

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeuroINeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Akuttherapie und Prävention des ischämischen Schlaganfalls

Diener HC, Weber R

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2011; 12 (1), 50-54

Homepage:

www.kup.at/

JNeuroINeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

76. Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie DGNC

Joint Meeting mit der Französischen
Gesellschaft für Neurochirurgie



2025

1.–4. Juni
HANNOVER

www.dgnc-kongress.de

Im Spannungsfeld zwischen
Forschung und Patientenversorgung

PROGRAMM JETZT ONLINE EINSEHEN!



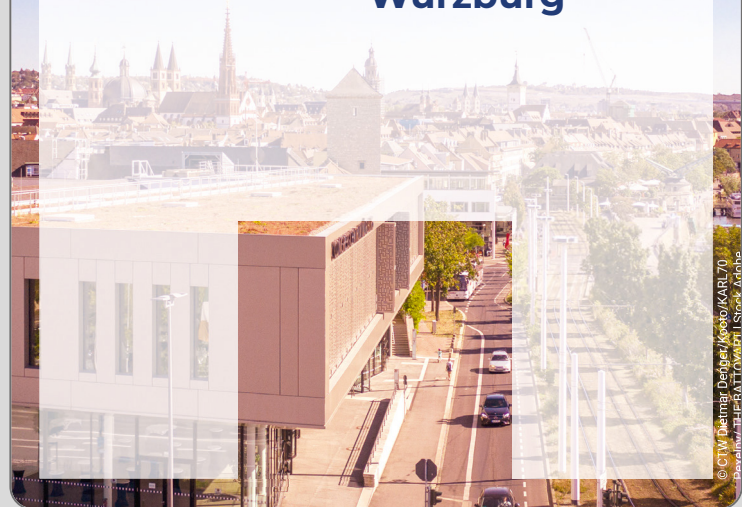
Deutsche
Gesellschaft für
Epileptologie



64. JAHRESTAGUNG

der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie

10.–13. Juni 2026
Würzburg



© CIM Deimer Deque/Kosch/KARL70
Bavaria_HFB/Alto/Wiki | Stock Adobe

Akuttherapie und Prävention des ischämischen Schlaganfalls

H. C. Diener, R. Weber

Kurzfassung: In der vorliegenden Übersichtsarbeit werden die wichtigsten neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse zur Akuttherapie und Sekundärprävention des ischämischen Insultes referiert. Bei der systemischen Thrombolyse mit rt-PA konnte die Wirksamkeit auch in einem erweiterten Zeitfenster von 3–4,5 Stunden nachgewiesen werden. Bei Patienten mit Vorhofflimmern, die Kontraindikationen gegen eine orale Antikoagulation haben, ist die Kombinationstherapie von Clopidogrel und Acetylsalicylsäure (ASS) der ASS-Monotherapie überlegen. Die Kombinationstherapie hat allerdings ein erhöhtes Blutungsrisiko. Dabigatran, ein oraler direkter Thrombinantagonist, ist in niedriger Dosis zur Prävention des Schlaganfalls bei Vorhofflimmern genauso wirksam wie Vitamin-K-Antagonisten, hat allerdings eine niedrigere Rate an schwerwiegenden Blutungskomplikationen. Die höhere Dosis ist wirksamer als Warfarin und hat ebenfalls eine geringere Rate an zerebralen Blutungen. Bei Patienten mit symptomatischen Karotisstenosen bleibt die Karotisendarteriektomie

Therapie der ersten Wahl. Immobiler Schlaganfallpatienten profitieren nicht zusätzlich zur Gabe von Heparin oder niedermolekularen Heparinoiden von Kompressionsstrümpfen.

Schlüsselwörter: Ischämischer Schlaganfall, Thrombolyse, Sekundärprophylaxe, Vorhofflimmern, Karotisstenose

Abstract: Acute Treatment and Secondary Prevention of Ischemic Stroke. This review focuses on recent, clinically important study results in the field of acute therapy and secondary prevention of ischemic stroke. Intravenous thrombolysis with a recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) has been shown to be both efficacious and safe in an extended time window of 3–4.5 hours after stroke onset. The combination of clopidogrel and acetylsalicylic acid is superior to acetylsalicylic acid monotherapy in the prevention of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation and contraindications against oral anticoagulation with warfarin.

