



STROKE

NEWS

Aktuelle Literatur
zur Pathophysiologie
und Therapie
von
Schlaganfällen

ÖGSF

Österreichische Gesellschaft
für Schlaganfallforschung



DEUTSCHE
SCHLAGANFALL-GESELLSCHAFT
German Stroke Society

4/2012

STROKE-NEWS

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

17. Jahrgang, Nummer 4, Dezember 2012, Auflage: 1400

Herausgeber und verantwortlich:

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

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

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

Autoren dieser Ausgabe:

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

PD Dr. Dr. M. Ebinger, Neurologische Universitätsklinik Charité Campus Mitte, Charitéplatz 1, 10117 Berlin (MEB)

Prof. Dr. A. Grau, Neurologie, Klinikum Ludwigshafen, Bremsenstr. 79, 67073 Ludwigshafen (AG)

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

Dr. T. Kahles, Neurologie, Kantonsspital Aarau, Tellstrasse, CH- 5001 Aarau (TK)

Dr. J. B. Kuramatsu, Neurologische Universitätsklinik, Schwabachanlage 6, 91054 Erlangen (JBK)

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

Prof. Dr. K. Nedeltchev, Neurologie, Kantonsspital Aarau, Tellstrasse, CH- 5001 Aarau (KN)

Dr. F. Palm, Neurologie, Klinikum Ludwigshafen, Bremsenstr. 79, 67073 Ludwigshafen (FP)

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

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

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

Redaktion: Prof. Dr. C. Weimar

Vorwort

Liebe Leserinnen und Leser der Stroke-News,

mit der Nr. 4 der Stroke-News 2012 geht der 17. Jahrgang zu Ende. Ich möchte mich hier für die großzügige finanzielle Unterstützung der Firmen Boehringer-Ingelheim Deutschland und Österreich bedanken sowie bei der Fa. Bayer Vital in Leverkusen. Ich möchte mich bei allen Autoren bedanken, die im Jahr 2012 für die Stroke-News kritisch referiert haben. Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Weimar für die Redaktion.

Ich kann Ihnen die erfreuliche Mitteilung machen, dass auch im Jahr 2013 die Stroke-News viermal erscheinen werden. Dies verdanken wir den Sponsoren Boehringer-Ingelheim und Bayer-Vital, ohne deren großzügige Unterstützung dieses unabhängige Journal, das wissenschaftliche Publikationen kritisch begleitet nicht möglich wäre. Ich wünsche Ihnen viel Spaß beim Lesen der letzten Ausgabe der Stroke-News im Jahr 2012.

Essen, im Dezember 2012



H. C. Diener

Inhaltsverzeichnis	Seite
1. Epidemiologie	5
2. Klinik	6
3. Diagnostik	13
4. Sekundärprävention	19
5. Blutungen	27
6. Verschiedenes	31

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

Die Benotung erfolgt nach folgenden Kriterien

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

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

Die Firmen haben keinen Einfluss auf den Inhalt genommen.

ISSN 1431-7780

Copyright 2012 Prof. H. C. Diener

1. Epidemiologie

****** Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, Hommel K, Kober L, Lane DA, Lindhardsen J, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. N Engl J Med 2012;367(7):625-635**

Vorhofflimmern ist ein wichtiger Risikofaktor für Schlaganfälle insbesondere bei älteren Menschen. Es gibt eine ganze Reihe von Risikomodellen, um Schlaganfälle und Blutungskomplikationen bei Patienten mit Vorhofflimmern vorherzusagen. Für Schlaganfälle ist der bekannteste Risiko-Score der CHADS₂-Score und für Blutungskomplikationen der HAS-BLED-Score. In einer Reihe von Studien, die in letzter Zeit durchgeführt wurden, zeigt sich aber, dass offenbar aber auch chronische Nierenerkrankungen ein wichtiges Risiko für Schlaganfälle und Blutungskomplikationen bei Patienten mit Vorhofflimmern sind. Die Arbeitsgruppen aus Dänemark und Großbritannien benutzten das dänische nationale Krankenregister. Identifiziert wurden alle Patienten, die mit der Diagnose Vorhofflimmern zwischen 1997 und 2008 aus dem Krankenhaus entlassen wurden. Dann wurden Schlaganfälle, systemische Embolien und schwerwiegende Blutungskomplikationen erfasst. Es wurden alle Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen erfasst und zusätzlich Patienten mit Dialyse oder Nierentransplantation.

Außerdem wurde bei allen Patienten erfasst, ob sie mit Vitamin K-Antagonisten antikoaguliert wurden, mit Aspirin behandelt wurden oder eine Kombinationstherapie erhielten. Patienten, die mit Clopidogrel oder Dipyridamol behandelt wurden, wurden von der Studie ausgeschlossen. Endpunkte der Studie waren ein Krankenhausaufenthalt oder Tod bedingt durch Schlaganfall oder systemische Thromboembolien, schwerwiegende Blutungen, Myokardinfarkte und Tod jedweder Ursache. In einer zweiten Analyse wurden Patienten mit TIA als Endpunkt ausgeschlossen. In die Studie wurden 132.372 Patienten mit Vorhofflimmern eingeschlossen. 127.884, dies entspricht 96,6 %, hatten keine Nierenerkrankung, 3.587 hatten eine schwerwiegende Nierenerkrankung und 901 benötigten eine Dialyse oder eine Nierentransplantation. Die Patienten waren im Mittel zwischen 67 und 73 Jahre alt und hatten die für Patienten mit Vorhofflimmern typischen Risikofaktoren. Zwischen 17 und 29 % der Patienten erhielten Warfarin, zwischen 17 und 25 % Aspirin und zwischen 5 und 8,4 %

eine Kombinationstherapie.

Verglichen mit Patienten mit normaler Nierenfunktion hatten Patienten mit Nierenerkrankungen ein um den Faktor 1,5 erhöhtes Risiko für Schlaganfälle und systemische Embolien. Die Hazard ratio für Patienten mit Nierenersatztherapie betrug 1,83. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Der Unterschied bestand auch, wenn Patienten mit TIA ausgeschlossen wurden. Eine Antikoagulation mit Warfarin reduzierte das Risiko von Schlaganfällen in der Population ohne Nierenerkrankung um 40 %, bei Patienten mit fortgeschrittener Nierenerkrankung um 15 % und bei Patienten mit Nierenersatztherapie um 56 %. Acetylsalicylsäure war nicht wirksam. Das Blutungsrisiko war unter Warfarin bei allen beobachteten Patientengruppen um 27 bis 36 % erhöht. Ähnliche Erhöhungen des Risikos von Blutungskomplikationen ergaben sich bei Acetylsalicylsäure.

Kommentar:

Diese wichtige Studie einer großen Patientenpopulation aus Dänemark belegt eindeutig, dass schwerwiegende Nierenerkrankungen ein wichtiger Risikofaktor für Schlaganfälle bei Patienten mit Vorhofflimmern sind. Demgemäß müsste eigentlich eine Niereninsuffizienz in die Risikoscores aufgenommen werden. Wichtig ist die Beobachtung, dass eine orale Antikoagulation das Schlaganfallrisiko hochsignifikant senkt während Acetylsalicylsäure unwirksam ist. Erwartungsgemäß führt die orale Antikoagulation auch zu einem erhöhten Blutungsrisiko, wobei ähnlich wie bei anderen Populationen mit Vorhofflimmern der Nutzen der Antikoagulation das Blutungsrisiko deutlich übertrifft. Die Ergebnisse sind nicht ohne weiteres auf die neuen Antikoagulantien zu übertragen, da diese bei schwerwiegenden Nierenfunktionsstörungen kontraindiziert sind. (HCD)

2. Klinik

**** Ulm L, Harms H, Ohlraun, Reimnitz P, Meisel A. Impact of infections on long-term outcome after severe middle cerebral artery infarction. J Neurol Sci 2012;319(1-2):15-17**

Infektionen (insbesondere Pneumonien) sind gefürchtete Komplikationen nach akutem Schlaganfall und führen

bekanntermaßen zu einer Zunahme der Frühmortalität sowie einer Verschlechterung des funktionellen outco-

me bei Entlassung. Um die Auswirkungen eben jener Infektionen auf Langzeitergebnis sowie Langzeitmortalität zu untersuchen wurden insgesamt 64, der in die PANTHERIS-Studie (Preventive Anti-infective Therapy in Acute Ischemic Stroke) eingeschlossenen Patienten nachverfolgt. Hierbei handelte es sich entsprechend der Einschlusskriterien um Patienten mit schwerem Mediasyndrom (NIHSS>11). Bei den Überlebenden (n=31) erfolgte die Ermittlung des funktionellen Outcomes mittels Barthel-Index im Rahmen eines telefonischen Interviews, wobei dieses nur bei 20 Patienten durchgeführt werden konnte. Unter Berücksichtigung möglicher Confounder zeigte sich in der Regressionsanalyse (64 Patienten) ein signifikanter, unabhängiger negativer Einfluss von Alter (>64 Jahre) ($p=0.007$), weiblichem Geschlecht ($p=0.048$) sowie Infektionen innerhalb der ersten 11 Tage nach Schlaganfallereignis ($p=0.002$) auf das Langzeitüberleben. Ein möglicher Einfluss einer Antibiotikatherapie konnte nicht detektiert werden. Bezüglich des Langzeitoutcomes erfolgte eine Analyse der Patienten, welche telefonisch erreicht werden konnten (n=20). Hierbei konnten als unabhängige Einflussgrößen für ein schlechtes Outcome (BI<60) erneut früh auftretende Infektionen ($p=0.044$) sowie der Immunstatus des Patienten an Tag drei

nach Schlaganfall (gemessen als HLA-DR Expression) ($p=0.0095$) detektiert werden. Die Autoren schlussfolgern hieraus, dass akute, nach einem Schlaganfall auftretende Infektionen auch das Langzeitoutcome und die Langzeitmortalität signifikant beeinflussen.

