



STROKE

NEWS

Aktuelle Literatur
zur Pathophysiologie
und Therapie
von
Schlaganfällen

ÖGSF

Österreichische Gesellschaft
für Schlaganfallforschung



DEUTSCHE
SCHLAGANFALL-GESELLSCHAFT
German Stroke Society

3/2016

STROKE-NEWS

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

21. Jahrgang, Nummer 3, November 2016, Auflage: nur online

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. Audebert, Neurologische Universitätsklinik Benjamin Franklin, Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin (HA)

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

Prof. Dr. K. Fassbender, Neurologische Universitätsklinik, Kirrberger Strasse , 66424 Homburg (KF)

Prof. Dr. C. Foerch, Neurologische Universitätsklinik, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt (CF)

Dr. F. Geisler, Neurologische Universitätsklinik Benjamin Franklin, Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin (FG)

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

Prof. Dr. A. Ragoschke-Schumm, Neurologische Universitätsklinik, Kirrberger Strasse , 66424 Homburg (ARS)

Prof. Dr. J. Röther, Neurologie, Asklepios Klinik Altona, Paul-Ehrlich-Str. 1, 22763 Hamburg (JR)

Dr. J. F. Scheitz, Neurologische Universitätsklinik Benjamin Franklin, Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin (JFS)

Prof. Dr. G. Schroth, Neurologische Universitätsklinik, BHH C212, Freiburgstr. 4, CH-3010 Bern (GS)

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

Redaktion: Prof. Dr. C. Weimar

Vorwort

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

Ich muss Ihnen leider mitteilen dass wir nach 21 Jahren mit Beginn 2017 die Stroke News einstellen müssen. Wir haben leider keine ausreichende Unterstützung mehr bekommen. Ich möchte mich bei allen bedanken die in dieser Zeit mit kritischen Referaten zum Erfolg der Stroke News beigetragen haben. Die Nummer 3/2016 wird die letzte Ausgabe sein. Ich bedanke mich bei Böhlinger Ingelheim und Bayer Vital für die langen Jahre der Unterstützung.

Mit herzlichen Grüßen

Ihr



Inhaltsverzeichnis	Seite
1. Pathophysiologie.....	4
2. Klinik	6
3. Primärprävention	20
4. Sekundärprävention	25
5. Blutungen.....	32
6. Rehabilitation.....	39

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

Die Benotung erfolgt nach folgenden Kriterien

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

mit finanzieller Unterstützung: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim
Bayer Vital, Leverkusen

Die Firmen haben keinen Einfluss auf den Inhalt genommen

1. Pathophysiologie

Kokain-Konsum als möglicher Auslöser für juvenile Hirninsulte

In einer großen Fall-Kontroll Studie an jungen Schlaganfall-Patienten war ein kürzlich zurückliegender Kokain-Konsum mit einem 5,7-fach erhöhten Risiko für ischämische Schlaganfälle verbunden.

***** Cheng YC, Ryan KA, Qadwai SA, Shah J, Sparks MJ, Wozniak MA, Stern BJ, Phipps MS, Cronin CA, Magder LS, Cole JW, Kittner SJ. Cocaine use and risk of ischemic stroke in young adults. Stroke 2016;47:918-922**

Kokain-Konsum ist als potentieller Risikofaktor nicht nur für Hirnblutungen sondern auch für ischämische Hirninfarkte bekannt. Ursächlich wird hauptsächlich die erhöhte sympathomimetische Aktivität mit Blutdrucksteigerung und Vasokonstriktionen verantwortlich gemacht, wobei auch prothrombotische und proinflammatorische Wirkungen diskutiert werden. Dabei hat sich gerade im jüngeren Erwachsenenalter der Kokain-Konsum in den letzten Jahren erheblich gesteigert. Insofern ist die vorliegende Fall-Kontroll-Studie aus den USA zur Bedeutung des Kokain-Konsums für das Auftreten juveniler ischämischer Insulte von Interesse. Es wurden etwa 1.000 Betroffene und 1.000 altersgematchte Kontrollen (Alter 15 – 49 Jahre) über einen langen Zeitraum von 16 Jahren (1992-2008) in 59 US-amerikanischen Krankenhäusern (Baltimore/Washington DC) einbezogen. Erster be-

merkenswerter Befund war, dass mehr als $\frac{1}{4}$ der juvenilen Schlaganfallpatienten als auch der gesunden Kontrollen angab, bereits Kokain konsumiert zu haben. Ein regelmäßiger Konsum wurde dabei nur von 6 % der Betroffenen und von 2 % der gesunden Kontrollen angegeben. Ein Kokain-Konsum innerhalb der letzten 24 Stunden vor dem Insultereignis war 6,4-fach häufiger bei den Patienten im Vergleich zu Kontrollen nachzuweisen. Nach Korrektur für die bekannten Risikofaktoren, wie z. B. Rauchen, Bluthochdruck, Alkohol-Abusus war ein kürzlich zurückliegender Kokain-Konsum mit einem 5,7-fach erhöhten Risiko für ischämische Schlaganfälle verbunden. In absoluten Zahlen war jedoch Kokain-Konsum < 24 Stunden vor dem Schlaganfall mit 26 Betroffenen (2,5 %) sehr selten (Kontrollen 0,4 %). Möglicherweise ist auch der Modus des Kokain-Konsums bedeutsam: So zeigte sich

eine doppelt so starke Assoziation mit gerauchtem (Crack) im Vergleich zum inhalierendem Kokain (odds ratio 7,9 vs. 3,5). Ätiologisch fand sich bei den 26 Betroffenen mit Kokain-Konsum < 24 Stunden vor dem Schlaganfall allerdings in 7 Fällen eine eindeutige kardiale Emboliequelle (z. B. Endokarditis, stark eingeschränkte LV-Funktion, Klappenvegetation) und in einem Fall eine Karotisdissektion. Insofern ist auch der akute Kokain-Konsum nicht per se als unmittelbare Insultursache anzusehen.

Kommentar:

In dieser US-amerikanischen Fall-Kontroll-Studie konnte der Kokain-Konsum < 24 Stunden als signifikanter, jedoch insgesamt seltener Risikofaktor – und möglicher Auslöser - für juvenile Hirnischämien herausgearbeitet werden. Entscheidende Limitierung der Studie ist die Tatsache, dass es sich ausschließlich um eine Selbstbefragung ge-

handelt hat. Zumindest an einer Subgruppe von Studienteilnehmern wurden toxikologische Untersuchungen durchgeführt, die bei der überwiegenden Mehrzahl die Selbstanzeige verifizieren konnte. Vermutlich sind diese US-amerikanischen Daten nicht ohne weiteres auf Deutschland übertragbar. Allerdings nimmt auch hier der Kokain-Konsum stetig zu. Dabei kann der Referent mit einem aktuellen Fallbeispiel eines 46-jährigen Patienten beitragen, der innerhalb von 4 Wochen mit 2 kryptogenen Hirninfarkten behandelt wurde und erst beim Zweitereignis einen Kokain-Konsum jeweils unmittelbar zuvor eingeräumt hat. Wir hatten beim ersten Mal auch nicht gezielt danach gefragt. Bei ursächlich ungeklärten Hirninfarkten im jüngeren Erwachsenenalter sollte daher an Kokain-Konsum gedacht und ggf. toxikologische Untersuchungen veranlasst werden. (DN)

2. Klinik

Vergleich von Sicherheit und Effektivität der systemischen Thrombolyse von telemedizinischen und vor Ort behandelte Patienten

Dieser systematische Review und Metaanalyse untersucht die Sicherheit und Effektivität der intravenösen Thrombolyse (IVT) bei Patienten mit akutem Schlaganfall, bei denen die Entscheidung zur Therapie mit Hilfe telemedizinischer Techniken erfolgte.

***** Kepplinger J, Barlind K, Deckert S, Scheibe M, Bodechtel U, Schmitt J. Safety and efficacy of thrombolysis in telestroke: A systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2016;87(13):1344-51.**

Die Autoren identifizierten zum Thema insgesamt 413 Studien, von denen 7 mit 1863 Patienten die Einschlusskriterien dieser Metaanalyse erfüllten und damit in die endgültige quantitative Datenanalyse aufgenommen wurden. Es wurde die Rate symptomatischer intrazerebraler Blutungen (sICH), die Mortalität nach 3 Monaten und die funktionelle Unabhängigkeit (modified Rankin Scale (mRS) 0 – 1 und zusätzlich alternative Bewertungsmethoden in einigen Studien) nach 3 – 6 Monaten zwischen den beiden Gruppen bewertet. Dabei wurden zwei eigenständige Metaanalysen durchgeführt. In die erste Analyse wurden fünf nicht-randomisierte Beobachtungsstudien eingeschlossen, bei denen die Entscheidung über die IVT entweder audiovisuell telemedizinisch oder vor Ort getroffen wurde. In die

zweite Analyse wurden zwei randomisierte kontrollierte Studien (72 Patienten) aufgenommen, die eine telemedizinische mit einer „nur-Telefon“ Entscheidung bezüglich IVT verglichen. Bis auf eine nicht angegebene Anzahl an Patienten in einer Studie, beschränkten alle Studien die „onset-to-treatment-time“ der IVT auf 3 h.

Zusammenfassend finden die Autoren weder in der Metaanalyse für telemedizinische vs. vor-Ort Behandlung noch für telemedizinische vs. „nur-Telefon“ Behandlung einen Unterschied bezüglich der Mortalität nach drei Monaten und der funktionellen Unabhängigkeit nach drei Monaten. In der erstgenannten Analyse war die Rate an sICH nicht unterschiedlich zwischen den Gruppen, in der letztgenannten Analyse lagen diesbezüglich keine Daten vor. Die Autoren schluss-

folgern, dass die Sicherheit und Effektivität von telemedizinisch gesteuerter IVT innerhalb von drei Stunden nach Symptombeginn der Administration von IVT in spezialisierten Zentren nicht unterlegen ist, heben jedoch hervor, dass die Zahl der eingeschlossenen Studien bzw. untersuchten Patienten relativ gering ist und durch die im Wesentlichen nicht randomisierten Studien ein Publikationsbias nicht ausgeschlossen werden kann.

Kommentar:

Dieser systematische Review und Metaanalyse zeigen, dass die Rate an sICH, die 3-Monats-Mortalität sowie das funktionelle Outcome nach drei Monaten zwischen den Patientengruppen, bei denen die Entscheidung zur IVT telemedizinisch oder vor Ort getroffen wurde, nicht signifikant unterschiedlich ist. Dabei ist die statistische Power durch die kleine Anzahl von sieben Studien relativ niedrig und die Aussagekraft durch die Mehrzahl der nicht-randomisierten Studien, bei denen ein Publikationsbias nicht ausgeschlossen ist, weiter reduziert. Die Anzahl der Studien in den Einzelana-

lysen der drei Outcomeparameter wird darüber hinaus durch nicht in allen Studien konsistent berichtete Daten weiter verkleinert. In der ersten Metaanalyse musste eine Studie bei der Beurteilung der Rate an sICH und zwei Studien bei der 3-Monats-Mortalität sowie dem funktionellen Outcome von den Einzelanalysen ausgeschlossen werden. In der zweiten Metaanalyse lagen zudem über mögliche sICH keine Daten vor. Das funktionelle Outcome wird daneben in einigen Studien unterschiedlich definiert. Abschließend lassen diese eher älteren Studien (die neueste wurde 2011 publiziert) nur einen Rückschluss auf das 3h-Zeitfenster der IVT zu. Alle Studien wurden vor oder gleichzeitig zur ECASS-III Studie publiziert. Die Aussagekraft, insbesondere auf die klinische Praxis, wird somit durch die geringe Anzahl an Studien sowie der Limitierung auf das 3-h-Zeitfenster vermindert. Es ergeben sich bei den publizierten Daten aber zumindest keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko bzw. schlechteres Outcome der telemedizinisch versus vor-Ort indizierten Lysetherapie. (FG, HA)

Der Damm ist gebrochen: Idarucizumab zur Normalisierung der Gerinnung vor Thrombolysen

Auch wenn die orale Antikoagulation zur Sekundärprävention ischämischer Schlaganfälle bei Patienten mit Vorhofflimmern zu einer 70 %-igen Reduktion embolischer Ereignisse führt und somit eine der effektivsten sekundärpräventiven Maßnahmen überhaupt ist, sind ischämische

Schlaganfälle unter Antikoagulation nicht zu vermeiden. Neben der Option einer mechanischen Thrombektomie bei Patienten mit proximalen Gefäßverschlüssen, wird diskutiert, ob mit Einführung von Praxbind® (Idarucizumab) auch die Thrombolyse nach Normalisierung der Gerinnung in Frage kommt.