However, patients treated with a combination regime incur a higher risk for major bleeding complications. In patients with atrial fibrillation, dabigatran, an oral direct thrombin inhibitor, given at a dose of 110 mg, was associated with rates of stroke similar that of patients treated with warfarin, as well as with lower rates of major bleeding complications. At a higher dose of 150 mg, dabigatran was associated with lower rates of stroke and a lower rate of intracranial hemorrhage as compared with warfarin. Carotid endarterectomy remains the treatment of choice in stroke patients with symptomatic ipsilateral carotid stenosis. High-length compression stockings do not reduce the risk of deep vein thrombosis in addition to heparin or low-molecular heparinoids in immobile stroke patients. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2011; 12 (1): 50–4.**

Key words: ischemic stroke, thrombolysis, secondary prevention, atrial fibrillation, carotid stenosis

■ Einleitung

Die folgende Übersichtsarbeit referiert wichtige Publikationen zur Akuttherapie und Sekundärprävention des ischämischen Insultes aus den vergangenen 2 Jahren, die wichtige Neuerungen für die klinische Praxis gebracht haben.

■ Akuttherapie des ischämischen Insultes

Die wichtigste Studie zur Akuttherapie des ischämischen Insultes in den vergangenen Jahren war die ECASS-III-Studie [1]. Nachdem seit vielen Jahren belegt war, dass die systemische Thrombolyse mit dem gewebespezifischen Plasminogenaktivator (rt-PA) im Zeitfenster von 0–3 Stunden wirksam ist [2], untersuchte diese randomisierte Studie den Einsatz von rt-PA im Vergleich zu Placebo im Zeitfenster zwischen 3 und 4,5 Stunden. Bei identischer Mortalität ergab sich eine 7%ige absolute Risikoreduktion für einen schlechten Outcome (definiert als ein Wert auf der modifizierten Rankin-Skala von ≥ 2 nach 90 Tagen) beim ischämischen Insult, auch unter Berücksichtigung der höheren Rate an symptomatischen Blutungen (2,4 vs. 0,2 %). In der Praxis bedeutet die Erweiterung des therapeutischen Zeitfensters aber nicht, dass mehr Zeit für die Behandlung zur Verfügung steht und die diagnostischen Maß-

nahmen langsamer ablaufen können. rt-PA ist allerdings im Moment für den Einsatz im Zeitfenster zwischen 3 und 4,5 Stunden noch nicht zugelassen. Daher müssen Patienten, die im Rahmen einer Off-label-Therapie mit rt-PA in dem erweiterten Zeitfenster behandelt werden sollen, darauf aufmerksam gemacht werden, dass es sich um einen individuellen Heilversuch handelt und entsprechend aufgeklärt werden.

Erhöhte systolische Blutdruckwerte > 185 mmHg und diastolische Blutdruckwerte > 110 mmHg sind eine Kontraindikation für den Einsatz einer systemischen oder lokalen Thrombolyse beim akuten ischämischen Insult. Martin-Schild et al. [3] führten eine retrospektive Analyse bei 178 Patienten durch, bei denen eine systemische Thrombolyse mit rt-PA durchgeführt wurde. Bei 50 dieser Patienten mussten vor Beginn der Thrombolyse erhöhte Blutdruckwerte mit Kalziumantagonisten oder Betablockern gesenkt werden. Zwischen diesen Patienten und den übrigen mit normalen Blutdruckwerten ergab sich kein Unterschied im Outcome und in den Blutungskomplikationen. Diese Studie zeigt, dass erhöhte Blutdruckwerte bei Patienten mit akuten ischämischen Insulten gesenkt werden können und *per se* keine Kontraindikation für eine systemische Thrombolyse darstellen.

Bei den meisten Patienten mit akutem Schlaganfall kommt es zu einem Anstieg des Blutdrucks unabhängig davon, ob zuvor eine Hypertonie bestand oder nicht [4–6]. Diese erhöhten Blutdruckwerte fallen dann meistens in den Tagen nach dem Ereignis spontan wieder ab. In epidemiologischen Studien zeigte sich, dass eine U-förmige Beziehung zwischen Höhe des Blutdrucks und dem funktionellen Outcome bzw. der Mortalität besteht [7, 8]. Diese Studien zeigten, dass Patienten

Eingelangt am 13. November 2009; angenommen am 13. November 2009; Pre-Publishing Online am 4. Mai 2010

Aus der Universitätsklinik für Neurologie und dem Schlaganfallzentrum, Universitätsklinikum Essen

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Universitätsklinik für Neurologie, Universität Duisburg-Essen, D-45147 Essen, Hufelandstraße 55; E-Mail: h.diener@uni-essen.de

mit sehr hohen und sehr niedrigen Blutdruckwerten eine schlechte Prognose haben, während Patienten mit systolischen Blutdruckwerten zwischen 120 und 150 mmHg eine relativ gute Prognose haben. Die CHHIPS-Studie [9] war eine Pilotstudie, in die 179 Patienten mit zerebraler Blutung oder Ischämie aufgenommen wurden, die systolische Blutdruckwerte > 160 mmHg hatten. Die Patienten wurden entweder mit einem Betablocker, einem ACE-Hemmer oder Placebo behandelt. Die antihypertensive Therapie führte in der Akutphase des Schlaganfalls nicht zu einer Verschlechterung der neurologischen Ausfälle oder einer erhöhten Mortalität nach 2 Wochen. Wie in der ACCESS-Studie [10] senkte die initiale Behandlung mit Antihypertensiva die 3-Monats-Mortalität signifikant (9,7 % vs. 20,3 %). Da die CHHIPS-Studie aber nicht ausreichend gepowert war, um eine Aussage über die Langzeitprognose zu machen, wird der Ansatz einer initialen Blutdrucksenkung derzeit in einer nachfolgenden, größeren, randomisierten und placebokontrollierten Studie untersucht.

