



# STROKE

## NEWS

Aktuelle Literatur  
zur Pathophysiologie  
und Therapie  
von  
Schlaganfällen

**ÖGSF**

Österreichische Gesellschaft  
für Schlaganfallforschung



3/2015

DEUTSCHE  
SCHLAGANFALL-GESELLSCHAFT  
German Stroke Society

# STROKE-NEWS

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

**20. Jahrgang, Nummer 3, Dezember 2015, Auflage: 1100**

### **Herausgeber und verantwortlich:**

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

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

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

### **Autoren dieser Ausgabe:**

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

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

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

J. Schurig, Neurologische Universitätsklinik, Charitéplatz 1, 10117 Berlin (JS)

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

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

Liebe Leserinnen und Leser der Stroke-News,

Der 20. Jahrgang der Stroke News geht mit dieser Ausgabe zu Ende. Mein Dank geht wieder an die Firmen Boehringer-Ingelheim und Bayer Vital in Leverkusen für die finanzielle Unterstützung sowie an Herrn Prof. Weimar für die redaktionelle Betreuung.

Der Fortschritt der Medien macht auch vor den Stroke News nicht halt. Da die Nachfrage nach der gedruckten Ausgabe immer weiter zurückgegangen ist, werden wir ab 2016 nur noch eine elektronische Ausgabe der Stroke News zur Verfügung herausgeben.

Diese finden Sie wie gewohnt auf [www.stroke-news.de](http://www.stroke-news.de) sowie auch auf der Internet Seite der Aktuellen Neurologie unter [www.thieme.de/de/aktuelle-neurologie/stroke-news-48503.htm](http://www.thieme.de/de/aktuelle-neurologie/stroke-news-48503.htm)  
Ihnen allen wünsche ich einen guten Jahreswechsel

Essen, im Dezember 2015



H. C. Diener

<b>Inhaltsverzeichnis</b>		<b>Seite</b>
<b>1.</b>	<b>Epidemiologie</b>	<b>5</b>
<b>2.</b>	<b>Klinik</b>	<b>7</b>
<b>3.</b>	<b>Diagnostik</b>	<b>19</b>
<b>4.</b>	<b>Primärprävention</b>	<b>21</b>
<b>5.</b>	<b>Sekundärprävention</b>	<b>27</b>
<b>6.</b>	<b>Sinusthrombose</b>	<b>31</b>
<b>7.</b>	<b>Blutungen</b>	<b>32</b>
<b>8.</b>	<b>Vaskuläre Demenz</b>	<b>36</b>

Die vorherigen Stroke-News können über die Webpage [www.stroke-news.de](http://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**

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

**ISSN 1431-7780**

Copyright 2015 Prof. H. C. Diener

## 1. Epidemiologie

### Migräne als möglicher Risikofaktor kryptogener Schlaganfälle

Insbesondere ältere Patienten mit einer TIA oder einem ischämischen Schlaganfall, deren Ätiologie nicht geklärt werden konnte, hatten in dieser populationsbasierten Studie eine bekannte Migräne.

\*\*\* Li L, Schulz UG, Kuker W, Rothwell PM, on behalf of the Oxford Vascular Study. Age-specific association of migraine with cryptogenic TIA and stroke: Population-based study. *Neurology* 2015;85:1444-1451

In bis zu einem Drittel der Fälle kann die Ursache eines ischämischen Schlaganfalls oder einer TIA nicht geklärt werden. Daher ist es von Interesse, zusätzliche Faktoren zu identifizieren, die sogenannte kryptogene Schlaganfälle erklären. Im referierten Manuskript werden Daten der Oxford Vascular Study (OXVASC) präsentiert, welche konsekutive Fälle einer erstmaligen TIA oder eines ischämischen Schlaganfalls zwischen 2002 und 2012 in Oxfordshire, UK umfassen. Von den 1810 Patienten mit einem ersten ischämischen Ereignis konnte bei 668 (36,9%) die Ätiologie nicht geklärt werden. Jeder Patient erhielt zumindest eine zerebrale Bildgebung, eine vaskuläre Diagnostik und ein EKG. Per Fragebogen wurde erfasst, ob die Patienten unter einer Migräne mit bzw. ohne Aura leiden. Eine bekannte Migräne hatten, im Gegensatz zu Patienten mit einer geklärten Ätiologie (210/1142;

18,4%), häufiger Patienten mit kryptogenem Schlaganfall (187/668; 28,0%) nach der TOAST Klassifikation. Sensitivitätsanalysen, die Patienten mit TIA oder Betablocker-Einnahme ausschlossen, zeigten konsistente Ergebnisse. Insbesondere bei Patienten mit kryptogenen Ereignissen über 65 Jahren lag eine Assoziation mit Migräne mit einer Odds Ratio (OR) von 1,81 (1,39-2,36) vor. Die Assoziation war in einer multivariaten Analyse unabhängig von den bereits bekannten Risikofaktoren und am höchsten in der Gruppe der Patienten mit wenigen vaskulären Risikofaktoren (Patienten ohne Risikofaktoren OR 2,62; 1,33-5,15).

#### **Kommentar:**

Zwar ist die Assoziation von Migräne mit vaskulären Erkrankungen bereits bekannt, jedoch zeigt diese Studie erstmals in einer größeren populationsbasierten Studie die Verbindung

von Migräne mit kryptogenem Schlaganfall bei älteren Patienten. Auch die Autoren räumen ein, dass dies am ehesten nicht durch einen kausalen Zusammenhang zu erklären ist, sondern durch unbekannt gemeinsame Risikofaktoren oder genetische Komponenten. Während bei dieser Studie die Migräne nicht anhand stan-

dardisierter Diagnosekriterien definiert wurde, wurden ischämische Ereignisse erst nach einer Ursachen-suche als kryptogen definiert, die weitestgehend den Mindestanforderung des neuen operationalisierten Konzeptes des „Embolic Stroke of Undetermined Source“ (ESUS) entspricht. (BF)

### **Prävalenz von Vorhofflimmern**

In einer populationsbezogenen Studie in Schweden zeigte sich, dass 3% der 75- bis 76-jährigen bei einer Screening-Untersuchung ein bis dahin nicht bekanntes Vorhofflimmern hatten.

**\*\*\* Svennberg E, Engdahl J, Al-Khalili F, Friberg L, Frykman V, Rosenqvist M. Mass screening for untreated atrial fibrillation: The STROKESTOP study. *Circulation* 2015;131:2176-2184**

Die Prävalenz des Vorhofflimmerns wird bevölkerungsbezogen auf 3% geschätzt, wobei das Risiko mit dem Alter zunimmt. Ein weitgehend ungelöstes Problem ist die Frage, wie häufig nicht diagnostiziertes, vor allem paroxysmales Vorhofflimmern in der Bevölkerung besteht. In Schweden wurde daher eine populationsbezogene Screening-Untersuchung bei 75- und 76-jährigen Individuen durchgeführt, um die Häufigkeit von nicht bekanntem Vorhofflimmern zu entdecken und die Frage zu beantworten, ob dies therapeutische Konsequenzen hat. In einem Zeitraum von 28 Monaten wurden 13.331 Einwohner von 2 Landkreisen im Alter von 75 oder 76 Jahren einge-

laden, an der Studie teilzunehmen. 7.173 (53,8%) der Angesprochenen nahmen an der Studie teil. Personen, bei denen ein Vorhofflimmern bekannt war, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Dann erhielten alle Studienteilnehmer ein EKG-Gerät, das auf den Brustkorb aufgesetzt wird, und mit dem über einen Zeitraum von 2 Wochen intermittierend das EKG abgeleitet und gespeichert werden kann. Es stellte sich heraus, dass 218 Teilnehmer, entsprechend 3%, ein bis dahin unbekanntes Vorhofflimmern hatten. 9,3% der Studienteilnehmer hatten ein bereits bekanntes Vorhofflimmern, so dass die Gesamtprävalenz von Vorhofflimmern in der untersuchten Population 12,3%

betrug. Insgesamt hatten 5% ein unbehandeltes Vorhofflimmern. Mehr als 90% der Studienteilnehmer wurden oral antikoaguliert, nachdem das Vorhofflimmern diagnostiziert worden war.

### **Kommentar:**

Diese große Studie aus Schweden zeigt, dass überraschend viele Patienten im Alter zwischen 75 und 76 Jahren ein nicht erkanntes Vorhofflimmern haben. Dies wäre ein starkes Argument, Screening-Verfahren in dieser Alterspopulation einzuführen.

Es würde hier schon reichen, wenn bei jedem Patienten über 65 Jahre bei der Vorstellung in der Hausarztpraxis statt dem Händeschütteln der Puls gefühlt würde. Neue elektronische Hilfsmittel wie digitale Uhren mit Biosensoren werden es in Zukunft möglich machen, auch in einer älteren Population ein Screening des EKGs bezüglich Vorhofflimmern durchzuführen. Die entsprechenden Geräte müssen allerdings noch für diese Fragestellung zugelassen werden. (HCD)

## **2. Klinik**

### **Thrombektomie beim akuten ischämischen Insult: Eine Meta-Analyse**

Bei Patienten mit akutem ischämischen Insult ist die endovaskuläre Therapie mit mechanischer Thrombektomie im Vergleich zu einer Standardtherapie mit rt-PA mit einem besseren funktionellen Outcome und einer höheren Rate an Revaskularisationen verknüpft. Das Blutungsrisiko oder die Sterblichkeit nach 90 Tagen nehmen nicht zu.