Kommentar:

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine Nachuntersuchung von im Rahmen der PANTHERIS-Studie eingeschlossenen Patienten. Bei diesen erfolgte eine Analyse von Langzeitmortalität und funktionellem Outcome. Beides wurde signifikant durch früh nach dem qualifizierenden Schlaganfallereignis auftretende akute Infektionen negativ beeinflusst. Bezüglich der Mortalität ist anzumerken, dass, natürlich bedingt durch die sehr geringe Fallzahl, eine Berücksichtigung wichtiger Confounder, hier insbesondere so wichtige Vorerkrankungen wie koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus oder Herzinsuffizienz etc. nicht stattfinden bzw. nicht stattfinden kann. Ob damit die von den Autoren getroffene Aussage mit ausreichender Sicherheit gestützt wird, bleibt fraglich. Noch fraglicher wird dieses bei der Betrachtung des funktionellen Outcomes. Von 31 Überlebenden konnten insgesamt lediglich 20 kontaktiert werden. Hier ist ein Selektionsbias wahrscheinlich, da im

Rahmen von Follow-up Untersuchungen v.a. diejenigen Patienten mit einem schlechten Outcome nicht kontaktiert werden können. Die Aus-

sagekraft der vorliegenden Arbeit bleibt demnach eingeschränkt. (FP/AG)

***** Rosso C, Corvol JC, Pires C, Crozier S, Attal Y, Jacqueminet S, Deltour S, Multlu G, Leger A, Meresse I, Payan C, Dormont D, Samson Y. Intensive versus subcutaneous insulin in patients with hyperacute stroke: results from the randomized INSULINFARCT trial. Stroke 2012;43:2343-2349**

Die sogenannte "post-stroke" Hyperglykämie konnte als unabhängiger Prädiktor für eine erhöhte Mortalität als auch das funktionelle Outcome beeinflussende Größe in verschiedenen Studien identifiziert werden. Bislang bleibt jedoch unklar, ob die Hyperglykämie die Ursache oder das Ergebnis eines ausgeprägteren zerebralen Schadens nach einem Schlaganfall darstellt. Ebenso unklar ist, ob eine aggressivere Therapie der Hyperglykämie in der Akutphase tatsächlich klinische Endpunkte beeinflusst. Diese prospektive randomisierte Studie hatte zum Ziel eine intensivierte Insulin Therapie gegenüber konventioneller subkutaner Insulingaben in der Hyperakutphase (0-24h nach Symptombeginn) zu vergleichen. Endpunkte der Studie waren (i) eine verbesserte Glukose Kontrolle (inklusive Sicherheitsanalysen), (ii) Zunahme der Infarktgröße, sowie (iii) das Outcome nach 3 Monaten. Es konnte hierbei gezeigt werden, dass durch die kontinuierliche intravenöse Insulingabe eine bessere Blutzucker-

kontrolle ($<7\text{mmol/L}$) erzielt wurde, jedoch wurden die sekundären Endpunkte gar nicht bzw. gegenteilig beeinflusst. Dementsprechend wurde in dem intravenösen Behandlungsarm eine MRT-basierte Zunahme der Infarktvolumina verzeichnet. Diese beeinflusste jedoch das funktionelle Outcome als auch die Mortalität nicht signifikant. Somit kann - außer einer vermeintlichen verbesserten Blutzuckerkontrolle innerhalb der ersten 24 Stunden - keine Empfehlung einer solchen intensivierten Insulintherapie ausgesprochen werden.

Kommentar:

Die vorliegende Arbeit untersuchte ein spannendes und viel diskutiertes Thema in der akuten Schlaganfallbehandlung. Die bis dato aussagekräftigste Untersuchung (NICE-SUGAR Trial) zu dem Thema einer strikteren Blutzuckerkontrolle konnte an über 6000 allgemein-intensivpflichtigen Patienten feststellen, dass eine intensivierte Insulintherapie mit mortalitätssteigernden Hypoglykämie-

mien assoziiert war. Auch in der hier zusammengefassten Studie wurden im intravenösen Behandlungsarm drastisch vermehrt hypoglykämie Episoden (34.5% versus 1.1%) gefunden. Ob diese allerdings für die nicht-signifikante Mortalitätssteigerung im intensivierten Behandlungsarm verantwortlich waren, konnte nicht geklärt werden (eventuell auch aufgrund der geringen Patientenzahl von n=180). Stärke der Arbeit ist, dass erstmals die Hypothese einer Hyperglykämiebedingten Infarktvergrößerung in einer randomisierten Behandlungstudie untersucht wurde. Überraschenderweise zeigte sich - entgegen der bisherigen Datenlage - die Annahme einer Reduktion der Infarzierung durch intensivierete Blutzuckertherapie nicht bestätigt - das Gegenteil war der

Fall. Somit muss in Zusammenschau der vorhandenen Datenlage eine intensivierete intravenöse Insulintherapie als nicht empfehlenswert nach einem ischämischen Schlaganfall gesehen werden. Weiterhin bleibt die Frage nach einem kausalen Zusammenhang der „post-stroke“ Hyperglykämie offen, ebenso die wohl drängendere Frage nach dem idealen therapeutischen Richtwert bzw. Obergrenze einer Blutzuckertherapie. Im Grunde bestätigt diese eher kleine randomisierte Studie die bereits bekannten Gefahren einer intensivierten Insulintherapie - nun auch bei exklusiv neurologischen Patienten. Man fragt sich, ob man überhaupt noch mit einer positiven intensivierten Insulinstudie rechnen kann? (JBK, HH)

***** Meretoja A, Strbian D, Mustanoja S, Tatlisumak T, Lindsberg PJ, Kaste M. Reducing in-hospital delay to 20 minutes in stroke thrombolysis. Neurology 2012; 79:306-313**

Es ist bekannt, dass die Effektivität der Thrombolysetherapie bei akuter Hirnischämie mit zunehmender Dauer der Symptomatik abnimmt. Wird die Lysetherapie innerhalb von 1 Stunde nach Insultbeginn begonnen, beträgt die Chance, dadurch eine Behinderung zu verhindern ca. 25 %. Wird die Lyse jedoch erst nach 2 Stunden begonnen, sinkt diese Chance auf 10-12 %, nach 3 Stunden liegt sie sogar nur bei 7 %. Insofern besitzt das rasche Initial-

management beim akuten Schlaganfall eine herausragende Bedeutung. Als Gradmesser für die intrahospitalen Prozesse wird dabei die sog. Door-to-needle-time (DNT), also die Zeit von Patientenaufnahme ins Krankenhaus bis zum Lysebeginn angeführt, die möglichst kurz sein sollte. In diesem Artikel berichtet eines der weltweit führenden Zentren der Stroke-Lysetherapie aus Helsinki über die Maßnahmen, die zur Verkürzung der

DNT eingesetzt wurden. In den Jahren 1998 bis Mitte 2011 wurden insgesamt 1686 Patienten mit supratentorieller Ischämie lysiert, weitere 174 Patient mit Basilaris-Verschläüssen waren nicht im Fokus dieser Darstellung. Die hohen Lysezahlen erklären sich durch die starke Konzentrierung von Schlaganfallpatienten in wenigen, großen finnischen Zentren mit entsprechend großem Einzugsgebiet. Die Lysezahlen wurden in diesem Zeitraum von initial 1-2 auf zuletzt 25-30 pro Monat vervielfacht. Die mediane DNZ konnte in dieser Zeit von initial 90-100 Minuten auf 20 Minuten gesenkt werden. Es werden 12 Maßnahmen vorgestellt, die maßgeblich zur DNT-Verbesserung beigetragen habe (chronologisch nach deren Einführung aufgeführt): (1) Schulung und standardisierter Dispatch-Algorithmus im Rettungswesen, (2) telefonische Vorankündigung im Krankenhaus, (3) frühzeitige Benachrichtigung von Labor und CT zur konsequenten Priorisierung, (4) sofortige CT-Beurteilung durch den Neurologen, (5+6) Aufziehung von rt-PA bereits vor CT und Bolusgabe sofort auf dem CT-Tisch, (7) CT-Tomograph wurde auf die Rettungsstelle verlagert, (8+9) Pat. sofort ins CT transportieren und dort klinisch untersuchen und erstversorgen, (10) prästationäre Anamneseerhebung auf dem Transport mit elektronischer Weiterleitung vorab ans Krankenhaus, (11) lokale

INR- Messung, (12) Verzicht auf weitere Bildgebung mittels CTA und CT-Perfusion. Parallel dazu hat sich das Selektionsverhalten zu leichter betroffenen Patienten verlagert, was sich in einem sinkenden Punktwert auf der NIH-Stroke Skala (Median) widerspiegelt (initial 11-12, zuletzt 7-8). Vor diesem Hintergrund ist bemerkenswert, dass sich der Anteil an Patienten ohne relevante Behinderung nach 3 Monaten in diesem Zeitraum, trotz früherem Lyseginn, nicht relevant erhöht hat und bereits Ende der 90er Jahre um 40 % lag.