Ein weiterer wichtiger prognostischer Faktor bei Patienten mit akutem ischämischen Insult ist eine erhöhte Körpertemperatur [11, 12]. In einer großen holländischen Studie [13] wurden 1400 Patienten mit akutem Schlaganfall untersucht. Einschlusskriterium war eine Körpertemperatur zwischen 36 und 39 °C. Die Patienten erhielten entweder 6 g Paracetamol pro Tag oder Placebo. Für die Gesamtstudie ergab sich kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen im funktionellen Outcome nach 3 Monaten. In der Subgruppe der Patienten, die beim Studieneinschluss eine erhöhte Körpertemperatur hatten, war Paracetamol allerdings Placebo überlegen, sodass die Autoren eine nachfolgende Studie planen, in die nur diese Patienten randomisiert werden.

■ **Medikamentöse Sekundärprävention des ischämischen Insultes**

Für die Sekundärprävention des ischämischen Insultes gibt es für die Thrombozytenfunktionshemmer 3 Optionen, nämlich die Gabe von Acetylsalicylsäure (ASS) als Monotherapie, die Kombination von ASS mit retardiertem Dipyridamol und die Gabe von Clopidogrel [14, 15]. Nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) sollten Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko ≥ 4 %/Jahr gemessen nach dem Essener Risikoscore (entsprechend einem Punktwert von ≥ 3 , siehe Tabelle 1) mit der Kombination aus ASS und Dipyridamol (25 mg/200 mg 2x täglich) oder Clopidogrel (75 mg/Tag) behandelt werden, während bei Patienten mit niedrigem Rezidivrisiko wahrscheinlich ASS als Monotherapie (100 mg/Tag) ausreichend ist [16]. Die PROFESS-Studie hatte keinen Unterschied in der Verhinderung erneuter Schlaganfälle zwischen der Kombinationstherapie ASS/Dipyridamol und Clopidogrel bei 20.332 Schlaganfallpatienten gezeigt, die im Schnitt über 2,5 Jahre behandelt worden waren [17]. Clopidogrel kommt in erster Linie bei Patienten zum Einsatz, die ASS nicht tolerieren oder die gleichzeitig eine periphere arterielle Verschlusskrankheit haben.

Ein heftig diskutiertes Thema in der Sekundärprävention vaskulärer Ereignisse mit Thrombozytenfunktionshemmern ist die Frage, ob es tatsächlich eine Resistenz gegen ASS gibt. Eine ganze Reihe von Studien hatte postuliert, dass bis zu

10 % aller Patienten, die ASS einnehmen, keine ausreichende Hemmung der Thrombozytenaggregation haben [18]. In einer Studie haben Coisset et al. [19] das Phänomen der vermeintlichen ASS-Resistenz bei Patienten untersucht, die wegen einer koronaren Herzkrankheit behandelt wurden. Sie konnten an 136 Patienten eindeutig zeigen, dass bei 90 % der vermeintlichen ASS-Nonresponder dies auf einer fehlenden Einnahme von ASS beruhte. Santili et al. [20] führten bei 48 gesunden Probanden, die randomisiert über 1–8 Wochen 100 mg ASS einnahmen, bis zu 8 zeitlich aufeinanderfolgende Messungen der Funktion der Cyclooxygenase 1 und verschiedene funktionelle Tests der Plättchenaggregation durch, die in früheren Studien zur ASS-Resistenz eingesetzt worden waren. Es zeigte sich zum einen, dass die Aktivität der Cyclooxygenase 1 bei allen Probanden unabhängig von der Einnahmedauer durch die niedrige ASS-Dosis hocheffektiv gehemmt wurde. Zum anderen zeigte sich eine hohe Variabilität in den Ergebnissen der verschiedenen funktionellen Tests, sodass sich bei den Probanden trotz fortgesetzter Einnahme von ASS zu verschiedenen Messzeitpunkten keine, eine reduzierte oder aber vollständige Hemmung der Plättchenaggregation fand. Diese Untersuchungen legen nahe, dass es in erster Linie wichtig ist, bei Patienten mit Rezidivereignissen die Compliance der Medikamenteneinnahme zu überprüfen und zweitens, dass es keinen Sinn macht, routinemäßig funktionelle Messungen der Plättchenaggregation durchzuführen.