**\*\*\*\* Badhiwala JH, Nassiri F, Alhazzani W, Selim MH, Farrokhyar F, Spears J, Kulkarni AV, Singh S, Alqahtani A, Rochweg B, Alshahrani M, Murty NK, Alhazzani A, Yarascavitch B, Reddy K, Zaidat OO, Almenawer SA. Endovascular thrombectomy for acute ischemic stroke: A meta-analysis. JAMA 2015;314(17):1832-1843**

Bis vor kurzem waren die beiden einzigen wissenschaftlich belegten Therapien des akuten ischämischen Insults die Behandlung auf einer Stroke Unit und die systemische

Thrombolyse mit Gewebeplasminogenaktivator (rt-PA) im 4,5 Stunden-Zeitfenster. Bei Verschlüssen großer hirnversorgender Arterien führt die systemische Thrombolyse allerdings

nur zu einer Rekanalisierungsrate von etwa 50%. Daher war es ein bedeutender Durchbruch, dass die mechanische Thrombektomie mit modernen Stent-Retrievern in die Behandlung des akuten ischämischen Infarkts eingeführt wurde. Die kanadischen Autoren analysierten 8 Studien zum Einsatz der Thrombektomie bei Patienten mit akutem ischämischen Infarkt. Endpunkte für die Meta-Analyse waren ein guter Outcome auf der modifizierten Rankin Skala nach 90 Tagen, die Verbesserung der neurologischen Ausfälle, die Häufigkeit einer angiografisch nachgewiesenen Rekanalisierung nach 24 Stunden, symptomatische intracraniale Blutungen und die Sterblichkeit nach 90 Tagen. Unter den 8 Studien befinden sich 3 ältere, die negativ waren und die 5 positiven Studien, die im letzten Jahr publiziert wurden. Insgesamt umfasst die Meta-Analyse 2423 Patienten mit akutem Schlaganfall und einem mittleren Alter von 67 Jahren, davon 46,7% Frauen. 1313 Patienten erhielten eine endovaskuläre Thrombektomie zusätzlich zu rt-PA und 1110 wurden nur mit rt-PA behandelt. Über alle Studien hinweg führte die endovaskuläre Therapie zu einem signifikant besseren Outcome über alle modifizierten Rankin Skala-Werte hinweg mit einer Odds Ratio von 1,56 und einem P-Wert von 0,005. Einen guten Outcome mit einem modifizierten Rankin Score von 0 bis 2

wurde bei 44,6% der Patienten in der endovaskulären Therapie-Gruppe vs. 31,8% in der Standardtherapie-Gruppe erreicht. Dies entspricht einer Odds Ratio von 1,71, die mit einem P-Wert von 0,005 signifikant war. Die Rekanalisierungsrate bei der Thrombektomie betrug 54,8% und bei der systemischen Thrombolyse allein 34,1%, auch dieser Unterschied war statistisch signifikant, die Odds Ratio betrug 6,49. Symptomatische intracraniale Blutungen innerhalb von 90 Tagen traten bei 70 Patienten (5,7%) in der Interventionsgruppe auf vs. 53 Ereignisse (5,1%) in der rt-PA-Gruppe. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Auch die 218 Todesfälle (15,8%) in der Thrombektomie-Gruppe unterschieden sich nicht signifikant von den 201 Todesfällen (17,8%) in der rt-PA-Gruppe. Keinen Einfluss auf das Ergebnis hatten das Alter, das Geschlecht, die Schwere des Schlaganfalls, die Zeit bis zur Randomisierung und der Ort des Gefäßverschlusses in der Arteria carotis interna oder im M1-Segment der Arteria cerebri media. Signifikante Unterschiede ergaben sich nur, wenn ein Gefäßverschluss in der Angiografie nachgewiesen war, wenn die Patienten zusätzlich zur Thrombektomie rt-PA erhielten und wenn moderne Stent-Retriever eingesetzt wurden.



**Kommentar:**

Diese Meta-Analyse zeigt die eindeutige Überlegenheit der mechanischen Thrombektomie zusätzlich zu rt-PA gegenüber einer alleinigen Therapie mit rt-PA bei Patienten mit distalen Verschlüssen der Arteria carotis interna und proximalen Verschlüssen der Arteria cerebri media. Dies wird erreicht ohne eine Zunahme von intracraniellen Blutungen oder einer Erhöhung der Sterblichkeit. Die Sinnhaftigkeit einer Meta-Analyse, die 3 negative Studien und 5 positive Studien verarbeitet, kann allerdings bezweifelt werden. Die ersten 3 Studien (SYNTHESIS, MR RESCUE und IMS III) benutzten Thrombektomie-Katheter der 1. Generation mit schlechten Rekanalisierungsraten, langen Einschlusszeiten, langen Zeiten bis zur Rekanalisierung und erheblichen Mängeln in den Studien-Designs. Die 5 nächsten Studien waren relativ homogen in ihrer Patientenauswahl, im Studien-Design und in der Verwendung von Stent-Retrievern. Wertet man allein die 5 positiven Studien aus, werden die Odds Ratios für einen positiven Outcome und eine hohe Rekanalisierungsrate deutlich besser. Wertet man nur die 5 positiven Studien aus, ergibt sich eine Number needed to treat von 4 bis 6, um einen Wert auf der modifizierten Rankin Skala von 0 bis 2 zu erreichen. Für ausgewählte Patienten mit distalen Verschlüssen

der ACI oder proximalen Media-Verschlüssen ist die Thrombektomie zusätzlich zu einer systemischen Thrombolyse mit rt-PA das Verfahren der Wahl für spezialisierte Zentren. (HCD)

## **Ist eine systemische Thrombolyse auch bei Schlaganfallpatienten mit Dissektion sicher ?**

Mittels einer multizentrischen prospektiven Beobachtungsstudie, sowie einer Metaanalyse von 10 Fallserien konnte kein erhöhtes Blutungsrisiko nach systemischer Thrombolyse bei ischämischem Schlaganfall aufgrund einer Dissektion der hirnvorsorgenden Arterien nachgewiesen werden.

**\*\*\* Tsivgoulis G, Zand R, Katsanos AH, Sharma VK, Goyal N, Krogias C, Safouris A, Vadikolias K, Voumvourakis K, Alexandrov AW, Malkoff MD, Alexandrov AV. Safety and outcomes of intravenous thrombolysis in dissection-related ischemic stroke: an international multicenter study and comprehensive meta-analysis of reported case series. J Neurol 2015;262(9):2135-2143**

Ein ischämischer Schlaganfall aufgrund einer Dissektion der hirnvorsorgenden Arterien stellt zwar keine Kontraindikation für eine systemische Thrombolyse dar, es bestehen jedoch theoretische Bedenken bezüglich eines erhöhten Blutungsrisikos, Dislokation des Thrombus sowie Ausdehnung des Gefäßwandhämatoms. Mittels einer Beobachtungsstudie in 6 Schlaganfallzentren untersuchten die Autoren daher in 39 Patienten das Risiko für symptomatische intracerebrale Blutungen (sICB), die Rate an Gefäßrekanalisationen mittels transkranieller Dopplersonographie und das funktionelle Ergebnis bei Entlassung aus der Akutklinik. Die mediane Latenz zwischen Ereignis und Beginn der systemischen Thrombolyse lag bei 150 Minuten. Bei 87% der Patienten lag eine cervikale Dissektion der A. carotis interna vor, bei einem Patienten eine Dissektion

der distalen A. carotis interna und bei vier Patienten der extrakraniellen A. vertebralis. Kein Patient erlitt eine sICB, 1 Patient erlitt einen Reinfarkt und vier Patienten verstarben während der stationären Behandlung. In 21 Patienten (55%) kam es bis zum Ende der rtPA Infusion zu einer kompletten Rekanalisierung einer initial verschlossenen intrakraniellen Arterie und 68% waren bei Entlassung funktionell unabhängig (modifizierte Rankin Skala  $\leq 2$ ). Für die Metaanalyse konnten weitere 9 publizierte Fallserien identifiziert werden mit insgesamt 234 Patienten. In diesen hatten 21 Patienten (9%) eine bis nach intrakraniell reichende Dissektion. Eine sICB trat bei 2% auf, 4% verstarben und 41% erreichten bis zur Entlassung eine funktionelle Unabhängigkeit. Die Fallserien wiesen eine substanzielle Heterogenität auf, welche vorwiegend auf die Lokalisation

der Dissektion sowie die Schlaganfallschwere zurückgeführt werden konnte. In drei Thrombolyse-Fallserien (83 Patienten mit und 1664 Patienten ohne Dissektion) fand sich darüber hinaus eine nicht-signifikante Verschlechterung des funktionellen Outcomes bei Patienten mit Dissektion (RR=0,77, 95% CI 0,56-1,06). Die Autoren schließen hieraus, dass eine systemische Thrombolyse bei Patienten mit Dissektion sicher sei und eine Dissektion vor Beginn der Thrombolyse somit nicht zwingend ausgeschlossen werden muss.

#### **Kommentar:**

Dies ist die bisher größte Fallserie von systemisch lysierten Schlaganfall-

patienten mit einer Dissektion der hirnversorgenden Arterien. In Abwesenheit einer randomisierten Studie hierzu kann diese Behandlung in Übereinstimmung mit frühen Fallserien somit als wahrscheinlich sicher eingeschätzt werden, was die Anwendung in der klinischen Routine bestätigt. Die Frage der Effektivität kann allerdings ohne Vergleichsgruppe und Nachbeobachtung mit diesen Daten nicht beantwortet werden. Unklar bleibt auch das Blutungsrisiko bei intrakranieller Extension einer Dissektion, da hier keine ausreichenden Fallzahlen und in der Metaanalyse sicherlich auch ein erheblicher Bias vorlagen. (CW)

### **Inzidenz und Prognose kryptogener Schlaganfälle**

Etwa ein Drittel aller Schlaganfälle sind kryptogen. Die Prognose ist ähnlich schlecht wie bei der Makroangiopathie und bei der Mikroangiopathie. Eine Arteriosklerose spielt aber in der Pathophysiologie kryptogener Schlaganfälle eine deutlich geringere Rolle als bei anderen Schlaganfallmechanismen.

**\*\*\*\* Li L, Yiin GS, Geraghty OC, Schulz UG, Kuker W, Mehta Z, Rothwell PM; Oxford Vascular Study. Incidence, outcome, risk factors, and long-term prognosis of cryptogenic transient ischaemic attack and ischaemic stroke: a population-based study. Lancet Neurol 2015;14(9):903-913**

20-30% aller TIA und ischämischen Infarkte sind ungeklärter Ätiologie und werden als kryptogen eingestuft. Der Prozentsatz kryptogener Schlaganfälle ist bei unter 65-jährigen höher als bei älteren Menschen. Es gibt rela-

tiv wenige populationsbezogene Studien, die die Inzidenz und Prognose von Patienten mit kryptogenen TIA und Schlaganfällen untersucht haben. Die Oxford Vascular Study ist eine populationsbezogene

Studie von 92.728 Individuen, die bei 100 praktischen Ärzten in der Provinz Oxfordshire in England registriert sind. Die Studie begann 2002 und erstreckte sich bis 2014. Verglichen wurden Patienten mit kryptogener TIA und ischämischem Insult mit Patienten mit anderen Schlaganfall-Ätiologien. Von den 2.555 Patienten mit TIA und Schlaganfall hatten 812 (32%) ein kryptogenes Ereignis. Tod oder Pflegebedürftigkeit nach 6 Monaten betrug 23% bei den kryptogenen Ereignissen und 27% bei Makroangiopathie und Mikroangiopathie. Patienten mit kryptogenem Schlaganfall hatten allerdings weniger arteriosklerotische Risikofaktoren als Patienten mit Makroangiopathie, Mikroangiopathie und kardoembolischen Schlaganfällen. Dies traf zu für die arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Hypercholesterinämie und Rauchen.