******* Berrouschot J, Stoll A, Hogh T, Eschenfelder CC. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue-type plasminogen activator in a stroke patient receiving dabigatran anticoagulant after antagonization with idarucizumab. Stroke 2016;47:1936-1938**

Ein 76-jähriger Patient nahm wegen Vorhofflimmern Dabigatran ein. Die letzte Einnahme erfolgte eine Stunde vor Symptombeginn. Der NIHSS betrug 11 (Aphasie, Neglekt und Hemiparese). Das CCT zeigte keine Frühzeichen und keinen Gefäßverschluss in der CT-Angiographie. Die Thrombinzeit war bei Aufnahme mit 218 Sekunden (normal: 15–36) deutlich verzögert und auch die aktivierte partielle Thromboplastinzeit war verlängert (aPTT 73.3 Sekunden; normal: 20–40). Der Patient erhielt 4 Stunden nach der letzten Einnahme von Dabigatran einen intravenösen Bolus von 5 g Idarucizumab über eine Dauer von 5 Minuten und wurde direkt danach mit 69 mg r-tPA lysiert. Der Patient profitierte erheblich (NIHSS 1) und wurde nach 7 Tagen mit einer Antikoagulation mit Dabigatran (2x150mg) nach Hause entlassen.

Kommentar:

Es war nur eine Frage der Zeit bis der erste Fallbericht über die Thrombolyse eines mit Dabigatran antikoagulierten Patienten nach vorheriger Antagonisierung mittels des hu-

manisierten, monoklonalen Antikörperfragments Idarucizumab publiziert wird.

Mit Idarucizumab liegt für das erste der vier zur Verfügung stehenden neuen oralen Antikoagulantien ein spezifisches Antidot vor. Idarucizumab führt zu einer sofortigen Bindung und Antagonisierung von Dabigatran und einer Normalisierung der Gerinnung. Es wurde 2015 von der US Food and Drug Administration (FDA) und der European Medicines Agency (EMA) für die Antagonisierung des antikoagulatorischen Effekts von Dabigatran bei Patienten vor einer Notfalloperation oder lebensbedrohlichen Situationen durch eine unkontrollierte Blutung zugelassen. Die RE-VERSE AD Studie (Reversal Effects of Idarucizumab on Active Dabigatran; Phase III; multizentrisch, open label und single-arm) prüft derzeit die Effektivität und Verträglichkeit von Idarucizumab in der klinischen Praxis. Der publizierte Fall zeigt, dass der Einsatz vor Thrombolyse möglich ist, und nach Idarucizumab-Gabe keine intrazerebrale Blutung auftrat. Da Idarucizumab nicht für die Indi-

kation der Antagonisierung von Dabigatran vor Thrombolyse zugelassen ist, handelt es sich um einen individuellen Heilversuch. Die Indikation ist streng zu stellen und die Patienten bzw. Angehörigen müssen entsprechend aufgeklärt werden. Bei großen Gefäßverschlüssen kommt alternativ zur Idarucizumab-Gabe und Thrombolyse eine alleinige mechanische Thrombektomie in Frage, wenn diese vor Ort ohne Verlegung möglich ist. In Kürze wird eine Fallserie von 16 Patienten aus Deutschland publiziert werden (Kermer et al.; International Stroke Journal; eingereicht). Eine Empfehlung zum praktischen Vorgehen wurde kürzlich veröffentlicht (1). Eine normale Nierenfunktion vorausgesetzt ist die Idarucizumab-Gabe vor Thrombolyse wahrscheinlich sicher. Um die erfolgreiche Antagonisierung der Antikoagulation mit Dabigatran zu überprüfen, kann kurz nach der rtPA-Bolusgabe die Thrombinzeit bestimmt werden. Ist diese normal,

kann die einstündige Infusion von rt-PA fortgesetzt werden. Ist die Thrombinzeit verlängert, wird die Gabe von rt-PA abgebrochen. Ein Faktor Xa Antagonist (Andexanet Alfa) zur Antagonisierung der Faktor Xa Inhibitoren Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban wird in 2017 erwartet (2). (JR)

Literatur:

1. Diener H, Darius H, Greinacher A, Riess H, Kleinschnitz C, Röther J, et al. Idarucizumab, ein Gegenmittel von Dabigatran. *Arzneimitteltherapie*. 2016;34.
3. Connolly SJ, Milling TJ, Jr., Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Gold A, et al. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *The New England journal of medicine*. 2016 Aug 30.

Sicherheit der systemischen Thrombolyse nach Wake-up stroke

Eine multizentrische einarmige Studie fand bei 40 Patienten mit Wake-up stroke zwischen 18-80 Jahren nach systemischer Thrombolyse innerhalb von 3h nach Erwachen keine symptomatischen intrazerebralen Blutungen.

*** Barreto AD, Fanale CV, Alexandrov AV, Gaffney KC, Vahidy FS, Nguyen CB, Sarraj A, Rahbar M, Grotta JC, Savitz SI, Wake-Up Stroke I. Prospective, open-label safety study of intravenous recombinant tissue plasminogen activator in wake-up stroke. *Ann Neurol* 2016;80:211-218**

Ein unbekannter Symptombeginn mit letztmaliger Symptombefreiheit $>4,5$ h ist ein Ausschluss Kriterium der systemischen Thrombolyse. Bis zu ein Viertel aller Schlaganfallpatienten haben jedoch eine solche Wake-up stroke (WUS) Symptomatik, was regelmäßig zu einem therapeutischen Dilemma führt, wenn die Bildgebung noch keine Infarktdemarkation zeigt. Die Autoren der vorliegenden Studie wollten daher prospektiv die Sicherheit der systemischen Thrombolyse bei Anwendung innerhalb von 3h nach Erwachen mit Schlaganfallsymptomen und unklarem Symptombeginn untersuchen. Neben den üblichen Zulassungsbeschränkungen durfte das initiale CCT dabei keine Hypodensität $>1/3$ des Medialstromgebietes zeigen. In einem Zeitraum von 3 Jahren wurden 40 Patienten in 5 Schlaganfallzentren eingeschlossen, wobei die durchschnittliche Einschluss Rate bei 0,29 pro Monat lag. Der mediane NIHSS lag bei 6,5 und 12 Patienten hatten einen NIHSS >10 . Die systemische Lyse begann im Mittel 2,6 h nach Erwachen. Kein Patient erlitt eine symptomatische intrazerebrale Blutung. Bei 4 Patienten wurde nachträglich keine zerebrale Ischämie als Symptomursache diagnostiziert und bei 2 Patienten erfolgte keine Nachuntersuchung nach 3 Monaten. 20 Patienten erreichten nach 3 Monaten wieder funktionelle Unabhängigkeit mit einem Wert auf

der modifizierten Rankin Skala von 0 oder 1. Die Autoren folgern, dass auch eine randomisierte Studie basierend auf CCT alleine möglich ist, wobei die schleppende Rekrutierung das größte Hindernis darstellt.

Kommentar:

Momentan rekrutiert die Wake-up Studie in 59 europäischen Zentren basierend auf einem Mismatch Nachweis zwischen FLAIR und DWI Läsion im MRT. Hier konnten bislang mit Stand vom 4.10.2016 bislang 432 Patienten randomisiert werden zwischen systemischer Thrombolyse und Placebo. Zuvor wurden jedoch doppelt so viele Patienten vorwiegend aufgrund eines fehlenden Mismatch ausgeschlossen, so dass hier eine sehr viel strengere Selektion von Patienten erfolgt. Die Fallzahl hier wurde mit 800 berechnet. Für eine CCT basierte Studie würde man also grob geschätzt mindestens 3 mal so viele Patienten benötigen, was angesichts der Rekrutierung von 0,3 Patienten pro Zentrum pro Monat in den USA ziemlich aussichtslos erscheint. Aufgrund der kleinen Fallserie von 40 Patienten (davon 4 stroke mimics) kann man sich auch nicht alleine basierend auf CCT auf die Sicherheit der systemischen Thrombolyse bei WUS verlassen, so dass diese Studie eigentlich nur die Aussichtslosigkeit einer randomisierten Studie in den USA zeigt.

(CW)

Die Thrombolyserate hängt vom Organisationsgrad der Schlaganfall-versorgenden Klinik ab

Die beträchtlichen Schwankungen der Thrombolyseraten sind vor allem durch Zurückhaltung bei Patienten mit fortgeschrittenem Alter und mit vorbestehenden Behinderungen in Krankenhäusern ohne Stroke-Unit Expertise bedingt.

****** Gumbinger C, Reuter B, Hacke W, Sauer T, Bruder I, Diehm C, Wiethölter H, Schoser K, Daffertshofer M, Neumaier S, Drewitz E, Rode S, Kern R, Hennerici MG, Stock C, Ringleb P. Restriction of therapy mainly explains lower thrombolysis rates in reduced stroke service levels. Neurology 2016;86:1975-1983**

Angesichts der elementaren Bedeutung der systemischen Thrombolysetherapie in der Akutbehandlung des ischämischen Schlaganfalls ist die Thrombolyserate mittlerweile ein anerkannter Qualitätsindikator. Trotz vielseitiger Bemühungen die Lyserate zu erhöhen, schwanken die Raten regional sehr stark. Das bedeutet, dass trotz des nachgewiesenen Nutzens der Thrombolyse in der tagtäglichen Praxis immer noch nicht alle potentiell behandelbaren Patienten eine Lysetherapie erhalten. Die Gründe hierfür sind bislang nicht gut aufgearbeitet. Ziel der Autoren war es daher, Patienteneigenschaften zu identifizieren, die die Lyserate beeinflussen. Die Autoren führten hierfür eine retrospektive, populations-bezogene Studie durch und zogen Daten der Geschäftsstelle Qualitätssicherung im Krankenhaus (GeQIK) heran. Alle Krankenhäuser in Baden-Württemberg sind verpflichtet, Schlaganfallbehandlungen im Rahmen dieser Quali-

tätssicherung zu dokumentieren. Es besteht ein Versorgungskonzept mit lokalen Stroke Units (in jedem Landkreis), regionalen Stroke Units (über 24h-verfügbare Neuroradiologie) oder ausgewiesenen, überregionalen Stroke Units. Über einen 5 Jahreszeitraum von Januar 2008 bis Dezember 2012 wurden insgesamt 36.901 Behandlungen aufgrund eines ischämischen Insults registriert, bei denen die Aufnahme innerhalb von 4,5h nach Symptombeginn erfolgte. Immerhin 17,2% der Behandlungen erfolgten in einem Krankenhaus ohne Stroke Unit; 27,9% in einem Zentrum mit überregionaler Stroke Unit. Die Thrombolyserate (im 4,5-Stunden Aufnahmezeitraum) betrug insgesamt 28,5% und schwankte von 13,1% in Häusern ohne Stroke Unit bis zu 44,0% in Zentren mit überregionaler Stroke Unit. Eine stratifizierte Analyse nach Altersgruppen (<=80 Jahre versus >80Jahre) und nach vorbestehender Behinderung (modified Rankin

Scale ≤ 1 versus > 1 vor dem Schlaganfall) zeigte, dass der stärkste Unterschied der Thrombolyserate in der Patientengruppe > 80 Jahre und mit vorbestehender Behinderung bestand (Lyserate 2,8% in Häusern ohne Stroke Unit und 43,5% in Zentren mit überregionaler Stroke Unit). Die frühe Mortalität war weder insgesamt, noch in der Gruppe der thrombolysierten Patienten in den einzelnen Häusern unterschiedlich. Die potentielle Thrombolyserate würde relativ um 52,5% ansteigen, wenn alle Krankenhäuser die Behandlungsgewohnheiten der Zentren mit überregionaler Stroke Unit annähmen.