Ein weiterer wichtiger Aspekt in der antithrombotischen Schlaganfallprävention mit Thrombozytenfunktionshemmern und oralen Antikoagulantien ist das Blutungsrisiko. Usman et al. [21] führten eine Metaanalyse von 13 randomisierten Studien mit 87.205 Patienten durch, in denen die Blutungskomplikationen bei mit ASS-Monotherapie (≤ 325 mg/Tag), Clopidogrel-Monotherapie, oralen Antikoagulantien oder der Kombination von Thrombozytenfunktionshemmern (ASS plus Clopidogrel; ASS plus Dipyridamol) behandelten Patienten berechnet wurden. Die jährlichen Raten aller Blutungskomplikationen lagen bei 4,8 % für die ASS-Monotherapie, 2,9 % für die Clopidogrel-Monotherapie, 3,6 % für ASS plus Dipyridamol, 10,1 % für ASS plus Clopidogrel und 16,8 % für orale Antikoagulantien. Schwerwiegende, zur Krankenhausaufnahme führende Blutungen traten bei 1 % mit einer ASS-Monotherapie, 0,85 % mit einer Clopidogrel-Mono-

Tabelle 1: Essen-Schlaganfall-Risiko-Score: Modell zur Risikoabschätzung eines erneuten Schlaganfalls nach einem ersten ischämischen Ereignis. Ab einem Punktwert von ≥ 3 Punkten besteht ein Rezidivrisiko von ≥ 4 % pro Jahr.

Risikofaktor	Punkte
Alter < 65 Jahre	0
Alter 65–75 Jahre	1
Alter > 75 Jahre	2
Arterielle Hypertonie	1
Diabetes mellitus	1
Herzinfarkt in der Vorgeschichte	1
Anderes kardiovaskuläres Ereignis (außer Herzinfarkt und Vorhofflimmern)	1
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	1
Rauchen	1
Frühere TIA/ischämischer Schlaganfall zusätzlich zu dem aktuellen zerebrovaskulären Ereignis	1

therapie, 0,93 % mit der Kombination ASS plus Dipyridamol, 1,7 % mit der Kombination ASS plus Clopidogrel behandelten und 2,5 % der oral antikoagulierten Patienten auf. Die Kombination von ASS und Clopidogrel sowie die orale Antikoagulation führten also zu einer signifikant erhöhten Rate sowohl aller als auch der schwerwiegenden Blutungen.

Die wichtigste Maßnahme zur Verhinderung eines weiteren ischämischen Insultes bei Patienten, die einen kardioembolischen Infarkt aufgrund von valvulärem oder nichtvalvulärem Vorhofflimmern erlitten haben, ist die orale Antikoagulation [16]. Wir untersuchten im Rahmen der Deutschen Schlaganfall-Datenbank bei 1463 Schlaganfallpatienten mit Vorhofflimmern das Einnahmeverhalten von Antikoagulantien nach der Entlassung aus der Stroke Unit [22]. Von den Patienten, die mit oralen Antikoagulantien entlassen worden waren, nahmen noch 89 % diese nach einem Jahr ein. Aber nur bei etwa der Hälfte der Patienten waren in den vergangenen 3 Monaten die INR-Werte im therapeutischen Bereich gewesen.

Ein neuer Ansatz der Schlaganfallprävention bei Patienten mit kardialer Emboliequelle, insbesondere Vorhofflimmern, ist die Kombination von Clopidogrel und ASS. In der ACTIVE-W-Studie wurden Patienten mit Vorhofflimmern entweder mit der Kombination von Clopidogrel und ASS oder mit oralen Antikoagulantien behandelt [23]. Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, da sich eine 20%ige relative Risikorehöhung für Schlaganfälle und embolische Ereignisse bei den Patienten ergab, die mit Clopidogrel und ASS behandelt wurden. Erstaunlicherweise zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen für schwerwiegende Blutungskomplikationen. Die ACTIVE-A-Studie untersuchte Patienten mit Vorhofflimmern, die entweder Kontraindikationen gegen einen Vitamin-K-Antagonisten hatten oder diesen nicht einnehmen wollten [24]. Hier wurde die Kombination von Clopidogrel und ASS mit einer ASS-Monotherapie verglichen. Nach 3,5 Jahren fand sich eine relative Risikoreduktion für Schlaganfälle um 11 % zugunsten der Kombinationstherapie. Unter der Kombinationstherapie bestand aber auch eine um den Faktor 1,6 erhöhte Rate an schwerwiegenden Blutungskomplikationen. Umgerechnet müssen 1000 Patienten über 3 Jahre mit ASS plus Clopidogrel im Vergleich zu ASS-Monotherapie behandelt werden, um 28 Schlaganfälle zu verhindern. Im Gegenzug kommt es unter der Kombinationstherapie zu 20 schwerwiegenden Blutungskomplikationen.