**Kommentar:**

Dies ist die größte bisher publizierte populationsbezogene Studie zur Prognose kryptogener TIA und Schlaganfälle. Die Tatsache, dass diese Patienten deutlich weniger Risikofaktoren für eine Arteriosklerose haben, könnte dafür sprechen, dass embolische Mechanismen hier eine Rolle spielen. In der Studie selbst wurde allerdings klinisch stummes paroxysmales Vorhofflimmern relativ

selten entdeckt. Die Daten würden aber dafür sprechen, dass es durchaus eine Rationale dafür gibt, bei Patienten mit embolischem Schlaganfall ungeklärter Ätiologie (ESUS) eine orale Antikoagulation mit neuen Antikoagulanzen mit Acetylsalicylsäure zu vergleichen. Zwei dieser Studien nämlich die RESPECT-ESUS Studie mit Dabigatran und die NAVIGATE-ESUS Studie mit Rivaroxaban untersuchen im Moment in einem randomisierten doppelblinden Design dieses Konzept. (HCD)

## Thrombolyse bei Patienten mit akutem ischämischen Insult und Einnahme neuer Antikoagulanzen

Eine intravenöse oder mechanische rekanalisierende Therapie bei Patienten mit ischämischem Insult, die mit neuen Antikoagulanzen vorbehandelt sind, soll nicht zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen.

**\*\* Seiffge DJ, Van Hooff RJ, Nolte CH, Béjot Y, Turc G, Ikenberg B, Berge E, Persike M, Dequatre-Ponchelle N, Strbian D, Pfeilschifter W, Zini A, Tveiten A, Næss H, Michel P, Sztajzel R, Luft A, Gensicke H, Traenka C, Hert L, Scheitz JF, De Marchis G, Bonati LH, Peters N, Charidimou A, Werring DJ, Palm F, Reinhard M, Niesen WD, Nagao T, Pezzini A, Caso V, Nederkoorn P, Kaegi G, von Hessling A, Padjen V, Cordonnier C, Erdur H, Lyrer PA, Brouns R, Steiner T, Tatlisumak T, Engelter ST. Recanalization therapies in acute ischemic stroke patients: Impact of prior treatment with novel oral anticoagulants on bleeding complications and outcome - A pilot study. *Circulation*. 2015, DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015484**

Die wirksame Standard-Therapie ischämischer Insulte nach Ausschluss von Kontraindikationen ist entweder die systemische Thrombolyse mit rt-PA oder die Kombination einer systemischen Thrombolyse mit einer Thrombektomie. Ein Teil der Patienten, die mit kardioembolischen Schlaganfällen eingewiesen werden, nahmen allerdings orale Antikoagulanzen ein, was per se eine Kontraindikation für eine systemische Lyse darstellt. In Tierexperimenten bei Ratten und Mäusen, die mit neuen Antikoagulanzen antikoaguliert waren und lysiert wurden, war das Risiko cerebraler Blutungen nicht erhöht (1). Das Blutungsrisiko war allerdings bei der Einnahme von Vitamin K Antagonisten deutlich

erhöht. Es handelt sich um eine retrospektive Studie in 25 Schlaganfall-Zentren in Europa unter Federführung der Neurologie in Basel. Erfasst wurden alle Patienten, die einen ischämischen Insult erlitten, neue orale Antikoagulanzen einnahmen und mit intravenöser oder rekanalisierender mechanischer Therapie behandelt wurden. Verglichen wurden diese Patienten mit Patienten, bei denen die Therapie unter der Einnahme von Vitamin K Antagonisten erfolgte und bei Patienten ohne Antikoagulation. Endpunkte waren die Häufigkeit intracranieller Blutungen und der funktionelle Outcome. In der Studie wurden 78 Patienten beobachtet, bei denen die rekanalisierende Therapie unter neuen Antikoagulantien

durchgeführt wurde, 441 Patienten die Vitamin K Antagonisten einnahmen und 8.938 Patienten, die nicht antikoaguliert waren. Der mediane Zeitabstand zwischen der letzten Einnahme eines NOACs und dem Beginn der rekanalisierenden Therapie betrug 13 Stunden. Die INR zu Behandlungsbeginn bei Patienten, die mit Vitamin K Antagonisten behandelt worden waren, betrug 1,3. Eine intracraniale Blutung wurde bei 18,4% der NOAC Patienten beobachtet, bei 26,8% der Patienten, die mit Vitamin K Antagonisten behandelt wurden, und bei 17,4% der Patienten, die nicht antikoaguliert waren. Die Sterblichkeit nach drei Monaten betrug 23% bei den NOAC Patienten, 27% bei den Patienten, die mit Vitamin K Antagonisten behandelt worden waren, und 14% bei den Patienten, die nicht antikoaguliert waren. Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant.

**Kommentar:**

Für den Referenten dieser Publikation ist unverständlich, wie diese Publikation in einer so hochrangigen Zeitschrift wie CIRCULATION publiziert werden konnte. Aus einer Fallserie mit nur 78 Patienten, die mit neuen Antikoagulanzen vorbehandelt waren, die Schlussfolgerung zu ziehen, dass es sicher sei, diese Patienten-Population mit einer systemischen oder mechanischen rekanal-

isierenden Therapie zu behandeln, ist meiner Meinung nach unzulässig. Unter dieser Therapie sind generell intracraniale Blutungen selten und es würde eine deutlich größere Population benötigt, um zu diesen Schlussfolgerungen zu kommen. Hinzu kommt, dass fast alle Patienten, die unter Vitamin K Antagonisten standen, eine INR von unter 2 hatten, bei der die Lyse keine erhöhte Blutungsrate aufweist, und dass die letzte Einnahme der NOACs zum großen Teil solange zurücklag, dass wahrscheinlich keine wesentliche antikoagulatorische Aktivität mehr vorlag. Für die klinische Praxis gilt meiner Meinung nach weiterhin, dass Patienten, die Dabigatran einnehmen und eine verlängerte aPTT haben, oder Patienten, die Apixaban, Rivaroxaban oder Edoxaban einnehmen und eine erhöhte Xa-Aktivität haben, nicht systemisch lysiert werden sollten. Meiner Meinung nach sollten aber Patienten mit distalen Carotis-Verschläüssen und proximalen Media-Verschläüssen thrombektomiert werden. (HCD)

**Literatur:**

1. Ploen R, Sun L, Zhou W, Heitmeier S, Zorn M, Jenetzky E, et al. Rivaroxaban does not increase hemorrhage after thrombolysis in experimental ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2014;34(3):495-501.

## Einsatz von Cyclosporin in der Akutphase des ischämischen Schlaganfalls

Tierexperimentelle Daten lieferten Hinweise für eine „neuroprotektive“ Wirkung von Cyclosporin in der Akutphase der zerebralen Ischämie nach erfolgter Reperfusion (1,2). Im Rahmen einer multizentrischen, einfach verblindeten, randomisierten Studie wurde nunmehr untersucht, ob eine zusätzlich zur intravenösen Thrombolyse mit rt-PA erfolgte intravenöse Einmalgabe von Cyclosporin zu einer Reduktion des zerebralen Infarktolumens führt.

**\*\* Nighoghossian N, Berthezene Y, Mechtouff L, Derex L, Cho TH, Ritzenthaler T, Rheims S, Chauveau F, Bejot Y, Jacquin A, Giroud M, Ricolfi F, Philippeau F, Lamy C, Turc G, Bodiguel E, Domigo V, Guiraud V, Mas JL, Oppenheim C, Amarenco P, Cakmak S, Sevin-Allouet M, Guillon B, Desal H, Hosseini H, Sibon I, Mahagne MH, Ong E, Mewton N, Ovize M. Cyclosporine in acute ischemic stroke. Neurology 2015;84(22):2216-2223**

Von Oktober 2009 bis Juli 2013 wurden 127 Patienten an 10 französischen Studienzentren in diese einfach verblindete Phase II Studie eingeschlossen. Einschlusskriterien waren ein Patientenalter von 18-85 Jahren, ein bildgebend nachgewiesener und gemäß der Anamnese erstmaliger Schlaganfall im vorderen Strombahngebiet, ein NIHSS bei Aufnahme von 6-18 Punkten sowie eine intravenöse Lysetherapie mittels rt-PA innerhalb des 4,5 Stunden-Zeitfensters. Eine (geplante) mechanische Rekanalisation, ein Nieren- oder Leberversagen, eine bekannte Cyclosporin-Unverträglichkeit oder Immundefizienz, ein unkontrollierter arterieller Hypertonus, eine fehlende orale Kontrazeption bei gebärfähigen Frauen waren Ausschlusskriterien der Studie. Die Randomisierung erfolgte

1:1 für eine einmalige i.v. Gabe von Cyclosporin in einer Dosierung von 2 mg/kg Körpergewicht (n=61) bzw. Natriumchloridlösung als Placebo (n=66). Die zeitliche Relation der Cyclosporin-gabe zur Lysetherapie und die Dauer der Cyclosporininfusion wurden nicht angegeben.

Alter, Schlaganfallsschweregrad, Symptombeginn bis Thrombolyse und die Häufigkeit vaskulärer Risikofaktoren waren in beiden Studienarmen nicht signifikant unterschiedlich. Lediglich ein Vorhofflimmern fand sich signifikant häufiger im Placeboarm. Vor Studieneinschluss erfolgte ein zerebrales MRT (n=96) bzw. CT (n=31) mit Angiographie. Laut Studienprotokoll erfolgte 3 bis 6 Stunden nach Beginn der Thrombolyse eine erneute intrakranielle Angiographie mittels MRT

oder CT. Zudem erfolgte nach 30 ( $\pm 15$ ) Tagen bei 110 der 127 Studienpatienten eine zerebrale MRT zur Bestimmung des – als primären Endpunkt der Studie definierten – Infarktvolumens anhand der FLAIR. Der primäre Endpunkt der Studie war negativ (Cyclosporinarm: 22 ml [IQR 5,1-69 ml]; Placeboarm: 29 ml [IQR 7,7-95 ml],  $p=0,18$ ). Ein gutes klinisches Outcome (definiert als  $mRS \leq 1$ ) fand sich nach 3 Monaten in beiden Gruppen in gleicher Häufigkeit (Cyclosporin 41%; Placebo 40%). Nach Cyclosporin-Gabe wurde keine Häufung von *serious adverse events* berichtet. Anhand einer (offenbar nicht vordefinierten) Subgruppenanalyse unter Einschluss von 32 Patienten mit erfolgter Rekanalisation der distalen A. carotis interna oder der proximalen A. cerebri media innerhalb von 3-6 Stunden nach Thrombolyse zeigte sich gemäß Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test eine signifikante Reduktion des Infarktvolumens im Cyclosporinarm (15 ml (IQR 1,3-23 ml);  $n=15$ ) gegenüber dem Placeboarm (48 ml (IQR 34-118);  $p=0,009$ ), wobei keine Aussagen über die Vergleichbarkeit dieser Patientengruppen gemacht wurde. Für Studienpatienten mit einer zeitnahen Reperfusion der distalen A. cerebri media fand sich kein Unterschied.

