



STROKE

NEWS

Aktuelle Literatur
zur Pathophysiologie
und Therapie
von
Schlaganfällen

ÖGSF

Österreichische Gesellschaft
für Schlaganfallforschung



DEUTSCHE
SCHLAGANFALL-GESELLSCHAFT
German Stroke Society

4/2013

STROKE-NEWS

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

18. Jahrgang, Nummer 4, Dezember 2013, Auflage: 1400

Herausgeber und verantwortlich:

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

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

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

Autoren dieser Ausgabe:

Prof. Dr. M. Dichgans, Klinikum Großhadern, Neurologie, Marchioninstr. 15, 81337 München (MD)

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

Prof. Dr. A. Dörfler, Neuroradiologie, Universitätsklinikum Erlangen, Schwabachanlage 6, 91054 Erlangen (AD)

PD Dr. K. Gröschel, Neurologische Universitätsklinik, Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz (KG)

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

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

Prof. Dr. D. Sander, Neurologie, Benedictus Krankenhaus Tutzing, Dr.-Appelhans-Weg 6, 82340 Feldafing (DS)

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

Dr. F. Wollenweber, Klinikum Großhadern, Neurologie, Marchioninstr. 15, 81337 München (FW)

Redaktion: Prof. Dr. C. Weimar

Vorwort

Liebe Leser und Leserinnen der Stroke News,

der 18. Jahrgang der Stroke News neigt sich seinem Ende entgegen. Ich möchte mich bei dieser Gelegenheit bei den Autoren, welche die Referate geschrieben haben, bedanken und bei Herrn Weimar für die Redaktion. Mein besonderer Dank gilt den Firmen Boehringer-Ingelheim in Ingelheim, Boehringer-Ingelheim Österreich und Bayer Vital, Leverkusen. Die Firmen unterstützen die Stroke News finanziell, ohne Einfluss auf den Inhalt zu nehmen. Ich habe die erfreuliche Mitteilung, dass auch im kommenden Jahr die Stroke News von den Firmen finanziell unterstützt werden. Allerdings müssen wir die Zahl der Ausgaben auf drei reduzieren.

Essen, im November 2013



H. C. Diener

Inhaltsverzeichnis		Seite
1.	Epidemiologie	5
2.	Pathophysiologie	7
3.	Klinik	10
4.	Diagnostik	16
5.	Primärprävention	19
6.	Sekundärprävention	26
7.	Blutungen	29
8.	Rehabilitation	39
9.	Verschiedenes	41

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

Die Benotung erfolgt nach folgenden Kriterien

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

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

Die Firmen haben keinen Einfluss auf den Inhalt genommen.

ISSN 1431-7780

Copyright 2013 Prof. H. C. Diener

1. Epidemiologie

Vorhofflimmern kann zu frühzeitiger Demenz führen

Vorhofflimmern (VHF) und Demenz treten mit zunehmendem Alter häufiger auf. Hierbei war es bisher immer schwierig herauszuarbeiten, ob ein frühzeitiger kognitiver Abbau durch eine erhöhte Schlaganfallrate bei Patienten mit VHF bedingt ist, oder ob das Auftreten von VHF alleine schon hierfür verantwortlich sein kann. In der vorliegenden Studie wird diese Fragestellung an einem großen Kollektiv longitudinal untersucht.

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

Probanden der amerikanischen „Cardiovascular health study“ wurden prospektiv hinsichtlich ihrer Kognition und dem Auftreten von Vorhofflimmern über einen mittleren Zeitraum von sieben Jahren untersucht. In dieser speziellen Auswertung wurden lediglich Menschen über 65 Jahre eingeschlossen, die noch kein VHF oder einen Schlaganfall in der Anamnese hatten. Es folgten jährliche Untersuchungen, bei denen u.a. die kognitive Funktion mit verschiedenen Tests untersucht wurde (erweiterter Mini-Mental Status, Digit Symbol substitution test, Telefoninterviews) und zur Detektion eines möglichen VHF ein 12-Kanal EKG abgeleitet wurde. Sobald bei den Probanden ein Schlaganfall aufgetreten ist, wurden diese für die Analyse zensiert, damit

eine denkbare vaskuläre Demenz das Ergebnis nicht verfälschen kann. Insgesamt konnten 5150 Probanden in die Analyse eingeschlossen werden. Es wurde die jährliche Verschlechterung der kognitiven Funktion in Abhängigkeit von dem Auftreten eines Vorhofflimmerns berechnet. Eine Berücksichtigung der relevanten denkbaren Einflussvariablen wie z.B. Schulbildung, Geschlecht, Alter, kardiovaskuläre Risikofaktoren wurde hierbei berücksichtigt. Als Ergebnis konnte nach einer mittleren siebenjährigen Nachverfolgungszeit bei 10,7% der Patienten ein VHF detektiert werden. Die Punktwerte sowohl des erweiterten Mini-Mental Status, als auch des Digit symbol substitution tests fielen nach dem Auftreten eines VHF im Verlauf der Studie schneller

ab, als dies im Vergleich zu dem Kollektiv ohne VHF festgestellt werden konnte. Die Autoren der Studie schließen, dass das Auftreten von VHF zu einem schnellerem kognitiven Abbau führt und zwar unabhängig von konkurrierenden Risikofaktoren.

Kommentar:

In der hier vorgestellten guten Analyse konnte VHF als unabhängiger Risikofaktor für einen schnelleren kognitiven Abbau identifiziert werden. Auch wenn die zu untersuchende These nicht ganz neu ist, so konnte sie doch auf einer soliden Datenbasis validiert werden. Von besonderem Interesse ist hierbei, dass insbesondere Probanden mit Schlaganfällen von der Analyse zensiert worden sind, so dass der Effekt des VHF unabhängig von der dem VHF oft begleitenden vaskulären Demenz anzusehen ist. Nicht ganz geklärt ist der genaue Zusammenhang, warum VHF zu einer kognitiven Verschlechterung führt. Diskutiert werden hier ähnliche Mechanismen wie sie bei der Herzinsuffizienz vorkommen können, bei der eine cerebrale Minderperfusion als wichtige Ursache mit im Vordergrund steht. Diese wird in Verbindung zu einer vermehrten Schädigung der weißen Substanz und einer reduzierten Fähigkeit, kleinere Mikroembolien „auszuwaschen“, angesehen. Von besonderem Interesse wäre nun natürlich herauszuarbeiten,

welcher Mechanismus beim VHF hier die entscheidende Rolle spielt und in wie weit sich dieser dann durch spezielle Therapien positiv beeinflussen lässt. (KG)

2. Pathophysiologie

Sind Schlaganfall-Tiermodelle prinzipiell nicht auf Patienten übertragbar ?

Mit dem Granulozyten-stimulierenden Wachstumsfaktor (G-CSF, AX200) ist ein weiteres Neuroprotektivum in einer klinischen Phase IIb Studie gescheitert. Die Substanz war zuvor ausführlich in Nagetiermodellen untersucht worden und hatte dort antiapoptotische, arteriogene und neurogene Eigenschaften gezeigt. Das erneute Scheitern einer vielversprechenden Substanz stellt die Entwicklung von Neuroprotektiva generell infrage.

Ringelstein EB, Thijs V, Norrving B, Chamorro A, Aichner F, Grond M, Saver J, Laage R, Schneider A, Rathgeb F, Vogt G, Charisse G, Fiebich JB, Schwab S, Schabitz WR, Kollmar R, Fisher M, Brozman M, Skoloudik D, Gruber F, Serena Leal J, Veltkamp R, Kohrmann M, Berrouschot J. Granulocyte colony-stimulating factor in patients with acute ischemic stroke: results of the AX200 for Ischemic Stroke trial. Stroke 2013;44(10):2681-2687

Der Wachstumsfaktor G-CSF wird bereits in der Behandlung der Chemotherapie-induzierten Neutropenie eingesetzt. Zahlreiche Tierstudien sowie eine vorausgehende Phase IIa Studie hatten Hinweise für eine neuroprotektive Wirkung sowie verbesserte Erholung nach ischämischem Schlaganfall zeigen können. Die AX200 for Ischemic Stroke Studie untersuchte nun eine 3 tägige intravenöse Gabe von G-CSF versus Placebo in 328 Patienten innerhalb von 9h nach ischämischem Infarkt im Versorgungsgebiet der A. cerebri media, welcher MR-tomographisch mittels DWI eine Größe von mindestens 15ml aufweisen musste. Auch systemisch lysierte

Patienten konnten nach der Thrombolyse bei Vorliegen der Einschlusskriterien eingeschlossen werden. Patienten mit sehr schweren (nachgewiesen mittels Bildgebung oder NIH-SS >22) oder leichten Schlaganfällen (NIH-SS <6) wurden ausgeschlossen. Im primären sowie allen sekundären Endpunkten zeigte sich kein Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen, sondern lediglich ein Trend zu einem reduzierten Infarktwachstum in der Kontrollbildgebung.

Kommentar:

Auch diese Studie reiht sich ein in die lange Liste der negativen Neuroprotektiva-Studien. Im Gegensatz zu

früheren Studien kann man aber den Initiatoren fast keine Versäumnisse bei der Planung und Durchführung der Studie machen. So kann man den Autoren eigentlich nur in Ihrem Fazit zustimmen, dass sich Studienergebnisse in Nagetieren möglicherwei-

se nicht auf Patienten übertragen lassen. Die experimentelle (und auch klinische) Schlaganfallforschung hat damit wieder mal einen schweren Rückschlag erlitten. (CW)

Traditionelle chinesische Medizin hilft nicht beim akuten Schlaganfall

Die traditionelle chinesische Medizin (TCM) wird in Asien in großem Umfang in der medikamentösen Schlaganfallrehabilitation eingesetzt. Pharmakologische Studien zeigten neuroprotektive Effekte bei der cerebralen Ischämie und bei Reperfusionsschäden. Eine klinische Studie testete MLC601 (NeuroAiD), ein Kombinationsextrakt aus neun pflanzlichen und fünf tierischen Komponenten bei Patienten mit einem moderaten Schlaganfall. Der doppelblinde, randomisierte Vergleich ergab keinen Effekt auf die modifizierte Rankin Scala.

****** Chen CL, Young SH, Gan HH, Singh R, Lao AY, Baroque AC, 2nd, Chang HM, Hiyadan JH, Chua CL, Advincula JM, Muengtaweepongsa S, Chan BP, de Silva HA, Towanabut S, Suwanwela NC, Pongvarin N, Chankrachang S, Wong KS, Eow GB, Navarro JC, Venketasubramanian N, Lee CF, Bousser MG. Chinese medicine neuroaid efficacy on stroke recovery: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. Stroke 2013;44(8):2093-2100**

Alle bisherigen Studien zum Wirksamkeitsnachweis der Neuroprotektion verfehlten einen Effektivitätsnachweis. Die traditionelle chinesische Medizin (TCM) wird in den asiatischen Ländern unter anderem auch in der Rehabilitation nach einem Schlaganfall intensiv eingesetzt. Für einige Formen der TCM wurden antioxidative, antiinflammatorische, vasodilatatorische, thrombozytenfunktionshemmende und antiglutamaterge Effekte

gefunden. MLC601(NeuroAiD) ist ein Kombinationsextrakt aus neun pflanzlichen und fünf tierischen Komponenten, die in Kapselform verabreicht wird und im Tiermodell protektive Effekte gezeigt hat. Kleinere Studien zeigten bei Schlaganfall-Patienten im postakuten Zeitraum von zwei Wochen bis sechs Monaten nach dem Schlaganfall eine bessere Erholung funktioneller Outcome Parameter und neurologischer Defizite.