Kommentar:

Die Studie ist mäßig innovativ, viele der Maßnahmen wurden von Deutschen Stroke Units längst ergriffen. Dennoch ist interessant zu lesen, wo "high-end" Stroke Units prozessual momentan stehen und dass die "DNT-Messlatte" mittlerweile auf 20 Min. gesenkt wurde. Entscheidender Schwachpunkt der Arbeit ist, dass die Bedeutung jeder Einzelmaßnahmen im Hinblick auf die DNT-Optimierung nicht selektiv berechnet werden konnte. Auch gibt diese Arbeit keine Antwort darauf, inwieweit die massive Steigerung der Lysezahlen auf mehr als das Zehnfache in diesem Zentrum bereits zur intra-hospitalen Prozessbeschleunigung beigetragen hat. Zwar trivial, aber trotzdem positiv von kompetenter Stelle zu vernehmen,

ist die Feststellung, dass sich eine erweiterte (zeit)aufwändige Bildgebung ungünstig auf die DNT auswirkt. Insofern sollte die Bolusgabe unbedingt bereits nach dem Nativ-CT begonnen werden, sofern die Situation eindeutig ist. Auch aufwändige MRT-Algorithmen sind kritisch zu hinterfragen. Überlegenswert erscheint –

zumindest für Fortgeschrittene - die Erstuntersuchung auf dem CT-Tisch und Anamneseerhebung zuvor auf dem Transport dorthin. Die entscheidende Botschaft zur Qualitätsverbesserung liefern die Autoren am Ende des Artikels: Die Lyseprozesszeiten müssen permanent erfasst, analysiert und optimiert werden. (DGN)

****** Zinkstok SM, Roos YB, on behalf of the ARTIS Investigators. Early administration of aspirin in patients treated with alteplase for acute ischaemic stroke: a randomised controlled trial. Lancet 2012;380:7311-7317**

Die systemische intravenöse Thrombolyse mit rekombinantem Gewebeplasminogenaktivator (rt-PA) ist die einzig zugelassene medikamentöse Therapie des akuten ischämischen Insultes im 4 ½ Stunden-Fenster. Die Rekanalisierungsrate beträgt etwa 50 %. Bei etwa 15 – 20 % der Patienten kommt es dann zu einem erneuten Verschluss des ursprünglich rekanalisierten Gefäßes. Diese Gefäßverschlüsse sind Prädiktoren für einen schlechten Outcome. Nach den derzeitigen Leitlinien soll die Thrombozytenaggregation mit Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel bzw. Acetylsalicylsäure plus Dipyridamol frühestens 24 Stunden nach der Gabe von rt-PA erfolgen. Die holländischen Autoren wollten herausbekommen, ob die frühe Gabe von Acetylsalicylsäure möglicherweise den Reverschluss nach Thrombolyse verhindert und die

Prognose verbessert. ARTIS (Antiplatelet therapy in combination with rt-PA thrombolysis in ischemic stroke) war eine prospektive randomisierte offene Studie mit verblindeter Adjudizierung der Endpunkte. 37 Schlaganfallzentren in Holland nahmen an der Studie teil. Alle Patienten, die lysiert wurden, erhielten randomisiert entweder 300 mg Acetylsalicylsäure intravenös innerhalb von 90 min. nach Beginn der Behandlung mit rt-PA oder keine Behandlung. Die orale Sekundärprävention mit Thrombozytenfunktionshemmern begann 24 Stunden nach der Gabe von rt-PA. Der primäre Endpunkt der Studie war ein guter Outcome definiert als ein Score von 0-2 auf der modifizierten Rankin-Skala nach 3 Monaten. Zwischen Juli 2008 und April 2011 wurden 642 Patienten in die Studie eingeschlossen: 322 erhielten intravenöse Acetyl-

salicylsäure und 350 die Standardtherapie. Dann wurde die Studie vom Sicherheitskomitee vorzeitig abgebrochen, da es eine signifikante Erhöhung symptomatischer intrakranieller Blutungen in der Aspirin-Gruppe gab. Nach 3 Monaten hatten 174 Patienten in der Aspirin-Gruppe einen guten Outcome verglichen mit 183 in der Standardtherapiegruppe. Die entsprechenden Prozentzahlen waren 54,0 % und 57,2 %. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. In der Aspirin-Gruppe kam es zu 14 symptomatischen zerebralen Blutungen und in der Standardtherapiegruppe zu fünf. Dieser absolute Unterschied von 2,8 % war statistisch signifikant. Symptomatische Blutungen waren auch der wichtigste Prädiktor für einen schlechten Outcome in der Aspirin-Gruppe.

Kommentar:

Diese große randomisierte Studie ist außerordentlich wertvoll, da sie eine wichtige klinische Frage beantwortet. Die zusätzliche frühe Gabe eines Thrombozytenfunktionshemmers zu rt-PA ist nicht in der Lage, die Prognose von Patienten mit akutem ischämischem Insult zu verbessern, sondern erhöht signifikant das Risiko von parenchymatösen Hirnblutungen. Daher sollte der bisherige Standard beibehalten werden und diese Patienten sollten frühestens 24 Stunden nach der Gabe von rt-PA einen Thrombozytenfunktionshemmer erhalten. (HCD)

***** Haessler KG, Konieczny M, Endres M, Villringer A, Heuschmann PU. Impact of anticoagulation before stroke on stroke severity and long-term survival. Int J Stroke 2012;7:544-550**

Es gibt eine ganze Reihe von Studien die nahelegen, das Patienten mit Vorhofflimmern die antikoaguliert sind, leichtere Schlaganfälle erleiden, gegenüber Patienten mit Vorhofflimmern die nicht antikoaguliert sind. Diese Fragestellung untersuchte eine Arbeitsgruppe von der Charité an 2390 konsekutiven Schlaganfallpatienten, die dort in den Jahren 2003 und 2004 aufgenommen worden waren. Die durchschnittliche Nach-

beobachtungszeit betrug 38 Monate. 534 Patienten, dies entspricht 22,3% der Patienten hatten zum Zeitpunkt des Schlaganfalls Vorhofflimmern. Bei 2/3 war das Vorhofflimmern vor dem Schlaganfall bekannt. Zum Zeitpunkt des Schlaganfalls hatten 23% der Schlaganfallpatienten einen Vitamin K-Antagonisten erhalten und bei 6,2% war die INR im therapeutischen Bereich. Die Schwere des Schlaganfalls zum Zeitpunkt der

Aufnahme wurde definiert als ein Wert auf der NIHSS-Skala von über 11 Punkten. Prädiktoren für schwere Schlaganfälle waren zunehmendes Alter und das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung. Eine Antikoagulation im therapeutischen Bereich reduzierte die initiale Schwere des Schlaganfalls mit einer Odds Ratio von 0,28. Prädiktoren für tödliche Schlaganfälle waren zunehmendes Alter, Behandlung mit Thrombozytenfunktionshemmern anstelle von Antikoagulanzen und die Schwere des Schlaganfalls zum Zeitpunkt der Aufnahme.

Kommentar:

Die Berliner Studie zeigt wie viele andere Studien in Deutschland und Europa eine erschreckend niedrige Zahl von Patienten mit Vorhofflimmern, die therapeutisch antikoaguliert sind. Wie andere Studien ergibt sich eine reduzierte Schwere des Schlaganfalls bei optimal antikoagulierten Patienten im Vergleich zu Patienten mit einer INR < 2 und Patienten die nur mit Thrombozytenfunktionshemmern behandelt werden. Ähnliche Ergebnisse zeigen sich für das Überleben nach Schlaganfall. Das therapeutische Ziel der Zukunft muss daher sein, so viel Patienten wie möglich mit Vorhofflimmern, insbesondere in der Sekundärprävention zu antikoagulieren. (HCD)

3. Diagnostik

***** Marquardt L, Baker R, Segal H, Burgess AI, Poole D, Hughes DA, Rothwell PM. Fabry disease in unselected patients with TIA or stroke: population-based study. Eur J Neurol 2012;19(11):1427-1432**

Marquardt und Kollegen berichten im European Journal of Neurology über die Prävalenz des M. Fabry in einer unselektierten Population mit ischämischen Schlaganfall oder transienten ischämischen Attacken (TIA). M. Fabry ist eine seltene x-chromosomale lysosmale Speicherkrankheit, die durch Mutationen im alpha-

Galaktosidase A Gen verursacht wird. Neben Angiokeratomen, Niereninsuffizienz, Kardiomyopathie, Dysästhesien, Hornhautablagerungen und Hypohidrose ist diese Erkrankung mit zerebrovaskulären Ereignissen assoziiert. Die Autoren analysierten die Daten von 1046 Patientinnen und Patienten (mittleres Alter 73 +/- 13

Jahre), die von Anfang April 2002 bis Ende Januar 2009 in die Oxford Vascular Study (OXVASC-Studie) eingeschlossen worden waren. Aus Blutproben gewonnene DNA wurde per PCR amplifiziert und anschließend mittels dHPLC analysiert. In keinem der untersuchten Fälle wurde eine M. Fabry-verursachende Mutation gefunden.

