IVH Studie noch aus. Die vorliegende Metaanalyse untersuchte umfassend die Effektivität als auch das Sicherheitsprofil dieser vielversprechenden Therapieoption.

*****Khan NR, Tsigoulis G, Lee SL, Jones GM, Green CS, Katsanos AH, Klimo P Jr, Arthur AS, Eljovich L, Alexandrov AV. Fibrinolysis for intraventricular hemorrhage: an updated meta-analysis and systematic review of the literature. Stroke 2014;45(9):2662-2669**

Bei der intraventrikulären Blutung (IVB) handelt es sich um ein akut lebensbedrohliches Krankheitsbild,

welches als primäre IVB auftritt, jedoch weitaus häufiger sekundär als Komplikation einer Intrazerebralen

(ICB) oder Subarachnoidalblutung (SAB). Pathophysiologisch führen die intraventrikulären Blutbestandteile zu (i) direkten Masseneffekten auf Hirnstamm und die subependymalen Gewebsstrukturen, (ii) Verschluss-hydrozephalus mit Erhöhung des intrakraniellen Drucks (ICP) sowie (iii) im Langzeitverlauf zu Liquorzirkulationsstörungen im Sinne eines malresorptiven Hydrozephalus, welche oft die Anlage eines permanenten Shunts nötig machen. Therapeutisch wird in der Akutphase eine externe Ventrikeldrainage (EVD) angelegt, um dem Verschlusshydrozephalus entgegen zu wirken, den ICP zu überwachen und eine Möglichkeit zur Drainage von Liquor und Blut zu geben. Seit Jahren wird ein experimentelles Therapieverfahren untersucht, nämlich die intraventrikuläre Fibrinolysetherapie (IVL). Hierbei werden über die EVD Fibrinolytika, meist geringe Mengen rt-PA, appliziert, die – wie inzwischen belegt – zu einer deutlich zügigeren Resorption des ventrikulären Blutes führen. Ferner scheint es auch günstige Effekte auf die Liegedauer der EVDs zu geben sowie auf die spätere Notwendigkeit permanenter Shunts. Mögliche ungünstige Assoziationen einer IVL könnten in einer erhöhten Inzidenz von Nachblutungen sowie Ventrikulitiden liegen. Ferner wird ein toxischer Effekt einiger Fibrinolytika auf das Hirngewebe postuliert, und es

bleibt weiterhin unklar, welche Dosierung für Patienten sowohl sicher als auch wirksam sein könnte. Derzeit existieren noch keine Daten aus randomisierten Studien hinsichtlich der Effektivität und Sicherheit der IVL in Bezug auf einen klinischen Endpunkt. Dies wird in der laufenden CLEAR-IVH Studie untersucht, deren Ergebnisse frühestens in einem Jahr zu erwarten sind. Insofern sind die Ergebnisse der vorliegenden Metaanalyse hinsichtlich Komplikationen, Mortalität und funktionellem Outcome sehr spannend. Die Metaanalyse umfasste 14 Studien und untersuchte den Einfluss von IVL auf Mortalität, funktionelles Outcome, Shuntabhängigkeit sowie das Auftreten von Nachblutungen und Ventrikulitiden. Bis April 2014 wurden von den Autoren 1359 Publikationen über intraventrikuläre Lyse gesichtet. Die Daten von 24 Arbeiten, die Patienten mit nicht-traumatischer IVB sowie EVD und IVL zu einer Kontrollgruppe (nur EVD) verglichen, wurden ausgewertet und flossen sowohl in eine gepoolte Gesamt- als auch mehrere Teilanalysen ein. Die Gesamtanalyse zeigte ein verbessertes Outcome für Patienten mit intraventrikulären Blutanteilen, die mit IVL behandelt wurden. Verglichen mit der Placebogruppe lag die Mortalität beinahe bei der Hälfte, während die Wahrscheinlichkeit für ein gutes funktionelles Outcome um 66% erhöht war.