Die aktuelle Studie verabreichte in einem doppelblinden Ansatz randomisiert kontrolliert bei 5.050 Patienten 4 Kapseln á 400 mg pro Tag über einen Zeitraum von drei Monaten im Median 48 Stunden nach Symptombeginn. Die Patienten waren mit einem NIHSS von 8,8 moderat schwer betroffen und wiesen ein typisches Risikoprofil auf (arterielle Hypertension 80%, nicht insulinabhängiger Diabetes 29%, Hyperlipidämie 48 %, Nikotinabusus 46%). Die Shift-Analyse der modifizierten Rankin Scala (mRS) nach drei Monaten ergab keinen signifikanten Unterschied. Auch für die sekundären Outcome Parameter mRS 0 bis 1 nach drei Monaten, Barthel Index und Mini Mental State Examination Test ergab sich kein Vorteil der TCM. Die Autoren weisen darauf hin, dass ein Trend für ein besseres Outcome in der Verumgruppe vorliegt und 26 von 1.000 mit NeuroAiD behandelten Patienten mehr als unter Placebo ein gutes Outcome (mRS, 0 bis 1) erreichen und eine größere Studienpopulation ein statistisch signifikantes Ergebnis erbracht hätte.

Den Autoren gebührt großes Lob, dass sie eine global eingesetzte TCM einer randomisierten doppelblinden Studie unterworfen haben. Der von ihnen beklagte Konflikt zwischen unkritischem Enthusiasmus (der Anwender) und von Unwissenheit geprägtem Skeptizismus (der generellen TCM

Ablehner) wurde somit durch die CHIMES Studie geklärt. Der Versuch, aus nicht signifikanten Trends doch noch den Weg zu einer noch größeren Studie mit längerer Therapiezeit und Nachbeobachtungszeit zu bahnen, sollte nicht zu ernst genommen werden.

Kommentar:

Die CHIMES Studie prüft ehrenwerterweise eine TCM in einer doppelblind randomisierten Studie und findet keine Wirksamkeit für ein Gemisch aus neun pflanzlichen und fünf tierischen Komponenten. Warum eine solche Mischung verschiedener Substanzen die unendlich scheinende Kette erfolgloser neuroprotektiver Studien beenden sollte, war für nicht asiatische, „unwissende Skeptiker“ sicher nur schwer nachzuvollziehen. Immerhin kann man dieses „Medikament“ nun getrost beiseite legen und finanzielle Ressourcen und wissenschaftliche Schaffensfreude auf erfolgreichere Kandidaten einer effektiven Neuroprotektion konzentrieren. (JR)

3. Klinik

Mechanische Rekanalisation beim akuten Schlaganfall

Mechanische Rekanalisationsverfahren finden zunehmend beim akuten Schlaganfall Anwendung. Die vorliegende multizentrische STAR-Studie ist die derzeit größte prospektive Studie zur mechanischen Rekanalisation beim akuten Schlaganfall.

****** Pereira VM, Gralla J, Davalos A, Bonafé A, Castano C, Chapot R, Liebeskind DS, Nogueira RG, Arnold M, Sztajzel R, Liebig T, Goyal M, Besselmann M, Moreno A, Schroth G. Prospektive, Multicenter, Single-Arm Study of Mechanical Thrombectomy Using Solitaire Flow Restoration in Acute Ischemic Stroke. Stroke 2013;44:2802-2807**

Zur mechanischen Rekanalisions-therapie beim akuten Schlaganfall werden zunehmend Stentretreiver eingesetzt, die in den bisherigen Studien im Vergleich zu den frühen Rekanalisationssystemen deutlich höhere Rekanalisationsraten und ein besseres neurologisches Outcome aufweisen.

Die vorliegende STAR-Studie (Solitaire Flow Restoration Thrombectomy for Acute Revascularization), eine prospektive multizentrische Single-Arm-Studie untersuchte die Wirksamkeit der mechanischen Thrombektomie mit dem Solitaire-Stentretreiver beim akuten Schlaganfall. Eingeschlossen wurden 202 Patienten mit einem proximalen Gefäßverschluss im vorderen Stromgebiet (A. carotis interna, A. cerebri media M1 u. M2) in einem Zeitfenster von 8 Stunden nach Symptombeginn

und einem NIHSS-Score von 8 bis 30. Bildbasiert wurden ferner Patienten mit einem ASPECT-Score von <6 (CT) oder <5 (DWI) ausgeschlossen. Als Studienzentren wurden nur sog. „High Volume Stroke Centers“ mit umfangreicher Erfahrung in der mechanischen Schlaganfalltherapie zugelassen.

Primärer Endpunkt war die Rekanalisationsrate gemessen am TICI $\geq 2b$ nach maximal drei Passagen mit dem Stentretreiver, bewertet durch ein unabhängiges Core-Lab. Sekundäre Outcome-Parameter waren ein gutes neurologisches Outcome nach 90 Tagen (mRS 0-2), Retriever-assoziierte bzw. prozedurale Komplikationen, die Zeit bis zur Rekanalisation und die Mortalität nach 90 Tagen.

Eine erfolgreiche Rekanalisation des Zielgefäßes konnte bei 79% (160) der

202 Patienten erreicht werden. Bei 9% (18) der Patienten wurde nach erfolglosem Solitaire-Einsatz die Therapie als „rescue therapy“ eskaliert, sodass insgesamt eine Rekanalisationsrate von 88% erreicht werden konnte. Die Zeit bis zur arteriellen Punktion betrug im Mittel 238 Min. nach Symptombeginn; die eigentliche Zeit für die mechanische Rekanalisation im Mittel nur 20 Min. Ein günstiges neurologisches Outcome (mRS 0-2) konnte bei immerhin 58% der Patienten erreicht werden. Die prozedurale Komplikationsrate betrug 7,4%, die symptomatische intrakranielle Blutungsrate lediglich 1,5%. In einer Subanalyse konnte ferner der Einfluss einer guten Kollateralisierung auf ein günstiges Outcome gezeigt werden.

Kommentar:

Die STAR-Studie ist die bis dato größte prospektive Multicenter-Studie zur Thrombektomie beim akuten Schlaganfall und konnte eindrücklich zeigen, dass mit Stentretreivern nicht nur sehr hohe Rekanalisationsraten, sondern bei adäquater bildbasierter Patientenselektion (ASPECTS) auch bei vielen Patienten ein günstiges Outcome erzielt werden kann. Diese hohe Rekanalisationsrate bei gleichzeitig geringer Komplikationsrate ist möglicherweise der Tatsache geschuldet, dass ausschließlich sehr aktive und insbesondere im Umgang mit Stentretreivern langjährig erfahrene

Zentren ausgewählt wurden. Dennoch unterstreichen die Daten die Notwendigkeit einer randomisierten Studie, die die Wertigkeit der mechanischen Thrombektomie im Vergleich zur intravenösen Thrombolyse untersucht. Es bleibt zu hoffen, dass die großen Schlaganfallszentren dann dabei genauso aktiv rekrutieren wie in der vorliegenden Studie. (AD)

Hochdosis Albumin ist zur Behandlung des akuten ischämischen Insults nicht wirksam

In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie war eine Behandlung mit hochdosiertem Albumin bei der Behandlung des akuten ischämischen Insults nicht wirksam.

****** Ginsberg MD, Palesch YY, Hill MD, Martin RH, Moy CS, Barsan WG, Waldman BD, Tamariz D, Ryckborst KJ; ALIAS and Neurological Emergencies Treatment Trials (NETT) Investigators. High-dose albumin treatment for acute ischaemic stroke (ALIAS) part 2: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2013;12:1049-1058**

Die einzige bisher als wirksam belegte und zugelassene medikamentöse Therapie des akuten ischämischen Insults ist die Thrombolyse in einem Zeitfenster von 4,5 Stunden. Ebenfalls wirksam ist die Behandlung auf Stroke Units. Alle Versuche den akuten ischämischen Insult anderweitig medikamentös mit Neuroprotektiva zu behandeln sind bisher gescheitert. In Tierexperimenten war die Gabe von hochdosiertem Albumin neuroprotektiv wirksam. Dies galt in einem Zeitfenster von bis zu 4 Stunden. Am Menschen konnte gezeigt werden, dass Albumin die zerebrale Perfusion verbessert. In einer kleinen Phase II-Studie an 82 Patienten erwies sich Albumin als relativ sicher und es gab einen Trend für eine positive Wirkung. Dies sollte jetzt in einer größeren Phase III-Studie untersucht werden. Die ALIAS-Studie war eine randomisierte doppelblinde Parallelgruppen-Studie mit Placebo-Kontrolle, die zwi-

schen Februar 2009 und September 2012 durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden Patienten mit ischämischen Insult im Alter zwischen 18 und 83 Jahren und einem Schweregrad auf der NIHSS von 6 oder mehr. Die Patienten mussten innerhalb von 5 Stunden randomisiert werden. Die eine Hälfte der Patienten erhielt 25%iges Albumin, entsprechend 2 g/kg mit einer Maximaldosis von 57 ml oder physiologische Kochsalzlösung. Der primäre Endpunkt war ein guter Outcome definiert als ein Wert auf der modifizierten Rankin-Skala von 0 oder 1 oder einem NIHSS-Score von 0 oder 1 nach 90 Tagen. Eine systemische Thrombolyse war erlaubt.

In der Studie erhielten 422 Teilnehmer Albumin und 419 physiologische Kochsalzlösung. Das Sicherheitskomitee beendete die Studie im September 2012 vorzeitig, weil es keine Hinweise auf eine Wirksamkeit

der Albumin-Therapie gab. Den primären Endpunkt erreichten 186 Patienten in der Albumin-Gruppe und 185 in der Placebo-Gruppe, entsprechend 44%. Die Behandlung mit Albumin führte signifikant häufiger zu einem Lungenödem mit einer Häufigkeit von 13 vs. 1%. Symptomatische Blutungen innerhalb von 24 Stunden waren mit 4 vs. 2% in der Albumin-Gruppe ebenfalls häufiger.

Kommentar:

Diese Neuroprotektiva-Studie ist ein weiteres Beispiel für eine negative

Phase III-Studie nach positiven Hinweisen einer kleinen Phase II-Studie. Mit jetzt über 170 negativen Neuroprotektiva-Studien beim akuten ischämischen Insult muss ernsthaft überlegt werden, ob es medizinisch und ethisch gerechtfertigt ist, mit diesem Therapieansatz weitere Studien durchzuführen. Besonders bedenklich an dieser Studie ist, dass die Behandlung nicht nur nicht wirksam war, sondern zu einem signifikanten erhöhten Risiko von Lungenödem und cerebralen Blutungen führte. (HCD)

Sicherheit der intravenösen Thrombolyse bei antikoagulierten Patienten

Eine Vorbehandlung mit Warfarin und einer INR $\leq 1,7$ erhöht das Risiko einer symptomatischen intracraniellen Blutung nicht. Die Vortherapie mit Vitamin-K Antagonisten hat keinen Einfluss auf den funktionellen Outcome.

******Mazya MV, Lees KR, Markus R, Roine RO, Seet RC, Wahlgren N, Ahmed N; Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke Investigators. Safety of intravenous thrombolysis for ischemic stroke in patients treated with warfarin. *Ann Neurol.* 2013;Jun 6. doi:10.1002/ana.23924.**

Die systemische Thrombolyse mit Gewebeplasminogenaktivator (rt-PA) ist die einzige wirksame und zugelassene medikamentöse Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls im Zeitfenster von 4,5 Stunden. Ungeklärt ist die Frage, ob bei Patienten, die wegen Vorhofflimmern antikoaguliert sind, eine Thrombolyse durchgeführt werden kann und ab welcher INR diese zu einer erhöhten

Blutungsrate führt. Die Analysen von amerikanischen Registerstudien hatten nahegelegt, dass dieser Grenzwert bei einer INR von $\leq 1,7$ liegt. Es handelt sich hier um eine Subgruppenanalyse des Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke (SITS) – International Stroke Thrombolysis Register (ISTR) zwischen 2002 und 2011. Alle Patienten waren mit Alteplase lysiert worden. Das Register

umfasst Daten von 45.074 Patienten die eine systemische Thrombolyse erhielten. Im Zeitraum zwischen 2002 und 2008 gaben die Stroke Units an, ob die Patienten mit Warfarin antikoaguliert waren, ob sie keine Antikoagulation erhielten oder ob diese Therapieoption unbekannt war. Ab 2008 mussten Patienten mit einer INR über 1,7 zusätzlich die aktuelle INR angegeben werden.