Kommentar:

Die meisten Schlaganfallpatienten sind älter als 60 Jahre. Diverse Studien bei jüngeren Patienten, insbesondere mit kryptogenem Schlaganfall, beschreiben immer wieder Fälle von M. Fabry. Wie häufig bzw. selten M. Fabry in einem unselektionierten Kollektiv mit zerebrovaskulären Erkrankungen ist, war bisher unklar. Nun liegt eine solche Studie vor und findet bei über 1000 getesteten Patientinnen und Patienten (15% waren jünger als 60 Jahre) keinen einzigen Fall mit einer entsprechenden Mutation. Lediglich fünf Mal wurde eine Sequenzvariante (D313Y) im alpha-Galaktosidase A Gen gefunden. Diese Variante mag zwar mit einer niedrigeren Enzymaktivität vergesellschaftet sein. Ihre klinische Bedeutung bleibt aber nach wie vor unklar. Ein Qualitätsmerkmal der Studie ist die Anwendung des diagnostischen Goldstandards - genetische Sequenzierung - bei allen Patienten. Dass 45% der Patientinnen und Patienten

eine TIA hatten, muss jedoch kritisch betrachtet werden. Wie die Autoren der Studie selbst einräumen, kann die Diagnose einer TIA mitunter eine Herausforderung darstellen und ist schwer für Studienzwecke zu operationalisieren. In Großbritannien werden zudem Patientinnen und Patienten mit einer TIA seltener stationär behandelt als in Deutschland. Diesem Umstand wurde in der OXVASC-Studie durch niedrigschwellige neurovaskuläre Ambulanzen teilweise Rechnung getragen. Die Studie bestätigt, dass für das Gros der Patientinnen und Patienten auf unseren Stroke Units eine genetische Testung im Hinblick auf den M. Fabry keine zusätzlichen Erkenntnisse verspricht. Bei (jungen) Patientinnen und Patienten mit kryptogenem Schlaganfall, die möglicherweise auch noch Stigmata dieser seltenen Erkrankung aufweisen, bleibt die genetische Testung aber empfehlenswert. (MEB)

****** Lansberg MG, Straka M, Kemp S, Mlynash M, Wechsler LR, Jovin TG, Wilder MJ, Lutsep HL, Czartoski TJ, Bernstein RA, Chang CW, Warach S, Fazekas F, Inoue M, Tipirneni A, Hamilton SA, Zaharchuk G, Marks MP, Bammer R, Albers GW, for the DSI: MRI profile and response to endovascular reperfusion after stroke (defuse 2): A prospective cohort study. Lancet Neurol 2012;11:860-867**

Lansberg und Kollegen untersuchten in DEFUSE 2 (nicht randomisiert, einarmig, prospektiv, multizentrisch), ob (analog zu DEFUSE 1) das Schlaganfall-MRT auch Patienten identifizieren kann, die von einer endovaskulären Therapie profitieren. Neu war der Einsatz eines automatisierten Bild-Analyse-Systems (RAPID). Patienten, die innerhalb von 12h nach Schlaganfallbeginn für eine endovaskuläre Therapie vorgesehen waren und ein prä-interventionelles MRT bekamen, konnten in die Studie rekrutiert werden. Follow-up MRTs wurden nach 12h und 5 Tagen durchgeführt. Für die technischen Details des Imaging Protokolls und von RAPID sei auf die Originalarbeit und Sekundärliteratur (Lansberg et al 2011; Straka et al 2010) verwiesen. 138 Patienten von denen (nur) 110 angiographiert wurden, 104 ein MRT hatten und 99 ein follow up Bild (für das Reperfusion-Assessment) wurden eingeschlossen. Die Reperfusionraten waren etwa gleich zwischen Mismatchern (59%) und Matchern (57%). Das verwendete Device war in etwa jeweils 40% Penumbra oder Merci mit alleine IA

oder kombiniert IV/IA Lyse. Die adjustierte OR für eine NIHSS Verbesserung um >7 Punkte durch Reperfusion war 8.8 (95% KI 2.7-29.0) in der Zielgruppe (Target-Mismatch) und 0.2 (0.0-1.6) bei den Matchern ($p=0.003$). Nur in der Target-Mismatch Gruppe war Reperfusion (und auch das Ausmaß der Reperfusion) mit einem guten 90 Tage Ergebnis assoziiert (OR 4.0, 95% CI 1.3-12.2).

Kommentar:

Insgesamt eine sehr gute und wichtige Studie, auch wenn sie im Endergebnis nichts Unerwartetes zeigt. Das Motiv dahinter ist klar, ehrlich und gut: Selektion! Welche Patienten eignen sich für eine Thrombektomie, wie kann man eine „futile recanalization“ verhindern. Was ist „futile recanalization“? Das ist ein neuer Terminus, der die Beobachtung umschreibt, dass man (gefühlte) 80-90% verschlossener proximaler Hirnarterien mit den verschiedensten Devices aufbekommt, aber nur 25-30% der Patienten ein gutes (unabhängiges) Endergebnis haben und 35-40% sterben, also analog zu „die OP war ein voller Erfolg,

aber der Patient ist leider tot“. DEFUSE 2 sucht nun nach MRT-Prädiktoren für ein gutes Outcome nach Thrombektomie und die Antwort ist genau wie schon bei DEFUSE 1 und anderen Arbeiten wie EPITHET oder TAKE 5 dieselbe. Wenn ein Target-Mismatch da ist, dann ist die Rekanalisation/Reperfusion gut für den Patienten, wenn nicht dann führt man eine „futile recanalization“ durch, mit in der Regel einem fehlenden Nutzen oder sogar fatalem Outcome für den Patienten. Dies wird umso deutlicher, je besser, stringenter und standardisierter die MR-Technik und deren Auswertung wird, vor allem die MR-Perfusion. RAPID ist sicher ein schönes Accessoire. Auf der Negativseite ist anzumerken, dass die Studie natürlich eine kleine prospektive Fallserie ist, dass 34 Patienten nach dem MRT nicht behandelt wurden, die

sonst natürlich eine Therapie bekommen hätten (mit möglicherweise grauenhaften Ergebnissen) und dass die Rekanalisationstechnik mit Penumbra und Merci inzwischen veraltet ist. Dazu passt, dass sich die Gesamtergebnisse hinsichtlich Rekanalisation (60%), Mortalität (32%) und unabhängigem Outcome (33%) auch in DEFUSE 2 kongruent zu der anderweitig publizierten Literatur (z.B. Merci/Multi Merci, Merci Register, SWIFT, TREVO, Penumbra) darstellen. Fazit: Die MR basierte Selektion für Rekanalisations-Therapien (egal ob IV, IA, Device) ist sinnvoll und hilfreich und wird mit zunehmender technischer Ausreifung besser. (Siehe auch den Kommentar von Keith Muir in der selben Ausgabe). ECASS4-EXTEND und EXTEND Australia werden dieses Konzept für die IVT testen. (PDS)

****** Flint AC, Banki NM, Ren X, Rao VA, Go AS. Detection of Paroxysmal Atrial Fibrillation by 30-Day Event Monitoring in Cryptogenic Ischemic Stroke: The Stroke and Monitoring for PAF in Real Time (SMART) Registry. Stroke 2012;43(10):2788-2790**

In der multizentrischen SMART Studie wurden 239 Patienten mit kryptogenem ischämischen Schlaganfall über 30 Tage mit einem EKG Loop Recorder auf Vorhofflimmern untersucht. Paroxysmales Vorhofflimmern (PAF) >5 sec. konnte in 29 Patienten (12,1%) detektiert und in 26 Patienten als neue Diagnose validiert werden.

45% aller Episoden wurden in den ersten 10 Tagen detektiert und lediglich 6 % aller Episoden waren symptomatisch oder wurden vom Patienten wahrgenommen. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne PAF. Die Autoren folgern hieraus, dass ein 30 Tage Screening auf PAF eine hohe

Detektionsrate aufweist und in die Routine-Abklärung nach Schlaganfall aufgenommen werden sollte.