Auch die Rate an Liquorzirkulationsstörungen, die einen Shunt benötigen, war erniedrigt. Hinsichtlich der assoziierten Komplikationen, wie Ventrikulitis oder Nachblutung, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Kommentar:

Die vorliegende Arbeit gibt eine gute Übersicht über die bisherigen klinischen Studien zu IVL bei intraventriculären Blutungen. Den Ergebnissen zufolge stellt diese Intervention eine wirksame Therapieoption dar, deren Risiken zudem überschaubar erscheinen. Dennoch leidet diese Arbeit an einigen strukturellen Mängeln. Die Auswertung erfolgte an einem sehr heterogenen Patientenkollektiv, eingeschlossen wurden sowohl primäre als auch sekundäre IVB infolge von SAB oder ICB. Somit ist die Prognose per se dieser verschiedenen Erkrankungen sehr unterschiedlich, wofür in der Arbeit statistisch nicht korrigiert werden konnte. Weiterhin wurden hinsichtlich des Fibrinolytikums und der Dosierung unterschiedliche Therapie-regime sowie variierende Beobachtungszeiträume für die Outcome-Analyse verglichen, was die Aussagekraft deutlich einschränkt. Nichtsdestotrotz stellt die präsentierte Metaanalyse die bis dato umfassendste Auswertung zum Thema IVL dar. Zwar ergeben sich für Zentren, die nach internen Protokollen ohnehin

diese Therapie off-label durchführen, keine wesentlichen neuen Erkenntnisse, jedoch sind gerade die Komplikationsanalysen hilfreich, um kritischen Stimmen zu begegnen. Aufgrund der methodischen Mängel sollten allerdings die Aussagen zum funktionellen Outcome spezifischer Erkrankungsgruppen kritisch betrachtet werden. Es müssen weiterhin die Ergebnisse der multizentrischen prospektiven CLEAR-IVH-Studie abgewartet werden, um zu verifizieren, ob ein klinisch-funktioneller Endpunkt durch die IVL tatsächlich günstig beeinflusst werden kann. (HH)

Blutungsrisiko bei Patienten mit multiplen cerebralen Mikroblutungen nach intravenöser Thrombolyse

Etwa 2-10% aller Patienten mit ischämischem Schlaganfall, die eine intravenöse Thrombolyse (IVT) erhalten, entwickeln als Komplikation eine intracerebrale Blutung (ICB). Der Erforschung von Prädiktoren für ICB gilt daher ein besonderes Interesse, um das Risiko-/Nutzen-Verhältnis einer IVT besser einschätzen zu können. Das Vorhandensein von cerebralen Mikroblutungen (CMB) wird als ein solch möglicher Risikofaktor für ICB diskutiert. Bisher gelten jedoch auch zahlreiche CMB nicht als Kontraindikation für IVT, sorgen jedoch für Verunsicherung bei der Indikationsstellung. Diese Studie untersuchte das Blutungsrisiko bei Patienten, die vor der IVT ein MRT als Bildgebung erhalten hatten.

*****Dannenberg S, Scheitz JF, Rozanski M, Erdur H, Brunecker P, Werring DJ, Fiebach JB Nolte CH. Number of cerebral microbleeds and risk of intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis. Stroke 2014;49(10):2900-2905**

Cerebrale Mikroblutungen (CMB) gelten als Marker einer blutungsanfälligen Erkrankung der kleinen Gefäße und wurden mit dem Auftreten von zukünftigen intracerebralen Blutungen (ICB) assoziiert. 12-39% (je nach Studienpopulation) der Patienten mit ischämischem Hirninfarkt, die für eine Thrombolyse in Frage kommen, zeigen im MRT vor der Therapie CMB. Bisher gibt es nur limitierte Daten zum Einfluss multipler CMB für das Auftreten einer ICB nach IVT. In dieser Kohortenstudie wurden Patientendaten eines laufenden prospektiven Thrombolyseregisters untersucht, die zwischen Januar 2008 und August 2013 eine IVT nach initialer MRT Bildgebung erhalten hatten.