Kommentar:

Dass die Thrombolyserate regional und in Abhängigkeit vom Organisationsgrad der versorgenden Klinik teilweise stark variiert, ist bereits bekannt. Die Studie von Gumbinger et al. deckt die Gründe hierfür auf. Insbesondere bei älteren Patienten und solchen mit vorbestehenden Behinderungen scheint es in kleineren Häusern ohne Stroke-Unit-Expertise Zurückhaltung zu geben. Die Ergebnisse der Studie sind wichtig, um gezielt die Versorgungssituation verbessern zu können. Die Größe der Datenbank gleicht inhärente Probleme wie inkomplette Daten zum Schlaganfallsschweregrad sowie fehlendes Data-Monitoring teilweise aus. Die Studienergebnisse legen nahe, dass zur Optimierung des Thrombolyse-Therapieangebotes idealerweise alle Patienten mit ischämischem Schlaganfall in der

Akutphase in einer Klinik mit Stroke Unit behandelt und Häuser ohne Stroke Unit vom Rettungsdienst nicht primär angesteuert werden sollten. Da dies insbesondere in ländlichen oder strukturschwächeren Regionen nicht immer zu gewährleisten ist, wäre es sinnvoll, in Kliniken ohne neurologische Abteilung eine Tele-Stroke Unit mit Anbindung an größere Zentren aufzubauen oder – wenn auch das nicht möglich ist – die individuelle Akutbehandlung über einen (telemedizinischen) fachlichen Austausch zu konsentieren. Darüber hinaus besteht offensichtlich Aufklärungsbedarf. Die Thrombolyse bei Patienten in fortgeschrittenem Alter ist zwar nach wie vor formal ‚off-label‘, jedoch längst in den aktuellen Leitlinien verankert.(1) Zudem gibt es keinen Hinweis darauf, dass Patienten mit vorbestehender Behinderung nicht von der Thrombolyse profitieren.(2) (JFS, HJA)

Literatur:

(1) Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN). Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls – Rekanalisierende Therapie.

<http://www.dgn.org/leitlinien/3198-030-140-rekanalisierende-therapie-ergaenzung-akuttherapie-schlaganfall> (aufgerufen am 27.07.2016).

(2) Gensicke H, Strbian D, Zinkstok SM, Scheitz JF, Bill O, Hametner C, Moulin S, Zini A, Kägi G, Pezzini A, Padjen V, Béjot

Y, Corbiere S, Zonneveld TP, Seiffge DJ, Roos YB, Traenka C, Putaala J, Peters N, Bonati LH, Curtze S, Erdur H, Sibolt G, Koch P, Vandelli L, Ringleb P, Leys D, Cordonnier C, Michel P, Nolte CH, Lyrer PA, Tatlisumak T, Nederkoorn PJ, Engelter

ST; Thrombolysis in Stroke Patients (TriSP) Collaborators. Intravenous thrombolysis in patients dependent on the daily help of others before stroke. *Stroke* 2016;47:450-456.

Langzeitergebnisse der IST-3 Studie: Alteplase nach ischämischem Insult

Die Gabe von Alteplase (rt-PA) innerhalb von 6 Stunden nach einem ischämischen Insult führt in den ersten 7 Tagen zu einem leicht erhöhten Sterblichkeitsrisiko, langfristig ist das Überleben aber erhöht.

***** Berge E, Cohen G, Roaldsen MB, Lundström E, Isaksson E, Rudberg AS, Slot KB, Forbes J, Smith J, Drever J, Wardlaw JM, Lindley RI, Sandercock PA, Whiteley WN; IST-3 Collaborative Group. Effects of alteplase on survival after ischaemic stroke (IST-3): 3 year follow-up of a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Neurol* 2016;15:1028-1034**

Die systemische Thrombolyse mit rt-PA (Alteplase) ist seit langem die Standardtherapie für Patienten mit akutem ischämischen Insult. Zweifelsfrei besteht ein besserer funktioneller Outcome nach 3 und 6 Monaten trotz des erhöhten Risikos von intrakraniellen Blutungen. Es wurden aber immer wieder Zweifel geäußert, ob die systemische Thrombolyse tatsächlich auch einen Einfluss auf das Langzeitüberleben hat. Die IST-3 Studie wurde zwischen 2000 und 2011 durchgeführt und schloss 3.035 Teilnehmer in 156 Krankenhäusern in 12 Ländern ein (1, 2). Die Patienten erhielten in einem 6-

Stunden-Zeitfenster entweder 0,9 mg/kg/KG Alteplase oder die Standardtherapie. Die Subgruppe der Patienten die in Großbritannien und Skandinavien eingeschlossen wurden, wurden über 3 Jahre nachverfolgt und das Überleben erfasst. Für die Überlebensanalyse standen Daten von 1.948 Patienten zur Verfügung, dies entspricht 64% der Gesamtpopulation. Drei Jahre nach der Randomisierung waren 453 von 967 Patienten, entsprechend 47% in der Alteplase-Gruppe verstorben, verglichen mit 494 von 979 in der Standardtherapie-Gruppe, entsprechend 50%. Dies entspricht einer abso-

luten Differenz von 3,6%. In den ersten 7 Tagen war das Sterblichkeitsrisiko in der Alteplase-Gruppe signifikant höher mit einer Hazard Ratio von 1,52. Zwischen Tag 8 und 3 Jahren war das Sterblichkeitsrisiko in der rt-PA-Gruppe signifikant niedriger mit einer Hazard Ratio von 0,78.

Kommentar:

Diese Langzeitanalyse der systemischen Thrombolyse mit Alteplase in einem 6-Stunden-Zeitfenster belegt was auch in früheren randomisierten Studien gezeigt worden war, nämlich dass das Sterblichkeitsrisiko initial durch die erhöhte Rate von intrazerebralen Blutungen erhöht ist. Für die meisten der früher durchgeführten Studien lagen allerdings nur Follow up-Daten über 3 oder 6 Monate vor, so dass die hier gewonnen Erkenntnisse für die Patienten Aufklärung sehr wichtig sind. Nach dem leicht erhöhten Mortalitätsrisiko besteht langfristig ein signifikant erniedrigtes Mortalitätsrisiko.

Die Studie zeigt allerdings auch die schlechte Prognose von Patienten die einen ischämischen Insult erlitten haben. So verstirbt innerhalb der nächsten 3 Jahre fast die Hälfte dieser Patienten. (HCD)

1. IST-3 Collaborative Group, Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, Dennis M, Cohen G, et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379(9834):2352-2363
2. Whiteley WN, Thompson D, Murray G, Cohen G, Lindley RI, Wardlaw J, et al. Effect of alteplase within 6 hours of acute ischemic stroke on all-cause mortality (third International Stroke Trial). *Stroke*. 2014;45(12):3612-3617

Mechanische Thrombektomie beim akuten Schlaganfall: Die THRACE Studie

Eine Thrombektomie in Kombination mit systemischer Thrombolyse verbessert den Outcome, verglichen mit einer alleinigen systemischen Thrombolyse bei Patienten mit Verschlüssen der distalen A. carotis interna und der proximalen A. cerebri media.

***** Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, Soudant M, Oppenheim C, Moulin T, Guillemin F; THRACE investigators. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2016;15:1138-1147**

Seit vielen Jahren wird beim akuten ischämischen Schlaganfall die systemische Thrombolyse mit rt-PA (Alteplase) in einem 4,5 Stunden-Zeitfenster eingesetzt. Bei Verschlüssen der großen Arterien wie beispielsweise der distalen A. carotis interna oder proximalen A. cerebri media beträgt die Rekanalisierungsrate mit systemischer Thrombolyse allerdings nur etwa 50%. Daher wurden in den letzten Jahren 5 große randomisierte Studien zur Thrombektomie mit einem Stent-Retriever bei diesen Patienten durchgeführt. Alle 5 Studien waren positiv und die Meta-Analyse zeigt eine sehr hohe Rekanalisationsrate von 70 bis 90% mit einer deutlichen Verbesserung des funktionellen Outcomes (1). Die THRACE Studie war das französische Pendant zu den anderen randomisierten Studien zur Thrombektomie. Es handelte sich um eine randomisierte Studie in 26 Schlaganfallzentren in Frankreich. Eingeschlossen wurden Patienten mit akutem ischämischen Insult und Verschlüssen der A. carotis interna oder des proximalen Abschnitts der A. cerebri media. Die Patienten erhielten entweder eine alleinige systemische Thrombolyse oder die Kombination einer mechanischen Thrombektomie und einer systemischen Lyse. Die Thrombolyse musste innerhalb von 4 Stunden und die Thrombektomie innerhalb von 5 Stunden beginnen. Die Gefäßverschlüsse wurden durch CT oder MR-Angiographie

nachgewiesen. Der primäre Endpunkt war der Prozentsatz der Patienten, die nach 3 Monaten einen guten Wert auf der modifizierten Rankin Skala von 0 bis 2 erreichten. In der Sicherheitsanalyse wurden Blutungskomplikationen und Todesfälle erfasst. Im Zeitraum von Juni 2010 bis Februar 2015 wurden 414 Patienten randomisiert. 208 Patienten erhielten nur eine Thrombolyse und 204 die Kombinationstherapie mit Thrombektomie. Drei Monate nach der Behandlung erreichten 85 der 202 Patienten, entsprechend 42% in der Thrombolyse-Gruppe einen guten Outcome, verglichen mit 106 von 200 Patienten in der Thrombektomie-Gruppe, entsprechend 53%. Dies entspricht einer Odds Ratio von 1,55, die signifikant war. Bezüglich der Sterblichkeit von 12% und symptomatischer intracranialer Blutungen von 2% ergaben sich keine Unterschiede. Die Ergebnisse waren für alle Untergruppen-Analysen vergleichbar.

Kommentar:

Die französische Studie bestätigt im Prinzip das Konzept der kombinierten Thrombektomie mit rt-PA bei Patienten mit schweren Schlaganfällen und entsprechenden Gefäßverschlüssen. Der Therapie-Effekt war allerdings deutlich geringer als bei vier der anderen Studien, was wahrscheinlich daran lag, dass der Zeitpunkt zwischen Schlaganfall und Thrombektomie länger war, als in den Vergleichsstudien. Ein weiterer

Schwachpunkt der Studie war sicher die lange Rekrutierung über 5 Jahre hinweg. Negativ muss bemerkt werden, dass die Studie zu einem Zeitpunkt fortgeführt wurde, als die Ergebnisse der anderen Studien bereits bekannt waren. Die positive Konsequenz war allerdings, dass genügend Patienten behandelt wurden, um einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapie-Gruppen zu erreichen. (HCD)

Bei Patienten mit akutem ischämischen Insult, Verschluss der distalen A. carotis interna oder der proximalen A. cerebri media hängt der Erfolg der Thrombektomie vom Zeitpunkt zwischen Beginn der neurologischen Symptomatik und Beginn des interventionellen Eingriffs ab.

****** Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, Menon BK, Majoie CB, Dippel DW, Campbell BC, Nogueira RG, Demchuk AM, Tomasello A, Cardona P, Devlin TG, Frei DF, du Mesnil de Rochemont R, Berkhemer OA, Jovin TG, Siddiqui AH, van Zwam WH, Davis SM, Castaño C, Sapkota BL, Franssen PS, Molina C, van Oostenbrugge RJ, Chamorro Á, Lingsma H, Silver FL, Donnan GA, Shuaib A, Brown S, Stouch B, Mitchell PJ, Davalos A, Roos YB, Hill MD; HERMES Collaborators. Time to treatment with endovascular thrombectomy and outcomes from ischemic stroke: a meta-analysis. JAMA 2016;316:1279-1288**

Es gibt in der Zwischenzeit zehn randomisierte Studien, die die interventionelle Therapie in Kombination mit einer alleinigen systemischen Lyse verglichen haben. Vier dieser Studien mit Kathetersystemen und geringer Rekanalisationsrate waren negativ, die übrigen sechs Studien zeigten eine klare Überlegenheit der Thrombektomie. Die HERMES Collaboration wollte jetzt unter-

Literatur

1. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. Lancet 2016;23;387(10029):1723-1731

Zeitfenster bis zur Thrombektomie beim akuten ischämischen Insult: Eine Meta-Analyse.

suchen, wie weit der Therapieerfolg von der Dauer zwischen Beginn der neurologischen Ausfälle und Zeitpunkt der Rekanalisation abhängig ist. Die Meta-Analyse bezieht sich auf die Ergebnisse einzelner Patienten aus den 5 positiven randomisierten Studien, die einen Stent-Retriever plus Lyse mit der systemischen Thrombolyse allein verglichen. Ausgewertet wurde der Behinderungsgrad

nach dem Schlaganfall mit Hilfe der modifizierten Rankin Skala nach 3 Monaten sowie die Sterblichkeit nach 3 Monaten und die Häufigkeit symptomatischer zerebraler Blutungen. In die Meta-Analyse gingen 1.287 Patienten ein. 634 erhielten eine Thrombektomie in Kombination mit rt-PA und 653 nur eine systemische Thrombolyse. Das mittlere Alter betrug 66,5 Jahre und 47% waren Frauen. Die mittlere Zeit vom Beginn der Symptome bis zur Randomisierung betrug 196 Minuten. In der endovaskulären Therapie-Gruppe vergingen im Schnitt 238 Minuten zwischen Beginn der Symptomatik und Punktion der A. femoralis. Die Zeitdauer zwischen Beginn der Symptomatik und Reperfusion betrug im Mittel 286 Minuten. Nach 90 Tagen war der mittlere Score auf der Modified Rankin Scale 2,9 in der endovaskulären Gruppe und 3,6 in der reinen Lyse-Gruppe. Die Wahrscheinlichkeit eines guten funktionellen Outcomes nach 90 Tagen nahm linear mit dem Zeitpunkt zwischen Beginn der Symptomatik und Beginn

der Thrombektomie ab. Ab einem Zeitabstand von 7 Stunden und 20 Minuten zeigte sich keine statistische Überlegenheit der Thrombektomie gegenüber der konservativen Therapie mehr. Es bestanden keine Unterschiede bzgl. der Sterblichkeit und der Häufigkeit intrazerebraler Blutungen.

Kommentar:

Es ist wenig überraschend, dass ähnlich wie bei der systemischen Thrombolyse auch bei der mechanischen Thrombektomie ein Zusammenhang zwischen einem guten funktionellen Outcome und dem Zeitpunkt bis zu dem Beginn der Thrombektomie bzw. der Rekanalisierung besteht. Dieses Ergebnis zeigt sich auch für alle anderen Parameter wie beispielsweise die Zeit von der Notaufnahme bis zur Rekanalisation. Der berechnete Zeitpunkt, bis zu dem die Patienten noch von einer Thrombektomie profitieren, lag bei etwas über 7 Stunden. Es sollte daher erwogen werden, das derzeitige in den Leitlinien definierte Zeitfenster von 6 Stunden um eine Stunde zu verlängern. (HCD)

Behandlung des malignen Mediainfarktes mit Glyburide.

Die intravenöse Gabe von Glyburide bei Patienten mit malignem Mediainfarkt wird zwar gut vertragen, ist aber offenbar nicht wirksam.

**** Sheth KN, Elm JJ, Molyneaux BJ, Hinson H, Beslow LA, Sze GK, Ostwaldt AC, Del Zoppo GJ, Simard JM, Jacobson S, Kimberly WT. Safety and efficacy of intravenous glyburide on brain swelling after large hemispheric infarction (GAMES-RP): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. Lancet Neurol 2016;15:1160-1169**

Große Mediainfarkte führen rasch zu einem malignen Hirnödem und zu einer sekundären Verschlechterung der Patienten mit der Gefahr der Einklemmung. Die einzig bisher nachgewiesene Therapie in diesen Fällen ist die Hemikraniektomie, die zu einer dramatischen Reduktion der Sterblichkeit, aber zu einer weniger dramatischen Verringerung der permanenten Behinderung führt. In Tierexperimenten hatte sich gezeigt, dass Glyburide, eine Substanz die den induzierbaren Sulfonyl-Harnstoff-Rezeptor 1 am transienten Rezeptor Potential Melastatin 4 Kanal blockiert, die Entwicklung eines Hirnödems bei experimentellen Schlaganfällen reduziert. Da die Substanz von Tieren gut toleriert wurde, sollte jetzt eine Sicherheitsstudie am Patienten durchgeführt werden. Es handelt sich um eine doppelblinde randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie, in die Patienten mit einem großen Infarkt der vorderen Zirkulation eingeschlossen wurden, der weniger als 10 Stunden zurücklag. Das Infarktvolumen musste in der diffusionsgewichteten Kernspintomographie zwischen 82 und 300 cm³ liegen. Glyburide wurde intravenös in einem 0,13 mg Bolus gegeben, mit einer Infusion von 0,6 mg/Stunde für 6 Stunden, gefolgt von 0,11

mg/Stunde für 66 Stunden. Der primäre Endpunkt war die Zahl der Patienten mit einem Wert auf der modifizierten Rankin Skala zwischen 0 und 4 nach 90 Tagen ohne Hemikraniektomie. Zwischen 2013 und April 2015 wurden 86 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Rekrutierung wurde beendet, da offenbar keine weiteren Gelder für die Durchführung der Studie zur Verfügung standen. Per Protokoll konnten 41 Teilnehmer ausgewertet werden, die die aktive Substanz erhielten und 36 die mit Placebo behandelt wurden. 17 der 41 Patienten in der Behandlungsgruppe, entsprechend 41% erreichten einen Wert auf der modifizierten Rankin Skala von 0 bis 4 nach 90 Tagen, verglichen mit 14 von 36 Teilnehmern, entsprechend 39% in der Placebogruppe. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Bei 37% der Patienten in der aktiven Behandlungsgruppe und 44% in der Placebogruppe erfolgte entweder eine Kraniektomie oder die Patienten verstarben. Bei den Subgruppenanalysen zeigte sich lediglich ein signifikantes Ergebnis für das Ausmaß des Mittellinienshifts zugunsten der aktiven Therapie.

Kommentar:

Bisher gibt es keine medikamentöse Therapie des zytotoxischen Ödems bei cerebraler Ischämie. Alle früheren Versuche einer entsprechenden Therapie waren unwirksam oder waren so kurz wirksam, dass der Outcome der Patienten nicht beeinflusst wurde. Die hier durchgeführte Studie war lediglich dazu geeignet, die Sicherheit und Verträglichkeit der Substanz zu untersuchen. Die Studienpopulation war viel zu klein, um einen therapeutischen Effekt zu zeigen. Da sich aber nicht einmal eine Tendenz zu einem positiven Therapieeffekt zeigte, ist es sehr unwahrscheinlich, dass diese Substanz zur medikamentösen Therapie des malignen Hirninfarkts weiterentwickelt wird. (HCD)

3. Primärprävention

Schlaganfall, Blutungen und Mortalität bei mit Warfarin behandelten Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und Vorhofflimmern

Patienten mit Vorhofflimmern und chronischer Niereninsuffizienz haben ein besonders hohes Risiko für embolische Ereignisse und Schlaganfälle. Es gibt jedoch Hinweise auf ein ebenfalls erhöhtes Blutungsrisiko bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, weswegen der Einsatz von Vitamin-K-Antagonisten bei diesen Patienten kritisch diskutiert wird.

***** Dahal K, Kunwar S, Rijal J, Schulman P, Lee P. Stroke, major bleeding, and mortality outcomes in warfarin users with atrial fibrillation and chronic kidney disease. A Meta-Analysis of Observational Studies. Chest 2016;149(4):951-959**

Die Autoren führten eine Metaanalyse von 11 prospektiven und retrospektiven Beobachtungs-Kohortenstudien durch, in denen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und Vorhofflimmern, die mit Warfarin behandelt wurden, gegen eine Kontrollgruppe ohne Warfarin verglichen wurden. Primäre Endpunkte waren: ischämischer Schlaganfall, thrombembolische Ereignisse, schwere Blutungen und Mortalität. Ferner wurde untersucht, ob es einen Unterschied in diesen Endpunkten gibt für Patienten mit nicht-dialysepflichtiger chronischer Niereninsuffizienz und Patienten, die ein Nierenersatzverfahren benötigen (Hämodialyse, Peritonealdialyse). Insgesamt wurden >11.600 Patienten mit Warfarin in die Studie eingeschlossen. Patienten mit Vorhofflimmern und

nicht-dialysepflichtiger chronischer Niereninsuffizienz hatten ein geringeres Risiko für ischämische Schlaganfälle und Thrombembolien sowie eine niedrigere Mortalität als die Kontrollgruppen. Es gab keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Auftretens von Blutungen. Dagegen wiesen die Patienten mit dialysepflichtiger chronischer Niereninsuffizienz unter Warfarin keinen positiven Effekt bezüglich des Auftretens von ischämischen Schlaganfällen und Mortalität auf. Blutungen ereigneten sich in dieser Gruppe hingegen signifikant häufiger. Die Autoren schlussfolgern, dass die Anwendung von Warfarin bei Patienten mit Vorhofflimmern und dialysepflichtiger chronischer Niereninsuffizienz ein ungünstiges Risiko/Nutzen-Verhältnis aufweist,

während dies nicht für Patienten mit nicht-dialysepflichtiger chronischer Niereninsuffizienz gilt.