Aktuell werden mehrere große randomisierte Therapiestudien zum Einsatz direkter Thrombinantagonisten oder Faktor-X-Antagonisten als Alternative zu Vitamin-K-Antagonisten in der Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern durchgeführt [25]. Der orale Thrombinantagonist Dabigatran wurde in der RE-LY-Studie untersucht [26]. Diese Studie randomisierte 18.113 Patienten mit Vorhofflimmern entweder auf 2× 110 mg Dabigatran, 2× 150 mg Dabigatran oder Warfarin mit einem INR-Zielwert zwischen 2,0 und 3,0. Die mittlere Beobachtungszeit betrug 2 Jahre. Für die niedrige Dosis von Dabigatran ergab sich kein Unterschied in der Schlaganfallrate gegenüber Warfarin, es zeigte sich aber eine signifikant niedrigere Rate an schwerwiegenden Blutungskomplikationen. Die höhere Dosis war aber signifikant wirksamer in der Verhinderung von ischämischen Schlaganfällen

und systemischen Embolien und führte zu einer 44%igen relativen Risikoreduktion gegenüber Warfarin. Daneben führte auch diese höhere Dabigatran-Dosierung gegenüber Warfarin zu einer signifikant niedrigeren Rate an zerebralen Blutungen. Damit steht mit Dabigatran zum ersten Mal für diese Hochrisikopatientengruppe eine neue Substanz zur Verfügung, die in fixer Dosis eingenommen wird, wobei die Patienten bereits nach 24 Stunden komplett antikoaguliert sind, und die keine Kontrolle der Gerinnungswerte erfordert. Die Umstellung oder Neubehandlung von Patienten mit Vorhofflimmern sollte allerdings erst dann geschehen, wenn die Substanz von den Behörden zugelassen ist.

■ Sekundärprävention bei symptomatischen Stenosen der hirnersorgenden Gefäße

Durch die beiden großen nordamerikanischen und europäischen Studien (NASCET und ECST) wurde eindeutig belegt, dass bei Patienten mit symptomatischen Stenosen der A. carotis interna die Endarteriektomie einer medikamentösen Therapie überlegen ist [27, 28]. In der deutsch-österreichisch-schweizerischen SPACE-Studie [29] zeigte sich bei Patienten mit > 70%iger symptomatischer Karotisstenose kein Unterschied in der 30-Tages-Komplikationsrate zwischen der Endarteriektomie und dem Stenting. Auch nach einer 2-jährigen Beobachtungszeit war die Rate an ipsilateralen ischämischen Insulten für beide Gruppen identisch [30]. In der EVA-3S-Studie ergab sich allerdings eine signifikante Überlegenheit der Karotisendarteriektomie gegenüber dem Stenting [31]. Auch in der 4-Jahres-Nachbeobachtung war die kumulative Wahrscheinlichkeit von Schlaganfall und Tod bei Patienten, die gestentet wurden, signifikant höher als bei Patienten, die operiert wurden. Bei der randomisierten internationalen Karotisendarteriektomie versus Stenting-Studie (ICSS), deren erste Sicherheitsdaten auf dem Europäischen Schlaganfallkongress im Mai 2009 präsentiert wurden, ergab sich bei 1713 Patienten, die entweder endarteriektomiert oder gestentet wurden, eine signifikant höhere Komplikationsrate bei Patienten, die gestentet wurden. Die kumulative Inzidenz eines Schlaganfalls, Todes oder prozeduralen Herzinfarkts innerhalb der ersten 120 Tage lag bei 8,5 % in der Gruppe der gestenteten Patienten und bei 5,2 % der operierten Patienten (Hazard Ratio: 1,69; 95 %-Konfidenzintervall: 1,16–2,45). Vor allem ipsilaterale ischämische Schlaganfälle traten signifikant häufiger in der Gruppe der gestenteten Patienten auf [32, 33]. Im Februar 2010 wurden auf dem internationalen Schlaganfallkongress die ersten Daten der randomisierten amerikanischen CREST-Studie präsentiert, in die insgesamt 2502 Patienten mit einer symptomatischen oder asymptomatischen Karotisstenose eingeschlossen wurden. Der primäre Studienendpunkt (Schlaganfall, Tod oder Herzinfarkt in den ersten 30 Tagen und ipsilateraler Schlaganfall in den ersten 4 Jahren) unterschied sich nach einer medianen Beobachtungszeit von 2,5 Jahren nicht signifikant zwischen beiden Behandlungsgruppen (7,2 % in der Stentinggruppe vs. 6,8 % in der Thrombenarteriektomiegruppe). Innerhalb der ersten 30 Tage traten mehr Schlaganfälle in der Stentinggruppe auf (4,1 % vs. 2,3 %), demgegenüber war die Herzinfarkttrate in der Gruppe der operierten Patienten höher (2,3 % vs. 1,1 %). Erstaunlicherweise profitierten mehr Patienten < 70 Jahre von dem Stenting, während ältere Patienten > 70 Jahre eher von