**Kommentar:**

Die randomisierte, multizentrische, einfach verblindete Studie erreicht for-

mal einen Jadad-Score von 4. Der primäre Endpunkt der Studie – eine Reduktion des zerebralen Infarktvolumens nach einmaliger Gabe von Cyclosporin im Vergleich zu Placebo – war negativ. Es zeigte sich zudem kein klinischer Benefit einer Cyclosporin-Gabe in der Akutphase des Schlaganfalls. Die in einer kleinen Gruppe von 32 Studienpatienten gemachte Beobachtung, dass eine Cyclosporin-Gabe nach frühzeitiger Reperfusion zu einem reduzierten Infarktvolumen führt, kann allenfalls als hypothesengenerierend angesehen werden. In Anbetracht der nunmehr vorhandenen Evidenz für eine mechanische Rekanalisation bei bestehendem Gefäßverschluss nach erfolgter Lysetherapie haben die Ergebnisse der Pilotstudie keinen Einfluss auf die klinische Praxis. Wie von den Autoren vorgeschlagen, wäre eine deutlich größere, placebokontrollierte Studie zur Wirksamkeit von Cyclosporin unter Einschluss von Patienten notwendig, die nach erfolgter Lysetherapie auch eine mechanische Rekanalisation erhalten. Im Hinblick auf die gerade im *New England Journal of Medicine* publizierten Daten der multizentrischen, randomisierten CIRCUS Studie, die unter Berücksichtigung von 970 Patienten mit akutem Myokardinfarkt keinen klinisch relevanten Effekt einer Cyclosporin-Einmalgabe vor Koronarintervention zeigen konnte (3), ist jedoch eine



gewisse Skepsis bezüglich der Wirksamkeit von Cyclosporin in der Akutphase des ischämischen Schlaganfalls angezeigt. Die vorliegende Studie weist viele Parallelen zur multizentrischen, placebokontrollierten ACTION-Studie auf, die den Effekt einer einmaligen intravenösen Gabe von Natalizumab bis zu 9 Stunden nach akuter zerebraler Ischämie untersucht hat (NCT01955707). Die Studienergebnisse sind mit Spannung zu erwarten. (JS, KGH)

#### Literatur:

1. Borlongan CV, Yu G, Matsukawa N, Xu L, Hess DC, Sanberg PR, et al. Acute functional effects of cyclosporine-A and methylprednisolone treatment in adult rats exposed to transient ischemic stroke. *Life sciences*. 2005;76(13):1503-12.
2. Korde AS, Pettigrew LC, Craddock SD, Pocernich CB, Waldmeier PC, Maragos WF. Protective effects of NIM811 in transient focal cerebral ischemia suggest involvement of the mitochondrial permeability transition. *Journal of neurotrauma*. 2007;24(5):895-908.
3. Cung TT, Morel O, Cayla G, Rioufol G, Garcia-Dorado D, Angoulvant D, et al. Cyclosporine before PCI in Patients with Acute Myocardial Infarction. *The New England Journal of Medicine*. 2015. Epub 2015/09/01.

### Prophylaktische Gabe von Antibiotika beim akuten Schlaganfall zur Reduktion von Pneumonien bei Patienten mit Schluckstörungen

Bei Schlaganfall-Patienten mit Schluckstörungen kann eine prophylaktische antibiotische Behandlung die Entwicklung einer Pneumonie nicht verhindern.

**\*\*\*\*\* Kalra L, Irshad S, Hodson J, Simpson M, Gulliford M, Smithard D, Patel A, Rebollo-Mesa I; STROKE-INF Investigators. Prophylactic antibiotics after acute stroke for reducing pneumonia in patients with dysphagia (STROKE-INF): a prospective, cluster-randomised, open-label, masked endpoint, controlled clinical trial. *Lancet* 2015 Sep 3. pii: S0140-6736(15)00126-9.**

Etwa 10% aller Patienten mit einem akuten Schlaganfall entwickeln auf der Stroke Unit eine Pneumonie. Infektiöse Erkrankungen wie Pneumonien verschlechtern die

Prognose des Schlaganfalls. Bei bis zu 50% der Patienten mit Schlaganfall fällt in der Akut-Phase eine Schluckstörung auf. Diese Patienten haben ein deutlich erhöhtes Risiko für

die Entwicklung einer Pneumonie, wobei das Risiko um den Faktor 2-3 erhöht ist. Im Moment werden Patienten, die eine Pneumonie entwickeln, antibiotisch behandelt. Bisher wurde nicht untersucht, ob bei dieser Patientenpopulation eine prophylaktische antibiotische Behandlung die Entwicklung von Pneumonien verhindert und die Prognose verbessert. Es handelt sich um eine prospektive multizentrische Cluster-randomisierte offene Studie mit einer verblindeten Beurteilung der Endpunkte, die in 48 Stroke Units in Großbritannien durchgeführt wurde. Ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen Kontraindikationen für eine Gabe von Antibiotika bestanden, Patienten mit vorbestehender Schluckstörung oder bekannten Infektionen und Patienten mit schlechter Prognose. Die einzelnen Schlaganfall-Zentren wurden randomisiert und behandelten entweder über 7 Tage mit Antibiotika und zwar Amoxicillin in Kombination mit Clarithromycin, die übrigen Stroke Units verwendeten nur ihre Standardtherapie. Die antibiotische Behandlung musste innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der klinischen Symptomatik eingesetzt werden. Alle Patienten mussten in der Schluckdiagnostik eine Dysphagie haben. Der primäre Outcome war die Entwicklung einer Pneumonie in den ersten 14 Tagen. Zwischen April 2008 und Mai 2014 wurden 24 Stroke Units

in die Antibiotika-Gruppe und 24 Stroke Units in die Standardtherapie-Gruppe randomisiert. In der Studie befanden sich insgesamt 1.224 Patienten. Für die Endauswertung standen 615 Patienten in der Antibiotika-Gruppe und 602 in der Kontroll-Gruppe zur Verfügung. Die Patienten waren im Mittel 78 Jahre alt und 55% waren weiblich, 90% hatten eine Ischämie und 10% eine Blutung. Bei 30% der Patienten wurde eine systemische Thrombolyse durchgeführt. Bei 25% musste das Antibiotikum über eine Nasensonde appliziert werden. Der mittlere Wert auf der NIHSS Skala betrug 14. Die Inzidenz einer Pneumonie betrug 71/564 Patienten in der Antibiotika-Gruppe (13%) vs. 52/524 Patienten in der Kontroll-Gruppe (10%). Die Odds Ratio betrug 1,12 und war statistisch nicht signifikant. In der Studie fiel auf, dass in der Antibiotika-Gruppe weniger Atemwegsinfekte auftraten. Bei den klinischen Parametern ergab sich kein Unterschied in der Schwere des Schlaganfalls gemessen mit dem NIHSS Score nach 14 Tagen, in der Sterblichkeit nach 14 und 90 Tagen sowie im funktionellen Outcome gemessen mit der modifizierten Rankin Skala. Dasselbe galt für die Lebensqualität.

**Kommentar:**

Es gibt in letzter Zeit zwei große und gut durchgeführte Studien zum

präventiven Einsatz von Antibiotika bei Patienten mit Schlaganfall. Die Preventive Antibiotics in Stroke Study (PASS), die in Holland durchgeführt wurde, zeigte bei einer prophylaktischen Antibiotika-Behandlung bei allen Schlaganfall-Patienten zwar eine reduzierte Rate an Atemwegsinfektionen, aber keine Konsequenz für den funktionellen Outcome (1). Die englische Studie ist sehr viel praxisrelevanter, da sie untersucht, ob bei Patienten mit Schluckstörungen, bei denen per se das Pneumonie-Risiko deutlich erhöht ist, eine prophylaktische antibiotische Behandlung die Entwicklung von Pneumonien verhindert und die Prognose verbessert.

Beides war nicht der Fall. Auf Stroke Units kann daher abgewartet werden, ob sich eine Pneumonie entwickelt und in diesem Fall dann rasch antibiotisch behandeln. Am wichtigsten ist natürlich durch eine frühe Diagnose und eine entsprechende Therapie, um Aspirationen und damit Pneumonien per se zu verhindern. (HCD)

#### Literatur:

1. Westendorp WF, Vermeij JD, Zock E, Hooijenga IJ, Kruijff ND, Bosboom HJ, et al. The Preventive Antibiotics in Stroke Study (PASS): a pragmatic randomised open-label masked endpoint clinical trial. *Lancet*. 2015;385(9977):1519-1526

### 3. Diagnostik

#### Cerebrale Mikroblutungen bei Patienten mit Vorhofflimmern und antithrombotischer Therapie

Cerebrale Mikroblutungen sind bei antikoagulierten Patienten mit Vorhofflimmern häufiger als bei Patienten ohne diese Charakteristika.

**\*\*\*\* Horstmann S, Möhlenbruch M, Wegele C, Rizos T, Laible M, Rauch G, Veltkamp R. Prevalence of atrial fibrillation and association of previous antithrombotic treatment in patients with cerebral microbleeds. *Eur J Neurol* 2015;22:1355-1362**

Cerebrale Mikroblutungen finden sich beim Susceptibility-gewichteten Imaging in der Kernspintomografie in zunehmender Häufigkeit mit zunehmendem Alter. Die Arbeitsgruppe aus

Heidelberg wollte untersuchen, ob es eine Assoziation zwischen Vorhofflimmern, oraler Antikoagulation und cerebralen Mikroblutungen gibt. Sie führte hierzu eine retrospektive

Auswertung von prospektiv-rekrutierten Patienten in ihrem lokalen Schlaganfallregister durch. Aufgenommen in die Studie wurden Patienten mit ischämischem Insult oder TIA, bei denen ein Susceptibility-gewichtetes MR durchgeführt worden war. Der Erhebungszeitraum erstreckte sich über 3 Jahre. Für jeden Patienten wurden Risikofaktoren, die antithrombotische Therapie, die Schwere des Schlaganfalls und der prämorbid Rankin-Score erfasst. Insgesamt wurden 785 Patienten ausgewertet. 186 Patienten, dies entspricht 24%, hatten mindestens eine cerebrale Mikroblutung. Cerebrale Mikroblutungen waren bei Patienten mit Vorhofflimmern mit 30,5% vs. Patienten ohne Vorhofflimmern mit 22,4% häufiger. Patienten, die antikoaguliert waren, hatten mit 36,7% häufiger cerebrale Mikroblutungen als Patienten, die nicht antikoaguliert waren mit 22,8%. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Multiple cerebrale Mikroblutungen ( $N > 10$ ) waren bei antikoagulierten Patienten häufiger als bei nicht antikoagulierten Patienten.