Kommentar:

Trotz der großen Zahl der eingeschlossenen Patienten sind die Ergebnisse dieser Metaanalyse mit Vorsicht zu betrachten. Zum einen handelt es sich bei den Studien, die in die Auswertung eingegangen sind, nicht um randomisierte kontrollierte Studien, sondern um Beobachtungs-/Kohortenstudien. Zum anderen wurden Daten aus prospektiven und aus retrospektiven Studien gemischt. Dies kann zu relevanten Verzerrungen führen. Es ist aus den Daten nicht vollständig erkennbar, welcher INR Zielbereich für die Warfarin-Gruppen angestrebt wurde und ob dieser erreicht wurde. Auch ist nicht klar, wie die Patienten in den Kontrollgruppen behandelt wurden. Unsicher ist ferner, inwieweit Ergebnisse von Studien mit Warfarin, das in Deutschland kaum verwendet wird, auf andere Vitamin-K-Antagonisten übertragen werden können. Da es aber zu dem wichtigen Patientenkollektiv mit chronischer Niereninsuffizienz und Vorhofflimmern keine

randomisierten klinischen Studien gibt, sind die Ergebnisse dennoch von Bedeutung. So scheint man davon ausgehen zu können, dass Patienten mit nicht-dialysepflichtiger Niereninsuffizienz grundsätzlich von einer Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten profitieren. Hier ist allerdings zu beachten, dass für Patienten mit einer moderat eingeschränkten Kreatininclearance auch die neuen oralen Antikoagulanzen zur Verfügung stehen, die vor allem bezüglich des Auftretens intrakranieller Blutungen einen Vorteil gegenüber Warfarin bieten. Schwierig ist die Behandlung von Patienten mit dialysepflichtiger chronischer Niereninsuffizienz und Vorhofflimmern. Diese haben einerseits ein hohes Risiko für ischämische Schlaganfälle und thrombembolische Ereignisse, andererseits scheinen sie von einer Behandlung mit Warfarin nicht zu profitieren. Für diese Patienten könnten, unter Abwägung der allgemeinen Prognose und anderer Begleiterkrankungen, nichtmedikamentöse Therapiealternativen wie zum Beispiel ein Vorhofkatheter erwogen werden. (ARS, KF)

Die intensivierete Blutdruckeinstellung ist auch bei älteren Menschen (≥ 75 Jahre) hoch wirksam in der Verhinderung kardiovaskulärer Ereignisse

Die Einstellung der Blutdruckwerte bei älteren Patienten mit arterieller Hypertonie wird bislang sehr unterschiedlich gehandhabt. Verbreitet ist die Sichtweise, einen „leichten Hypertonus“ bei Älteren zu tolerieren. Diese Arbeit verglich die intensivierete RR-Senkung (Ziel < 120 mmHg

systolisch) mit der Standardtherapie (Ziel <140 mmHg) bei Patienten ≥ 75 Jahre mit arterieller Hypertonie.

******* Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC, Chertow GM, Fine LJ, Haley WE, Hawfield AT, Ix JH, Kitzman DW, Kostis JB, Krousel-Wood MA, Launer LJ, Oparil S, Rodriguez CJ, Roumie CL, Shorr RI, Sink KM, Wadley VG, Whelton PK, Whittle J, Woolard NF, Wright JT Jr, Pajewski NM; SPRINT Research Group. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥ 75 Years: a randomized clinical trial. JAMA 2016 Jun 28;315(24):2673-2682**

Es handelt sich bei der vorliegenden Untersuchung um eine geplante Subgruppenanalyse aller Teilnehmer der SPRINT Studie (systolic blood pressure intervention trial) mit einem Alter ≥ 75 Jahre. In die SPRINT Studie wurden Menschen mit systolischen Blutdruckwerten zwischen 130 und 180 mmHg eingeschlossen. Es erfolgte eine Randomisierung in eine intensiviert behandelte Gruppe mit RR Zielwerten < 120 mmHg systolisch und in eine Standard-Behandlungsgruppe mit Zielwerten < 140 mmHg. Der primäre Endpunkt bildete kombiniert kardiovaskuläre Ereignisse und Tod aus kardiovaskulärer Ursache ab. Die intensiviert behandelte Gruppe wies während des Beobachtungszeitraums (im Median 3.1 Jahre) einen durchschnittlichen RR von 123 mmHg systolisch auf, während dieser in der Kontrollgruppe bei 135 mmHg lag. Wie in der Gesamtkohorte der SPRINT Studie zeigte sich auch in der Subgruppenanalyse der Teilnehmer ≥ 75 Jahre eine deutliche Über-

legenheit der intensivierten RR Senkung im Vergleich zur Standard-Therapie (hazard ratio für den primären Endpunkt 0.66 [95% CI, 0.51-0.85]).

Kommentar:

Die vorliegende Studie läßt keinen Zweifel daran, dass es sich auch bei älteren Menschen lohnt, den Blutdruck auf „gängige“ Zielwerte zwischen 120 und 140 mmHg systolisch zu senken. Das vielfach praktizierte Tolerieren von leicht hypertensiven RR Werten wird durch die Datenlage nicht gestützt. Die Mühe, die den betreuenden Ärzten durch die notwendige Intensivierung der antihypertensiven Medikation und die aufwändigere Therapiebegleitung entsteht, wird belohnt durch eine deutliche Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bzw. Tod aus kardiovaskulärer Ursache. Überzeugt hat der Behandlungsansatz auch dadurch, dass sich die Häufigkeit von schweren Nebenwirkungen in den Behandlungsarmen nicht unterschieden hat. Ein

Trend (nicht signifikant) zu vermehrtem Auftreten von Hypotension, Synkopen, Elektrolytstörungen und Nierenversagen deutete sich im Behandlungsarm allerdings an. Einschränkend muss gesagt werden, dass Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus, mit Schlaganfall oder Herzversagen in der Anamnese sowie mit primär niedrigen Blutdruckwerten (<110 mmHg systolisch nach 1 min Stehen) ausgeschlossen wurden, so dass hinsichtlich der Effektivität der Maßnahme in dieser Population keine Aussage gemacht werden kann und somit auch das Nebenwirkungsspektrum insbesondere im Hinblick auf renale Komplikationen anhand der vorliegenden Daten nicht abschließend zu bewerten ist. Ein Augenmerk wurde von den

Autoren auf den Aspekt gelegt, in wieweit die Ergebnisse auch auf gebrechliche Patienten und auf Patienten mit Gangstörungen anzuwenden sind. Die post-hoc gewonnene Analyse lässt eine positive Wirkung der intensivierten RR Senkung auch in dieser Patientengruppe erkennen, eine zuverlässige Aussage hierüber kann aus den Studienergebnissen aber nicht abgeleitet werden. In der Praxis könnte im Rahmen eines pragmatischen Behandlungsansatzes bei älteren Patienten mit arterieller Hypertonie zunächst eine Senkung der RR Werte auf 140 mmHg systolisch erfolgen. Falls diese gut toleriert wird, ist eine weitere Senkung auf Werte unter 130 mmHg anzustreben. (CF)

Kein erhöhtes Risiko eines Blasenkarzinoms unter Behandlung mit Pioglitazon

Die Therapie eines Diabetes mellitus Typ II mit Pioglitazon führt nicht zu einem erhöhten Risiko für Blasenkarzinome.

***** Korhonen P, Heintjes EM, Williams R, Hoti F, Christopher S, Majak M, Kool-Houweling L, Strongman H, Linder M, Dolin P, Bahmanyar S. Pioglitazone use and risk of bladder cancer in patients with type 2 diabetes: retrospective cohort study using datasets from four European countries. BMJ 2016;354:i3903**

Diabetes mellitus und Insulinresistenz sind Risikofaktoren für einen ischämischen Schlaganfall. Die IRIS-Studie hatte den möglichen Nutzen einer Behandlung mit Pioglitazon bei Patienten mit Insulinresis-

tenz ohne manifesten Diabetes mellitus in der Sekundärprävention des Schlaganfalls untersucht und eine relative Risikoreduktion von 25% für den Endpunkt Schlaganfall und Myokardinfarkt im Vergleich zu Placebo

gefunden (1). Nach der Publikation entbrannte dann eine heftige Diskussion darüber, wie das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Pioglitazon in der Langzeittherapie ist. Es gab Hinweise aus anderen Therapiestudien bei Diabetes mellitus, dass die Substanz mit vermehrten Knochenfrakturen und einem erhöhten Risiko für Blasenkarzinome einhergeht. Die Autoren haben daraufhin Krankenkassendaten aus Finnland, den Niederlanden, Schweden und England bzgl. einer Therapie mit Pioglitazon untersucht. Sie verwendeten dazu Daten von 56.337 Patienten mit Diabetes mellitus Typ II die mit Pioglitazon behandelt wurden und von 317.109 Diabetikern, die mit anderen Antidiabetika behandelt wurden. Die beiden Populationen wurden bezüglich einer Reihe von Risikofaktoren gematcht. In der Pioglitazon-Behandlungsgruppe traten 130 Blasenkarzinome in einer mittleren Zeit von 2,9 Jahren auf. In der Kontrollgruppe waren es 153 Blasenkarzinome nach im Mittel 2,8 Jahren. Die Hazard Ratio betrug 0,99 und war nicht signifikant erhöht.

Kommentar:

Schlaganfall-Neurologen waren bisher sehr ambivalent ob sie tatsächlich Pioglitazon bei Schlaganfallpatienten mit Insulinresistenz einsetzen sollten. Ein häufig geäußertes Argument gegen Pioglitazon war das vermeintlich erhöhte Risiko von Blasenkarzinomen, für das sich in den randomisierten Studien ein Hinweis ergeben hatte. Die Zahl der Blasenkarzinome in den randomisierten Studien war aber außerordentlich gering. Die populationsbezogenen Daten aus vier europäischen Ländern sind allerdings sehr beruhigend, da sie bei großen Patientenzahlen keinen Hinweis darauf ergeben, dass Pioglitazon zu einem erhöhten Risiko von Blasenkarzinomen führt. (HCD)

1. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, Young LH, Inzucchi SE, Gorman M, et al. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med.* 2016.

4. Sekundärprävention

Eine Vorbehandlung mit Statinen verbessert Outcome und senkt Rezidivrisiko nach arteriogener Hirnischämie

Aus Metaanalysen ist bekannt, dass eine Statin-Vorbehandlung mit einem besseren Outcome nach TIA und Hirninfarkt assoziiert ist. Die Autoren konnten dies nun für arteriosklerotisch bedingte Hirninfarkte in einer propensity-gematchten Beobachtungsstudie bestätigen.

**** Tsivgoulis G, Katsanos AH, Sharma VK, Krogias C, Mikulik R, Vadikolias K, Mijajlovic M, Safouris A, Zompola C, Faissner S, Weiss V, Giannopoulos S, Vasdekis S, Boviatsis E, Alexandrov AW, Voumvourakis K, Alexandrov AV. Statin pretreatment is associated with better outcomes in large artery atherosclerotic stroke. *Neurology* 2016;86(12):1103-1111**

Statine senken nicht nur Cholesterinspiegel, sondern sollen auch sogenannte pleiotrope Effekte entfalten. Hiermit werden günstige Auswirkungen auf das Gefäßsystem bezeichnet, u.a. durch Plaque-stabilisierende und antiinflammatorische Effekte. Dabei scheint dieser Effekt mit der Ausprägung des vaskulären Risikoprofils anzusteigen. In dieser prospektiven, multizentrischen Kohorten-Studie aus Griechenland wurde der Effekt der Statin-Vorbehandlung gezielt für die Subgruppe arteriosklerotisch bedingter Hirninfarkte analysiert. Allerdings wurden über einen Zeitraum von 3 Jahren in 7 großen Schlaganfall-Zentren nur gut 500 Patienten dieser Subgruppe rekrutiert, was einer monatlichen Einschussrate von nur 2 pro

Zentrum entspricht. Es wurde die funktionelle Verbesserung während der frühen Hospitalisierungsphase sowie Outcome und Überlebensrate zum Entlassungszeitpunkt und einen Monat später erfasst. Die Bedeutung der Statin-Vorbehandlung wurde durch Vergleich mit einer Propensity-gematchten Kontrollgruppe berechnet. Insgesamt hatten 37 % der Betroffenen mit arteriosklerotischem Hirninfarkt eine Statin-Vorbehandlung. Eine fehlende Behinderung bei Entlassung, definiert durch einen modifizierten Rankin-Score von 0 - 1, war mit Statin-Vorbehandlung 2,4-fach häufiger als ohne. Auch war eine Statin-Vorbehandlung mit einer ungewöhnlich starken Reduzierung der Sterblichkeit und der Rezidivrate

nach einem Monat assoziiert: Die statistisch adjustierten Prozentwerte (mit vs. ohne Statin-Vorbehandlung) betragen für die Sterblichkeit 3,5 % vs. 8,7 % und für die Rezidivrate 1,3 % vs. 8,7 %, was jeweils statistisch signifikant war. Von den insgesamt 29 Rezidiv-Schlaganfällen waren 28 ischämischer Genese und betrafen in 20 Fällen (71 %) dasselbe Gefäßterritorium. Zu bemerken ist allerdings, dass sich die unterschiedliche Rezidivrate nicht innerhalb der ersten Tage, sondern erst jenseits der ersten 2 Wochen ausgebildet hat. Eine kausale Bedeutung der Statin-Vorbehandlung ist daher anzuzweifeln.