Nach Ausschluss von Patienten, die zusätzlich zur IVT endovaskuläre Prozeduren zur Rekanalisierung erhalten hatten, oder deren MRT Bilder wegen Artefakten nicht beurteilbar waren, wurden schließlich 326 Patienten (medianes Alter 76 Jahre; Spannbreite 68-84) analysiert. Die Anzahl der CMB wurden anhand einer T2* gewichteten MRT durch einen für die weiteren klinischen Daten verblindeten Rater ausgewertet und in 4 Gruppen unterteilt: 245 Patienten (75%) hatten keine CMB - und fungierten als Kontrollgruppe -, 52 (16%) exakt eine CMB, 19 (5,8%) 2-4 CMB und 10 Patienten (3,1%) mehr als 5 CMB. Nach dem Verteilungsmuster der CMB wurden als ursächliche

pathogenetische Grundlage bei 51,9% (n=42) eine mögliche CAA, bei 27,2% (n=22) eine ursächliche Hypertonie und bei 21% (n=17) eine unklare Ätiologie zugeordnet. Außerdem wurde der Grad der Leukoaraiose im MRT anhand des validierten „Age related White matter Changes scores“ bestimmt. Primäre Endpunkte der Studie waren das Auftreten von symptomatischen ICB (sICB, definiert als ICB mit begleitender klinischer Verschlechterung von ≥ 4 NIHSS Punkten oder Tod), das Auftreten von Parenchymblutungen (PB, mit radiologischem Nachweis einer Blutung mit zumindest leicht raumforderndem Effekt), sowie einem guten funktionellem Outcome nach 3 Monaten (definiert als ein mRS ≤ 2). Patienten mit CMB waren im Vergleich zu solchen ohne CMB signifikant älter (80 vs 70 Jahre, $P < 0,01$) und zeigten einen höheren Grad an Leukoaraiose (7 vs. 5 Punkte, $P < 0,01$). Alle übrigen Baseline Charakteristika zeigten keine Unterschiede. Insgesamt zeigten sich unter den 326 Patienten bei 3,1% (n=10) symptomatische ICB und bei 7,1% (n=23) Parenchymblutungen. Patienten mit Nachweis von CMB zeigten eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von sICB als solche ohne CMB-Nachweis (8,6% vs 1,2%, $P < 0,01$). Für die PB zeigte sich diesbezüglich kein signifikanter Unterschied (11,1% CMB vs 5,0% ohne CMB, $P = 0,13$). Das

Auftreten von sICB oder PB war bei Patienten mit 2 oder mehr CMB signifikant (jeweils $P < 0,01$) erhöht: ohne CMB 1,2% bzw. 5,7%; bei einer CMB 3,8% bzw. 3,8%, bei 2-4 CMB 10,5% bzw. 21,1% und bei ≥ 5 CMB 30% bzw. 30%. Bei der Gruppe der möglichen CAA-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe (ohne CMB) zeigte sich keine signifikant erhöhte Rate an sICB (4,8% vs 1,2%, $P = 0,06$). Ähnliches galt für die PB (7,1% vs 5,7%, $P = 0,72$) und die Gruppe der vermuteten hypertensiven CMB. Lediglich in der ätiologisch unklaren CMB-Gruppe zeigten sich aufgrund der Definition dieser Gruppe (≥ 2 CMB) häufiger Blutungen im Vergleich zur Kontrollgruppe (sICB: 23,5% vs 1,2% und PB: 35,5% vs 5,7%; $P < 0,01$). Bezüglich des funktionellen Outcomes (Daten von 320 Patienten) zeigten 162 ein gutes Outcome nach 3 Monaten. CMB Patienten erreichten dies seltener (38,8% vs 54,6%, $P = 0,02$), insbesondere die Patienten mit ≥ 5 CMB (OR, 0,09; 95% CI 0,01-0,74; $P = 0,03$). Die Autoren schlussfolgern, dass Patienten mit multiplen cerebralen Mikroblutungen im initialen MRT ein erhöhtes Risiko für Blutungskomplikationen nach einer intravenösen Thrombolyse haben. Außerdem zeigte sich eine Zunahme der sICB und PB bei höherer Anzahl an CMB, was zur Hypothese einer schweren Vaskulopathie passe. Lediglich das Vorhandensein einer

einzelnen CMB war nicht mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert.