Von den 45.074 Patienten hatten 768 zum Zeitpunkt der Therapie eine Behandlung mit Warfarin mit einer INR von $\leq 1,7$. Diese Patienten waren im Schnitt älter, hatten mehr Komorbiditäten und schwerere Schlaganfälle als Patienten die nicht mit Warfarin behandelt wurden. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bzgl. symptomatischer intrazerebraler Blutungen. Die Rate betrug 2% bei den 751 Patienten mit Warfarin und einer INR $\leq 1,7$ nach den SITS-MOST-Kriterien und 1,7% bei den Patienten die kein Warfarin erhalten hatten. Die Mortalität betrug in der Warfarin-Gruppe 26%, in der Kontroll-Gruppe 15%. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Bei den Patienten die Warfarin erhielten war die Rekanalisierungsrate in der CT- oder MR-Angiographie mit 62% höher als bei den Patienten ohne Warfarin. Dies gilt auch für das Verschwinden des hyperdensen Arteria cerebri media-Zeichens mit 63% vs. 55%.

Kommentar:

Die Daten des SITS-Registers stimmen mit denen des großen amerikanischen Schlaganfallregisters überein. Beide Register zeigen eindeutig, dass mit Warfarin antikoagulierte Patienten und einer INR $\leq 1,7$ bei einer systemischen Thrombolyse mit rt-PA kein erhöhtes Risiko einer symptomatischen intrazerebralen Blutung besteht. Im Analogieschluss kann vermutet werden, dass dies auch für das in Deutschland verwendete Phenprocoumon gilt. Leider gibt es bisher keine labortechnischen Grenzwerte die zeigen würden, ab welchen Gerinnungswert ein erhöhtes Blutungsrisiko unter Einnahme von neuen Antikoagulanzen wie Dabigatran, Apixaban und Rivaroxaban besteht. (HCD)

Kopfschmerzen und Schlaganfall

Patienten bei denen es zum Zeitpunkt eines ischämischen Insultes zu Kopfschmerzen kommt, haben eine bessere Langzeitprognose

***** Maino A, Algra A, Koudstaal PJ, van Zwet EW, Ferrari MD, Wermer MJ; on behalf of the LiLAC Study Group. Concomitant headache Influences long-term prognosis after acute cerebral ischemia of noncardioembolic origin. Stroke. 2013;44:2446-2450**

Etwa 1/4 aller Patienten haben durch ihren ischämischen Insult Kopfschmerzen. Dies gilt auch für Patienten mit transienten ischämischen Attacken. Besonders Ischämien im hinteren Stromgebiet führen zu Kopfschmerzen. Die holländische Studie untersuchte, ob das Auftreten von Kopfschmerzen zum Zeitpunkt des Schlaganfalls oder TIA die Langzeitprognose beeinflusst. Die Population ist eine Untergruppe von Patienten die 1986 am Dutch TIA Trial teilnahmen und seitdem prospektiv nachverfolgt werden. In der Life Long After Cerebral ischemia-Kohorte befinden sich derzeit 2473 Teilnehmer. In dieser Population wurden keine Patienten mit kardioembolischen Schlaganfällen eingeschlossen. Die Autoren untersuchten das Risiko vaskulärer Ereignisse in den folgenden 14 Jahren. Zum Zeitpunkt des initialen Ereignisses wiesen 420 von 2473 Teilnehmern Kopfschmerzen auf. Das Risiko eines erneuten vaskulären Ereignisses (Schlaganfall, Herzinfarkt,

vaskulärer Tod) war um 17% niedriger bei den Patienten die zum Zeitpunkt des ersten ischämischen Insults Kopfschmerzen hatten. Für kardiale Ereignisse war die Hazard Ratio 0,88 und für cerebrale Ereignisse 0,97. Das Risiko eines vaskulären Tods war mit einer Hazard Ratio von 0,73 signifikant erniedrigt.

Kommentar:

Diese Studie zeigt, dass Patienten die zum Zeitpunkt ihres initialen ischämischen Insults Kopfschmerzen haben, eine etwas bessere Prognose haben, als Patienten bei denen ein Schlaganfall ohne Kopfschmerzen auftritt. Die Pathophysiologie von Kopfschmerzen während eines ischämischen Insults ist nicht vollständig geklärt. Es ist allerdings bekannt, dass im Bereich der hinteren Schädelgrube und des Okzipitallappens die Dura bei einem Teil der Patienten von der Arteria cerebri posterior und nicht von der Arteria carotis externa versorgt wird. Das Auftreten von Kopfschmerzen könnte

aber auch auf eine noch intakte Gefäßwand mit der Fähigkeit zur Vasodilatation bei cerebraler Ischämie hinweisen. Dies würde dann erklären, dass diese Patienten eine bessere Langzeitprognose haben. Für diese

Annahme spricht die Tatsache, dass insbesondere der vaskuläre Tod bei Patienten die zum Zeitpunkt ihres Schlaganfalls Kopfschmerzen haben, reduziert ist. (HCD)

4. Diagnostik

Verbesserte Detektion von Vorhofflimmern

Ein EKG Monitoring über 7 Tage führt bei Patienten mit cryptogenem Schlaganfall zu einer deutlich höheren Detektionstrate für Vorhofflimmern als das 24 Stunden Holter-Monitoring.

***** Higgins P, Macfarlane PW, Dawson J, McInnes GT, Langhorne P, Lees KR. Noninvasive cardiac event monitoring to detect atrial fibrillation after ischemic stroke: a randomized, controlled trial. Stroke. 2013;44:2525-2531**

Vorhofflimmern ist ein wichtiger Risikofaktor für erste und erneute Schlaganfälle. Üblicherweise erfolgt auf Stroke Units entweder ein 24-Stunden-Holter-Monitoring oder die Patienten werden über 72 Stunden am Monitor mit spezieller Software überwacht, um neu-aufgetretenes und insbesondere klinisch stummes Vorhofflimmern zu identifizieren. In einer prospektiven randomisierten Studie in Glasgow wurden 100 Patienten eingeschlossen die zum Zeitpunkt des Schlaganfalls kein Vorhofflimmern hatten und bei denen auch kein Vorhofflimmern bekannt war. Die Patienten wurden in eine Gruppe ran-

domisiert, in der eine Standarddiagnostik in der Regel mit 24 Stunden-Holter-Monitoring erfolgte und eine zweite Gruppe, bei denen das EKG über 7 Tage aufgezeichnet wurde. Der primäre Studienendpunkt war die Identifikation von neuem Vorhofflimmern innerhalb von 14 Tagen. 100 Patienten wurden eingeschlossen, innerhalb von 14 Tagen nach dem Schlaganfall ergab sich nach 7 Tagen Monitoring eine Rate von neu identifiziertem Vorhofflimmern von 18% verglichen mit 2% bei Patienten mit Standarddiagnostik. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Konsequenz war, dass bei 16%

der Patienten in der Langzeitmonitoring-Studie eine orale Antikoagulation begonnen wurde, verglichen mit keinem Patienten in der Standarddiagnosegruppe.

Kommentar:

Im Moment fordern die Diagnose- und Behandlungsleitlinien auf Stroke Units, dass bei Patienten mit cerebralen Ischämien ein 24 Stunden-Holter-Monitoring zur Identifikation von Vorhofflimmern durchgeführt werden sollte. Die Studie aus Glasgow zeigt wie viele andere Studien die in letzter

Zeit publiziert worden sind, dass ein längeres Monitoring hier über 7 Tage deutlich häufiger klinisch stummes Vorhofflimmern identifiziert. Dies hat auch Konsequenzen für die Schlaganfallprävention, da diese Patienten antikoaguliert und nicht mit Thrombozytenfunktionshemmern behandelt werden. Es wird besonders spannend sein, wie die Ergebnisse der Studien ausfallen, die den Herzrhythmus über lange Zeit beispielsweise mit implantierbaren Looprecordern untersuchen. (HCD)

Besteht bei Patienten mit kognitiver Störung ein Zusammenhang zwischen cerebraler Mikroangiopathie und Amyloidpathologie?

Nach der gängigen Vorstellung lassen Mikroblutungen im Bereich der Stammganglien („tiefe MB“) auf eine Risikofaktor-assoziierte (subkortikal ischämische) Mikroangiopathie schließen, während lobär lokalisierte Mikroblutungen mit einer zerebralen Amyloidpathologie in Verbindung gebracht werden.

In dieser Studie untersuchen die Autoren, in welcher Form bildgebende Marker einer subkortikal ischämischen Mikroangiopathie (Leukenzephalopathie, lakunäre Infarkte) und Marker einer Amyloid-Pathologie (Amyloid-PET) mit Mikroblutungen assoziiert sind

Park JH, Seo SW, Kim C, Kim GH, Noh HJ, Kim ST, Kwak KC, Yoon U, Lee JM, Lee JW, Shin JS, Kim CH, Noh Y, Cho H, Kim HJ, Yoon CW, Oh SJ, Kim JS, Choe YS, Lee KH, Lee JH, Ewers M, Weiner MW, Werring DJ, Na DL. Pathogenesis of cerebral microbleeds: In vivo imaging of amyloid and subcortical ischemic small vessel disease in 226 individuals with cognitive impairment. *Ann Neurol.* 2013;73:584-593

Im Rahmen einer prospektiven Kohortenstudie wurden 89 Patienten mit Alzheimer-assoziiert kognitiver

Störung (AAKS), und 137 Patienten mit Mikroangiopathie-assoziiert kognitiver Störung (MAKS)

eingeschlossen, wobei sowohl leichte kognitive Störungen (N=112) als auch manifest demente Patienten zu einer Gruppe zusammengefasst werden. Die Diagnose „leichte kognitive Störung“ (N=112) beruhte auf den modifizierten Peterson-Kriterien, die Diagnose „Vaskuläre Demenz“ beruhte auf DSM-IV-Kriterien, die Diagnose „Alzheimer-Demenz“ auf NINCDS-ADDA-Kriterien. Alle Patienten wurden mittels struktureller 3T-MRT (inklusive T2* gewichteten Sequenzen) und Amyloid-PET (11C Pittsburg Compound) untersucht. 23 klinisch als AAKS diagnostizierte Patienten wurden aufgrund eines negativen Amyloid-PET ausgeschlossen.

Analysiert wurden die folgenden 4 Gruppen: 1. AAKS mit leichter Leukenzephalopathie 2. AAKS mit mäßiger Leukenzephalopathie 3. MAKS mit positivem Amyloid-PET 4. MAKS mit negativem Amyloid-PET. Ergebnisse: AAKS-Patienten mit leichter Leukenzephalopathie hatten weniger lobäre Mikroblutungen als AAKS-Patienten mit mäßiger Leukenzephalopathie. Zudem fanden sich bei Amyloid-negativen MAKS-Patienten („pure Mikroangiopathie“) sowohl lobäre Mikroblutungen als auch „tiefe“ Mikroblutungen. Weiterhin war in einer multivariaten Analyse der Gesamtkohorte das Ausmaß der Leukenzephalopathie sowohl mit „tiefen“ Mikroblutungen als auch mit lobären Mikroblutungen

assoziiert. Der Schweregrad der Amyloid-Pathologie zeigte sich dagegen ausschließlich mit lobären Mikroblutungen assoziiert.