Kommentar:

In dieser methodisch eher schwachen Studie wurden Signale dafür generiert, dass eine Statin-Vorbehandlung bei arteriosklerotischen Hirninfarkten möglicherweise eine besonders intensive positive Auswirkung besitzt. Warum eine Statin-Vorbehandlung allerdings zu einer fast 90 %igen Reduktion des prospektiven Rezidivrisikos führt, muss

offen bleiben. Es sollte davon ausgegangen werden, dass ab dem Index-Ereignis sämtliche Patienten fortan adäquat mit einem Statin versorgt wurden. Ich vermute, dass hier andere Faktoren – sogenannte Confounder – eine Rolle spielen und die Statin-Vorbehandlung nur als Indikator, aber nicht als Kausalfaktor anzusehen ist. Eine Möglichkeit wären z. B. Unterschiede in der Anwendung einer passageren dualen Plättchenhemmung mit ASS und Clopidogrel, die bevorzugt bei arteriogenen Insulten eingesetzt wird. Dazu werden in dieser Studie keinerlei Aussagen gemacht. Auch fehlen Informationen zur Statin-Dosierung und zur Medikamentenadhärenz. Zudem wurden die berichteten Rezidivereignisse nicht durch ein zentrales Assessment validiert. M.E. trägt diese Studie nur bedingt zum neurovaskulären Wissensstand bei. Es unterstreicht allerdings die Notwendigkeit, eine vorbestehende Statinbehandlung nach Möglichkeit beizubehalten (DN).

Apixaban bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko

Auch bei Patienten mit höherem Alter, geringerem Körpergewicht und eingeschränkter Nierenfunktion ist die Standarddosis von Apixaban von 2 x 5 mg zur Schlaganfall-Prävention bei Patienten mit Vorhofflimmern wirksam.

***** Alexander JH, Andersson U, Lopes RD, Hijazi Z, Hohnloser SH, Ezekowitz JA, Halvorsen S, Hanna M, Commerford P, Ruzyllo W, Huber K, Al-Khatib SM, Granger CB, Wallentin L; Apixaban for Reduction of Stroke and Other Thromboembolic Complications in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Investigators. Apixaban 5 mg twice daily and clinical outcomes in patients with atrial fibrillation and advanced age, low body weight, or high creatinine: A secondary analysis of a randomized clinical trial. JAMA Cardiol 2016. doi: 10.1001/jamacardio.2016.1829**

In der ARISTOTLE-Studie wurde eine Standarddosis von 2 x 5 mg Apixaban versus eine orale Antikoagulation mit Warfarin bei Patienten mit Vorhofflimmern untersucht. Bezüglich der Schlaganfall-Prävention war Apixaban wirksamer als Warfarin und hatte insbesondere ein reduziertes Blutungsrisiko. Im Rahmen der Studie wurden Patienten die 2 von 3 Kriterien erfüllten mit einer niedrigen Dosis (2 x 2,5 mg) behandelt, nämlich Patienten im Alter über 80 Jahren, Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 60 kg und Patienten mit einem Kreatininspiegel von 1,5 mg/dl oder höher. In der vorliegenden Publikation wurde untersucht, ob Patienten die einen dieser drei Faktoren erfüllen, bei der Einnahme von 2 x 5 mg Apixaban ein erhöhtes

Blutungsrisiko haben. Von den 18.201 Patienten in der ARISTOTLE-Studie hatten 3.966 eins der drei Kriterien, Alter, Körpergewicht und reduzierte Nierenfunktion. Diese Patienten hatten im Vergleich zu den übrigen Patienten ein um 47% erhöhtes Schlaganfallrisiko. Das Risiko schwerwiegender Blutungen war um 89% erhöht. Bezüglich der Wirksamkeit und des Blutungsrisikos ergab sich allerdings kein Unterschied der Wirksamkeit von Apixaban im Vergleich zu Warfarin verglichen mit Patienten die diese Kriterien nicht erfüllten.

Kommentar:

Die Schlussfolgerung aus der Publikation ist, dass Patienten die einen der drei Risikofaktoren erfüllen, mit der vollen Dosis von Apixaban behandelt werden können. (HCD)

Dabigatran und Warfarin bei Patienten mit Vorhofflimmern und Erkrankung der Herzklappen

Bei Patienten mit Vorhofflimmern und Herzklappen-Insuffizienz, mit Ausnahme hochgradiger Mitralklappenstenosen und mechanischen Herzklappen, ist Dabigatran und Warfarin in der Schlaganfall-Prävention bei Patienten mit Vorhofflimmern überlegen.

***** Ezekowitz MD, Nagarakanti R, Noack H, Brueckmann M, Litherland C, Jacobs M, Clemens A, Reilly PA, Connolly SJ, Yusuf S, Wallentin L. Comparison of dabigatran and warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: the RE-LY trial (randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy). *Circulation* 2016;134:589-598**

Die RE-LY Studie untersuchte zwei Dosierungen von Dabigatran, nämlich 2 x 150 mg und 2 x 110 mg im Vergleich zu einer oralen Antikoagulation mit Warfarin bei 18.113 Patienten mit Vorhofflimmern. Patienten mit künstlichen mechanischen Herzklappen, einer rheumatischen Erkrankung der Herzklappen und einer hochgradigen Mitralklappenstenose wurden ausgeschlossen. In der Studie waren aber 3.950 Patienten mit Schädigung der Mitralklappe, der Trikuspidalklappe und der Aortenklappe, die im Rahmen dieser Publikation getrennt ausgewertet wurden. Die Patienten mit Herzklappenläsionen hatten häufiger eine Herzinsuffizienz, eine koronare Herzerkrankung, eine eingeschränkte Nierenfunktion und persistierendes Vorhofflimmern. Die Patienten hatten auch ein signifikant erhöhtes Risiko für schwerwiegende Blutungskomplikationen. Das Schlaganfallrisiko war allerdings identisch. Für die niedrige Dosis war die

Häufigkeit schwerwiegender Blutungskomplikationen geringer als bei Patienten, die Warfarin einnahmen. Das Blutungsrisiko war für die hohe Dosis von Dabigatran und Warfarin identisch. Das Risiko von Schlaganfällen und systemischen Embolien war für die hohe Dosis von Dabigatran niedriger als mit Warfarin und identisch bei Patienten, die mit der niedrigen Dosis behandelt wurden. Die Mortalität und die Häufigkeit intracraneller Blutungen waren für beide Dosierungen von Dabigatran geringer als unter Warfarin.

Kommentar:

Diese Subgruppenanalyse der RE-LY Studie zeigt, dass Patienten, die Veränderungen an den Herzklappen aufweisen und Vorhofflimmern haben bzgl. der Schlaganfall-Prävention genauso von Dabigatran profitieren, wie Patienten mit intakten Herzklappen. Dies gilt allerdings nicht für Patienten mit künstlichen Herzklappen, Patienten mit

rheumatischen Herzklappen-Erkrankungen und Patienten mit hochgradigen Mitralklappenstenosen, da diese aus der RE-LY Studie ausgeschlossen wurden. Eine Studie zum Einsatz von höheren Dosen von Dabigatran bei Patienten mit mechanischen Herzklappen musste abgebrochen werden, da sich in der Studie ein erhöhtes Blutungsrisiko für

Dabigatran bei einer geringeren Wirksamkeit im Vergleich zu Warfarin fand. Die Subgruppenanalyse ist beruhigend, da sie keine Hinweise darauf ergibt, dass Patienten mit leichten und mittelschweren Herzklappenerkrankungen nicht von Dabigatran profitieren. (HCD)

Schlaganfall-Prävention beim offenen Foramen ovale

Die American Academy of Neurology hat neue Leitlinien zur Sekundärprävention des Schlaganfalls bei Patienten mit offenem Foramen ovale publiziert.

****** Messé SR, Gronseth G, Kent DM, Kizer JR, Homma S, Rosterman L, Kasner SE.**

Practice advisory: recurrent stroke with patent foramen ovale (update of practice parameter): report of the Guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2016;87:815-821

Die American Academy of Neurology hat erstmals im Jahr 2004 Empfehlungen zur Sekundärprävention des Schlaganfalls bei Patienten mit offenem Foramen ovale publiziert. Diese wurden jetzt aktualisiert. Grundlage der Empfehlungen ist eine systematische Literaturrecherche. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass ein perkutaner Verschluss eines offenen Foramen ovale bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall mit dem STARFlex-Device sehr wahrscheinlich keinen Nutzen gegenüber einer medikamentösen Therapie hat. Ein perkutaner PFO-Verschluss mit dem Amplatzer-PFO-

Occluder hat möglicherweise einen therapeutischen Nutzen um erneute Schlaganfälle zu verhindern, ist allerdings mit einem erhöhten Risiko für Vorhofflimmern und prozedurale Komplikationen assoziiert. Es gibt im Moment nicht genügend Evidenz um zu entscheiden, ob eine orale Antikoagulation bei konservativ behandelnden Patienten einer Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmern überlegen ist.

Kommentar:

Die amerikanischen Leitlinien sind genauso vorsichtig und zurückhaltend wie die deutschen Leitlinien bzgl. Sekundärprävention

des Schlaganfalls. Ein potentieller geringer Nutzen eines PFO-Verschlusses bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall ist in Meta-Analysen nur dann nachweisbar, wenn als Endpunkte auch TIAs eingeschlossen werden. Hauptkritikpunkt an den bisher durchgeführten randomisierten Studien ist, dass sehr wahrscheinlich nicht eine optimale Pa-

tientenauswahl erfolgte. Die deutschen Leitlinien empfehlen nach wie vor einen PFO-Verschluss nur dann, wenn sich klare klinische Hinweise für eine paradoxe Embolie ergeben oder wenn es unter einer optimalen antithrombotischen Therapie erneut zu einem ischämischen Ereignis kommt. (HCD)

Prognose von ESUS (Embolic Stroke of Undetermined Source)

Das Risiko eines erneuten ischämischen Insults und die Sterblichkeit können bei Patienten mit ESUS mit Hilfe des CHADS2 und des CHA2DS2-VASc Scores berechnet werden.