Kommentar:

In dieser Kohortenstudie zeigten sich mehr CMB als in bisherigen Untersuchungen (9% der Patienten mit ≥ 2 CMB und 3% ≥ 5). Dies liegt u.a. an dem höheren medianen Alter der Kohorte und der Feldstärke des MRT (3 Tesla, im Vergleich zu 1,5 Tesla in den meisten anderen Studien). In einer Metaanalyse zeigten Patienten mit CMB im MRT vor IVT in 7,4% der Fälle eine ICB (ohne CMB Nachweis nur 3,6%).[1] Das Ergebnis war jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,08$). Frühere Studien konnten nicht zeigen, dass die Anzahl der CMB das ICB Risiko beeinflusst. Die BRASIL Studie, eine große Kohortenstudie, die den Zusammenhang zwischen Blutungskomplikationen und CMB untersuchte, zeigte ebenfalls einen Hinweis für ein erhöhtes ICB Risiko bei Vorhandensein multipler CMB (2 von 7 Patienten mit ≥ 5 CMB erlitten eine sICB).[2] In der vorliegenden Arbeit zeigten 10 Patienten ≥ 5 CMB, von denen 3 Patienten eine ICB erlitten. Die insgesamt geringe Zahl von Blutungskomplikationen schränkt die Aussagekraft jedoch ein. Eine aktuelle Studie von Gratz et al. zeigte im Gegensatz dazu keine Assoziation zwischen vorhandenen CMB und dem Auftreten von sICB bei Stroke Patienten, die allerdings mit verschie-

denen Revaskularisationsstrategien behandelt wurden (nur 44% der Patienten erhielten ausschließlich eine IVT) und damit möglicherweise ein unterschiedliches ICB Risiko hatten.[3] Auch wenn die Ergebnisse dieser monozentrischen, nicht randomisierten Beobachtungsstudie auf ein erhöhtes ICB Risiko nach IVT bei multiplen cerebralen Mikroblutungen hinweisen, ist es bei insgesamt widersprüchlicher Datenlage sicher nicht gerechtfertigt, diesen Patienten eine Thrombolyse vorzuenthalten.

(CE/TS)

Literatur:

- [1] Charidimou A, Kakar P, Fox Z, Werring DJ. Cerebral microbleeds and the risk of intracerebral haemorrhage after thrombolysis for acute ischaemic stroke: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:277–280.
- [2] Fiehler J, Albers GW, Boulanger JM, Derex L, Gass A, Hjort N, Kim JS, Liebeskind DS, Neumann-Haefelin T, Pedraza S, Rother J, Rothwell P, Rovira A, Schellinger PD, Trenkler J; MR STROKE Group. Bleeding risk analysis in stroke imaging before thrombolysis (BRASIL): pooled analysis of T2*-weighted magnetic resonance imaging data from 570 patients. *Stroke* 2007;38:2738–2744.

[3] Gratz PP, El-Koussy M, Hsieh K, von Arx S, Mono ML, Heldner MR, Fischer U, Mattle H, Zubler C, Schroth G, Gralla J, Jung S. Preexisting cerebral microbleeds

on susceptibility-weighted magnetic resonance imaging and post-thrombolysis bleeding risk in 392 patients. *Stroke* 2014;45:1684–1688.

Operative oder konservative Therapie cerebraler Cavernome

Eine kleine Studie zeigt, dass die operative Exzision von cerebralen Cavernomen die Langzeitprognose verschlechtert und das Risiko symptomatischer intracranieller Blutungen erhöht.

*****Moultrie F, Horne MA, Josephson CB, Hall JM, Counsell CE, Bhattacharya JJ, Papanastassiou V, Sellar RJ, Warlow CP, Murray GD, Al-Shahi Salman R; Scottish Audit of Intracranial Vascular Malformations (SAIVMs) Steering Committee and Collaborators. Outcome after surgical or conservative management of cerebral cavernous malformations. *Neurology* 2014;83:582-589**

Bei Patienten mit nachgewiesenen Cavernomen beträgt das 5-Jahresrisiko einer Blutung 2,4% und bei den Cavernomen, die bereits geblutet hatten, beträgt das 5-Jahresrisiko 30%. Dies hängt von der Größe und der Lokalisation der Cavernome ab. Bei den meisten Patienten ist allerdings die Prognose einer Cavernom-Blutung gut, so dass es bisher keine guten Daten darüber gibt, ob es sich lohnt, eingeblutete Cavernome operativ zu entfernen. In Schottland gibt es seit 1999 ein prospektives Register, in das Patienten mit intracraniellen vaskulären Malformationen aufgenommen werden und prospektiv verfolgt werden. Im Rahmen dieses Registers wurden 109 symptomatische Cavernome erfasst, die konservativ behandelt wur-