Kommentar:

In letzter Zeit ist eine ganze Reihe von Studien publiziert worden, welche sich auf die Detektion von Vorhofflimmern nach Schlaganfall beziehen. Die hier berichtete Detektionsrate von 11-12% liegt dabei im oberen Bereich. Allerdings ist hierfür nicht nur die Methode bzw. Überwachungsdauer sondern vor allem die Selektion der Patienten entscheidend. So wurden in diese Studie nur Patienten mit kryptogener Schlaganfallätiologie eingeschlossen, wobei offensichtlich kein einheitlicher Standard zum Routinemonitoring

existierte. Es bleibt daher unklar, wie viele dieser Patienten während einer 24h bzw. 72h Monitor-Überwachung nach dem Schlaganfall hätten identifiziert werden können. Interessant ist daher vor allem die Beobachtung, dass mehr als die Hälfte aller PAF Episoden erst mehr als 10 Tage nach Ende des Monitorings identifiziert werden konnten. Dies würde daher durchaus für die lange Überwachungsdauer sprechen. Leider nicht Gegenstand der Studie war die PAF Rate in Patienten mit vermeintlich anderen Ätiologien, welche vermutlich ebenfalls eine hohe Dunkelziffer an PAF aufweisen und daher von einer Behandlung mit oralen Antikoagulantien profitieren könnten. (CW)

***** Rizos T, Guntner J, Jenetzky E, Marquardt L, Reichardt C, Becker R, Reinhardt R, Hepp T, Kirchhof P, Aleynichenko E, Ringleb P, Hacke W, Veltkamp R. Continuous stroke unit electrocardiographic monitoring versus 24-hour holter electrocardiography for detection of paroxysmal atrial fibrillation after stroke. Stroke. 2012;43(10):2689-2694.**

Die Autoren dieser interessanten Studie gingen der brennenden Frage nach der besten Methode zur Detektion von paroxysmalem Vorhofflimmern (pxVHF) bei Patienten mit akutem Schlaganfall oder TIA während des Aufenthaltes auf einer Stroke Unit (SU) nach. Sie verglichen dabei die Rate eines neu entdeckten pxVHF entweder durch a) ein 24h-Holter-EKG (HECG), b) ein

kontinuierliches EKG-Monitoring (CEM) und diesbezüglich instruiertes SU-Personal, oder c) ein CEM mit einer speziellen Software zur automatischen Detektion (aCEM) von VHF. Patienten, bei denen im 12-Kanal Aufnahme-EKG ein VHF entdeckt wurde, bzw. bei denen ein bekanntes VHF bestand, wurden nicht für die Studie rekrutiert. Es wurden letztlich annähernd 500 Personen mit einem

akuten zerebralen ischämischen Ereignis prospektiv eingeschlossen, wovon etwa 20% eine TIA erlitten. Die mediane Aufzeichnungszeit lag bei 24h für das HECG und bei 64h für das CEM. Bei 8.3% (41/496) der eingeschlossenen Patienten wurde während ihres Aufenthaltes auf der Stroke Unit ein neu aufgetretenes pxVHF detektiert. Das HECG entdeckte dabei 34.1%, das CEM 65.9% und das aCEM 92.7%. Lediglich ein Patient entging der Detektion durch die kontinuierlichen Monitoringverfahren (CEM & aCEM) und war nur durch das Holter-EKG zu identifizieren, da er zum Zeitpunkt des Auftretens aufgrund einer Untersuchung/Therapie nicht an den Monitor konnektiert war. Die Ergebnisse dieser Studie lassen das zusätzliche 24h-Holter-EKG auf einer Stroke Unit mit CEM & aCEM zur Detektion eines paroxysmalen VHF entbehrlich erscheinen.

Kommentar:

Der Nachweis von VHF in der Primär- / Sekundärprophylaxe eines ischämischen Schlaganfalls ist äußerst wichtig, da mit der oralen Antikoagulation eine sehr wirksame Therapie zur Reduktion neuer/ erneuter zerebraler Ischämien zur Verfügung steht. Das ambitionierte Autorenteam konnte bereits in einer ähnlichen, rezenten Pilotstudie (Eur J Neurol 2012, 19(2): pp253-7) die hohe Wertigkeit des CEM gegenüber dem HECG darlegen.

Die schlüssigste Erklärung hierfür war insbesondere die längere Aufzeichnungszeit beim CEM, da die mediane Monitoringzeit bis zur Detektion von pxVHF bei 43h lag und somit die des einmaligen HECG (24h) deutlich überschritt. Eine besondere Stärke der nun vorliegenden Arbeit ist der zusätzliche Einsatz einer speziellen Software zur automatisierten Detektion (aCEM) von VHF. Der dabei benutzte Algorithmus war in der Lage mehr als 90% aller detektierten pxVHF zu erkennen, im Gegensatz zu 1/3 beim HECG alleine und etwa 2/3 durch das CEM. Der Einsatz aller Verfahren ist Ressourcen-intensiv, da jeweils instruiertes Personal erforderlich ist, welches die manuell oder automatisch registrierten VHF-verdächtigen Episoden evaluiert. Das EKG-Monitoring sollte jedoch nicht der alleinige Grund für einen längeren Aufenthalt auf einer SU darstellen und wird häufig aufgrund limitierter Anzahl an entsprechenden Betten auch nicht realisierbar sein. Wie auch von den Autoren gefolgert, ist insbesondere die Dauer des EKG-Monitorings von entscheidender Bedeutung, und die Wahl des Verfahrens wie aCEM/CEM oder beispielsweise wiederholter HECG muss letztlich auf die Gegebenheiten vor Ort und den vernünftigen Einsatz der vorhandenen Ressourcen abgestimmt sein. Weiter spannend bleibt die Frage, inwieweit ein Herzrhythmus-Monitoring über die Zeit der stationä-

ren Monitorüberwachung hinaus in der Lage ist, ein pxVHF als Schlaganfallursache bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall zu detektieren. Eine Antwort auf diese Frage werden uns hoffentlich die Ergebnisse zweier laufender Studien geben, wel-

che Patienten mit kryptogenem Schlaganfall für 6 Monate mittels eines subkutan implantierten kardialen Monitors (CRYSTAL-AF) oder 30 Tage mittels Elektrodengürt (EMBRACE) überwachen. (TK, KN)

4. Sekundärprävention

***** Depta JP, Fowler J, Novak E, Katzan I, Bakdash S, Kottke-Marchant K, Bhatt DL. Clinical outcomes using a platelet function-guided approach for secondary prevention in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. Stroke 2012;43:2376-2381.**

Eine der wichtigsten, ungelösten Fragen in der Sekundärprophylaxe des ischämischen Schlaganfalles ist die Wahl der antithrombotischen Medikation bei Patienten, die einen Schlaganfall unter Acetylsalicylsäure (ASA) oder einem anderen Thrombozytenfunktionshemmer (TFH) erlitten haben. Diese Frage ist äußerst relevant, da 30-40% aller Schlaganfallpatienten mit TFH vorbehandelt sind. In der referierten retrospektiven Arbeit wurde der Frage nachgegangen, ob eine aufgrund des Ergebnisses von Thrombozytenfunktionstests getroffene Entscheidung zur Erhöhung der TFH-Dosis, Wechsel des TFH zu einem wirksameren TFH (z.B. von ASA auf Clopidogrel oder ASA/Dipyridamol) oder Hinzunahme eines 2. TFH die Mortalität,

Blutungsrate und ischämische Ereignisse beeinflusst. Bei insgesamt 324 Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall oder einer TIA wurden mittels optischer Aggregometrie nach Stimulation mit Arachidonsäure und Adenosinphosphat ein Ansprechen auf ASA und Clopidogrel untersucht. 43% der getesteten Patienten war ASA-Nonresponder und 35% Clopidogrel-Nonresponder. Bei 73 (23%) der 324 Patienten wurde aufgrund des Vorliegens eines TFH-Nonresponder-Status die TFH-Strategie geändert. Verglichen mit den Patienten, bei der keine Änderung der TFH vorgenommen worden war, hatten die Patienten mit Änderung der TFH nach einer mittleren Beobachtungszeit von $4,6 \pm 1,1$ Jahre in einer Propensitäts-Analyse eine signifikant höhere Rate

an Todesfällen, ischämischen Ereignissen oder Blutungen (Hazard ratio 2,24, 95% KI 1,12-4,47).

Kommentar:

Obwohl die Ergebnisse dieser Arbeit aufgrund ihrer retrospektiven Analyse und eines damit sehr wahrscheinlichen Selektions-Bias mit Vorsicht zu interpretieren sind, zeigen sie doch erneut, dass eine Änderung der TFH-Therapie aufgrund von Thrombozytenfunktionstests zum jetzigen Zeitpunkt bei Schlaganfallpatienten nicht sinnvoll ist. Die Hypothese der Autoren, dass sich bei ASA- oder Clopidogrel-Nonrespondern durch eine Änderung der TFH-Strategie das Outcome verbessern lässt, wurde nicht nur widerlegt, es trat das Gegenteil ein, diese Patienten hatten nach einer relativ langen Nachbeobachtungszeit sogar ein schlechteres Outcome. Obwohl diese Arbeit natürlich eine Reihe an Kritikpunkten hat (s.u.), ist sie in meinen Augen doch erwähnenswert, da sie erneut den Stellenwert von Thrombozytenfunktionstests in der Therapieentscheidung bei Schlaganfallpatienten in Zweifel zieht. Bisher gibt es noch keine einzige prospektive randomisierte Studie, die einen Nutzen dieser Tests gezeigt hat. Auch in der großen prospektiven POPULAR-Beobachtungsstudie bei kardialen Stentpatienten war keiner der 6 eingesetzten Thrombozytenfunktionstests in der Lage das klinische

Outcome nach einem Jahr ausreichend vorherzusagen [1]. Zu den weiteren Kritikpunkten an der referierten Arbeit, die auch von den Bochumer KollegInnen in einem Leserbrief erwähnt wurden [2]: - Knapp 40% aller eingeschlossenen Patienten nahmen zum Zeitpunkt der Testung schon eine doppelte TFH-Therapie mit ASA und Clopidogrel ein, was aufgrund der Ergebnisse der MATCH-Studie schon sehr verwundert, und wofür die Autoren keine Erklärung liefern. - Die TFH-Compliance der Patienten wurde nicht überprüft, obwohl zahlreiche frühere Arbeiten gezeigt haben, dass sehr wahrscheinlich die Non-Compliance den Hauptgrund für eine laborchemische TFH-Nonresponse darstellt. - Eine erneute Thrombozytenfunktionstestung nach Therapie-modifikation wurde leider nur bei einem Drittel der 73 Patienten durchgeführt (RW).