***** Ntaios G, Vemmos K, Lip GY, Koroboki E, Manios E, Vemmou A, Rodríguez-Campello A, Cuadrado-Godia E, Giralt-Steinhauer E, Arnao V, Caso V, Paciaroni M, Díez-Tejedor E, Fuentes B, Pérez Lucas J, Arauz A, Ameriso SF, Hawkes MA, Pertierra L, Gómez-Schneider M, Bandini F, Chavarria Cano B, Iglesias Mohedano AM, García Pastor A, Gil-Núñez A, Putaala J, Tatlisumak T, Barboza MA, Athanasakis G, Makaritsis K, Papavasileiou V. Risk stratification for recurrence and mortality in embolic stroke of undetermined source. *Stroke* 2016;47:2278-2285**

Schlaganfälle ohne identifizierbare Ursache wurden früher als kryptogene Schlaganfälle eingestuft. Dies beinhaltete allerdings auch Patienten, bei denen eine inkomplette diagnostische Abklärung erfolgt war. Daher wurde für zukünftige Therapiestudien das Konzept von ESUS (Embolic Stroke of Undetermined Source) entwickelt, wobei nach diesen Kriterien bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall der bildgebende Nachweis einer cerebralen Ischämie erfolgen muss,

sowie der Ausschluss einer Makroangiopathie, der Ausschluss von lakunären Infarkten und der Ausschluss einer kardialen Emboliequelle. Die Autoren der vorliegenden Studie wollten überprüfen, ob Risiko-Scores die üblicherweise zur Risikoabschätzung bei Patienten mit Vorhofflimmern benutzt werden, sich auch für Patienten mit ESUS eignen. Die Studie stützt sich auf prospektiv erhobene Daten von 11 Schlaganfallregistern in Europa und in den Vereinigten Staa-

ten. Mit Hilfe einer Regressionsanalyse wurde untersucht, inwieweit der CHADS2-Score und der CHA2DS2-VASc-Score das Risiko eines ischämischen Insultes und einer TIA bzw. die Sterblichkeit voraussagen können. Die Studie stützt sich auf 1.095 Patienten mit einem mittleren Alter von 68 Jahren, die im Mittel 31 Monate nachverfolgt wurden. Das Risiko eines erneuten ischämischen Insultes oder einer TIA betrug 5,6% pro Jahr und die Sterblichkeit betrug 5,2% pro Jahr. Verglichen mit einem CHADS2-Score von 0 hatten Patienten mit einem CHADS2-Score von 1 und > 1 ein signifikant erhöhtes Risiko für einen erneuten ischämischen Insult oder eine TIA. Dasselbe galt für die Sterblichkeit. Ähnliche

Ergebnisse zeigten sich für einen niedrigen und höheren CHA2DS2-VASc-Score.

Kommentar:

Es ist wenig überraschend, dass Risikofaktoren für einen Schlaganfall bei Patienten mit Vorhofflimmern auch Risikofaktoren für Patienten mit ESUS sind. Es ist aus anderen Publikationen bekannt, dass beide Prognose-Scores prädiktive Eigenschaften auch bei Patienten mit anderen Schlaganfall-Ätiologien als Vorhofflimmern haben. Die wichtigste Erkenntnis aus diesem Artikel ist die Schlaganfallhäufigkeit von 5,6% pro Jahr, die es rechtfertigt große Therapiestudien zu ESUS durchzuführen. Im Moment werden in zwei randomisierten Studien Dabigatran bzw. Rivaroxaban mit Acetylsalicylsäure verglichen. (HCD)

5. Blutungen

Zerebrale Mikrohäorrhagien erhöhen das Blutungsrisiko nach systemischer Thrombolyse

Eine Metaanalyse von 9 Studien mit insgesamt 2479 systemisch lysierten Schlaganfall-Patienten fand bei initial MR-tomographisch nachgewiesenen Mikrohäorrhagien ein um den Faktor 2,36 erhöhtes Risiko für eine symptomatische zerebrale Blutung im Vergleich zu Patienten ohne Mikrohäorrhagie.

****** Tsivgoulis G, Zand R, Katsanos AH, Turc G, Nolte CH, Jung S, Cordonnier C, Fiebach JB, Scheitz JF, Klinger-Gratz PP, Oppenheim C, Goyal N, Safouris A, Mattle HP, Alexandrov AW, Schellinger PD, Alexandrov AV. Risk of symptomatic intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke and high cerebral microbleed burden: a meta-analysis. JAMA Neurol 2016;73(6):675-683**

Während zerebrale Mikrohäorrhagien (cerebral microbleeds, CMB) einen etablierten Risikofaktor für intrazerebrale Blutungen darstellen, sind die Daten zum Blutungsrisiko unter systemischer Thrombolyse nach vorherigem MR-tomographischen Nachweis von CMB bisher widersprüchlich. Die Autoren führten eine systematische Literaturrecherche durch, welche 9 Studien mit insgesamt 2479 systemisch lysierten Patienten identifizierte, die vor Thrombolyse eine zerebrale MRT erhalten hatten. Eine symptomatische zerebrale Blutung wurde hierbei analog ECASS-2 Kriterien definiert als intrakranielle Blutung mit Verschlechterung auf der NIH-SS um mindestens 4 Punkte.

Verglichen mit Patienten ohne CMB war das Blutungsrisiko bei Nachweis von mindestens 1 CMB um den Faktor 2,36 (95% Konfidenzintervall 1,21-4,6) erhöht. Dabei bestand auch ein weiterer Risikoanstieg mit zunehmender Zahl von CMB. Die Autoren schlagen daher die Aufnahme von CMB als Risikofaktor in entsprechenden Prognosemodellen vor.

Kommentar:

Abgesehen davon, dass nur wenige Schlaganfall-Patienten eine zerebrale MRT vor Beginn einer systemischen Thrombolyse erhalten, stellen CMB ebenso wie eine Leukoaraiose oder zerebrale Mikroangiopathie offensichtlich einen relevanten Surrogatpa-

parameter für das Blutungsrisiko unter systemischer Thrombolyse dar. Dieses hohe Risiko könnte daher bei geplanter Thrombektomie als Argument gegen die Durchführung einer systemische Thrombolyse ver-

wendet werden. Grundsätzlich auf eine systemische Thrombolyse verzichten sollte man auch bei (zufälligem) Nachweis von CMB aufgrund dieser Metaanalyse jedoch nicht. (CW)

Andexanet Alfa für die Behandlung schwerwiegender Blutungskomplikationen unter der Einnahme von Faktor Xa Hemmern

Wenn Patienten unter einer Behandlung mit Apixaban oder Rivaroxaban eine schwerwiegende Blutungskomplikation erleiden, kann die Bolus-Gabe von Andexanet Alfa gefolgt von einer 2-stündigen Infusion die biologische Aktivität der beiden Faktor Xa Hemmer um 90% reduzieren. Fast 80% der Patienten erreichen so eine ausreichende Hämostase.

****** Connolly SJ, Milling TJ Jr, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Gold A, Bronson MD, Lu G, Conley PB, Verhamme P, Schmidt J, Middeldorp S, Cohen AT, Beyer-Westendorf J, Albaladejo P, Lopez-Sendon J, Goodman S, Leeds J, Wiens BL, Siegal DM, Zotova E, Meeks B, Nakamya J, Lim WT, Crowther M; ANNEXA-4 Investigators. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. N Engl J Med 2016;375:1131-1141**

In den letzten Jahren wurden drei Faktor Xa Hemmer für die Schlaganfall-Prävention bei Vorhofflimmern und zur Prophylaxe und Therapie von tiefen Beinvenenthrombosen und Lungenembolien untersucht und zugelassen, nämlich Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban. Diese Substanzen sind zwar in der Summe etwas sicherer als Vitamin K Antagonisten, haben dessen ungeachtet aber ebenfalls das Risiko schwerwiegender Blutungskomplikationen. Daher ist es wichtig, spezifische Gegenmittel gegen diese neuen

Antikoagulantien zu entwickeln. Für Dabigatran wurde Idarucizumab entwickelt, das als Bolus gegeben wird und seit Dezember 2015 in Deutschland zugelassen ist für die Behandlung von schwerwiegenden Blutungskomplikationen unter Dabigatrantherapie. Andexanet Alfa ist ein rekombinantes, modifiziertes, menschliches Faktor Xa Protein, das Faktor Xa Hemmer neutralisiert. In Untersuchungen an älteren gesunden Probanden zeigte sich, dass eine Bolus-Gabe gefolgt von einer 2-stündigen Infusion die

hemmende Wirkung der Faktor Xa Hemmer weitestgehend aufhebt. Die Wirksamkeit der neuen Substanz sollte jetzt prospektiv in einer offenen Studie an Patienten mit schwerwiegenden Blutungskomplikationen untersucht werden. Es handelt sich um eine multizentrische prospektive offene Studie, in die 67 Patienten mit schwerwiegenden Blutungskomplikationen innerhalb von 18 Stunden nach der letzten Einnahme von Rivaroxaban oder Apixaban eingeschlossen wurden. Alle Patienten erhielten initial einen Bolus von 400 mg Andexanet Alfa gefolgt von einer 2-stündigen Infusion mit 480 mg. Wenn die letzte Einnahme von Rivaroxaban oder Apixaban mehr als 7 Stunden zurücklag, betrug der Bolus 800 mg und die Infusion 960 mg. Der primäre Endpunkt war die Anti-Faktor Xa-Aktivität und die Hämostase in einem Zeitraum von 12 Stunden. Alle Patienten wurden über 30 Tage weiterverfolgt. In die Wirksamkeitsanalyse gingen 47 von 67 Patienten ein, die bei Einschluss in die Studie eine Anti-Faktor Xa-Aktivität von mindestens 75 ng/ml aufwiesen. Das mittlere Alter der Patienten war 77 Jahre. Bei der Mehrzahl der Patienten lagen gastrointestinale Blutungen (49%) oder intracranielle Blutungen (42%) vor. Je die Hälfte der Patienten war mit Rivaroxaban und Apixaban behandelt. Die mittlere Zeit von der Aufnahme im Krankenhaus bis zur Gabe von Andexanet war 4,8 Stunden. Nach der Applikation des Bolus fiel die mediane Anti-

Faktor Xa-Aktivität im Vergleich zur Baseline um 89% für Rivaroxaban und um 93% für Apixaban. Diese niedrigen Wirkspiegel blieben während der 2-stündigen Infusion erhalten. Vier Stunden nach Beginn der Gabe von Andexanet Alfa stieg die Anti-Faktor Xa-Aktivität wieder an und erreichte 39% der Baseline-Werte. Zwölf Stunden nach der Behandlung stuften die behandelnden Kliniker die erreichte Hämostase als exzellent oder gut bei 37 von 47 Patienten ein. Thrombotische Ereignisse traten bei 12 von 67 Patienten während der nächsten 30 Tage auf.

Kommentar:

Die Ergebnisse der Andexanet Alfa Studie sind sehr vielversprechend. Nach Zulassung würde zum ersten Mal ein spezifisches Gegenmittel gegen Apixaban und Rivaroxaban zur Verfügung stehen. Edoxaban wurde in der vorliegenden Studie nicht untersucht. Die Studie zeigt aber auch einige Nachteile der Substanz. Im Gegensatz zu Idarucizumab, das als einmaliger Bolus gegeben wird, muss hier ein Bolus gefolgt von einer 2-stündigen Infusion gegeben werden. Die Dosis der Infusion und des Bolus unterscheidet sich je nachdem wann die letzte Einnahme des Faktor Xa Hemmers erfolgte. In die Studie wurden nur Patienten mit schwerwiegenden Blutungskomplikationen eingeschlossen. Patienten, die eine dringende Operation oder eine Prozedur benötigen, wurden leider nicht untersucht. Bisher ist

auch nicht bekannt, wie teuer das Gegenmittel gegen Faktor Xa Hemmer sein wird

nachdem die Substanz zugelassen ist. (HCD)

Antithrombotische Therapie und Langzeit-Outcome bei Patienten, die eine intracerebrale Blutung überlebt haben.