den, und 25, die operativ entfernt wurden. Bei den konservativ behandelten waren 51% zufällig entdeckt worden, 23% manifestierten sich mit epileptischen Anfällen, 17% mit fokal-neurologischen Ausfällen und 9% hatten geblutet. Bei den operativ versorgten Patienten hatte es in 32% der Patienten geblutet, bei 40% bestanden epileptische Anfälle und bei 16% fokale neurologische Defizite. Über einen Beobachtungszeitraum von 5 Jahren war der funktionelle Outcome bei Patienten, die operiert worden waren, signifikant schlechter als bei Patienten, die konservativ behandelt wurden. Symptomatische intracraniale Blutungen oder neue fokal-neurologische Defizite traten bei den operativ versorgten Patienten mit einer

Hazard Ratio von 3,6 signifikant häufiger auf.

Kommentar:

In dieser prospektiven Registerstudie haben Patienten mit symptomatischen cerebralen Cavernomen nicht von einem operativen Eingriff profitiert. Die Studie hat allerdings alle Nachteile einer Registerstudie, insbesondere einen möglichen Bias bei der Zuordnung der Patienten zur kon-

servativen oder operativen Therapie. Man muss davon ausgehen, dass wahrscheinlich insbesondere Patienten operiert wurden, bei denen eine sehr ungünstige Lokalisation des Cavernoms beispielsweise im Hirnstamm oder im Mittelhirn vorlag. Um die Frage, ob Patienten mit gebluteten Cavernomen von einer Operation profitieren, müsste eine größere randomisierte Studie durchgeführt werden. (HCD)

Können Patienten mit cerebralen Mikroblutungen antithrombotisch behandelt werden?

In einer Übersichtsarbeit der Zeitschrift *Stroke* diskutieren die Autoren die verschiedenen Aspekte von cerebralen Mikroblutungen (microbleeds) und das Blutungsrisiko, wenn Patienten mit Mikroblutungen antithrombotisch behandelt werden.

******Wang Z, Soo YO, Mok VC. Cerebral microbleeds: is antithrombotic therapy safe to administer? *Stroke* 2014;45(9):2811-2817**

Die Autoren aus Hong Kong haben eine systematische Literaturrecherche zum möglichen Zusammenhang zwischen cerebralen Mikroblutungen und dem Risiko cerebraler Blutungen untersucht bei Patienten, die antithrombotisch behandelt werden. Studien hierzu gibt es bisher nur für Patienten, die mit Acetylsalicylsäure, Clopidogrel oder Warfarin behandelt wurden. Die anderen Thrombozytenfunktionshemmer und die neuen oralen Antikoagulantien wurden bisher nicht untersucht. Es ist bisher nicht

klar, ob Mikroblutungen, die im Cortex lokalisiert sind und eher für eine Amyloidangiopathie sprechen, ein anderes Blutungsrisiko haben als Mikroblutungen in den Basalganglien, die eher durch eine cerebrale Mikroangiopathie bedingt sind. Allerdings ist das Rezidivrisiko nach cerebralen Lobärblutungen höher als bei Stammganglienblutungen. Wahrscheinlich gibt es einen Zusammenhang zwischen der Zahl der Mikroblutungen und dem Blutungsrisiko. Leider gibt es bisher keine Zahl

von Mikroblutungen, ab der eine orale Antikoagulation nicht mehr erfolgen sollte. Bei Asiaten scheint die Beziehung zwischen Mikroblutungen und erhöhtem Blutungsrisiko ausgeprägter zu sein als bei Kaukasiern. Die durchgeführten Studien benutzten 1,5 Tesla-MRTs. Neue Studien sollten MRTs mit höherer Auflösung benutzen.