Literatur:

- [1] Breet NJ et al. JAMA. 2010; 303:754-762
- [2] Meves SH and Neubauer H. Stroke. 2012; 43:e167

*** Agarwal S, Bajaj NS, Kumbhani DJ, Tuzcu EM, Kapadia SR. Meta-analysis of transcatheter closure versus medical therapy for patent foramen ovale in prevention of recurrent neurological events after presumed paradoxical embolism. JACC Cardiovascular Interventions 2012;5(7):777-789.**

Seit mehr als 20 Jahren tobt eine erbitterte Schlacht in der Medizin über die Rolle des offenen Foramen ovale bei kryptogenen Schlaganfällen. Ohne jeden Beweis der Wirksamkeit wurde bei Tausenden von Patienten mit kryptogenem Schlaganfall ein offenes Foramen ovale verschlossen unter der Vorstellung, damit erneute Schlaganfälle zu verhindern. Die Autoren aus den Vereinigten Staaten führten eine Literaturrecherche aller Studien durch, bei denen Patienten mit offenem Foramen ovale und kryptogenem Schlaganfall/TIA entweder einen Verschluss des PFO erhielten oder rein medikamentös mit Acetylsalicylsäure oder Antikoagulantien behandelt wurden. Keine dieser Studien war randomisiert. Der primäre Outcome der Analyse waren erneute Schlaganfälle und TIAs. Außerdem wurden die Komplikationen des PFO-Verschlusses erfasst. Für die Analyse standen 39 Studien mit 8.185 Patienten zur Verfügung, bei denen das PFO verschlossen wurde, und 19 Studien mit 2.142 Patienten, die konservativ behandelt wurden. Die jährlichen Inzidenzraten nach PFO-Verschluss betragen 0,8 pro 100 Patientenjahre mit einem 95 %-Konfidenzintervall zwischen 0,5 und

1,1 und für die konservative Gruppe 5,0 mit Konfidenzintervallen zwischen 3,6 und 6,9 pro 100 Patientenjahre für die konservative Therapie. Die daraufhin durchgeführte Metaanalyse legte eine Überlegenheit des PFO-Verschlusses gegenüber der konservativen Therapie nahe. Ein Vergleich der Antikoagulation mit Thrombozytenfunktionshemmern zeigte eine Überlegenheit der Antikoagulation. Vier Prozent der Patienten erlitten bei dem PFO-Verschluss eine ernsthafte Komplikation. Es bestand kein Zusammenhang zwischen der Rezidivrate und der Größe des Shunts. Besonders profitierten ältere Patienten mit einem Vorhofseptumaneurysma. Diese Literaturübersicht kommt zu dem Schluss, dass der Verschluss eines offenen Foramen ovale beim kryptogenen Schlaganfall einer konservativen Therapie überlegen ist.

Kommentar:

Dieser Artikel und die Metaanalyse sind ein gutes Beispiel für den Missbrauch von Literaturrecherchen und Metaanalysen. Zu dem Zeitpunkt, als die Arbeit publiziert wurde, waren bereits die Ergebnisse der großen randomisierten Closure-Studie bekannt,

die keinerlei Nutzen des PFO-Verschlusses zur Rezidivprophylaxe bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall fand. In der CLOSURE-Studie wurden auch alle Ergebnisse dieser hier vorliegenden Metaanalyse widerlegt. In CLOSURE ergab sich keine Überlegenheit der Antikoagulantien gegenüber Acetylsalicylsäure und auch das Vorhofseptumaneurysma war kein Prädiktor für die Wirksamkeit des PFO-Verschluss. Die

wichtige Schlussfolgerung für die Leser von Metaanalysen: Metaanalysen sind beim Fehlen von sauber durchgeführten randomisierten Studien höchstens geeignet, um wissenschaftliche Hypothesen zu generieren. Therapieentscheidungen sollten sich aber ausschließlich auf die Ergebnisse großer randomisierter Studien stützen. (HCD)

******* SPS3 Investigators, Benavente OR, Hart RG, McClure LA, Szychowski JM, Coffey CS, Pearce LA. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. N Engl J Med 2012;367(9):817-825**

Patienten mit nicht-kardioembolischen Schlaganfällen werden in der Sekundärprävention mit Thrombozytenfunktionshemmern wie Acetylsalicylsäure oder der Kombination aus Acetylsalicylsäure und Dipyridamol behandelt. Für die frühe Sekundärprävention gibt es Hinweise darauf, dass die Kombination von Clopidogrel und Acetylsalicylsäure einer Monotherapie überlegen sein könnte. In der Langzeitprophylaxe zeigte die MATCH-Studie, dass die Kombination von Acetylsalicylsäure und Clopidogrel einer Monotherapie mit Clopidogrel nicht überlegen ist und zu vermehrten Blutungskomplikationen führt. Die SPS3-Studie untersuchte unter anderem, ob die Kombinationstherapie von Clopidogrel plus

Aspirin einer Monotherapie mit Aspirin bei Patienten mit lakunären Infarkten überlegen ist. Es handelt sich um eine doppelblinde, multizentrische, randomisierte Studie mit 3.020 Patienten mit lakunären Infarkten. Die Diagnose eines lakunären Infarktes stützte sich auf eine Magnetresonanztomographie. Die Patienten erhielten entweder 75 mg Clopidogrel oder Placebo. Alle Patienten wurden mit 325 mg Acetylsalicylsäure behandelt. Der primäre Endpunkt war jedweder erneute Schlaganfall unabhängig davon, ob es ein ischämischer Schlaganfall oder eine intracraniale Blutung war. 1503 Patienten erhielten die Aspirin-Monotherapie und 1517 die Kombinationstherapie. Das mittlere Alter der Patienten betrug 63 Jahre

und 2/3 der Patienten waren Männer. Für den Endpunkt „alle Schlaganfälle“ betrug die Zahl in der Aspirin-Monotherapie 138 und in der Kombinationstherapie 125. Dies entspricht jährlichen Raten von 2,7 % und 2,5 %. Dieser Unterschied war bei einer HR von 0,92 statistisch nicht signifikant. Es ergaben sich auch keine Unterschiede, wenn ischämische Insulte und intracranielle Blutungen getrennt ausgewertet wurden. Auch bezüglich Herzinfarkten und vaskulären Todesfällen ergaben sich keine Unterschiede. Schwerwiegende Blutungskomplikationen traten bei 56 Patienten in der Monotherapiegruppe auf und bei 105 in der Kombinationstherapiegruppe. Dies entspricht einer Hazard ratio von 1,97, die statistisch signifikant war. Bezüglich der Gesamtsterblichkeit traten 77 Todesfälle in der Monotherapiegruppe auf und 113 in der Kombinationstherapiegruppe. Dies entspricht einer Hazard ratio von 1,52, die statistisch signifikant war.