Etwa die Hälfte aller Patienten, die eine intracerebrale Blutung erleiden, haben ein hohes Risiko für Thromboembolien. Wenn diese Patienten oral antikoaguliert werden, haben sie eine signifikante Reduktion der Sterblichkeit und thromboembolische Ereignisse ohne erhöhtes Risiko für erneute Blutungsereignisse.

***** Ottosen TP, Grijota M, Hansen ML, Brandes A, Damgaard D, Husted SE, Johnsen SP. Use of antithrombotic therapy and long-term clinical outcome among patients surviving intracerebral hemorrhage. Stroke 2016;47:1837-1843**

Patienten mit einem hohen Risiko für thromboembolische Ereignisse haben auch ein erhöhtes Risiko für Blutungskomplikationen, insbesondere intracerebrale Blutungen. Wenn eine solche eingetreten ist, ist es eine schwierige Entscheidung, ob erneut eine antithrombotische Therapie durchgeführt wird. Entscheidend hierfür ist das Verhältnis zwischen dem Risiko eines erneuten thrombotischen Ereignisses und dem Risiko einer erneuten intracerebralen Blutung. Die Studie stützt sich auf das dänische Gesundheitsregister. Dort wurden im Zeitraum zwischen 2005 und 2013 6.369 Patienten mit einer intracerebralen Blutung erfasst. Von diesen hatten 2.978 (47%) eine vaskuläre Erkrankung mit Indikation für eine antithrombotische Therapie. Im Beobachtungs-

zeitraum von im Mittel 2,3 Jahren verstarben 1.281 dieser Patienten (43%). 497 (17%) hatten ein thromboembolisches Ereignis und 536 (18%) hatten eine schwerwiegende Blutung. Bei Patienten mit Indikation für eine orale Antikoagulation führte eine solche zu einer signifikanten Risikoreduktion für die Sterblichkeit um 40% und von thromboembolischen Ereignissen um 42%. Das Risiko schwerwiegender Blutungskomplikationen war nicht erhöht. Patienten, die mit Thrombozytenfunktionshemmern behandelt wurden, hatten keine bessere Prognose als Patienten, die nicht mit Thrombozytenfunktionshemmern behandelt wurden.

Kommentar:

Etwa die Hälfte aller Patienten mit intracerebralen Blutungen hat ein hohes Risiko für thromboembolische Ereignisse. Die Registerstudie aus Dänemark zeigt, dass eine erneute Antikoagulation zu einer signifikanten Reduktion thromboembolischer Ereignisse und der Sterblichkeit führt, ohne dass es zu einem signifikanten Anstieg schwerwiegender Blutungskomplikationen kommt. Das Register ist allerdings nicht mit einer rand-

omisierten Studie zu vergleichen, da zu unterstellen ist, dass behandelnde Ärzte bei einem hohen Risiko für eine erneute intracerebrale Blutung von einer Antikoagulation abgesehen haben. Wichtig ist die Erkenntnis, dass Patienten mit hohem Blutungsrisiko nicht von einer Behandlung mit Thrombozytenfunktionshemmern bzgl. Sterblichkeit und thromboembolischen Ereignissen profitieren. (HCD)

Aggressive Blutdrucksenkung bei akuten intrazerebralen Blutungen nicht wirksam.

Eine aggressive antihypertensive Therapie bei Patienten mit intracerebralen Blutungen und hohem systolischen Blutdruck innerhalb von 4,5 Stunden hatte keine Auswirkung auf die Sterblichkeit und die Zahl der Patienten mit schwerer Behinderung.

****** Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG, Hanley DF, Hsu CY, Martin RL, Moy CS, Silbergleit R, Steiner T, Suarez JI, Toyoda K, Wang Y, Yamamoto H, Yoon BW; ATACH-2 Trial Investigators and the Neurological Emergency Treatment Trials Network. Intensive blood-pressure lowering in patients with acute cerebral hemorrhage. N Engl J Med 2016;375:1033-1043**

Bei der Mehrzahl der Patienten, die eine akute intracerebrale Blutung erleiden, kommt es zu einem massiven Anstieg des systolischen Blutdrucks. Dieser wiederum führt häufig zu einer Zunahme der Blutungsgröße und zu einem Anstieg der Sterblichkeit. Die INTERACT2-Studie hatte Patienten mit spontanen intracerebralen Blutungen untersucht, bei denen der systolische Blutdruck zwischen 150 und 220 mm Hg lag

(1). Bei diesen Patienten wurde innerhalb von 6 Stunden der Blutdruck entweder aggressiv oder normal reduziert. Die Studie war bezüglich des Endpunkts schwere Behinderung und Tod negativ. Die Autoren aus den USA planten daher eine zweite Studie, nämlich die ATACH-2-Studie, die Patienten mit höheren systolischen Blutdruckwerten in einem kürzeren Zeitfenster, nämlich 4,5 Stunden, einschloss. Es handelte sich um

eine randomisierte, multizentrische, offene Studie, in die Patienten mit intrazerebralen Blutungen innerhalb von 4,5 Stunden dann eingeschlossen wurden, wenn der systolische Blutdruck über 180 mm Hg lag. Die Patienten wurden in 2 Gruppen randomisiert, wobei in einer Gruppe der systolische Blutdruck so schnell wie möglich in einen Bereich zwischen 110 und 139 mm Hg gesenkt werden sollte, in der zweiten Gruppe auf Werte zwischen 140 und 179 mm Hg. Der primäre Endpunkt der Studie waren Tod und schwere Behinderung, definiert als Werte auf der modifizierten Rankin Skala zwischen 4 und 6, drei Monate nach der Randomisierung. In die Studie wurden 1000 Teilnehmer aufgenommen. Das mittlere Alter betrug 62 Jahre und 60% der Patienten waren männlich. Der systolische Blutdruck bei Aufnahme betrug im Mittel 200 mm Hg. Das mittlere Volumen der Blutungen betrug 10 cm³. Ein Viertel der Patienten hatten eine intraventrikuläre Blutung. Die meisten Blutungen waren Basalganglien-Blutungen und Blutungen im Bereich des Thalamus. Die Studie wurde nach Rekrutierung von 1.000 Patienten vom Sicherheitskomitee beendet, da nicht zu erwarten war, dass eine weitere Rekrutierung das Ergebnis verändern würde. Der primäre Endpunkt, nämlich Tod und schwere Behinderungen, wurde bei 38,7% der Patienten in der intensiven Blutdruck-Therapie-Gruppe beobachtet und bei 37,7% in der Standard-Therapie-Gruppe.

Diese Ergebnisse fanden sich auch für alle sekundären Endpunkte.

Kommentar:

Die Ergebnisse der ATACH-2 Studie sind überraschend und schwer zu erklären. Bereits die INTERACT2 Studie hatte gezeigt, dass eine aggressive antihypertensive Therapie bei Patienten mit intrazerebralen Blutungen und hohen systolischen Blutdruckwerten die Prognose nicht verbessert. Jetzt liegen 2 randomisierte Studien mit demselben Ergebnis vor. Die Studien müssen sehr wahrscheinlich dahingehend interpretiert werden, dass eine aggressive Blutdrucksenkung das Größenwachstum der Blutung nicht reduziert. Sehr wahrscheinlich hat diese Therapie auch keine Auswirkung auf die Entwicklung eines Hirnödems. Die Autoren diskutieren die Möglichkeit, dass bei Patienten, die in eine randomisierte Studie aufgenommen werden, seltener die Therapie eingestellt wird als in der klinischen Wirklichkeit. Die praktische Konsequenz aus den beiden negativen Studien ist, dass erhöhte Blutdruckwerte nach intrazerebralen Blutungen zwar behandelt werden, dass aber keine aggressive noch rasche Blutdrucksenkung notwendig ist. (HCD)

Literatur:

1. Anderson CS, Heeley E, Huang Y, Wang J, Stapf C, Delcourt C, et al. Rapid blood-pressure lowering in patients with

acute intracerebral hemorrhage. N Engl J Med 2013;368(25):2355-2365.

6. Rehabilitation

Humane neuronale Stammzellen bei Patienten mit ischämischem Insult

Eine einmalige intracerebrale Implantation von CTX-DP mit bis zu 20 Millionen Stammzellen führte zu keinen Nebenwirkungen und hatte möglicherweise eine positive Auswirkung auf die neurologischen Funktionen.

*** Kalladka D, Sinden J, Pollock K, Haig C, McLean J, Smith W, McConnachie A, Santosh C, Bath PM, Dunn L, Muir KW. Human neural stem cells in patients with chronic ischaemic stroke (PISCES): a phase 1, first-in-man study. Lancet 2016 20;388:787-796**

Bei vielen Patienten verbleiben nach einem Schlaganfall neurologische Defizite, die sich auch mit einer intensiven krankengymnastischen, neurokognitiven oder logopädischen Therapie nicht vollständig zurückbilden. In Tierexperimenten sind neuronale Stammzellen 4 Wochen nach dem akuten Ereignis therapeutisch wirksam. In histologischen Schnitten kann sowohl eine Neubildung von Gefäßen sowie Neuronen im ischämischen Areal nachgewiesen werden. Dieses Konzept sollte jetzt erstmals bei Menschen nach ischämischem Insult untersucht werden. CTX0E03 sind menschliche neuronale Stammzellen, die zu einem Medikament entwickelt wurden. Es handelte sich um eine offene Dosisfindungsstudie. Eingeschlossen wurden Männer im Alter von 60 Jahren oder älter, mit einer Behinderung nach einem Schlaganfall auf der NIHSS von ≥ 6 und

einer modifizierten Rankin Skala zwischen 2 und 4. Der Einschluss erfolgte 6 bis 60 Monate nach einem ischämischen Insult. Bei den Patienten wurden stereotaktisch Dosen von 2, 5, 10 oder 20 Millionen Stammzellen in das ipsilaterale Putamen injiziert. Dann wurden die Patienten über 2 Jahre nachverfolgt. Der primäre Endpunkt war ein Sicherheitsendpunkt. Zwischen September 2010 und Januar 2013 wurde bei 11 Männern CTX-DP stereotaktisch injiziert. Der mittlere NIHSS vor Implantation war 7 und die mittlere Zeit vom Schlaganfall bis zur Implantation waren 29 Monate. Drei der Männer hatten subkortikale Infarkte und 7 hatten rechtshemisphärische Infarkte. Bei keinem der Patienten kam es zu immunologischen Nebenwirkungen. Nach 2 Jahren kam es zu einer Verbesserung des NIHSS zwischen 0 und 5 mit einem Median von 2 Punkten.

Kommentar:

Obwohl hochrangig publiziert, handelt es sich hier um eine sehr kleine Sicherheitsstudie. Die von den Autoren unterstellte Besserung der neurologischen Ausfälle durch die Stammzellimplantation kann aber auch sehr wohl der Spontanverlauf der neurologischen Ausfälle sein. Zumindest sind in der Studie keine schwerwiegenden lokalen Nebenwir-

kungen in der Bildgebung beobachtet worden. Ob diese wenigen Daten rechtfertigen, eine größere Studie am Menschen durchzuführen, ist weiterhin zweifelhaft. Wahrscheinlich macht es sehr viel mehr Sinn, auch im Zeitintervall nach einem ischämischen Insult nochmals intensiv Krankengymnastik, Sprachtherapie und Beschäftigungstherapie einzusetzen. (HCD)