der Operation profitierten. Ein wesentlicher zu berücksichtigender Unterschied zwischen der CREST-Studie und den bisher publizierten Vergleichsstudien SPACE, EVA-3S und ICSS ist der Einschluss von Patienten mit sowohl symptomatischen als auch asymptomatischen Karotisstenosen. Zusammengefasst sprechen aber all diese Studien dafür, dass die bevorzugte Methode bei Patienten mit symptomatischen Karotisstenosen weiterhin die operative Endarteriektomie sein sollte.

■ Verschiedenes

Auch umstritten ist die Frage, ob Patienten mit kryptogenem Schlaganfall und offenem Foramen ovale einen interventionellen Schirmchenverschluss erhalten sollten. Ozdemir et al. [32] fanden bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall und Rechts-Links-Shunt als Prädiktoren für einen Insult eine Vorgeschichte einer tiefen Beinvenenthrombose oder Lungenembolie, lange Reisen mit Immobilität, eine Migräne oder ein Valsalva-Manöver zum Zeitpunkt des Auftretens der fokalneurologischen Symptome. Allerdings lässt sich bei den meisten Patienten mit kryptogenem Schlaganfall und Rechts-Links-Shunt eine solche Vorgeschichte, die für eine paradoxe Embolie spricht, nicht nachweisen. Wir selbst fanden in der Deutschen Schlaganfall-Datenbank keinen Unterschied im Rezidivrisiko ischämischer Insulte bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall und offenem Foramen ovale, bei denen ein Schirmchenverschluss durchgeführt wurde, im Vergleich zu denen, die rein konservativ behandelt wurden. Diese Ergebnisse müssen aber vor dem Hintergrund betrachtet werden, dass es sich dabei nicht um eine randomisierte Studie handelt. Die Frage, ob Patienten mit einem kryptogenen Schlaganfall von einem Schirmchenverschluss profitieren, kann letztendlich erst nach Veröffentlichung der Ergebnisse der noch laufenden prospektiven randomisierten Studien beantwortet werden.

Weiterhin ungelöst ist die Frage, ob Patienten mit einer Dissektion von hirnversorgenden Arterien antikoaguliert oder mit Thrombozytenfunktionshemmern behandelt werden sollten. Menon et al. [34] führten eine Metaanalyse zu dieser Fragestellung durch. Sie fanden 34 nichtrandomisierte Beobachtungsstudien mit insgesamt 782 Patienten. In dieser Übersicht ergab sich kein Unterschied zwischen Tod und Schlaganfall zwischen der Behandlung mit Thrombozytenfunktionshemmern und Antikoagulantien. Insgesamt waren aber die Ereignisraten außerordentlich niedrig, sodass in absehbarer Zeit nicht damit zu rechnen ist, dass angesichts der nötigen Fallzahl von ca. 2800 Patienten [35] eine randomisierte Studie zu dieser Thematik durchgeführt wird.

Am Beispiel der CLOTS-Studie hat sich erneut gezeigt, wie wichtig es ist, dass pathophysiologisch sinnvoll erscheinende Behandlungskonzepte, die sich bei anderen Krankheitsbildern bewährt haben, durch randomisierte prospektive Studien in der jeweiligen Indikation überprüft werden müssen. Die Leitlinien sowohl im deutsch- als auch englischsprachigen Raum hatten bisher dazu geraten, immobile Schlaganfallpatienten zusätzlich zur Gabe von Heparin oder niedermolekularen Heparinoiden mit Kompressionsstrümpfen zu behandeln, ohne dass es dafür eine entsprechende wissenschaftliche Evidenz gab. In die randomisierte, für den Outcome (Nachweis einer symptomatischen oder asymptomatischen Thrombose der Popliteal- oder Femoralvenen) verblindete CLOTS-1-Studie wurden insgesamt 2518 Patienten mit akutem Schlaganfall, die immobil waren, eingeschlossen [36]. Tiefe Beinvenenthrombosen traten bei 126 Patienten (10 %) auf, die Kompressionsstrümpfe erhielten und bei 133 Patienten (10,5 %), die keine Strümpfe erhielten. Dieser Unterschied war nicht signifikant. Dagegen traten Komplikationen wie Dekubitalulzera und Hautnekrosen signifikant häufiger bei Patienten mit Kompressionsstrümpfen auf.