Kommentar:

Diese Literaturübersicht legt nahe, dass es einen Zusammenhang zwis-

chen cerebralen Mikroblutungen und erhöhtem Blutungsrisiko bei Patienten gibt, die antithrombotisch behandelt werden. Unter Nutzen-Risiko-Abwägungen ist es wahrscheinlich möglich, Patienten mit multiplen Mikroblutungen in den Basalganglien zu antikoagulieren. Bei Patienten mit lobären Mikroblutungen und einer stattgehabten Lobärblutung sollten orale Antikoagulanzen vermieden werden. Ob dies auch für die neuen Antikoagulanzen gilt, ist bisher nicht ausreichend untersucht. (HCD)

Risiko intrakranieller Blutungen bei neuen Antikoagulanzen

Der Einsatz von neuen Antikoagulanzen bei Patienten mit Vorhofflimmern zur Schlaganfallprävention geht mit einer signifikanten Reduktion von intrakraniellen Blutungen einher.

******Caldeira D, Barra M, Pinto FJ, Ferreira JJ, Costa J. Intracranial hemorrhage risk with the new oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. J Neurol 2014; DOI 10.1007/s00415-014-7462-0**

Die effektivste Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern ist eine orale Antikoagulation. Dies gilt sowohl in der Primär- wie der Sekundärprävention des Schlaganfalls. In der Zwischenzeit stehen vier neue orale Antikoagulanzen zur Verfügung, die viele der Nachteile von Vitamin K Antagonisten nicht haben. Die Autoren aus Portugal haben eine systematische Literaturrecherche und eine Meta-Analyse durchgeführt, um

das Risiko intrakranieller Blutung beim Einsatz von neuen oralen Antikoagulanzen zu untersuchen. Dabei analysierten sie nicht nur Studien zur Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern, sondern auch Studien zur Prävention und Behandlung tiefer Beinvenenthrombosen und Lungenembolien. Für die Meta-Analyse standen 18 randomisierte Studien mit insgesamt 148.149 Patienten zur Verfügung. Die

neuen Antikoagulanzen reduzierten das Risiko intrakranieller Blutungen verglichen mit Vitamin K Antagonisten um 56%. Die NNT betrug 137 über 2 Jahre. Im Vergleich zu Placebo erhöhten allerdings die neuen Antikoagulanzen das Risiko von intrakraniellen Blutungen um den Faktor 3,31. Die Number Needed to Harm (NNH) beträgt 433 für 1 Jahr. Die Ergebnisse waren sehr konsistent über alle neuen oralen Antikoagulanzen hinweg und für die verschiedenen Indikationen. Im Vergleich von Apixaban und ASS ergaben sich allerdings keine Unterschiede für intrakranielle Blutungen.

Kommentar:

Diese Meta-Analyse belegt eine sehr wichtige Charakteristik der neuen Antikoagulanzen, nämlich eine hochsignifikante Reduktion von intrakraniellen Blutungen, der am meisten gefürchtetsten Komplikationen der Antikoagulation. Dieses Risiko ist über alle neuen Antikoagulanzen hinweg reduziert. Diese Reduktion findet sich sowohl im Einsatz bei Patienten mit Vorhofflimmern wie auch in der Prophylaxe und Therapie von tiefen Beinvenenthrombosen. Da die Sterblichkeit intrakranieller Blutungen unter Antikoagulanzen zwischen 40 und 50% beträgt, ist dies ein großer therapeutischer Fortschritt. (HCD)

Neue Leitlinien der European Stroke Organisation für die Behandlung spontaner intracerebraler Blutungen

Für die klinischen Fragestellungen zur Behandlung von Patienten mit intracerebralen Blutungen gibt es noch zu wenig Evidenz aus randomisierten Studien.

*******Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, Christensen H, Cordonnier C, Csiba L, Forsting M, Harnof S, Klijn CJ, Krieger D, Mendelow AD, Molina C, Montaner J, Overgaard K, Petersson J, Roine RO, Schmutzhard E, Schwerdtfeger K, Stapf C, Tatlisumak T, Thomas BM, Toni D, Unterberg A, Wagner M. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. Int J Stroke 2014;9:840-855**

Intracerebrale Blutungen sind für etwa 20% aller Schlaganfälle weltweit verantwortlich. Die Sterblichkeit beträgt auch heute noch 40%, wobei sie in den

letzten Jahren in Europa und Nordamerika abgenommen hat. Die europäische Schlaganfall-Initiative (EUSI) hat letztmalig im Jahr 2006