Hieraus ziehen die Autoren folgende Schlussfolgerungen: i) subkortikal ischämische Mikroangiopathie ist nicht nur mit „tiefen“ sondern auch mit lobären Mikroblutungen assoziiert ii) subkortikale Mikroangiopathien und Amyloid-Pathologie erhöhen synergistisch das Risiko für lobäre Mikroblutungen iii) „tiefe“ Mikroblutungen sind nicht mit Amyloid-Pathologie assoziiert .

Kommentar:

Die vorliegende Arbeit leistet einen wichtigen Beitrag zum Verständnis des Zusammenspiels zwischen der häufigen Risikofaktor-assoziierten Mikroangiopathie und Amyloid-Pathologie in Bezug auf die Entstehung von Mikroblutungen. Interessant ist insbesondere die nachgewiesene Assoziation zwischen Mikroangiopathie und lobären Mikroblutungen. Die vorliegende Studie zeigt erneut, dass eine getrennte Betrachtung von Amyloid-pathologie und der häufigen Risikofaktor-assoziierten Mikroangiopathie nicht mehr zeitgemäß ist. Die Stärken der Arbeit liegen zum einen in prospektiv erhobenen und gut charakterisierten Patientendaten, zum anderen in der konsequenten Umsetzung der multimodalen Bildgebung. Als

Limitation ist anzusehen, dass ausschließlich Patienten mit kognitiver Störung untersucht wurden, welches die Übertragbarkeit auf andere

Kollektive einschränkt. Zudem erfolgte keine histologische Diagnose-sicherung. (FW/MD)

5. Primärprävention

Langzeitergebnisse der Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern mit Dabigatran

Auch über einen längeren Zeitraum hinweg bleibt die orale Antikoagulation mit Dabigatran in der Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern wirksam. Bei der hohen Dosis von Dabigatran ist die Rate von schwerwiegenden Blutungskomplikationen gegenüber der niedrigen Dosis erhöht.

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

Patienten mit Vorhofflimmern haben ein hohes Risiko für ischämische Insulte, das durch eine orale Antikoagulation mit Vitamin K Antagonisten um 60 bis 70% reduziert werden kann. Allerdings haben Vitamin K Antagonisten wie Phenprocoumon oder Warfarin eine Reihe von Nachteilen, was erklärt, warum nur

etwa die Hälfte bis zwei Drittel aller Patienten bei denen die Indikation für eine orale Antikoagulation besteht tatsächlich mit Vitamin K Antagonisten behandelt werden. Die neuen oralen Antikoagulantien wie der direkte Thrombinhemmer Dabigatran werden in einer festen oralen Dosis eingenommen und es besteht keine

Notwendigkeit eines Gerinnungs-Monitorings. In der RELY-Studie war die Dosis von 2 x 110 mg Dabigatran bzgl. der Verhütung von Schlaganfällen genauso wirksam wie Warfarin, hatte aber eine niedrigere Rate an schwerwiegenden Blutungskomplikationen. Die hohe Dosis von Dabigatran 2 x 150 mg war bzgl. der Reduktion von Schlaganfall und systemischen Embolien einer Antikoagulation mit Warfarin überlegen bei vergleichbarer Rate an schwerwiegenden Blutungskomplikationen. Im Rahmen des Studienprotokolls war vorsezifiziert, dass Patienten die in der RELY-Studie Dabigatran einnehmen, in eine offene Follow up-Studie wechseln konnten. Alle Patienten die in der RELY-Studie mit Dabigatran behandelt wurden, hatten die Möglichkeit in der RELY-ABLE-Studie die Einnahme von Studienmedikation mit Dabigatran fortzusetzen. Während der Studie blieb die Dosis von Dabigatran verblindet. Die Weiterbehandlung erfolgte bis zu 28 Monaten, wobei der Median der Beobachtungszeit 2,3 Jahre betrug. In die Studie wurden insgesamt 5851 Patienten aufgenommen. Dies entspricht 48% der Patienten die ursprünglich in der RELY-Studie mit Dabigatran behandelt wurden. Erfasst wurden neben Schlaganfällen und systemischen Embolien auch schwerwiegende Blutungskomplikationen und die Mortalität.

Die Häufigkeit von Schlaganfällen und systemischen Embolien betrug 1,46%/Jahr für die hohe Dosis und 1,60%/Jahr für die niedrige Dosis von Dabigatran. Dies entspricht einer nicht signifikanten Hazard Ratio von 0,91. Die Häufigkeit schwerwiegender Blutungskomplikationen betrug 3,74%/Jahr für die hohe Dosis und 2,99%/Jahr für die niedrige Dosis von Dabigatran. Dies entspricht einer Hazard Ratio von 1,26, die statistisch signifikant war. Cerebrale Blutungen traten in 0,13 und 0,14% pro Jahr auf. Die Mortalität war mit 3,02%/Jahr für die hohe Dosis und 3,10%/Jahr für die niedrige Dosis nicht unterschiedlich.

Kommentar:

Die RELY-Studie bot den mit Dabigatran behandelten Patienten an, die Behandlung mit Dabigatran über einen Zeitraum von 2-3 Jahren fortzusetzen. Die meisten Patienten die die Einschlusskriterien erfüllten, nahmen dieses Angebot an. Für die wesentlichen Endpunkte Schlaganfall und systemische Embolie, schwerwiegende Blutung, cerebrale Blutung und Mortalität unterschied sich die Häufigkeit pro Jahr in der RELY-Studie nicht von der RELY-ABLE-Studie. Damit kann postuliert werden, dass Wirkungen und Nebenwirkungen von Dabigatran über einen längeren Zeitraum hinweg gleichbleibend sind. Interessant ist die Beobachtung, dass sich zwischen den beiden Dosierungen

bzgl. der Rate an Schlaganfällen und systemischen Embolien kein signifikanter Unterschied ergab. Daher ist es gerechtfertigt, bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko, d. h. Patienten im

Alter über 75 Jahren und Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min. die niedrige Dosis von Dabigatran einzusetzen. (HCD)

Apixaban zur Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern

Patienten die Erfahrung mit Vitamin K Antagonisten haben profitieren genauso wie Patienten die bisher nicht antikoaguliert waren.

***** Garcia DA, Wallentin L, Lopes RD, Thomas L, Alexander JH, Hylek EM, Ansell J, Hanna M, Lanas F, Flaker G, Commerford P, Xavier D, Vinereanu D, Yang H, Granger CB. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation according to prior warfarin use: results from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation trial. Am Heart J 2013;166:549-558**

Die ARISTOTLE-Studie hat eindeutig gezeigt, dass eine orale Antikoagulation mit 2 x 5 mg Apixaban einer Antikoagulation mit Warfarin bzgl. des Endpunktes Schlaganfall und systemische Embolie überlegen ist. Dies gilt auch für die Reduktion von schwerwiegenden Blutungskomplikationen und die Reduktion der Mortalität. In einigen früheren Studien bestanden Unterschiede in der Wirksamkeit neuer Therapieansätze in Abhängigkeit davon, ob Patienten in der Vergangenheit bereits antikoaguliert waren und Erfahrungen mit Warfarin hatten. Dies wurde nun in der ARISTOTLE-Studie untersucht, einer doppelblinden Studie an 18.201 Patienten mit Vorhofflimmern, die entweder mit 2 x 5 mg Apixaban oder

Warfarin und einer Ziel-INR von 2-3 behandelt wurden. 7800 Patienten (43%) hatten keine Erfahrung mit Vitamin K Antagonisten und 10401 Patienten (57%) hatten Erfahrung mit Vitamin K Antagonisten. Für die meisten Risikofaktoren waren die beiden Populationen vergleichbar. Patienten ohne Vorerfahrung mit Vitamin K Antagonisten hatten seltener einen Schlaganfall erlitten und seltener eine Blutungskomplikation. Sowohl für den primären Endpunkt der Studie, nämlich die Reduktion von Schlaganfall und systemischer Embolie, wie für die Rate einer schwerwiegenden Blutungskomplikation ergab sich kein Unterschied zwischen den beiden Populationen. Auch der Abbruch der Studien-

medikation war in beiden Populationen gleich. Die Zeit im therapeutischen Bereich bei den Patienten die Warfarin einnahmen, war aber in der Gruppe die bisher keine Erfahrung mit Vitamin K Antagonisten hatte signifikant geringer.

Kommentar:

Diese Subgruppen-Analyse der ARISTOTLE-Studie zeigt, dass es keine Rolle spielt, ob Patienten die mit Apixaban oder Warfarin im Rahmen

der ARISTOTLE-Studie behandelt wurden, Vorerfahrungen mit Vitamin K Antagonisten hatten. Dies galt für alle Zielparameter einschließlich schwerwiegender Blutungskomplikationen. Für die klinische Praxis bedeutet dies, dass Patienten auch unabhängig davon ob sie bereits mit einem Vitamin K Antagonisten vorbehandelt waren, beim Auftreten von Vorhofflimmern, direkt auf Apixaban eingestellt werden können. (HCD)

Schlaganfallprävention durch Verschuß des Vorhofohres ?

Der Verschuß des Vorhofohres mit einem Watchman Device bei Patienten mit Vorhofflimmern ist nicht in der Lage das Schlaganfallrisiko signifikant zu senken.

***** Reddy VY, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Neuzil P, Huber K, Halperin JL, Holmes D; PROTECT AF Investigators. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-Year Follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) Trial. Circulation. 2013;127:720-729**

Verschlussysteme des Vorhofohres werden eingesetzt, um bei Patienten mit Vorhofflimmern Schlaganfälle zu vermeiden. Im klinischen Alltag erfolgt dieser Eingriff überwiegend bei Patienten, bei denen es unter Antikoagulation zu einer schwerwiegenden Blutungskomplikation gekommen ist und die deshalb nicht wieder antikoaguliert werden können. Die PROTECT AF Studie war eine rando-

misierte Studie mit 707 Patienten von denen 463 einen Watchman-Device erhielten oder mit Warfarin antikoaguliert wurden (n=244). Bei den Patienten die das Device bekamen, wurde die orale Antikoagulation nach 45 Tagen beendet und die Patienten wurden dann noch 4,5 Monate mit Clopidogrel behandelt. Die restliche Studienzeit erhielten sie Aspirin. Die Zeit im therapeutischen Bereich

(TTR) für Warfarin betrug 66%. Bei der ersten Analyse mit 1050 Patientenjahren in der Zeitschrift Lancet im Jahre 2009 zeigte sich kein Unterschied für primäre und sekundäre Endpunkte zwischen dem Verschluss des Vorhofohrs und der oralen Antikoagulation. Die jetzige Analyse bezieht sich auf 1588 Patientenjahre und eine mittleren Beobachtungszeit von 2,3 Jahren. Der primäre Endpunkt der Studie war Schlaganfall, systemische Embolie und kardiovaskuläre Sterblichkeit. Diese betrug 3% im Watchman-Arm und 4,3% im Warfarin-Arm. Das relative Risiko betrug 0,71 und war statistisch nicht signifikant. Die absoluten Zahlen betragen 31 für die Verschlussgruppe und 24 für die Kontroll-Gruppe. Ischämische Schlaganfälle traten 19-mal in der Interventionsgruppe und 8-mal in der Warfarin-Gruppe auf. In der Device-Gruppe traten signifikant mehr unerwünschte Ereignisse auf. Diese betragen 54 in der Device-Gruppe und 20 in der Kontroll-Gruppe. Schwerwiegende Ereignisse in der Interventionsgruppe umfassten u.a. perikardiale Tampoaden und periprozedurale Schlaganfälle.