■ Schlussfolgerungen und Relevanz für die Praxis

In den vergangenen 2 Jahren gab es eine Vielzahl von neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen zur Akuttherapie und Prävention des ischämischen Schlaganfalls. Für die klinische Schlaganfallakutbehandlung am wichtigsten ist sicher die Ausdehnung des Zeitfensters für die systemische Thrombolyse auf 4,5 Stunden. Das erweiterte Zeitfenster der systemischen Thrombolyse darf nicht dazu führen, dass es zu einer Verzögerung des Beginns der Thrombolyse kommt, es gilt weiterhin das Schlagwort „time is brain“ und jede Minute zählt! Da aber weiterhin eine Zulassung von rt-PA in dem Zeitfenster von 3–4,5 Stunden aussteht, müssen Patienten über die Behandlung im Rahmen eines individuellen Heilversuches speziell aufgeklärt werden.

Patienten mit Vorhofflimmern und einer stattgehabten TIA oder einem Schlaganfall profitieren eindeutig von einer oralen Antikoagulation und es sollten nur die Patienten nicht antikoaguliert werden, die „harte“ Kontraindikationen für eine orale Antikoagulation haben. Insbesondere sollte Patienten nur aufgrund ihres fortgeschrittenen Alters und eines möglicherweise erhöhten Sturzrisikos nicht eine orale Antikoagulation vorenthalten werden [37]. Die Kombinationstherapie ASS/Clopidogrel ist in unseren Augen auch bei Patienten mit Kontraindikationen gegen Vitamin-K-Antagonisten keine überzeugende Alternative, da der klinische Nutzen gegenüber einer ASS-Monotherapie aufgrund einer deutlichen Zunahme der Blutungskomplikationen nur gering ist. Dagegen stellt der in Zukunft mögliche Einsatz des Thrombinantagonisten Dabigatran zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern eine der wichtigsten Neuerungen der vergangenen Jahre dar. Es ist die erste Substanz, die in der höheren Dosierung nachweislich wirksamer ist als Warfarin und zu weniger intrazerebralen Blutungskomplikationen führt.

Inzwischen haben die Ergebnisse von 3 großen randomisierten Studien gezeigt, dass die Karotisendarteriektomie in einem erfahrenen Zentrum mit einer niedrigen Komplikationsrate (< 3 %) aktuell die Therapie der Wahl bei Patienten mit einer symptomatischen Karotisstenose darstellt.

Die Leitlinien müssen dahingehend geändert werden, dass Oberschenkelkompressionsstümpfe bei immobilisierten Schlaganfallpatienten nicht zusätzlich zur Heparintherapie zu einer Reduktion von Beinvenenthrombosen führen.

■ **Interessenkonflikt**

HCD: Honorare für Teilnahme an klinischen Studien, Mitarbeit in Advisory Boards und Vorträge erhalten von: Abbott, AstraZeneca, Bayer Vital, BMS, Böhlinger Ingelheim, CoAxia, D-Pharm, Fresenius, GlaxoSmithKline, Janssen Cilag, MSD, MindFrame, Neurobiological Technologies, Novartis, Novo-Nordisk, Paion, Parke-Davis, Pfizer, Sanofi-Aventis, Sankyo, Servier, Solvay, Thrombogenics, Wyeth, Yamaguchi. Forschungsprojekte der Universitätsklinik für Neurologie in Essen wurden unterstützt von: Astra/Zeneca, GSK, Böhlinger Ingelheim, Novartis, Janssen-Cilag, Sanofi-Aventis. Die Universitätsklinik für Neurologie hat Forschungsmittel von den folgenden Institutionen erhalten: DFG, BMBF, EU, Bertelsmann-Stiftung und Heinz-Nixdorf-Stiftung. HCD besitzt keine Aktien oder Anteile von Pharmafirmen.

RW: Keine Interessenkonflikte.

Literatur:

1. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al.; ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1317–29.
2. Wardlaw JM, Sandercock PA, Berge E. Thrombolytic therapy with recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: where do we go from here? A cumulative meta-analysis. *Stroke* 2003; 34: 1437–42.
3. Martin-Schild S, Halleivi H, Albright KC, et al. Aggressive blood pressure-lowering treatment before intravenous tissue plasminogen activator therapy in acute ischemic stroke. *Arch Neurol* 2008; 65: 1174–8.
4. Spengos K, Tsivgoulis G, Zakopoulos N. Blood pressure management in acute stroke: a long-standing debate. *Eur Neurol* 2006; 55: 123–35.
5. Diener HC. Blood pressure control: Stroke and stroke prevention. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2005; 6: S8–S11.
6. Willmot M, Leonardi-Bee J, Bath PM. High blood pressure in acute stroke and subsequent outcome: a systematic review. *Hypertension* 2004; 43: 18–24.
7. Leonardi-Bee J, Bath P, Phillips S, et al.; IST Collaborative Group. Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial. *Stroke* 2002; 33: 1315–20.
8. Yong M, Diener HC, Kaste M, et al. Characteristics of blood pressure profiles as predictors of long-term outcome after acute ischemic stroke. *Stroke* 2005; 36: 2619–25.
9. Potter JF, Robinson TG, Ford GA, et al. Controlling hypertension and hypotension immediately post-stroke (CHHIPS): a randomised, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *Lancet Neurol* 2009; 8: 48–56.
10. Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, et al.; MOSES Study Group. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005; 36: 1218–26.
11. Wang Y, Lim L, Levi C, et al. Influence of admission body temperature on stroke mortality. *Stroke* 2000; 31: 404–9.
12. Reith J, Jørgensen HS, Pedersen PM, et al. Body temperature in acute stroke: relation to stroke severity, infarct size, mortality, and outcome. *Lancet* 1996; 347: 422–5.
13. den Hertog HM, van der Worp HB, van Gemert HM, et al.; PAIS Investigators. The Paracetamol (Acetaminophen) In Stroke (PAIS) trial: a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet Neurol* 2009; 8: 434–40.
14. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 457–507.
15. Sacco RL, Adams R, Albers G, et al.; American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; American Academy of Neurology. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke. *Circulation* 2006; 113: e409–e449.
16. Diener HC, Aichner F, Bode C, et al. Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie. In: Diener HC, Putzki N, Berlit P, Deuschl G, Elger C, Gold R, Hacke W, Hufschmidt A, Mattle H, Meier U, Oertel WH, Reichmann H, Schmutzhard E, Wallesch CW, Weller M (Hrsg). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 4. Aufl. Thieme-Verlag, Stuttgart, 2008; 261–87.
17. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, et al.; PROFESS Study Group. Randomized comparison of aspirin and extended-release dipyridamol to clopidogrel for prevention of recur-

- rent strokes. *N Engl J Med* 2008; 239: 1238–51.
18. Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin resistance. *Lancet* 2006; 367: 606–17.
19. Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al. Aspirin noncompliance is the major cause of “aspirin resistance” in patients undergoing coronary stenting. *Am Heart J* 2009; 157: 889–93.
20. Santilli F, Rocca B, De Cristofaro R, et al. Platelet cyclooxygenase inhibition by low-dose aspirin is not reflected consistently by platelet function assays: implications for aspirin “resistance”. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 667–77.
21. Usman MH, Notaro LA, Nagarakanti R, et al. Combination antiplatelet therapy for secondary stroke prevention: enhanced efficacy or double trouble? *Am J Cardiol* 2009; 103: 1107–12.
22. Weimar C, Benemann J, Katsarava Z, et al. Adherence and quality of oral anticoagulation in cerebrovascular disease patients with atrial fibrillation. *Eur Neurol* 2008; 60: 142–8.
23. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1903–12.
24. ACTIVE Investigators, Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 2066–78.
25. Diener H, Busch K, Weber R. Antithrombotische Therapien zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit kardioembolischem Schlaganfall – Gegenwart und Zukunft. *Akt Neurol* 2009; 36: 453–9.
26. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–51.
27. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991; 325: 445–53.
28. European Carotid Surgery Trialists’ Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998; 351: 1379–87.
29. SPACE Collaborative Group, Ringleb PA, Allenberg J, Brückmann H, et al. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006; 368: 1239–47.
30. Eckstein HH, Ringleb P, Allenberg JR, et al. Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 893–902.
31. Mas JL, Chatellier G, Beysens B, et al.; EVA-3S Investigators. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med* 2006; 355: 1660–71.
32. Ozdemir AO, Tamayo A, Munoz C, et al. Cryptogenic stroke and patent foramen ovale: clinical clues to paradoxical embolism. *J Neurol Sci* 2008; 275: 121–7.
33. International Carotid Stenting Study Investigators, Ederle J, Dobson J, Featherstone RL, et al. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 985–97.
34. Menon R, Kerry S, Norris JW, et al. Treatment of cervical artery dissection: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 1122–7.
35. Engelter ST, Brandt T, Debette S, et al.; for the Cervical Artery Dissection in Ischemic Stroke Patients (CADISP) Study Group. Antiplatelets versus anticoagulation in cervical artery dissection. *Stroke* 2007; 38: 2605–11.
36. CLOTS Trials Collaboration, Dennis M, Sandercock PA, Reid J, et al. Effectiveness of high-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1958–65.
37. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al.; BAFTA investigators. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 493–503.

Prof. Dr. med. Hans Christoph Diener

Geboren 1951. 1976 Promotion, 1981 Anerkennung als Arzt für Neurologie, 1982 Habilitation und Erteilung der Venia legendi für das Fach „Neurologie und klinische Neurophysiologie“, Ernennung zum Oberarzt. 1989 Ruf auf die C4-Professur für Neurologie an der Universität Essen. 1994 Eröffnung der ersten Stroke Unit in Deutschland.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)