**Kommentar:**

Diese wichtige Studie aus Heidelberg zeigt, dass cerebrale Mikroblutungen bei Patienten mit Vorhofflimmern häufiger sind als bei Patienten im Sinusrhythmus, und dass eine orale Antikoagulation mit einer erhöhten

Zahl von cerebralen Mikroblutungen einhergeht. Die große Frage ist allerdings, ob es sich hier um einen kausalen oder einen zufälligen Zusammenhang handelt. Weiterhin ist unbekannt, ob eine orale Antikoagulation bei Patienten mit Mikroblutungen, insbesondere wenn diese lobär lokalisiert sind, das Risiko von intrazerebralen Blutungen erhöht. Dazu wären größere prospektive Studien notwendig. (HCD)

## 4. Primärprävention

### Präoperatives Bridging bei Patienten mit Vorhofflimmern

Das traditionelle Bridging bei Operationen oder invasiven diagnostischen Prozeduren mit niedermolekularem Heparin bei Patienten, die wegen Vorhofflimmern antikoaguliert werden, reduziert das Schlaganfallrisiko nicht, sondern erhöht lediglich das Risiko von Blutungskomplikationen.

**\*\*\*\*\* Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, Garcia DA, Jacobson A, Jaffer AK, Kong DF, Schulman S, Turpie AG, Hasselblad V, Ortel TL; BRIDGE Investigators. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2015;373:823-833**

Patienten mit Vorhofflimmern haben ein hohes Schlaganfallrisiko, das durch eine orale Antikoagulation beispielsweise mit Vitamin K Antagonisten signifikant reduziert werden kann. Bei geplanten operativen Eingriffen ist es bisher üblich, dass ein sogenanntes Bridging durchgeführt wird, d. h. der Vitamin K Antagonist wird etwa 5 Tage vor dem operativen Eingriff abgesetzt und 5 bis 10 Tage nach der Operation wieder begonnen. In der Zwischenzeit werden die Patienten mit niedermolekularem Heparin (NMH) behandelt. Das NMH wird nur am Tag des Eingriffs pausiert. So soll das Risiko von perioperativen Schlaganfällen minimiert werden. Interessanterweise gab es bis jetzt noch keine randomisierte Studie, die dieses Behandlungskonzept validiert hätte bzw. ein Bridging mit einem ein-

fachen Unterbrechen der Antikoagulation verglichen hätte. Die BRIDGE Studie war eine randomisierte doppelblinde Placebo-kontrollierte Studie, in die 1.884 Patienten eingeschlossen wurden, die sich einem elektiven operativen Eingriff unterziehen mussten. Die Patienten wurden in 2 Therapiegruppen randomisiert. Bei der einen Gruppe wurde Warfarin 3 Tage vor dem Eingriff abgesetzt und 5 bis 10 Tage nach dem Eingriff wieder angesetzt. Die Zwischenzeit wurde mit Ausnahme des Tages der Operation mit 100 Einheiten Dalteparin pro kg Körpergewicht überbrückt. Die Vergleichsgruppe erhielt statt des niedermolekularen Heparins subkutane Injektionen von Placebo. Die Patienten wurden dann für 30 Tage nachverfolgt. Der primäre Endpunkt

waren Schlaganfälle, transiente ischämische Attacken, systemische Embolien und schwerwiegende Blutungskomplikationen. In die Studie wurden 1.884 Patienten eingeschlossen, von denen 913 im Placeboarm und 891 im Verumarm die Studie beendeten. Die Patienten waren im Mittel 72 Jahre alt und 73% waren Männer. Ein Drittel der Patienten nahmen zusätzlich zu Warfarin Acetylsalicylsäure ein. Arterielle Thromboembolien traten bei 4 Patienten (0,4%) in der Gruppe auf, die nicht gebridgt wurde, und bei 3 Patienten (0,3%) in der Bridging-Gruppe. Schwerwiegende Blutungskomplikationen gab es bei 12 Patienten (1,3%) in der Gruppe, die nicht gebridgt wurde und bei 29 Patienten (3,2%) in der Gruppe, die ein Bridging erhielt. Dieser Unterschied war mit einem P-Wert von 0,005 signifikant. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede für Tod, Herzinfarkt und tiefe Beinvenenthrombosen sowie Lungenembolien.

#### **Schlussfolgerungen:**

Bei Patienten, die wegen Vorhofflimmern mit Vitamin K Antagonisten antikoaguliert sind, erhöht eine einfache Unterbrechung der Antikoagulation für eine elektive Operation oder ein invasiven diagnostischen Eingriff das Risiko eines Schlaganfalls nicht, verglichen mit dem üblichen

Bridging mit niedermolekularem Heparin. Eine einfache Therapieunterbrechung reduziert das Risiko schwerwiegender Blutungen signifikant.

#### **Kommentar:**

Diese sehr gut durchgeführte Studie ist ein weiteres Beispiel dafür, dass die Vorgehensweise in der klinischen Medizin immer wieder kritisch hinterfragt werden sollte und lang geübte Therapien, die auch in Leitlinien empfohlen werden, einer kritischen Überprüfung im Rahmen von randomisierten Studien bedürfen. Bisher bestand fast kein Zweifel, dass Patienten, die wegen Vorhofflimmern antikoaguliert werden, bei einem operativen Eingriff oder einer invasiven Prozedur zwischenzeitlich mit niedermolekularem Heparin vor einem Schlaganfall geschützt werden müssen. Die BRIDGE Studie zeigt nun eindeutig, dass dieses Konzept falsch ist, da das Schlaganfallrisiko bei einer einfachen Unterbrechung der Antikoagulation nicht erhöht ist, das Bridging allerdings zu einer signifikanten Steigerung von Blutungskomplikationen führt. Dieses Ergebnis ist auch für die Neurologie relevant, da beispielsweise bei Liquorpunktionen unter Antikoagulation mit Vitamin K Antagonisten kein Bridging notwendig ist. (HCD)

## Effektivität von Warfarin bei Patienten mit ischämischem Insult und Vorhofflimmern: Populationsbezogene Daten.

In einer großen populationsbezogenen Studie in den Vereinigten Staaten hatten Patienten mit Vorhofflimmern und einem ischämischen Insult, die mit Warfarin antikoaguliert wurden, eine deutlich bessere Prognose mit einer Reduktion von vaskulären Endpunkten.

**\*\*\* Xian Y, Wu J, O'Brien EC, Fonarow GC, Olson DM, Schwamm LH, Bhatt DL, Smith EE, Suter RE, Hannah D, Lindholm B, Maisch L, Greiner MA, Lytle BL, Pencina MJ, Peterson ED, Hernandez AF. Real world effectiveness of warfarin among ischemic stroke patients with atrial fibrillation: observational analysis from Patient-Centered Research into Outcomes Stroke Patients Prefer and Effectiveness Research (PROSPER) study. BMJ 2015;351:h3786**

Die European Atrial Fibrillation Study (EAFT) hatte vor mehr als 20 Jahren gezeigt, dass eine orale Antikoagulation mit Warfarin bei Patienten mit TIA oder leichtem ischämischen Insult und Vorhofflimmern das Rezidiv-Risiko eines Schlaganfalls dramatisch um zwei Drittel reduziert. Für die neuen Antikoagulanzen (NOAC) gilt, dass diese in der Sekundärprävention zusammengekommen wirksamer sind, als eine orale Antikoagulation mit Vitamin K Antagonisten wie Warfarin (1). In den Vereinigten Staaten gibt es ein großes Register (Get with the Guidelines), in dem 1.787 Krankenhäuser ihre Daten zu Schlaganfallpatienten erfassen. Im Rahmen dieses Registers wurden 12.552 Patienten mit Vorhofflimmern erfasst, die einen ischämischen Insult erlitten hatten und bis dahin nicht

antikoaguliert waren. Im weiteren Verlauf wurden dann die Patienten, die therapeutisch antikoaguliert wurden, verglichen mit Patienten, die keine Antikoagulation erhielten. Der primäre Endpunkt der Studie waren schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse, definiert als vaskuläre Sterblichkeit und Krankenhausaufnahmen wegen kardiovaskulärer Erkrankungen. Sekundäre Endpunkte waren die Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Ursachen für erneute Krankenhausaufnahmen, ischämische Insulte und zerebrale Blutungen. Außerdem wurde die Zeit erfasst, die die Patienten nach dem Krankenhausaufenthalt zu Hause verbrachten („time at home“). Von den 12.552 Patienten, die einen Schlaganfall überlebten, wurden 11.039 (88%) bei der Entlassung mit

Warfarin antikoaguliert. Antikoagulierte Patienten waren etwas jünger und hatten seltener einen vorhergehenden Schlaganfall oder eine koronare Herzerkrankung. Beide Gruppen hatten allerdings eine gleiche Schwere des initialen Schlaganfalls. Im Beobachtungszeitraum von 2 Jahren verbrachten antikoagulierte Patienten signifikant mehr Tage zu Hause und nicht im Krankenhaus. Schwerwiegende vaskuläre Ereignisse waren in der antikoagulierten Gruppe um 13%, die Sterblichkeit war um 28% und die Rate erneuter Schlaganfälle um 37% reduziert. Diese Ergebnisse waren statistisch signifikant.

**Kommentar:**

Diese große populationsbezogene Studie aus den Vereinigten Staaten zeigt, dass Patienten mit TIA oder ischämischem Insult und Vorhofflimmern von einer oralen Antikoagulation mit Warfarin profitieren. Dies betrifft die wesentlichen vaskulären Endpunkte, wobei bemerkenswert war, dass die Rate von zerebralen Blutungen bei den antikoagulierten Patienten nicht signifikant erhöht war. Leider konnten die Autoren im Rahmen ihrer Datenbank nicht eruieren, was die Gründe dafür waren, dass 12% der Patienten mit Vorhofflimmern nicht antikoaguliert worden waren. (HCD)

**Literatur:**

1. Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, Makaritsis K, Michel P. Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Stroke 2012;43(12):3298-304



## Praktische Erfahrungen mit implantierbaren EKG-Monitoren bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall

Eine Langzeit-EKG-Aufzeichnung mit einem implantierbaren Recorder führt zu einer Detektionsrate von Vorhofflimmern von etwa 12% nach 6 Monaten bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall.