Kommentar:

Die Langzeitanalyse der PROTECT AF Studie zeigt wie die ursprüngliche Studie keine Überlegenheit des Verschlusses des Vorhofohrs bei

Patienten mit Vorhofflimmern. Hauptkritikpunkt an der Studie ist, dass die Patienten nicht danach ausgewählt worden waren, ob sie sich für eine orale Antikoagulation eignen oder nicht. Die Wahrscheinlichkeit eines positiven Outcomes der Studie wäre sicher sehr viel größer gewesen, wenn Patienten eingeschlossen worden wären, bei denen es unter Antikoagulation zu einer cerebralen Ischämie gekommen ist oder eine Studienpopulation mit intracerebralen Blutungen unter Warfarin und hier ein Vergleich zwischen Vorhofohrverschluss und Thrombozytenfunktionshemmern. (HCD)

Embolieprophylaxe bei Mechanischen Herzklappen

Bei vielen Patienten mit Herzklappenerkrankung ist es immer noch notwendig, mechanische anstelle von biologischen Herzklappen zu implantieren. Dabigatran ist in diesen Patienten einer Antikoagulation mit Warfarin unterlegen.

******* Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, Blatchford J, Devenny K, Friedman J, Guiver K, Harper R, Khder Y, Lobmeyer MT, Maas H, Voigt JU, Simoons ML, Van de Werf F; the RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. N Engl J Med 2013;369:1206-1214**

Patienten mit mechanischen Herzklappen haben ein hohes embolisches Schlaganfallrisiko und müssen daher lebenslang antikoaguliert werden. Dies erfolgte bisher mit Vitamin K Antagonisten. Dabigatran ist ein direkter oraler Thrombinantagonist, der in der Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern in der hohen Dosis von 2 x 150 mg / Tag einer Antikoagulation mit Warfarin überlegen war. Es wurde jetzt eine Phase II Studie durchgeführt, um die Sicherheit von Dabigatran bei Patienten nach mechanischem Herzklappenersatz zu untersuchen. RE-ALIGN war eine prospektive randomisierte Phase II Studie. In die Studie konnten Patienten eingeschlossen werden, die zwischen 18 und 75 Jahre alt waren und entweder aktuell eine mechanische Herzklappe in der Aorten- oder Mitralposition erhielten oder einen Mitralklappenersatz vor mehr als 3 Monate erhalten hatten. Die

Patienten erhielten entweder Dabigatran oder Warfarin, wobei die Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert wurden. Im Rahmen der Studie wurden die Patienten bzgl. der Dosis von Dabigatran so eingestellt, dass sie einen minimalen Plasmaspiegel von 50 ng/ml hatten. Die initiale Dosis betrug je nach Nierenfunktion 150 mg 2 x täglich und konnte dann bis zu 2 x 300 mg täglich angehoben werden. Patienten, die den erforderlichen Blutspiegel nicht erreichten wurden dann mit einem Vitamin K Antagonisten behandelt. Bei Patienten in der Warfarin-Gruppe betrug die angestrebte INR bei Patienten mit niedrigem Risiko, d. h. Aortenklappenersatz ohne zusätzliche Risikofaktoren 2,0-3,0 und bei den übrigen Patienten 2,5 bis 3,5. Die Beobachtungszeit erstreckte sich über 12 Wochen. Der primäre Endpunkt war der Blutspiegel von Dabigatran, sekundäre Endpunkte waren Schlag-

anfall, systemische Embolien, transiente ischämische Attacken, Thrombosen der Herzklappe, Blutungskomplikationen, venöse Thromboembolien, Myokardinfarkte und Tod. Das Sicherheitskomitee brach die Studie ab nachdem 252 Patienten randomisiert worden waren. Von diesen erhielten 168 Dabigatran und 84 Warfarin. Beim Löwenanteil der Patienten wurde die Aortenklappe ersetzt. Die Patienten waren im Mittel 56 Jahre alt und 70% hatten ein hohes thromboembolisches Risiko. Die pharmakologischen Untersuchungen zeigten, dass die Patienten in der Dabigatran-Gruppe 86% der Zeit einen unteren Plasmaspiegel von 50 ng/ml oder mehr hatten. Der Löwenanteil der Patienten wurde mit 2 x 220 mg Dabigatran am Tag behandelt. Bezüglich klinischer Endpunkte traten 9 Schlaganfälle in der Dabigatran-Gruppe auf und 3 Myokardinfarkte, dies entspricht 5 und 2%, in der Warfarin-Gruppe traten diese Komplikationen nicht auf. Schwerwiegende Blutungen traten 7-mal in der Dabigatran-Gruppe und 2-mal in der Warfarin-Gruppe auf, alle Blutungen traten perikardial auf.

Kommentar:

Die RE-ALIGN Studie war primär eine Dosisfindungsstudie als Vorbereitung für eine größere Phase III Studie. Überraschend war das Ergebnis, dass Warfarin einer oralen

Antikoagulation mit Dabigatran in dieser Patientenpopulation sowohl bzgl. der Verhinderung vaskulärer Ereignisse, wie der Verhinderung von schwerwiegenden Blutungskomplikationen überlegen ist. Dies spricht sehr dafür, dass thromboembolische Komplikationen bei Patienten mit künstlichen Herzklappen einen etwas anderen Mechanismus haben, als bei Patienten mit Vorhofflimmern. Da die meisten Patienten die minimale erforderliche Plasmakonzentration von Dabigatran erreichten, kann das Ergebnis nicht mit einer zu niedrigen Konzentration von Dabigatran erklärt werden. Das Ergebnis hat klare klinische Implikationen: Patienten mit künstlichen Herzklappen müssen weiterhin mit Vitamin K Antagonisten behandelt werden. Es ist auch sehr zweifelhaft, ob die anderen neuen Antikoagulantien wie Apixaban oder Rivaroxaban in dieser Indikation in einer randomisierten Studie untersucht werden. (HCD)

6. Sekundärprävention

Kombinationstherapie mit Thrombozytenfunktionshemmern für die frühe Rezidiv-Prophylaxe nach TIA oder ischämischen Insult

In einer Meta-Analyse von 9012 Patienten ergeben sich Hinweise darauf, dass eine frühe Kombinationstherapie mit Thrombozytenfunktionshemmern einer Monotherapie bzgl. der Verhinderung von vaskulären Ereignissen überlegen ist mit einem Trend zu mehr schwerwiegenden Blutungskomplikationen.

***** Wong KS, Wang Y, Leng X, Mao C, Tang J, Bath PM, Markus HS, Gorelick PB, Liu L, Lin W, Wang Y. Early dual versus mono antiplatelet therapy for acute non-cardioembolic ischemic stroke or transient ischemic attack: an updated systematic review and meta-analysis. Circulation 2013;128(15):1656-1666**

Patienten mit TIA und ischämischem Insult haben insbesondere in den ersten Tagen nach dem Ereignis ein deutlich erhöhtes Rezidivrisiko. Für die Langzeittherapie ist bekannt, dass eine Kombination von Acetylsalicylsäure und Clopidogrel keine bessere Wirksamkeit hat, als eine Monotherapie mit Aspirin oder Clopidogrel, aber ein erhöhtes Blutungsrisiko. Die Kombination von Acetylsalicylsäure mit Dipyridamol ist allerdings einer Monotherapie mit Acetylsalicylsäure überlegen. In den letzten Jahren wird insbesondere propagiert eine aggressivere Therapie in der Frühphase nach einer TIA oder einem Schlaganfall einzusetzen, wenn das Rezidivrisiko besonders hoch ist. Die chinesischen Autoren führten eine Meta-Analyse aller Daten durch von

Patienten bei denen eine Kombinationstherapie mit Thrombozytenfunktionshemmern mit einer Monotherapie verglichen wurde und bei denen die Behandlung innerhalb von 3 Tagen begann. Insgesamt konnten 14 Studien mit 9012 Patienten ausgewertet werden. Über alle Substanzen hinweg führte eine duale Plättchentherapie zu einer 30%igen Risikoreduktion für einen erneuten Schlaganfall und eine 20%ige Risikoreduktion für den Kombinationsendpunkt Schlaganfall, TIA, akutes Koronarsyndrom und Tod. Die Kombinationstherapie führte zu einer nicht signifikanten 35%igen Risikorehöhung für schwerwiegende Blutungskomplikationen. Die Ergebnisse waren für die Kombination von Aspirin und Dipyridamol sowie für die

Kombination von Cilostazol besser, als für die Kombination von Aspirin und Clopidogrel vs. Aspirin-Monotherapie.

Kommentar:

Dies ist die erste Meta-Analyse, die nach den Ergebnissen der chinesischen CHANCE-Studie durchgeführt wurde. Die chinesische Studie hatte die Kombination von Clopidogrel und

Aspirin mit einer Monotherapie von Aspirin verglichen und hier einen eindeutigen Nutzen bei Patienten aus China gefunden. Um die frühe Kombinationstherapie in die klinische Praxis einzuführen, müssen allerdings die Ergebnisse der POINT-Studie abgewartet werden, die ein ähnliches Konzept bei Patienten in den Vereinigten Staaten und Europa untersucht. (HCD)

Konservative Therapie ist Stenting bei symptomatischen Patienten mit intracraniellen Stenosen überlegen

Stenting in Kombination mit einer rein konservativen Therapie ist bei symptomatischen Patienten mit hochgradigen intrakraniellen Stenosen einer rein konservativen Therapie im Langzeitverlauf nicht überlegen.

******* Derdeyn CP, Chimowitz MI, Lynn MJ, Fiorella D, Turan TN, Janis LS, Montgomery J, Nizam A, Lane BF, Lutsep HL, Barnwell SL, Waters MF, Hoh BL, Hourihane JM, Levy EI, Alexandrov AV, Harrigan MR, Chiu D, Klucznik RP, Clark JM, McDougall CG, Johnson MD, Pride GL Jr, Lynch JR, Zaidat OO, Rumboldt Z, Cloft HJ; for the Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis Trial Investigators. Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): the final results of a randomised trial. Lancet 2013 Oct 25**

Patienten mit intrakraniellen Stenosen haben nach einer TIA oder einem ischämischen Schlaganfall ein hohes Rezidivrisiko. Daher wurde für diese Patientenpopulation lange postuliert, dass ähnlich wie bei extrakraniellen Stenosen das Stenting der Stenose die Prognose verbessert. Die SAMMPRIS-Studie untersuchte dieses

Konzept. Die Studie begann im Jahr 2008 und musste 2011 vorzeitig abgebrochen werden, da die Ereignisrate in der Interventionsgruppe signifikant höher war. Zum Zeitpunkt der Erstpublikation standen allerdings nur Verlaufsdaten für 1 Jahr zur Verfügung.

In die SAMMPRIS-Studie wurden

451 Patienten mit TIA oder Schlaganfall und einer 70 bis 99%ige Stenose einer intracraniellen Arterie aufgenommen. Die Patienten erhielten alle eine aggressive konservative Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmern, Behandlung anderer vaskulärer Risikofaktoren und ein Lernprogramm zur Modifizierung des Lebensstils. Eine Hälfte der Patienten wurde mit dem Wingspan-Stent gestentet. Der primäre Endpunkt war Schlaganfall oder Tod innerhalb von 30 Tagen, ischämischer Insult im Versorgungsgebiet der betroffenen Arterie jenseits von 30 Tagen nach Studieneinschluss oder Schlaganfall oder Tod innerhalb von 30 Tagen nach der Revaskularisation.