Leitlinien zum Management intracerebraler Blutungen veröffentlicht. Eine große interdisziplinäre Autorengruppe unter Federführung von Prof. Thorsten Steiner aus Frankfurt hat jetzt die Leitlinien aktualisiert. Die Autorengruppe formulierte zunächst sogenannte PICO-Fragen, wobei P für Patient, I für Intervention, C für Comparator und O für Outcome steht. Anschließend wurde für jede PICO-Frage die Literatur durchsucht und basierend auf kontrollierten Studien, Reviews und Meta-Analysen eine Empfehlung formuliert. Im Rahmen dessen wurde der Evidenzgrad zwischen sehr niedrig, niedrig, mittelhoch und hoch eingeschätzt und anschließend die Empfehlungsstärke als schwach oder stark formuliert. Für viele der Empfehlungen konnte allerdings keine Empfehlungsstärke formuliert werden.

1. Die Behandlung auf einer Stroke Unit reduziert bei Patienten mit intracerebralen Blutungen Sterblichkeit und Behinderungsgrad im Vergleich zu Patienten, die auf Allgemeinstationen behandelt werden.
2. Ein intensives Management des Blutdrucks innerhalb von 6 Stunden nach Beginn der intracerebralen Blutung mit systolischen Blutdruckwerten von 140 mm Hg ist wahrscheinlich systolischen Blutdruckwerten von unter 180 mm Hg überlegen. Es wird keine

spezifische Medikamentengruppe zur Blutdrucksenkung empfohlen.

3. Bei intracerebralen Blutungen bei Patienten mit antithrombotischer Therapie wird der Einsatz von rekombinantem Faktor VIIa nicht empfohlen.
4. Bei Patienten mit intracerebralen Blutungen, die antikoaguliert sind, können im Moment keine Empfehlungen darüber ausgesprochen werden, wie der Gerinnungsstatus normalisiert werden soll.
5. Der routinemäßige Einsatz neurochirurgischer Eingriffe bei supratentoriellen Blutungen im Vergleich zu einer konservativen Behandlung wird nicht empfohlen. Bei Patienten mit einem GCS zwischen 9 und 12 ist die Operation möglicherweise der konservativen Therapie überlegen.
6. Der Einsatz von rt-PA bei intraventrikulären Blutungen über einen Ventrikel-Katheter kann im Moment noch nicht empfohlen werden.
7. Im Moment gibt es keine Belege dafür, dass eine routinemäßige Messung des intracraniellen Drucks bei Patientin mit intracerebralen Blutungen die Prognose verbessert.
8. Für die Prävention tiefer Beinvenenthrombosen werden Kompressionsstrümpfe nicht empfohlen. Wenn überhaupt sollte die intermittierende dramatische

Kompression der Beine benutzt werden. Es gibt nicht genügend Evidenz, ob eine Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin bei Patienten mit intracerebralen Blutungen tiefe Beinvenenthrombosen verhindert oder den Outcome verbessert.

9. Es gibt nicht genügend Evidenz dafür, eine antiepileptische Therapie bei Patienten mit intracerebralen Blutungen zur Prävention epileptischer Anfälle einzusetzen.
10. Dexamethason sollte bei Patienten mit akuten intracerebralen Blutungen nicht verwendet werden.
11. Bei Patienten mit arterieller Hypertonie sollte der Blutdruck langfristig gesenkt werden.
12. Die Antikoagulation ist bei Patienten mit Vorhofflimmern, die eine intracerebrale Blutung erlitten haben, nicht zu empfehlen.

Fragestellungen bei Patienten mit spontanen intracerebralen Blutungen benötigen. (HCD)

Kommentar:

In einigen Punkten haben sich die Leitlinien gegenüber 2006 geändert. Dies betrifft insbesondere den Einsatz neurochirurgischer Verfahren bzw. der Operation von Hirnblutungen. Im Einzelfall sollte aber immer das gemeinsame Konsil zwischen Neurochirurgen, Neurologen und Neuroradiologen erfolgen. Die Leitlinie belegt auch, dass wir dringend weitere randomisierte Studien zu einer Vielzahl von klinischen



ÖGSF

**Österreichische Gesellschaft
für Schlaganfallforschung**



**DEUTSCHE
SCHLAGANFALL-GESELLSCHAFT**
German Stroke Society