**\*\*\* Ziegler PD, Rogers JD, Ferreira SW, Nichols AJ, Sarkar S, Koehler JL, Warman EN, Richards M. Real-world experience with insertable cardiac monitors to find atrial fibrillation in cryptogenic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2015;40(3-4):175-181**

Bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall wird vermutet, dass zum Teil klinisch stummes paroxysmales Vorhofflimmern für den Schlaganfall verantwortlich war. Zwei große randomisierte Studien konnten zeigen, dass mit einer EKG-Aufzeichnung über 30 Tage bei bis zu 14% der Patienten mit kryptogenem Schlaganfall klinisch stummes Vorhofflimmern entdeckt wird (EMBRACE, CRYSTAL-AF). Die CRYSTAL-AF Studie zeigte, dass mit Hilfe von implantierbaren EKG-Aufzeichnungsgeräten bei 10% der Patienten mit kryptogenem Schlaganfall pro Jahr neu entdecktes Vorhofflimmern identifiziert wird. In dieser Publikation werden die Ergebnisse eines prospektiven Registers berichtet, in die Patienten aufgenommen wurden, bei denen ein Reveal LINQ EKG-Aufzeichnungsgerät implantiert wurde. Alle Patienten hatten einen kryptogenen Schlaganfall erlitten. Als Vorhofflimmern wurden Arrhythmie-Phasen

von über 2 Minuten definiert und die Auswertung erfolgte nach 1 und 6 Monaten. Insgesamt wurden 1247 Patienten im Alter von 65 Jahren in die Studie aufgenommen. Sie wurden im Mittel über 182 Tage nachverfolgt. In dieser Zeit wurden bei 147 Patienten 1521 Vorhofflimmerepisoden aufgezeichnet. Dies entspricht einer Detektionsrate für Vorhofflimmern von 4,6% nach 30 Tagen und 12,2% nach 180 Tagen. Die mittlere Zeitdauer, um Vorhofflimmern zu entdecken, betrug 58 Tage, und die mediane Dauer der Vorhofflimmerepisoden betrug 3,4 Stunden.

### **Kommentar:**

Dieses prospektive Register validiert die Ergebnisse der randomisierten CRYSTAL-AF Studie. Es zeigt sich, dass schon nach einem halben Jahr bei 12% der Patienten mit kryptogenem Schlaganfall klinisch-relevantes Vorhofflimmern entdeckt wird, und die Patienten dann antikoaguliert wer-

den. In Zukunft stehen jetzt 2 Strategien bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall zur Verfügung. Erstens die Implantation eines Langzeit-Recorders, zweitens der Einschluss in eine der beiden Studien,

die bei Patienten mit Embolic strokes of undetermined source entweder Dabigatran oder Rivaroxaban mit Acetylsalicylsäure vergleichen. (RESPECT-ESUS, NAVIGATE-ESUS) (HCD)

### **Gerinnungstest in der Notaufnahme bei Patienten, die mit nicht-Vitamin K abhängigen oralen Antikoagulantien behandelt werden.**

Die Erfassung des Gerinnungsstatus in der Notaufnahme mit dem Point of Care Device CoaguChek erlaubt es, Patienten, die Rivaroxaban eingenommen haben, zu identifizieren, und eine Entscheidung über eine mögliche Thrombolyse zu treffen.

**\*\*\* Ebner M, Peter A, Spencer C, Härtig F, Birschmann I, Kuhn J, Wolf M, Winter N, Russo F, Zuern CS, Blumenstock G, Ziemann U, Poli S. Point-of-care testing of coagulation in patients treated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. Stroke 2015;46(10):2741-2747**

In der Zwischenzeit werden viele Patienten mit Vorhofflimmern mit nicht-Vitamin K-abhängigen oralen Antikoagulantien (NOAC) behandelt. Bei Patienten, die einen akuten ischämischen Insult erleiden und entweder aphasisch sind oder sich nicht erinnern können, ob sie antikoaguliert sind, ist es in der Notfallsituation sehr schwierig heraus zu bekommen, ob der Gerinnungsstatus normal ist oder nicht, und ob eine Kontraindikation gegen eine systemische Thrombolyse besteht. Für Patienten, die Dabigatran einnehmen, bietet sich hier die aPTT an. Wenn diese verlängert ist, besteht eine klinisch relevante Gerinnungshemmung,

und der Patient kann nicht einer systemischen Thrombolyse unterzogen werden. Die Autoren aus Tübingen wollten untersuchen, ob es möglich ist, mit einem Point of Care Gerät, nämlich dem CoaguChek, Patienten zu identifizieren, bei denen der Gerinnungsstatus gemessen werden kann. Zu diesem Zweck wurden 60 Patienten mit ischämischem Insult eingeschlossen, bei denen eine Behandlung mit einem neuen oralen Antikoagulant begonnen wurde, und anschließend wurden 6-mal Blutproben entnommen. Die Blutproben wurden mit dem CoaguChek-Gerät gemessen. Dann wurden im Labor die Prothrombinzeit, die aktivierte par-

tielle Thromboplastinzeit, der Hemoclot und die Anti-Xa-Aktivität gemessen. Mit Hilfe einer Chromatographie wurde dann direkt die Konzentration der neuen Antikoagulanzen erfasst. Der CoaguChek-Wert korrelierte relativ gut mit der Plasmakonzentration von Rivaroxaban, aber nicht mit der Plasmakonzentration von Dabigatran oder Apixaban. Der CoaguChek-Test war sensitiver als die Prothrombinzeit und aktivierte Thromboplastinzeit. Ein CoaguChek-Wert von  $\leq 1,0$  konnte mit relativ hoher Sicherheit Plasmawerte von Rivaroxaban von  $\leq 100$  oder 32 ng/ml voraussagen.

#### **Kommentar:**

Die Ergebnisse der Tübinger Studie sind praxisrelevant unter der

Bedingung, dass der verwendete Test nicht verändert wird (was der Hersteller jedoch ausdrücklich nicht ausschliesst). In der Notaufnahme könnte dann bei Patienten, die potenziell antikoaguliert sind und mit einem akuten ischämischen Insult aufgenommen werden, zumindest für 3 Antikoagulanzen qualitativ festgestellt werden, ob sie in gerinnungshemmender Konzentration im Plasma vorhanden sind. Dazu dient die INR bei Patienten, die mit Vitamin K Antagonisten behandelt sind, die aPTT bei Patienten die Dabigatran eingenommen haben, und der CoaguChek-Test für Patienten, die Rivaroxaban eingenommen haben. Für Apixaban steht im Moment noch kein Schnell-Test zur Verfügung. (HCD)

## **5. Sekundärprävention**

### **Beginn einer Sekundärprophylaxe mit Dabigatran**

Bei Patienten mit akutem ischämischem Insult ist die Initiierung einer Behandlung mit Dabigatran innerhalb von 24 Stunden möglich

**\*\* Kate M, Gioia L, Buck B, Sivakumar L, Jeerakathil T, Shuaib A, Butcher K. Dabigatran therapy in acute ischemic stroke patients without atrial fibrillation. Stroke 2015;46(9):2685-2687**

Bei Patienten mit TIA oder ischämischem Insult erfolgt im Moment, unabhängig davon ob sie Vorhofflimmern

haben oder nicht, eine frühe Sekundärprävention mit Acetylsalicylsäure. Rein theoretisch besteht hier die

Möglichkeit, diese Patienten auch zu antikoagulieren, auch wenn sie kein Vorhofflimmern haben, wobei aber frühere Studien mit Heparin das Risiko von frühen ischämischen Re-Insulten verminderten, aber gleichzeitig zu erhöhten Raten an cerebralen Blutungen führten. Die kanadische Arbeitsgruppe wollte in einer kleinen Sicherheitsstudie überprüfen, ob es möglich ist, Patienten mit einem leichten Schlaganfall innerhalb von 24 Stunden mit Dabigatran zu antikoagulieren, auch wenn kein Vorhofflimmern besteht. Aus diesem Grund wurden 53 Patienten mit einem mittleren Alter von 68 Jahren und einem Wert auf der NIHSS von 1 in die Studie eingeschlossen. Alle Patienten wurden innerhalb von 24 Stunden mit Dabigatran behandelt. Der primäre Endpunkt war eine symptomatische hämorrhagische Transformation. Diese trat bei keinem der Patienten auf. Bei drei Patienten bestand eine asymptomatische petechiale Blutung am Tag 7 ohne klinische Verschlechterung.

**Kommentar:**

Diese kleine Sicherheitsstudie unterstellt, dass es möglich und sicher wäre, Patienten mit einem leichten ischämischen Insult früh mit Dabigatran zu antikoagulieren. Da es aber bei Patienten ohne Vorhofflimmern keine Vergleichsdaten zwischen einer oralen Antikoagulation mit neuen Antiko-

gulanzen und Thrombozytenfunktionshemmern gibt, und insbesondere die Sicherheit der neuen Antikoagulantien bei früher Gabe nach einem Schlaganfall nicht bekannt ist, sieht der Referent keinen Sinn darin, in dieser Population eine größere randomisierte Studie zum Vergleich von Dabigatran mit Thrombozytenfunktionshemmern zu unternehmen. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sei betont, dass die Anwendung von Dabigatran oder anderen NOAKs in dieser Konstellation einen off-label use darstellt und nicht eingesetzt werden sollte. (HCD)

## Rezidiv-Schlaganfälle und zerebrale Blutungen bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall und Vorhofflimmern

Diese Studie sollte die Frage beantworten, wie das Risiko von erneuten ischämischen Insulten und schwerwiegenden Blutungskomplikationen nach Einleitung einer oralen Antikoagulation ist, sowie Risikofaktoren für erneute Schlaganfälle und Blutungen identifizieren.

**\*\*\* Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, Caso V, Becattini C, Marcheselli S, Rueckert C, Pezzini A, Poli L, Padovani A, Csiba L, Szabó L, Sohn SI, Tassinari T, Abdul-Rahim AH, Michel P, Cordier M, Vanacker P, Remillard S, Alberti A, Venti M, Scoditti U, Denti L, Orlandi G, Chiti A, Gialdini G, Bovi P, Carletti M, Rigatelli A, Putaala J, Tatlisumak T, Masotti L, Lorenzini G, Tassi R, Guideri F, Martini G, Tsivgoulis G, Vadikolias K, Liantinioti C, Corea F, Del Sette M, Ageno W, De Lodovici ML, Bono G, Baldi A, D'Anna S, Sacco S, Carolei A, Tiseo C, Acciarresi M, D'Amore C, Imberti D, Zabzuni D, Doronin B, Volodina V, Consoli D, Galati F, Pieroni A, Toni D, Monaco S, Baronello MM, Barlinn K, Pallesen LP, Kepplinger J, Bodechtel U, Gerber J, Deleu D, Melikyan G, Ibrahim F, Akhtar N, Mosconi MG, Bubba V, Silvestri I, Lees KR. Early recurrence and cerebral bleeding in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation: Effect of anticoagulation and its timing: The RAF study. *Stroke* 46(8):2175-2182**

Patienten mit Vorhofflimmern haben ein hohes Schlaganfallrisiko. Dieses kann durch eine orale Antikoagulation reduziert werden. Ein weitgehend ungelöstes Problem ist die Frage, wann es sicher und wirksam ist, nach einem ischämischen Insult eine orale Antikoagulation zu beginnen. Durch frühere randomisierte Studien war gezeigt worden, dass eine frühe PTT-wirksame Heparinisierung zwar das Risiko für Rezidiv-Insulte reduziert, aber gleichzeitig das Blutungsrisiko signifikant erhöht. Die RAF Studie ist eine prospektive Studie, die zwischen