Für die Langzeitbeobachtung wurden die Patienten über ein Mittel von 32 Monaten nachverfolgt. Den primären Endpunkt erreichten 34 von 227 Patienten in der konservativen Therapie-Gruppe und 52 von 224 in der Stenting-Gruppe. Dies entspricht 15% und 23%. Der Unterschied war statistisch signifikant. Jenseits der 30 Tage nach Studien-Einschluss trat der primäre Endpunkt bei 10% in der konservativen Gruppe und 10% in der Stenting-Gruppe auf. Der absolute Unterschied des primären Endpunktes zwischen den beiden Behandlungsgruppen war 7,1% im ersten Jahr, 6,5% im zweiten Jahr und 9% im dritten Jahr. Alle diese Unterschiede waren statistisch signifikant. Das Stenting hatte signifikant

mehr Nebenwirkungen mit einer höheren Schlaganfallrate von 26% vs. 19%, für die Intervention vs. der konservativen Therapie und schwerwiegende Blutungskomplikationen mit 13% vs. 4%.

Kommentar:

Die Langzeitergebnisse der SAMMPRIS-Studie stimmen mit den Ereignisraten in einem Beobachtungszeitraum von 1 Jahr überein. Die initial erhöhte Komplikationsrate des Stentings wird zu keinem Zeitpunkt mehr aufgeholt. Dies gilt auch für die untersuchten Untergruppen wie Alter, Geschlecht, betroffene Arterie oder für Patienten, bei denen das Ereignis unter Thrombozytenfunktionshemmern eintrat, bzw. die bereits ältere Infarkte im Versorgungsgebiet der betroffenen Arterie hatten. Die Studie ist dahingehend kritisiert worden, dass es im klinischen Alltag unwahrscheinlich ist, dass Patienten bzgl. der konservativen Therapie über längere Zeiten compliant sind. Die Analyse der LDL-Cholesterinwerte und der Blutdruckwerte zeigt aber, dass in beiden Behandlungsgruppen ein anhaltender Therapieerfolg der konservativen Therapie bzgl. der vaskulären Risikofaktoren erreicht werden konnte. Die Langzeitergebnisse der SAMMPRIS-Studie legen nahe, dass für die meisten symptomatischen Patienten mit intrakraniellen Stenosen ein Stenting nicht in Betracht kommt. Ausnahme sind wahrscheinlich

Patienten mit hochgradigen Stenosen, bei denen es trotz einer dualen Plättchenhemmung mit Aspirin und

Clopidogrel immer wieder zu transienten ischämischen Attacken oder kleinen Insulten kommt. (HCD)

7. Blutungen

Migräne und cerebrale Blutungen

Studien und Register welche cerebrale Blutungen und Migräne erfassen belegen, dass Migräne-Patienten ein erhöhtes Risiko für cerebrale Blutungen aufweisen.

***** Sacco S, Ornello R, Ripa P, Pistoia F, Carolei A. Migraine and hemorrhagic stroke: A Meta-analysis. Stroke 2013;44:3032-3038**

Eine Vielzahl von Fallkontroll- und Register-Studien hat einen Zusammenhang zwischen Migräne und vaskulären Erkrankungen wie ischämischen Insult, Herzinfarkt und vaskulärer Sterblichkeit gezeigt. Dabei ist das Risiko für einen ischämischen Insult bei Migräne mit Aura erhöht, bei Patienten ohne Aura nicht. Die italienische Arbeitsgruppe wollte daher untersuchen, ob es auch einen Zusammenhang zwischen Migräne und cerebralen Blutungen gibt. Zu diesem Zweck wurden in einer systematischen Literaturrecherche Fallkontroll-Studien und Kohorten-Studien ausgewertet, bei denen Migräne und cerebrale Blutungen definiert waren. Es wurden insgesamt 8 Studien identifiziert, in denen insgesamt 1600 cerebrale Blutungen auftraten. Das Risiko einer cerebralen Blutung war bei Patienten mit Migräne um den Faktor

1.48 signifikant erhöht. Dies galt nicht für Patienten, die eine Migräne mit Aura aufwiesen. Das Risiko war besonders erhöht bei Frauen und bei Frauen im Alter unter 45 Jahren.

Kommentar:

Diese Meta-Analyse gibt Hinweise darauf, dass insbesondere Frauen im Alter unter 45 Jahren ein leicht erhöhtes Risiko für cerebrale Blutungen haben, wenn sie an einer Migräne leiden. Die Ursache für den hier beobachteten Zusammenhang ist weiterhin unklar. Es gibt Hinweise darauf, dass bei Patienten mit Migräne eine generelle Dysfunktion des Gefäßendothels besteht. Andere Studien haben gezeigt, dass Migräne-Patienten ein anderes Risikoprofil haben als Kontrollen und hier insbesondere häufiger eine arterielle Hypertonie. Ein weiterer Faktor könnte die Einnahme von Acetyl-

salicylsäure und nicht-steroidalen Antirheumatika sein, die die Thrombozytenfunktion hemmen. In der Kommunikation mit Patienten ist

diese Studie allerdings nicht relevant, da die absoluten Risiken extrem niedrig sind. (HCD)

Intrazerebrale Blutungen unter Antikoagulation

Bei Patienten mit Antikoagulantien induzierten zerebralen Blutungen sind die Blutungen größer, haben eine schlechtere Prognose und sind häufiger in der hinteren Schädelgrube lokalisiert.

***** Ma M, Meretoja A, Churilov L, Sharma GJ, Christensen S, Liu X, Weir L, Davis SM, Yan B. Warfarin-associated intracerebral hemorrhage: Volume, anticoagulation intensity and location. J Neurol Sci 2013;332:75-79**

Zerebrale Blutungen verursacht durch Antikoagulantien sind üblicherweise groß und haben eine schlechte Prognose. Die Prognose hängt zum einen von der Größe der Blutung ab und zum anderen von der Lokalisation. Infratentorielle Blutungen bei Patienten die antikoaguliert sind, haben eine besonders schlechte Prognose. Die Studie aus Australien untersuchte inwieweit Warfarin-induzierte cerebrale Blutungen sich von anderen spontanen intracerebralen Blutungen unterscheiden. In die retrospektive Studie wurden Patienten aufgenommen die zwischen 2007 und 2012 im Royal Melbourne Krankenhaus wegen einer intracerebralen Blutung aufgenommen worden waren. Von den insgesamt 404 Patienten hatten 69 eine Warfarin-induzierte Blutung. Alle CTs wurden verblindet nachbefundet. Ausgewertet wurden

die Größe der Blutung sowie die Lokalisation. Das mittlere Alter der Patienten betrug 74 Jahre. Patienten die antikoaguliert waren, waren durchschnittlich älter und hatten mehr Risikofaktoren. Das Volumen der Blutung war bei Patienten die Warfarin eingenommen hatten, signifikant größer als bei den Vergleichspersonen. Bei Patienten mit einer INR über 3 fanden sich signifikant häufiger Hirnstammb Blutungen als bei Patienten bei denen die INR im Normbereich lag. Die Prozentzahlen waren 24% vs. 6,1%. Patienten mit einer INR von über 3 hatten auch ein höheres Risiko infratentorieller Blutungen.

Kommentar:

Diese retrospektive Studie zeigt, dass Patienten die antikoaguliert sind, erwartungsgemäß größere Volumina intracerebraler Blutungen haben, als

Patienten die nicht antikoaguliert sind. Neu ist die Beobachtung, dass Patienten bei denen die INR über 3 liegt, überproportional häufig Blutungen in der hinteren Schädelgrube, insbesondere im Hirnstamm haben. Wenn man für diese Tatsache statistisch korrigiert, gibt es keinen

Zusammenhang zwischen der INR bei Krankenhausaufnahme und der Größe der cerebralen Blutung. Die Autoren haben leider nicht untersucht, wie sich eine INR von über 3 auf das Wachstum der Blutung und die Prognose auswirkt. (HCD)

Re-Initiierung einer antithrombotischen Therapie nach Antikoagulantien assoziierter intracerebraler Blutung

Eine gefürchtete Komplikation einer antithrombotischen Therapie bei Patienten mit Vorhofflimmern oder tiefen Beinvenenthrombosen bzw. Lungenembolien ist eine intracerebrale Blutung. Es gibt fast keine Daten darüber, ob es wirksam und sicher ist, nach einer gewissen Zeit eine antithrombotische Therapie nach einer stattgehabten intracerebralen Blutung wieder aufzunehmen. Hier müssen sorgfältig der potentielle Nutzen, nämlich die Verhinderung eines ischämischen Insultes und das potentielle Risiko einer erneuten intracerebralen Blutung abgewogen werden.

**** Gathier CS, Algra A, Rinkel GJ, van der Worp HB. Long-term outcome after anticoagulation-associated intracerebral haemorrhage with or without restarting antithrombotic therapy. *Cerebrovasc Dis* 2013;36:33-37**

Die Autoren aus Holland führten eine retrospektive Analyse aller Patienten durch, bei denen in den letzten 10 Jahren eine orale Antikoagulantien-induzierte intracraniale Blutung aufgetreten war. Vaskuläre Ereignisse während der Nachbeobachtungszeit wurden durch Fragebögen erfasst. In die Studie wurden 38 Patienten aufgenommen, von denen 21, dies entspricht 55%, während einer medianen Beobachtungszeit von 3,5 Jahren verstarben. Im weiteren Verlauf erhielten

13 Patienten keine antithrombotische Therapie, 12 orale Antikoagulantien und 13 Thrombozytenfunktionshemmer. Ein Schlaganfall oder eine cerebrale Blutung trat in der weiteren Beobachtungszeit bei 2 Patienten ohne antithrombotische Therapie, bei 3 Patienten unter oralen Antikoagulantien und bei 7 Patienten unter Thrombozytenfunktionshemmern auf. Diese Unterschiede waren statistisch nicht signifikant.

Kommentar:

Es handelt sich um eine sehr kleine retrospektive Studie, die nahelegt, dass Patienten die unter Antikoagulation eine intracerebrale Blutung erlitten haben, im weiteren Verlauf fast unabhängig davon wie sie weiterbehandelt werden, ein erhöhtes Risiko für cerebrale Infarkte haben. Das Risiko von intracerebrale Blutungen ist dem gegenüber relativ gering. Die geringen Ereignisraten bei einer klei-

nen Patienten-Population sind nicht ausreichend um therapeutische Empfehlungen auszusprechen. Daher wird in Deutschland ab dem Jahre 2014 ein großes prospektives Register aufgelegt, in dem langfristig untersucht werden soll, welches Risiko Patienten mit einer Antikoagulantien-induzierten cerebralen Blutung haben, wenn sie zu einem späteren Zeitpunkt erneut antikoaguliert werden. (HCD)

Neue orale Antikoagulantien und das Risiko intracranieller Blutungen

Alle neuen oralen Antikoagulantien reduzieren das Risiko von intracraniellen Blutungen bei Patienten mit Vorhofflimmern im Vergleich zu Vitamin K Antagonisten. Der Unterschied ist hoch signifikant. Zwischen den einzelnen oralen Antikoagulantien bestehen keine großen Unterschiede.