Kommentar:

Die SPS 3-Studie repliziert die Ergebnisse der MATCH- und der CHARISMA-Studien. In MATCH wurde Aspirin plus Clopidogrel mit Clopidogrel verglichen und in CHARISMA Aspirin plus Clopidogrel mit Aspirin. Allen Studien gemeinsam ist, dass die Kombinationstherapie einer Monotherapie nicht überlegen ist und zu vermehrten Blutungskomplikationen führt. Dies zeigt auch eindeutige Unterschiede zwischen der kardiologischen Indikation und der neurologischen Indikation. Für das akute Koronarsyndrom war die Langzeitprophylaxe von Aspirin und Clopidogrel einer Monotherapie mit Aspirin in der CURE-Studie eindeutig überlegen. Für deutsche Verhältnisse bedeutet dies, dass in der Langzeittherapie nach TIA und ischämischem Insult nur Acetylsalicylsäure oder die Kombination von Acetylsalicylsäure mit Dipyridamol in Betracht kommt. (HCD)

***** Lal BK, Beach KW, Roubin GS, Lutsep HL, Moore WS, Malas MB, Chiu D, Gonzales NR, Burke JL, Rinaldi M, Elmore JR, Weaver FA, Narins CR, Foster M, Hodgson KJ, Shepard AD, Meschia JF, Bergelin RO, Voeks JH, Howard G, Brott TG. Restenosis after carotid artery stenting and endarterectomy: a secondary analysis of CREST, a randomised controlled trial. Lancet Neurol 2012;11(9):755-763**

Der therapeutische Nutzen der Endarteriektomie bei symptomatischen hochgradigen Carotisstenosen

ist durch die NASCET und ECST-Studien belegt. In den letzten Jahren wurden mehrere große randomisierte

Studien zum Vergleich des Stenting und der Carotis-Endarteriektomie durchgeführt, wobei die meisten Studien eine Überlegenheit der Carotis-Operation fanden. In der CREST-Studie zeigte sich allerdings eine Überlegenheit der Carotis-Operation bezüglich intraoperativer Schlaganfälle und eine Überlegenheit des Stenting zur Vermeidung von intra- und perioperativen Herzinfarkten. In dieser Publikation in *Lancet Neurology* wurden die Restenoseraten ausgewertet. In die CREST-Studie wurden Patienten mit einer asymptomatischen Carotisstenose oder symptomatische Patienten mit TIA, Amaurosis fugax oder leichtem Schlaganfall zwischen 2000 und 2008 randomisiert. Für die vorliegende Subgruppenanalyse war der primäre Endpunkt definiert als Restenose oder Verschluss nach 2 Jahren. Bei allen Patienten wurde nach 1, 6, 12, 24 und 48 Monaten eine Duplex-Sonographie der Carotiden durchgeführt. Eine Restenose war definiert als eine Stenose von mindestens 70 %. Alle Ultraschall-Untersuchungen wurden in einem zentralen Labor ausgewertet. 2.191 Patienten wurden innerhalb von 30 Tagen nach Randomisierung behandelt und hatten in der Folgezeit Ultraschall-Untersuchungen. Bei 1086 Patienten wurde ein Stenting und bei 1105 eine Carotis-Endarteriektomie durchgeführt. In der Gruppe mit Carotis-Stenting hatte 58

Patienten nach zwei Jahren eine Restenose oder einen Gefäßverschluss. Dies entspricht einer Rate von 6 %. Bei Patienten mit Carotis-Endarteriektomie hatten 62 eine Restenose, dies entspricht einer Häufigkeit von 6,3 %. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Für beide Verfahren waren weibliches Geschlecht, Diabetes mellitus und Fettstoffwechselstörungen Prädiktoren für eine Restenose. Rauchen war ein Risikofaktor für Restenosen nach Carotis-Operation aber nicht nach Stenting.

Kommentar:

Diese Subgruppenanalyse zeigt, dass die Restenoserate sowohl nach Carotis-OP wie nach Endarteriektomie relativ gering und in beiden Verfahren gleich häufig ist. Wichtig wird es sein, Langzeitergebnisse über einen Zeitraum von 5 – 10 Jahren zu erheben. Für den klinischen Alltag ist es auch wichtig, Patienten über die wesentlichen Risikofaktoren für Restenosen, wie Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörungen und Rauchen aufzuklären und die Risikofaktoren zu behandeln. (HCD)

****** Scirica BM, Bonaca MP, Braunwald E, De Ferrari GM, Isaza D, Lewis BS, Mehrhof F, Merlini PA, Murphy SA, Sabatine MS, Tendera M, Van de Werf F, Wilcox R, Morrow DA; TRA 2°P-TIMI 50 Steering Committee Investigators. Vorapaxar for secondary prevention of thrombotic events for patients with previous myocardial infarction: a prespecified subgroup analysis of the TRA 2°P-TIMI 50 trial. Lancet 2012;380(9850):1317-1324**

Seit vielen Jahren gibt es Bemühungen potentere Thrombozytenfunktionshemmer für die Sekundärprävention vaskulärer Ereignisse nach TIA, Schlaganfall, beim akuten Koronarsyndrom oder bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit zu entwickeln. Eine solche neue Substanz ist Vorapaxar. Es handelt sich hier um einen Protease-aktivierten-Rezeptor-1-Antagonisten, eine Substanz die den Bindungsrezeptor für Thrombin an menschlichen Thrombozyten hemmt. Die ursprünglich geplante große Studie zum Einsatz dieser Substanz in der Sekundärprävention nach vaskulären Ereignissen musste im Verlauf modifiziert werden, da es bei Patienten mit vorausgegangener TIA und Schlaganfall zu signifikant erhöhten Raten an intrakraniellen Blutungen kam und dieser Studienarm abgebrochen werden musste. Hier werden jetzt die Ergebnisse der Patienten berichtet, bei denen das primäre Ereignis ein Myokardinfarkt war. Die Studie war eine randomisierte Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie in der 17.779 Patienten mit Myokardinfarkt, entweder mit 2,5 mg Vorapaxar oder Placebo behandelt wurden. Alle

Patienten erhielten zusätzlich Acetylsalicylsäure. Der primäre Endpunkt waren kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall. Der primäre Endpunkt trat bei 610 von 8898 Patienten in der Vorapaxar-Gruppe und 750 von 8881 in der Placebo-Gruppe auf. Dies entspricht 3-Jahresraten von 8,1 vs. 9,7%, einer Hazard Ratio von 0,8 die signifikant war. Mittelschwere oder schwere Blutungen waren in der Vorapaxar-Gruppe mit 3,4% signifikant höher, als in der Placebo-Gruppe mit 2,1%. Intracranielle Blutungen traten bei 43 Patienten in der Vorapaxar-Gruppe auf und 28 in der Placebo-Gruppe.

Kommentar:

Vorapaxar reduziert signifikant das Risiko erneuter ischämischer Ereignisse unter Inkaufnahme einer Zunahme von schwerwiegenden Blutungsereignissen. Für Neurologen ist wichtig, dass in der Untergruppe der Patienten mit Myokardinfarkt, die bereits in der Vergangenheit eine TIA oder einen Schlaganfall erlitten hatten, kein therapeutischen Nutzen zu sehen war und das es in dieser Gruppe zu einer signifikanten Zunahme von

schwerwiegenden Blutungskomplikationen kam, sodass Patienten mit vorbestehenden cerebralen Durchblu-

tungsstörungen mit dieser Substanz nicht behandelt werden sollten. (HCD)

5. Blutungen

****** Dorhout Mees SM, Algra A, Vandertop WP, van Kooten F, Kuijsten HA, Boiten J, van Oostenbrugge RJ, Al-Shahi Salman R, Lavados PM, Rinkel GJ, van den Bergh WM. Magnesium for aneurysmal subarachnoid haemorrhage (MASH-2): a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2012;380(9836):44-49**

Die Prognose der Subarachnoidalblutung ist weiterhin schlecht. Die Sterblichkeit innerhalb eines Monats beträgt 27 bis 44% und von den Überlebenden sind 20% auf Dauer behindert. Die wichtigste Komplikation ist die zerebrale Ischämie durch Vasospasmen. Reblutungen sind heute durch die modernen operativen und interventionellen Techniken des Aneurysma-Verschlusses deutlich seltener geworden. Die einzig bisher zugelassene wirksame Therapie zur Prävention von Angiospasmen ist Nimodipin. Magnesium hat neuroprotektive Eigenschaften und ist im Tierexperiment auch in der Lage, Vasospasmen bei Subarachnoidalblutungen zu verhindern. Daher sollte in einer großen Phase III-Studie untersucht werden, ob Magnesium die Prognose nach Subarachnoidalblutung verbessert. Es handelt sich um eine große randomisierte, Placebo-kontrol-

lierte Studie, die in Europa und Südamerika durchgeführt wurde. Patienten im Alter von über 18 Jahren mit einer Subarachnoidalblutung wurden entweder mit 64 mmol intravenösem Magnesium pro Tag behandelt oder mit Placebo über 20 Tage behandelt. Der primäre Outcome war definiert als ein Wert von 4 oder 5 auf der modifizierten Rankin-Skala nach 90 Tagen oder Tod. 1.204 Patienten wurden eingeschlossen. 606 Patienten erhielten Magnesium und 597 Placebo. Für den primären Endpunkt hatten 158 Patienten einen schlechten Outcome in der Magnesium-Gruppe verglichen mit 151 in der Placebo-Gruppe. In Prozentzahlen waren dies 26,2 % versus 25,3 %. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Auch eine Metaanalyse von 7 randomisierten Studien mit insgesamt 2.047 Patienten zeigte keinen Nutzen von Magnesium im Vergleich zu

Placebo zur Verbesserung der Prognose nach Subarachnoidalblutung.