Januar 2012 und März 2014 in 29 Stroke Units in Europa und Asien durchgeführt wurde. Alle Patienten wurden auf einer Stroke Unit behandelt. Bei allen Patienten wurde neben der initialen zerebralen Bildgebung nach 24 bis 72 Stunden eine erneute Bildgebung durchgeführt, um eine hämorrhagische Transformation oder eine parenchymatöse Hirnblutung darzustellen. Der primäre Endpunkt der Studie war die Kombination von Schlaganfall, transientser ischämischer Attacke (TIA), symptomatischer peripherer Embolie, symptomatischer

zerebraler Blutungen und schwerwiegender extracranieller Blutungen innerhalb von 90 Tagen nach dem Schlaganfall. Außerdem wurden die Antithrombotika wie Thrombozytenfunktionshemmer und Antikoagulanzen erfasst. Es wurden insgesamt 1.029 Patienten in die Studie eingeschlossen. 12,6% der Patienten erreichten den primären Endpunkt. Die Häufigkeiten der einzelnen Endpunkte waren 77 (7,6%) ischämische Insulte oder TIA, 37 (3,6%) symptomatische zerebrale Blutungen und 14 (1,4%) schwerwiegende extracranielle Blutungen. Nach 90 Tagen waren 50% der Patienten verstorben oder hatten einen Wert auf der modifizierten Rankin Skala von  $\geq 3$ . Prädiktoren für den primären Endpunkt waren ein hoher CHADS2 Score, ein schwerer Schlaganfall gemessen mit der National Institutes of Health Stroke Skala (NIHSS), eine große Läsion in der Bildgebung und die Art der Antikoagulation. In einer adjustierten Regressionsanalyse zeigte sich, dass ein Beginn der Antikoagulation zwischen 4 und 14 Tagen nach dem Schlaganfall zu einer signifikanten Reduktion des primären Endpunkts führt. Das Risiko war erhöht, wenn die Behandlung vor dem Tag 4 oder nach dem Tag 14 begann. Sieben Prozent der Patienten, die mit oralen Antikoagulanzen behandelt wurden, erreichten den primären Endpunkt verglichen mit 16,8% der

Patienten, die mit niedermolekularem Heparin behandelt wurden, und 12,3% der Patienten, die initial mit niedermolekularem Heparin und anschließend mit oraler Antikoagulation behandelt wurden.

#### **Kommentar:**

Diese große Studie aus Europa und Asien ist erschreckend, da offenbar in vielen Stroke Units immer noch eine Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin bei Patienten mit ischämischen Insult und Vorhofflimmern durchgeführt wird, obwohl diese Therapie in mehreren randomisierten Studien nicht wirksam war und zu einer erhöhten Rate an Blutungskomplikationen führte (1). Die Studie zeigt, dass es wohl sicher und wirksam ist, wenn die orale Antikoagulation zwischen Tag 4 und 14 begonnen wird. Leider haben die Autoren versäumt, Prädiktoren zu erarbeiten, bei welchen Patienten eine frühe und bei welchen eine spätere Antikoagulation erfolgen sollte. Daher sind klinische Neurologen weiterhin auf die nicht-datengestützten Empfehlungen zur Initiierung einer Antikoagulation gemäß den europäischen (2) und deutschen Leitlinien angewiesen. Diese empfehlen, dass bei TIA am 1. Tag antikoaguliert wird, bei leichten Schlaganfällen und geringem morphologischem Defizit nach 3 Tagen, bei mittelschweren Schlaganfällen nach 6 Tagen und bei

schweren Schlaganfällen mit großem Defizit nach 12 bis 14 Tagen. (HCD)

### Literatur:

1. Whiteley WN, Adams HP, Jr., Bath PM, Berge E, Sandset PM, Dennis M, et al. Targeted use of heparin, heparinoids, or low-molecular-weight heparin to improve outcome after acute ischaemic stroke: an individual patient data meta-analy-

sis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol.* 2013;12(6):539-45.

2. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace.* 2015. Aug 31. pii: euv309

## 6. Sinusthrombose

### Prädiktiver Wert von D-Dimeren für eine cerebrale Sinusthrombose

D-Dimere haben einen hohen negativen prädiktiven Wert bei Patienten mit isolierten Kopfschmerzen, um eine cerebrale Sinusthrombose auszuschließen.

**\*\*\* Alons IM, Jellema K, Wermer MJ, Algra A. D-dimer for the exclusion of cerebral venous thrombosis: a meta-analysis of low risk patients with isolated headache. *BMC Neurol* 2015;15:118.doi:10.1186/s12883-015-0389-y**

Bei Patienten mit neu-aufgetretenen, isolierten, therapierefraktären Kopfschmerzen kann eine cerebrale Sinus- oder Venenthrombose vorliegen. D-Dimere werden in der Diagnostik der tiefen Beinvenenthrombose und der Lungenembolie erfolgreich diagnostisch eingesetzt. Die holländische Arbeitsgruppe analysierte eigene Patienten und führte eine Literaturrecherche durch mit der Frage, ob D-Dimere in der Lage sind, eine Sinusthrombose bei Patienten mit

isolierten, neu-aufgetretenen Kopfschmerzen auszuschließen. Die Studie umfasste 636 konsekutive Patienten. Von 45 Patienten mit nachgewiesener Sinus-/Venenthrombose hatte nur ein Patient negative D-Dimere. Die Sensitivität der D-Dimere für die Diagnose Sinusvenenthrombose betrug 97,8%, die Spezifität 84,9%, der positive prädiktive Wert 33,1% und der negative prädiktive Wert 99,8%.

**Kommentar:**

Diese Studie aus Holland und die darin durchgeführte Meta-Analyse von in der Literatur beschriebenen Patienten zeigen, dass ein negativer D-Dimere-Wert eine hohe prädiktive Aussagekraft hat, um eine Sinus-

/Venenthrombose auszuschließen. In der klinischen Praxis wird man sich allerdings bei diesem Setting nicht ausschließlich auf die D-Dimere verlassen, sondern im Zweifelsfall eine venöse CT- oder MR-Angiografie durchführen. (HCD)

## 7. Blutungen

### Risikofaktoren von cerebralen Mikroblutungen

Diese Längsschnittstudie zeigt, dass lobäre cerebrale Mikroblutungen und solche in tieferen Hirnregionen unterschiedliche Risikofaktoren haben, die Risikofaktoren sich aber insgesamt mit denen von intracerebralen Blutungen decken.

**\*\*\*\* Ding J, Sigurdsson S, Garcia M, Phillips CL, Eiriksdottir G, Gudnason V, van Buchem MA, Launer LJ. Risk factors associated with incident cerebral microbleeds according to location in older people: The Age, Gene/Environment Susceptibility (AGES)-Reykjavik Study. JAMA Neurol 2015;72(6):682-688**

Cerebrale Mikroblutungen (CMB) sind ein asymptomatischer Vorläufer der intracerebralen Blutung (ICB) und können ebenso wie diese kortikal-subkortikal (lobär) als Ausdruck einer Amyloidangiopathie oder in tieferen Hirnregionen als Ausdruck einer hypertensiven Vaskulopathie auftreten. Im Gegensatz zu den ICBs sind bei CMBs die modifizierbaren Risikofaktoren nicht genau untersucht. In der Arbeit von Ding et al. wurden die Daten von 2635 Probanden mit einem mittleren Alter von 74,6 Jahren

aus der Populations-basierten Age, Gene/Environment Susceptibility (AGES)-Reykjavik Study in Island ausgewertet, die in einem mittleren Follow-up von 5,2 Jahren zwei 1,5 T-Scans des Schädels auf demselben MRT-Scanner erhielten. 486 der 2635 Probanden entwickelten neue CMBs, wobei 308 Probanden lobäre CMBs und 178 Probanden CMBs in tiefen Hirnregionen entwickelten. Die Analyse der Risikofaktoren zeigte, dass unabhängig von kardiovaskulären Risikofaktoren starker Alkohol-



konsum CMBs in tiefen Hirnregionen vorhersagt und Untergewicht (BMI <18,5), Rauchen, ein hohes Serum HDL-C und niedriges Serum Triglycerid-Level lobäre CMBs. Somit waren die Lifestyle- und Lipid-Risikoprofile ähnlich denen von intrazerebralen Blutungen.

#### **Kommentar:**

Nachteilig an dieser Studie ist, dass aus methodischen Gründen Hochrisikopatienten ausgeschlossen werden mussten, um ein zweites MRT zu garantieren und hierdurch ein Selektions-Bias mit möglicher Unter-

schätzung der wahren CMB-Inzidenz anzunehmen ist. Allerdings überwiegt die Stärke der Studie klar durch die große Zahl an Probanden mit standardisiertem und umfangreichem Follow-up. Da die Studie zeigt, dass sich die Risikofaktoren von CMBs mit denen von ICBs decken, müssen die primärpräventiven Empfehlungen jedoch nicht angepasst werden. Vor dem Hintergrund, dass CMBs kleine asymptomatische ICBs repräsentieren, und bekannt ist, dass sie das Risiko von symptomatischen ICBs erhöhen, ist dies auch nicht weiter überraschend. (BF)

#### **Die Kombination von Antidepressiva und nicht-steroidalen Antirheumatika erhöht das Risiko intracranieller Blutungen.**

Einige Antidepressiva, insbesondere selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer sind auch gleichzeitig Thrombozytenfunktionshemmer und können per se das Blutungsrisiko erhöhen.

**\*\*\*\* Shin JY, Park MJ, Lee SH, Choi SH, Kim MH, Choi NK, Lee J, Park BJ. Risk of intracranial haemorrhage in antidepressant users with concurrent use of non-steroidal anti-inflammatory drugs: nationwide propensity score matched study. BMJ 2015;351:h3517.doi:10.1136/bmj.h3517**

Für gastrointestinale Blutungen ist seit langem bekannt, dass die Kombination von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern und nicht-steroidalen Antirheumatika das Blutungsrisiko erhöht. Gute Studien zur Häufigkeit von intracraniellen Blutungen in der Kombinations-

therapie vs. Monotherapie gibt es allerdings bisher nicht. Die Autoren griffen auf das nationale Krankenkassenregister aus Korea im Zeitraum zwischen 2009 und 2013 zurück. Zunächst wurden Patienten identifiziert, die innerhalb des letzten Jahres mit einem Antidepressivum

behandelt worden waren. Die Gesamtpopulation betrug 5.168.833 Personen. Von diesen Patienten hatten 2.404.054 die Kombination eines Antidepressivums mit einem nicht-steroidalen Antirheumatikum und 2.764.779 ein Antidepressivum als Monotherapie. Anschließend wurden die beiden Populationen bezüglich der wichtigsten Prädiktoren für Blutungen wie Alter, Geschlecht, Komorbiditäten und andere Medikamente gematcht, so dass für den Vergleich 2.072.613 Patienten in der Kombinationstherapie und 2.072.613 Patienten in der antidepressiven Monotherapie zur Verfügung standen. Der primäre Endpunkt war die Krankenhausaufnahme wegen intracranieller Blutungen innerhalb von 30 Tagen nach Beginn der Therapie. Die Patienten waren im Mittel 52 Jahre alt und 39% waren männlich. In der Gruppe, die nur Antidepressiva erhielt, traten 169 intracranielle Blutungen auf und in der Gruppe, die Antidepressiva und nicht-steroidale Antirheumatika erhielt, 573 Blutungen. Dies entspricht einer adjustierten Hazard Ratio von 1,6, die signifikant war. Das erhöhte Risiko bestand sowohl bei der Einnahme von trizyklischen Antidepressiva wie von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern. Bei selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern war das Risiko intracranieller Blutungen nicht erhöht.