****** Chatterjee S, Sardar P, Biondi-Zoccai G, Kumbhani DJ. New oral anticoagulants and the risk of intracranial hemorrhage: Traditional and Bayesian meta-analysis and mixed treatment comparison of randomized trials of new oral anticoagulants in atrial fibrillation. JAMA Neurol 2013 Oct 28. doi:10.1001**

Patienten mit Vorhofflimmern haben ein hohes Risiko einen ischämischen Insult zu erleiden. Dieses Risiko kann durch orale Antikoagulantien dramatisch reduziert werden. Allerdings kann es unter der Einnahme von Vitamin K Antagonisten zu intracraniellen Blutungen kommen, die eine sehr schlechte Prognose haben. Intracranielle Blutungen sind daher die am meisten gefürchteten Komplikationen der oralen Antikoagulation

mit Vitamin K Antagonisten. Unter intracraniellen Blutungen versteht man in diesem Zusammenhang parenchymatöse Hirnblutungen, spontane und traumatische Subduralhämatome und Subarachnoidalblutungen. In den direkten Vergleichsstudien zeigen die neuen Antikoagulantien Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban eine Reduktion von intracraniellen Blutungen. Diese Beobachtung wurde jetzt metaanalytisch ausgewertet und

untersucht, ob es Unterschiede zwischen den neuen oralen Antikoagulantien gibt. Die Autoren führten zunächst eine systematische Literaturrecherche und dann eine Meta-Analyse durch. Sie identifizierten 6 Studien mit insgesamt 57.491 Patienten mit Vorhofflimmern. In einer der Studien wurde Dabigatran angewendet, in zwei Rivaroxaban und in drei Apixaban. Der Vergleich erfolgte jeweils zu Warfarin. Eine intracraniale Blutung erlitten 186/31830 Patienten mit neuen Antikoagulantien und 317/25661 unter Vitamin K Antagonisten. Dies ergibt eine signifikante Odds Ratio von 0,49. Zwischen den neuen oralen Antikoagulantien gibt es bzgl. intracranialer Blutungen keine signifikanten Unterschiede. Die Numbers needed to treat um eine intracraniale Blutung im Vergleich zu Warfarin zu verhindern, betragen für 2x110 mg Dabigatran 29, für Dabigatran 2x150 mg 34, für Rivaroxaban 59 und für Apixaban 35.

Kommentar:

Diese Meta-Analyse zeigt mit einer sehr hohen Patientenzahl, dass die neuen Antikoagulantien gegenüber Warfarin das Risiko für intracraniale Blutungen deutlich verringern. Dies ist interessanterweise unabhängig davon, ob es sich um direkte Thrombinantagonisten wie Dabigatran oder Faktor Xa-Inhibitoren wie

Apixaban oder Rivaroxaban handelt. Der genaue Mechanismus über den die neuen Antikoagulantien Hirnblutungen verhindern ist bisher nicht bekannt. Interessant ist die Beobachtung, dass auch die Häufigkeit von traumatischen subduralen Hämatomen signifikant reduziert wird. Die klinische Konsequenz ist, dass Patienten mit einem hohen Risiko für intracraniale Blutungen mit den neuen Antikoagulantien anstelle von Vitamin K Antagonisten behandelt werden sollten. (HCD)

Klinische Diagnose der Subarachnoidalblutung bei Patienten ohne neurologische Defizite

Mit einer relativ einfach strukturierten Erhebung von anamnestischen Parametern kann mit hoher Sensitivität der Verdacht auf eine Subarachnoidalblutung bestätigt werden.

***** Perry JJ, Stiell IG, Sivilotti ML, Bullard MJ, Hohl CM, Sutherland J, Émond M, Worster A, Lee JS, Mackey D, Pauls M, Lesiuk H, Symington C, Wells GA. Clinical decision rules to rule out subarachnoid hemorrhage for acute headache. JAMA 2013;310:1248-1255**

Etwa 2 bis 3% aller Besuche in Notaufnahmen erfolgen wegen akuter Kopfschmerzen. Ein bis 3% dieser Patienten hat eine akute Subarachnoidalblutung. Bei Verdacht auf eine Subarachnoidalblutung wird eine Computertomographie und wenn diese negativ ist, eine Liquorpunktion vorgenommen. Hilfreich wären Daten für eine strukturierte Anamneseerhebung, die die Diagnose einer Subarachnoidalblutung wahrscheinlicher machen. Die hier referierte Studie wurde an 10 Universitätskliniken in Kanada durchgeführt. Eingeschlossen wurden 2.131 Erwachsene mit akut einsetzenden Kopfschmerzen, die ihren Höhepunkt innerhalb einer Stunde erreichten und die keine neurologischen Ausfälle hatten. Die Indikation für Bildgebung und Liquorpunktion erfolgte bei Patienten im Alter über 40 Jahren mit Meningismus, Bewusstseinsverlust, Beginn während körperlicher

Aktivität, Einlieferung durch einen Krankenwagen, Erbrechen oder erhöhtem diastolischen Blutdruck. Die Diagnostik erfolgte durch Computertomographie, Liquorpunktion oder Angiographie.

Von den 2.131 Patienten hatten 132 (6,2%) eine Subarachnoidalblutung. Die Patienten waren im Mittel 44 Jahre alt und 60 % waren Frauen. 26% wurden mit dem Krankenwagen eingeliefert. Die Schmerzintensität wurde auf eine Skala von 0 bis 10 im Mittel mit 8,7 angegeben. 53% der Patienten gaben einen Donnerschlagkopfschmerz an. Aus den erfragten Parametern wurde die Ottawa-Subarachnoidalblutungsregel entwickelt, die folgende Parameter enthält: Alter ≥ 40 Jahre, Meningismus, Bewusstseinsverlust, Beginn der Kopfschmerzen während körperlicher Aktivität, Donnerschlagkopfschmerz, und eingeschränkte Beweglichkeit der HWS. Diese Skala ergab eine

Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 15%. Bemerkenswert ist hier, dass diese Regel nur für Patienten gilt, die keine neurologischen Ausfälle haben.

Kommentar:

Diagnostische Algorithmen sind insbesondere in den angloamerikanischen Ländern sehr wichtig, da hier die Notaufnahmen nicht von entsprechenden Fachärzten der Einzeldisziplin sondern von Emergency Physicians

besetzt werden. Die im Rahmen dieser Studie entwickelte Ottawa-Skala hat eine hohe Sensitivität für die Identifikation von Patienten mit einer Subarachnoidalblutung. Im deutschsprachigen Raum ist dies sicher ein geringeres Problem, da Patienten mit akuten Kopfschmerzen in der Notaufnahme entweder von einem Neurologen oder einem Neurochirurgen gesehen werden mit entsprechender Erfahrung und Kompetenz (HCD).

Antithrombotische Medikation und cerebrale Blutung

In einer populationsbezogenen Studie in England zeigte sich, daß eine Monotherapie mit Aspirin das Risiko einer intrazerebralen oder subarachnoidalen Blutung nicht erhöht. Die Einnahme von Antikoagulantien erhöht das Risiko intrakranieller Blutungen signifikant.

***** García-Rodríguez LA, Gaist D, Morton J, Cookson C, González-Pérez A. Antithrombotic drugs and risk of hemorrhagic stroke in the general population. Neurology. 2013;8:566-574**

Die Inzidenz intracerebraler Blutungen beträgt etwa 25/100.000. Hämorrhagische Schlaganfälle machen zwischen 10 und 20% aller Schlaganfälle aus und die Sterblichkeit innerhalb eines Monats beträgt bis zu 50%. Antithrombotische Medikamente zur Prävention von Myokardinfarkt und Schlaganfall erhöhen das Risiko hämorrhagischer Schlaganfälle. Die meisten bisher publizierten Daten stammen aus klinischen Studien, während es weniger

Daten gibt, die populationsbezogen sind. Die vorliegende Studie stützt sich auf eine große populationsbezogene Datenbank in England. Die Datenbank umfasst insgesamt 2.100.000 Menschen im Alter über 20 Jahren, die über einen Zeitraum von 6 Jahren nachverfolgt wurden. Innerhalb des Zeitraums wurden 1797 intracerebrale Blutungen und 1340 Subarachnoidalblutungen erfasst. Aus der Datenbank wurden 10.000 gematchte Kontrollen identifiziert, die

keine cerebrale Blutung hatten. Verglichen wurde das Blutungsrisiko bei Patienten, die Thrombozytenfunktionshemmer oder Warfarin einnahmen mit denen, die keine anti-thrombotische Therapie erhielten. Die Einnahme von Acetylsalicylsäure führte nicht zu einem erhöhten Risiko intracerebraler Blutungen. Interessanterweise war das Risiko von Subarachnoidalblutungen sogar leicht erniedrigt. Die Odds Ratio betrug 0,82. Bei Patienten die Warfarin einnahmen, war das Risiko intracerebraler Blutungen mit einer Odds Ratio von 2,82 deutlich erhöht und mit einer Odds Ratio von 1,67 für Subarachnoidalblutungen leicht erhöht. Eine INR von ≥ 3 erhöhte das Risiko einer intracerebralen Blutung um den Faktor 7.

Kommentar:

Die Tatsache, dass Patienten die anti-koaguliert sind, ein erhöhtes Risiko von intracerebralen und Subarachnoidalblutungen haben, ist nicht überraschend und nicht neu. Dasselbe gilt auch für die Beobachtung, dass eine INR von ≥ 3 das Blutungsrisiko erhöht. Neu ist allerdings in einer populationsbezogenen Studie, dass die Einnahme von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure in Monotherapie offenbar das Risiko von intracerebralen Blutungen nicht erhöht und das Risiko von Subarachnoidalblutungen sogar leicht erniedrigt. Diese

Beobachtung gilt allerdings nicht für die Kombination von Thrombozytenfunktionshemmern und für die Kombination von Thrombozytenfunktionshemmern mit Antikoagulantien, in diesen Fällen ist das Risiko intracerebraler Blutungen erhöht. (HCD)

Stroke Units sind für alle da

Viele Patienten mit intrakranieller Blutung werden auf Stroke Units behandelt. Allerdings ist bisher unklar, in welchem Ausmaß dieses Patientenkollektiv davon profitiert. Diese Metaanalyse fasst die hierzu vorhandene Literatur zusammen.

**** Langhorne P, Fearon P, Ronning OM, Kaste M, Palomaki H, Vemmos K, Kalra L, Indredavik B, Blomstrand C, Rodgers H, Dennis MS, Al-Shahi Salman R; Stroke Unit Trialists' Collaboration. Stroke Unit Care Benefits Patients With Intracerebral Hemorrhage: Systematic Review and Meta-analysis. Stroke 2013 Nov;44(11):3044-3049**

Stroke Units sind seit vielen Jahren wichtiger Bestandteil neurologischer Akutkliniken. In bisherigen Übersichten wurde gezeigt, dass Mortalität und Behinderung von Hirninfarktpatienten unabhängig von Schweregrad, Alter und Geschlecht durch eine solche aufwendige Behandlung reduziert werden kann. Daher empfehlen alle einschlägigen Leitlinien mit hoher Evidenz, „dass akute Schlaganfallpatienten auf einer Stroke Unit behandelt werden sollen“. Weniger gut bekannt – und untersucht – ist, ob dies auch für Patienten mit intrakranieller Blutung gilt. Da diese Patienten eine höhere Akutletalität aufweisen, könnte es sein, dass sie von der Behandlung auf einer Stroke Unit - die nach dem Konzept der DSG ja auch auf wenige Tage beschränkt sein sollte - profitieren.

In einer von Peter Langhorne angestoßenen und von der Stroke Unit Trialists' Collaboration durchgeführten Metaanalyse wurden alle Studien

zusammengefasst, die unabhängig von der Art des Schlaganfalls eine (quasi)randomisierte Zuordnung zwischen Stroke Unit und Normalpflegestationen vornahmen und Outcome-Daten über Mortalität und Morbidität veröffentlichten. Trotz intensiver und umfangreicher Suche (insges. wurden 5320 Abstracts analysiert), konnten die Autoren nur 8 Studien finden. Diese Studien umfassten insgesamt 2.657 Schlaganfallpatienten; davon 428 (16,1%) mit intrakranieller Blutung.