Kommentar:

Mit der MASH-2-Studie ist leider die Hoffnung auf eine Prophylaxe und Therapie angiospastischer Insulte bei der Subarachnoidalblutung zerplatzt. Magnesium ist zwar im Tierexperiment wirksam und hatte in klei-

neren Phase II-Studien einen positiven Trend bei Patienten mit Subarachnoidalblutungen gezeigt. Wie so häufig in den letzten Jahren ergibt sich dann in einer großen Phase III-Studie, dass der neuroprotektive Ansatz nicht funktioniert. Daher beschränkt sich die Prophylaxe von angiospastischen Insulten weiterhin auf die Gabe von Nimodipin. (HCD)

****** Xian Y, Liang L, Smith EE, Schwamm LH, Reeves MJ, Olson DM, Hernandez AF, Fonarow GC, Peterson ED. Risks of intracranial hemorrhage among patients with acute ischemic stroke receiving warfarin and treated with intravenous tissue plasminogen activator. JAMA 2012;307(24):2600-2608**

Die intravenöse Thrombolyse ist die einzige zugelassene Therapie des akuten ischämischen Insultes. Prinzipiell besteht bei Patienten, die oral mit Vitamin K-Antagonisten antikoaguliert sind, eine absolute Kontraindikation für die Gabe von rt-PA. Die amerikanischen Leitlinien empfehlen allerdings bei Patienten, bei denen die $INR \leq 1,7$ liegt, die Thrombolyse durchzuführen. Die europäischen Leitlinien sehen generell eine Kontraindikation für die Thrombolyse vor bei Patienten, die mit Warfarin behandelt werden, unabhängig von der INR. Die amerikanischen Autoren wollten in einem großen Register den Zusammenhang zwischen der Gabe von Warfarin und dem Blutungsrisiko

bei systemischer Thrombolyse untersuchen. Es handelt sich um eine Beobachtungsstudie an einem großen Register in den Vereinigten Staaten mit 23.437 Patienten mit ischämischem Insult. 1.802 waren zum Zeitpunkt des Schlaganfalls mit Warfarin behandelt und 21.635 hatten keine Antikoagulation. Erfasst wurden symptomatische intracraniale Blutungen, lebensbedrohliche Blutungen sowie schwerwiegende Blutungen und die Sterblichkeit im Krankenhaus. 7,7 % der Patienten, die eine Thrombolyse erhielten, entsprechend 1.802 Patienten, waren mit Warfarin vorbehandelt. Der mediane INR betrug 1,20. Die Patienten, die antikoaguliert waren, waren mit 74 Jahren älter als

die Patienten, die kein Warfarin erhielten mit 70 Jahren. Der häufigste Grund für eine orale Antikoagulation war eine absolute Arrhythmie. Die Häufigkeit symptomatischer intracranialer Blutungen bei den Patienten, die Warfarin erhalten hatten, betrug 5,7 % und bei den Patienten ohne Warfarin 4,6 %. Wurde für die Risikofaktoren zum Zeitpunkt der Baseline korrigiert, war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant. Es ergaben sich auch keine Unterschiede bezüglich schwerwiegender systemischer Blutungskomplikationen oder der Sterblichkeit. Bei den Patienten, die eine INR von unter 1,7 hatten, ergab sich kein statistischer Zusammenhang zwischen der

INR und dem Risiko symptomatischer Blutungen.

Kommentar:

Diese große Beobachtungsstudie stützt den Ansatz in den Vereinigten Staaten, Patienten, die oral antikoaguliert sind und eine INR von unter 1,7 haben, beim akuten ischämischen Insult zu lysieren. Es muss allerdings darauf aufmerksam gemacht werden, dass diese Ergebnisse in Widerspruch zu einigen Studien in Europa stehen, wo Patienten bei dieser Konstellation signifikant erhöhte Raten an intracranialen Blutungen hatten. Wie dieser Unterschied zustande kommt, ist im Moment unklar. (HCD)

***** Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH, Hansen CM, Karasoy D, Kristensen SL, Køber L, Torp-Pedersen C, Gislason GH, Hansen ML. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. Circulation 2012;126:1185-1193**

Patienten mit Vorhofflimmern sollten wenn irgend möglich zur Schlaganfallprävention antikoaguliert werden. Ein besonderes Problem sind Patienten, die ein akutes Koronarsyndrom erleiden und eine akute Intervention mit Ballondilatation und Stent-Implantation erhalten. Nach derzeit gültigen Leitlinien muss bei diesen Patienten eine Triple-Therapie aus

Acetylsalicylsäure, Clopidogrel und einem oralen Antikoagulum durchgeführt werden. Dabei besteht ein nicht unerhebliches Blutungsrisiko. Bisher gibt es nur relativ wenige Daten, die das Verhältnis zwischen therapeutischem Nutzen der Triple-Therapie und der Blutungskomplikation untersuchen. Die Publikation aus Dänemark stützt sich auf das große nationale

Patientenregister in Dänemark. Für die Studie wurden 11.480 Patienten mit einem mittleren Alter von 75 Jahren identifiziert, die in den Jahren 2000 bis 2009 einen Myokardinfarkt erlitten und bei denen eine perkutane Koronar-Intervention durchgeführt wurde. Alle Patienten litten unter Vorhofflimmern. Der primäre Endpunkt der Erhebung waren tödliche und nicht tödliche Blutungen, die zu einer Krankenhauseinweisung führten. Berechnet wurden Inzidenzraten und Hazard Ratios. Innerhalb des ersten Jahres nach dem Koronar-Eingriff wurden 728 schwerwiegende Blutungsereignisse registriert. Dies entspricht 6,3%. 79 der Blutungen waren tödlich, entsprechend 0,7%. Innerhalb der ersten 30 Tage betrug die Blutungsrate pro 100 Personenjahre 22,6% für Triple-Therapie, 20,3% für die Kombination von Vitamin K-Antagonisten und einem Thrombozytenfunktionshemmer und 14,3% für duale Thrombozytenfunktionshemmung. Sowohl kurzzeitig wie über den gesamten Beobachtungszeitraum von 1 Jahr war das Blutungsrisiko mit Triple-Therapie im Vergleich zur Kombination von Vitamin K-Antagonisten und Plättchenhemmung um 47% erhöht. Bezüglich thromboembolischer Ereignisse ergab sich kein Unterschied zwischen Triple-Therapie und der Kombination von Vitamin K-Antagonisten und 1 Plättchenfunktionshemmer.

Kommentar:

Diese sehr wichtige Registerstudie zeigt, dass bei der Triple-Therapie nach Koronar-Intervention ein erhebliches Blutungsrisiko besteht. Dieses ist in den ersten 30 Tagen besonders hoch. Da allerdings bezüglich thromboembolischer Ereignisse zwischen Triple-Therapie und dualer Therapie bei Patienten mit Vorhofflimmern kein Unterschied besteht, aber ein wesentlicher Unterschied bezüglich Blutungen, ist es durchaus erwägenswert, bei diesen Hochrisikopatienten in Zukunft eine duale Therapie mit oralen Antikoagulanzen und einem Thrombozytenfunktionshemmer wie Clopidogrel durchzuführen. Für diesen Ansatz sprechen auch die Daten einer beim Europäischen Kardiologenkongress vorgestellten Studie aus Holland, die zeigte, dass bei Patienten mit Koronar-Stents Stent-Thrombosen bei einer dualen Therapie nicht häufiger sind, als bei einer Triple-Therapie. (HCD)

6. Verschiedenes

****** Jungehulsing GJ, Israel H, Safar N, Taskin B, Nolte CH, Brunecker P, Wernecke KD, Villringer A. Levetiracetam in patients with central neuropathic post-stroke pain - a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Eur J Neurol 2012; doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03857.x.**

Bei etwa 8% aller Schlaganfallpatienten entwickelt sich langfristig ein neuropathisches Schmerzsyndrom. Diese Rate ist bei Thalamus-Infarkten deutlich höher. Bisher gibt es leider sehr wenige randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien, die die Wirksamkeit einer medikamentösen Therapie in dieser Patientengruppe untersucht. Die Arbeitsgruppe an der Charité in Berlin hat daher eine doppelblinde Placebo-kontrollierte Cross-Over-Studie durchgeführt. Eingeschlossen wurden Patienten mit zentralen neuropathischen Schmerzen nach Schlaganfall, die länger als 3 Monate bestanden. Die Patienten wurden zunächst über 8 Wochen mit Levetiracetam in einer Dosis bis zu 3000 mg behandelt bzw. mit Placebo. Dann erfolgte nach einer Auswaschphase die jeweils gegenläufige Behandlung. Der primäre Endpunkt war eine Reduktion der Schmerzintensität um 2 oder mehr Punkte auf einer Skala zwischen 0 und 11. Der Vergleich erfolgte zwischen der Baseline und der letzten Behandlungswoche. Weitere End-

punkte waren andere Schmerzska- len, das Ausmaß einer Depression, die Schlafqualität, die Lebensqualität und der Globaleindruck des Therapieerfolges durch den Patienten. 32 von 42 Patienten schlossen die Studie ab, für keinen der sekundären Endpunkte ergab sich eine Überlegenheit von Levetiracetam gegenüber Placebo.

Kommentar:

Diese zugegebenermaßen kleine, aber methodisch sehr gut durchgeführte Studie zeigt, dass Levetiracetam leider bei der Therapie von neuropathischen Schmerzen nach Schlaganfall nicht wirksam ist. Daher bleibt für die Therapie im Moment nur der Einsatz von trizyklischen Antidepressiva oder Lamotrigin, wobei für beide Substanzen die Studienlage relativ dürftig ist. (HCD)



ÖGSF

**Österreichische Gesellschaft
für Schlaganfallforschung**



**DEUTSCHE
SCHLAGANFALL-GESELLSCHAFT**
German Stroke Society