**Kommentar:**

Der Titel der Arbeit erschreckt zunächst Psychiater und Neurologen, Hausärzte und Internisten, da zunächst der Eindruck erweckt wird, dass die Kombination von Antidepressiva und nicht-steroidalem Antirheumatika ein hohes Risiko für intracranielle Blutungen trägt. Die absoluten Zahlen sind allerdings außerordentlich gering. Für den klinischen Alltag bedeutet dies allerdings, dass man bei Patienten, die antikoaguliert sind, oder Patienten, die bereits eine intracranielle Blutung in der Vorgeschichte hatten, vorsichtig sein sollte. Bei diesen Patienten macht es möglicherweise Sinn, einen selektiven Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer zu verwenden, und anstelle von nicht-steroidalen Antirheumatika bei chronischen Rückenschmerzen beispielsweise Gabapentin oder Pregabalin zu verwenden. Die Studie zeigt aber auch, dass seltene Medikamenten-Interaktionen und Komplikationen nur durch die Auswertung nationaler Krankenregister möglich sind, wie sie in Schweden, Dänemark und Korea existieren. Leider gibt es entsprechende Register in Deutschland nicht. (HCD)

## Antithrombotische Therapie nach intrazerebraler Blutung bei Patienten mit und ohne Vorhofflimmern.

In einer schwedischen Register-Studie wurde nur ein kleiner Prozentsatz von Patienten mit Vorhofflimmern, die eine intrazerebrale Blutung erlitten hatten, erneut antikoaguliert.

**\*\*\* Pennlert J, Asplund K, Carlberg B, Wiklund PG, Wisten A, Åsberg S, Eriksson M. Antithrombotic treatment following intracerebral hemorrhage in patients with and without atrial fibrillation. Stroke 2015 Aug;46(8):2094-2099**

Ältere Patienten, die eine intrazerebrale Blutung erlitten haben und ein erhöhtes Risiko für einen ischämischen Insult haben, sollten theoretisch antithrombotisch behandelt werden. Dabei ist eine sorgfältige Güterabwägung zwischen dem Nutzen einer Behandlung mit Thrombozytenfunktionshemmern oder Antikoagulanzen gegenüber dem Risiko einer erneuten zerebralen Blutung notwendig. Gute Daten zum praktischen Vorgehen gibt es nur wenige. Die vorliegende Publikation ist eine Auswertung des nationalen schwedischen Schlaganfallregisters zwischen 2005 und 2012. Insgesamt wurden 20.768 Patienten mit einer erstmaligen intrazerebralen Blutung identifiziert. 14.092 Patienten überlebten die zerebrale Blutung und wurden aus dem Krankenhaus entlassen. Bei den überlebenden Patienten wurde dann bis zum Dezember 2012 erfasst, ob sie mit Thrombozytenfunktionshemmern oder Antikoagulanzen behandelt wurden. 2.777 Patienten hatten Vorhofflimmern. 8,5% dieser

Patienten erhielten innerhalb der ersten 6 Monate eine Antikoagulation und 36,6% Thrombozytenfunktionshemmer. Die entsprechenden Zahlen nach einem Jahr betragen 11,1% für die Antikoagulation und 43,6% für Thrombozytenfunktionshemmer. Von den 11.268 Patienten ohne Vorhofflimmern erhielten 1,6% Antikoagulanzen und 13,8% Thrombozytenfunktionshemmer innerhalb der ersten 6 Monate, und nach 12 Monaten 2% Antikoagulation und 17,5% Thrombozytenfunktionshemmer. Prädiktoren für eine Antikoagulation bei Patienten mit Vorhofflimmern waren eine nicht schwerwiegende intrazerebrale Blutung, jüngeres Alter, vorhergehende Antikoagulation und ein vorausgegangener ischämischer Insult. Der Wert auf der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-Skala korrelierte nicht mit der Häufigkeit einer Antikoagulation. Erwartungsgemäß ergab sich eine hohe Korrelation zwischen dem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-Score, der das Risiko einer zerebralen Ischämie erfasst, und dem

HAS-BLED-Score, der das Risiko einer erneuten zerebralen Blutung erfasst.

**Kommentar:**

Die populationsbezogene Studie aus Schweden zeigt, dass nur eine Minderheit von Patienten mit Vorhofflimmern, die eine zerebrale Blutung erlitten haben und ein hohes Risiko für einen ischämischen Insult haben, entweder antikoaguliert oder mit Thrombozytenfunktionshemmern behandelt werden. Dies ist ver-

ständig, da die behandelnden Ärzte eine erneute intrazerebrale Blutung befürchten. Die Studie zeigt, dass es dringend notwendig wäre, neben dem HAS-BLED-Score, der das Risiko von Blutungskomplikationen bei Patienten ohne Schlaganfall und zerebraler Blutung misst, einen weiteren Score zu entwickeln, mit dem eine Abschätzung des Risikos für einen ischämischen Insult vs. einer erneuten Blutung erfolgen kann. (HCD)

## 8. Vaskuläre Demenz

### Erhöht Vorhofflimmern das Risiko einer Demenz ?

In der populationsbezogenen Rotterdam-Studie fand sich eine Assoziation zwischen Vorhofflimmern und der Entwicklung einer Demenz, die ganz überwiegend bei Menschen im Alter unter 67 Jahren beobachtet wurde.

**\*\*\*\* de Bruijn RF, Heeringa J, Wolters FJ, Franco OH, Stricker BH, Hofman A, Koudstaal PJ, Ikram MA. Association between atrial fibrillation and dementia in the general population. JAMA Neurol 2015;72(11):1288-1294**

Vorhofflimmern ist ein wichtiger Risikofaktor für ischämische Insulte. Ischämische Insulte wiederum sind ein wesentlicher Prädiktor für die Entwicklung einer Demenz und zwar sowohl einer degenerativen wie einer vaskulären Demenz. Es gibt eine Reihe von Registern und Studien die

zeigen, dass Patienten mit Vorhofflimmern ein höheres Risiko haben, später eine Demenz zu entwickeln. Es gibt allerdings bisher wenige populationsbezogene Studien, die diesen Zusammenhang untersucht haben, und für das Vorhandensein oder die Abwesenheit eines ischämischen

Insultes korrigieren. Die Publikation stammt aus der Rotterdam-Studie. Dies ist eine populationsbezogene Studie in Rotterdam, die chronische Krankheiten bei älteren Menschen prospektiv untersucht. Die Studie begann 1989 und schloss 7.983 Menschen im Alter über 55 Jahre ein, die zustimmten, alle 3 Jahre nachuntersucht zu werden. Bei allen Probanden wurden zu Beginn und bei den nachfolgenden Untersuchungen EKGs durchgeführt. Wenn Vorhofflimmern registriert wurde, wurde dieses vermerkt. Bei allen Patienten wurde bei Einschluss in die Studie eine Mini-Mental State Examination als Screening-Methode durchgeführt. Bei allen Patienten mit einem MMSE Wert  $<26$  wurde dann ein ausführlicherer Test durchgeführt, nämlich der Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly Test. Dieser Test wurde dann 2014 wiederholt. Ausgeschlossen wurden Probanden, bei denen kein Demenz-Screening bei Einschluss durchgeführt wurde sowie Probanden, bei denen bereits eine Demenz bekannt war. Bei 490 Patienten waren keine Informationen vorhanden, ob ein Vorhofflimmern bestand. Die Studie beruht daher auf 6.514 Probanden, die bei Einschluss in die Studie keine Demenz hatten. Für die Analyse wurde adjustiert für Alter, Geschlecht, kardiovaskuläre Risikofaktoren oder Schlaganfälle. Der primäre Endpunkt

war eine neu-aufgetretene Demenz. Beim Einschluss hatten 4,9% der Teilnehmer Vorhofflimmern. Während der Beobachtungszeit entwickelten 994 Teilnehmer (15,3%) eine Demenz. Vorhofflimmern erhöhte das Risiko einer Demenz um den Faktor 1,33. Bei den Teilnehmern, die zum Einschluss kein Vorhofflimmern hatten, entwickelten 11,7% im weiteren Verlauf Vorhofflimmern und 932 (15%) entwickelten eine Demenz. Hier betrug die Risikoerhöhung 1,18 für unter 67-jährige und 1,12 (nicht signifikant) für über 67-jährige. Das Risiko, eine Demenz zu entwickeln, war mit der Dauer des Vorhofflimmerns assoziiert, wobei dies nur für Patienten unter 67 Jahren galt, aber nicht für Patienten über 67 Jahre.

#### **Kommentar:**

Diese Publikation hat viel Aufregung in der kardiologischen Community hervorgerufen. Dabei wurde übersehen, dass der Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und Demenz seit langem bekannt ist. Bei einem Teil der Menschen, die eine Demenz entwickeln, ist die Ursache, dass sie wegen ihres Vorhofflimmerns Schlaganfälle erlitten haben. Bei Menschen mit Vorhofflimmern sind interessanterweise auch Microbleeds, lakunäre Infarkte und White matter lesions häufiger als bei Menschen ohne Vorhofflimmern, wobei dies auf gle-

ichzeitig bestehende vaskuläre Risikofaktoren zurückzuführen ist. Leider konnten die Autoren aus Rotterdam nicht unterscheiden, ob es sich bei den Patienten, die eine Demenz entwickelten, um eine degenerative Alzheimer Demenz oder um eine vaskuläre Demenz handelte. Völlig unbekannt ist, ob die optimale Antikoagulation bei Patienten mit Vorhofflimmern die zukünftige Entwicklung einer Demenz verhindern kann. Randomisierte Studien zu dieser Frage sind kaum zu erwarten, da hier die Beobachtungszeit zwischen 10 und 15 Jahre liegen müsste. (HCD)



---

---



---

**ÖGSF**

**Österreichische Gesellschaft  
für Schlaganfallforschung**



---

---

**DEUTSCHE  
SCHLAGANFALL-GESELLSCHAFT**  
German Stroke Society

---

---