Über alle Schlaganfallpatienten reduzierte die Behandlung auf einer Stroke Unit das Risiko für Tod oder Abhängigkeit signifikant um 19% (RR 0,81; 95%CI 0,47-0,92; $p=0,0009$; $I^2=60\%$). Zwischen Patienten mit Hirnblutung (RR 0,79; 95%CI 0,61-1,00; $p=0,05$) und Hirninfarkt (RR 0,82; 95%CI 0,70-0,97; $p=0,02$; $I^2=69\%$) gab es keinen Unterschied (p -Wert des Interaktionstests 0,77). Auch für den Endpunkt Mortalität gab es

keine signifikanten Unterschiede; bei Patienten mit Hirnblutung betrug das Risikoverhältnis 0,73 (95%CI 0,54-0,97; $p=0,03$; $I^2=21\%$) und bei Hirninfarktpatienten 0,82 (95%CI 0,61-1,09; $p=0,17$; $I^2=61\%$). Die Autoren sahen hier trotz eines p-Werts des Interaktionstests von 0,58 allerdings und sogar einen Trend zugunsten einer größeren Mortalitätsreduktion bei Hirnblutungspatienten. Die Autoren schlussfolgern, dass auch Patienten mit einer Hirnblutung bzgl. Mortalität und Morbidität von der Behandlung auf einer Stroke Unit profitieren. Sie empfehlen weitere Forschungsanstrengungen, um die Elemente der Stroke Unit Therapie zu identifizieren, die für diesen Effekt verantwortlich sind und verweisen dafür auf Studien zur Blutdrucktherapie, frühen Mobilisation und Oxygenierung.

Kommentar:

Endlich mal wieder ein Ergebnis, das uns in unserem Tun bestätigt: Auch Patienten mit einer intrakraniellen Blutung auf die Stroke Unit aufzunehmen ist richtig!

Zeigt das diese Arbeit wirklich? Der Teufel steckt im Detail, und wird von den Autoren leider nicht erwähnt. Neben der bereits oben erwähnten niedrigen Fallzahl lohnt wie bei allen Metaanalysen ein kurzer Blick auf die integrierten Studien. Die Neueste der hier untersuchten Studien stammt aus dem Jahr 2004 (und aus China), sie

alleine steuert fast 50% aller Patienten bei. Die anderen Studien stammen aus den Jahren 1991 bis 2001, manche umfassten gerade einmal 3 (!) Blutungspatienten (ja auch so etwas kann man publizieren). Nur in einer einzigen Studie wurden die Patienten auf einer Akut-Stroke Unit behandelt (was vermutlich dem ursprünglichen DSG-Konzept aus den 1990er Jahren am nächsten kommt), die anderen Stationen waren Comprehensive Stroke Units (5) oder gemischte Einheiten (2). Also kaum vergleichbar mit der Mehrzahl der bundesdeutschen Stroke Units, was dann auch die Übertragung der Ergebnisse erschwert. Und – auch hier muss der Metaanalysenleser hinschauen – die Ergebnisse sind unsicher; nur bei einer einzigen Analyse – der Mortalität der Hirnblutungspatienten – gab es keine Heterogenität zwischen den Studien. Bei allen anderen wichen die einzelnen Studien zum Teil deutlich voneinander ab (ein I^2 von 62% bedeutet z.B. eine erhebliche Heterogenität zwischen den einzelnen Studienergebnissen). Dies wird von den Autoren gar nicht erwähnt, was Grund für meine (nur) Zwei-Sterne-Wertung ist.

Insgesamt sollten wir also nicht zu selbstsicher sein; es ist gut möglich, dass Patienten mit einer intrakraniellen Blutung von einer Stroke Unit Therapie – und einer anschließenden qualitativ hochwertigen Rehabilitation – genauso profitieren wie Hirnin-

farktpatienten; aber wirklich bewiesen ist es eigentlich nicht. Aber vermutlich ist es doch so, dass alle Patienten mit rasch progressions- oder rezidivgefährdeter neurologischer Erkrankung (z.B. Meningitis, Enzephalitis, Status epilepticus, GBS, etc.) von einer kon-

sequenten Überwachung und spezialisierten Pflege profitieren. Und wir Alle haben erhebliche ethische Bedenken, dies unseren Patienten vorzuenthalten. Also: Stroke Unit ist für Viele da. (PR)

8. Rehabilitation

Selektive Serotonin-Reuptake-Hemmer (SSRI) zur Verbesserung der funktionellen Beeinträchtigung und Abhängigkeit in der Schlaganfallrehabilitation

Schon seit längerem wird die Wirksamkeit von SSRI im Rahmen einer multimodalen Schlaganfallrehabilitation zur Verbesserung von motorischer Funktion, funktioneller Beeinträchtigung und ADL eingesetzt. Grundlage für diesen Ansatz sind überwiegend experimentelle Befunde, die zeigten, dass SSRI zu einer Modulation der Aktivität im motorischen Kortex führen, Neurogenese und Neuroplastizität fördern und möglicherweise auch neuroprotektive Eigenschaften aufweisen [1].

***** Mead GE, Hsieh CF, Hackett M. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors for Stroke Recovery. JAMA 2013;310:1066-1067**

Die Autoren führten jetzt eine systematische Meta-Analyse der Studien zu SSRI in der Schlaganfallrehabilitation durch. Sie bezogen 52 Studien mit 4060 Teilnehmern in die Analyse ein, die Angaben zur Beeinträchtigung in den ADL (Barthel-Index oder FIM) und/oder Abhängigkeit (Rankin-Score) machten und bei denen der Schlaganfall weniger als 1 Jahr zurück lag. Es handelte sich überwiegend um kleinere Studien, am häufigsten mit

Fluoxetin, mit 20 bis 229 Teilnehmern. Für den Endpunkt "Abhängigkeit" werden nur Daten einer Studie (FLAME) [2] angegeben, es zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Fluoxetin (Abhängigkeit 74% vs. 91%, $p=0,02$). Für den Endpunkt "Beeinträchtigung" wurden 22 Studien ($n=1310$) ausgewertet, es zeigte sich ein signifikanter Vorteil für die SSRI-Behandlung mit einer NNT von 3. Bei den sekundären

Endpunkten der Meta-Analyse ergaben sich Vorteile für die SSRI hinsichtlich neurologischem Status, Entwicklung einer Depression (RR 0,43; NNT 6) und Angstreduktion. Die positiven Effekte waren für Patienten mit einer Depression zum Studieneinschluss größer.

Kommentar:

Diese Meta-Analyse zeigt, dass die Gabe von SSRI zu einer Verbesserung der funktionellen Abhängigkeit, der ADL und der neurologischen Symptomatik sowie Reduktion von Angst und Depression auch bei nicht-depressiven Teilnehmern führen kann, ohne dass kognitive Funktionen beeinträchtigt werden. Allerdings zeigte sich eine ausgeprägte Heterogenität ($I^2=85\%$; $p<0,001$) zwischen den Studien, im wesentlichen bedingt durch methodische und klinische Unterschiede. Lediglich 8 Studien verfolgten die Entwicklung der Patienten auch nach Behandlungsende. Von daher ist weitgehend unbekannt, ob diese Effekte über längere Zeit anhalten oder nach Absetzen der Medikation erhalten bleiben. Die aktuellen Leitlinien empfehlen bisher den Einsatz von SSRI zur Behandlung der ("Post-Stroke")-Depression, nicht aber in der Schlaganfallrehabilitation, auch wenn insbesondere die Daten der randomisierten, plazebokontrollierten FLAME-Studie auf positive Effekte hinweisen [2]. Zu berücksichtigen sind bei der

Anwendung von SSRI in der Schlaganfallrehabilitation insbesondere mögliche kardiovaskuläre Nebenwirkungen, in erster Linie eine mögliche Verlängerung der QTc-Zeit mit dem Risiko von Torsade de Pointes. Für Citalopram und Escitalopram wurde daher 2011 eine Reduktion der Höchstdosis und Einschränkungen in der Kombination mit anderen QTc-verlängernden Arzneimitteln verfügt. Das Risiko besteht aber wahrscheinlich in ähnlicher Form für alle SSRI. Die vorliegende Meta-Analyse macht leider keine detaillierten Aussagen über mögliche Nebenwirkungen, allerdings wurde keine Erhöhung der Mortalität beschrieben.

Zusammenfassend müssen auch nach dieser Meta-Analyse zur besseren Beurteilung der Effektivität und Sicherheit von SSRI in der Schlaganfallrehabilitation nicht-depressiver Patienten Ergebnisse weiterer großer Studien (z.B. FOCUS, n=3000 geplant; AFFINITY, n=1600 geplant) abgewartet werden. (DS)

Literatur

Pekna M, Pekny M, Nilsson M. Modulation of Neural Plasticity as a Basis for Stroke Rehabilitation. *Stroke* 2012;43:2819-2828

Chollet F, Tardy J, Albucher JF et al. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010;10:123-130

9. Verschiedenes

Behandlung des zentralen Schmerzes nach Schlaganfall

Levetiracetam ist bei der Therapie von zentralen neuropathischen Schmerzen einer Behandlung mit Placebo nicht überlegen.

*****Jungehülsing 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 2013;20:331-337**

Bis zu 15% aller Patienten nach einem Schlaganfall, insbesondere im Bereich des Thalamus und der Basalganglien entwickeln in einem Zeitintervall von bis zu 6 Monaten chronisch-neuropathische Schmerzen. Bisher sind für diese Bedingung Lamotrigin und Pregabalin untersucht worden. Die Autorengruppe aus Berlin und Leipzig führte angesichts der guten Verträglichkeit von Levetiracetam eine prospektiv doppelblinde Placebo-kontrollierte Studie an Patienten mit chronischen Schmerzen nach Schlaganfall durch. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten, wenn sie Schmerzen nach Schlaganfall von einer Dauer von mehr als 3 Monaten hatten und auf einer numerischen Skala von 0 bis 10 eine Schmerzintensität von ≥ 4 . Während der Studie zeichneten die Patienten ihre Schmerzen 3-mal täglich in einem Tagebuch auf. Es handelte sich um

eine doppelblinde Placebo-kontrollierte cross-over Studie über 24 Wochen. Zunächst wurden die Patienten in der 4-wöchigen Baseline gebeten, das Tagebuch zu führen und wurden dann auf Levetiracetam oder Placebo eintriert, dann kam es zu einer 4-wöchigen Auswaschphase und der jeweils gegenläufigen Therapie. Die initiale Dosis von Levetiracetam betrug 2 x 500 mg und die Enddosis 3000 mg am Tag. Der primäre Endpunkt war eine Reduktion der Schmerzintensität von ≥ 2 Punkten in der letzten Behandlungswoche verglichen mit der Baseline. Sekundäre Endpunkte waren weitere Schmerzskaalen, das Ausmaß einer Depression, die Schlafqualität, die Lebensqualität und die globale Einschätzung der Patienten. 33 von 42 Patienten beendeten die Studie. Erwartungsgemäß waren Nebenwirkungen und Studienabbrüche bei Levetiracetam häufiger als in der

Placebo-Gruppe. Für keinen der primären und sekundären Endpunkte ergab sich eine Überlegenheit von Levetiracetam gegenüber Placebo.

Kommentar:

Diese relativ kleine aber gut durchgeführte Studie an Patienten mit chronischen Schmerzen nach Schlaganfall zeigt, dass Levetiracetam im Gegensatz zu Pregabalin und Lamotrigin bei chronischen Schmerzen nach Schlaganfall nicht wirksam ist. Dies ist ein enttäuschendes Ergebnis, da Levetiracetam in aller Regel besser toleriert wird, als Pregabalin und Lamotrigin. (HCD)



ÖGSF

**Österreichische Gesellschaft
für Schlaganfallforschung**



**DEUTSCHE
SCHLAGANFALL-GESELLSCHAFT**
German Stroke Society
