

# Stroke-News

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

4 · 2015

## Herausgeber

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

Prof. Dr. M. Brainin Neurologische Universitätsklinik,  
Alter Ziegelweg 10, 3430 Tulln, Österreich

Prof. Dr. H. Mattle Neurologische Universitätsklinik, Inselspital,  
3010 Bern, Schweiz

## Autoren dieser Ausgabe

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

Prof. Dr. G. F. Hamann Neurologie, Bezirkskrankenhaus,  
Ludwig Heilmeyer Straße 2, 89312 Günzburg

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

Prof. Dr. W.-R. Schäbitz Neurologische Klinik,  
Burgsteig 13, 33617 Bielefeld

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

## Redaktion

Prof. Dr. C. Weimar Neurologische Universitätsklinik Essen  
www.stroke-news.de

## Das Benotungssystem lautet wie folgt:

- ★★★★ 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

## Inhaltsverzeichnis

Epidemiologie	S. e90
Pathophysiologie	S. e92
Klinik	S. e93
Diagnostik	S. e101
Primärprävention	S. e102

Die vorherigen Stroke-News können über die Webpage [www.stroke-news.de](http://www.stroke-news.de) aufgerufen und nachbestellt werden.

## Mit finanzieller Unterstützung

- ▶ Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim
- ▶ Bayer Vital, Leverkusen

Die Firmen haben keinen Einfluss auf den Inhalt genommen.

## Epidemiologie

## Neue Kontrazeptiva erhöhen das Risiko für einen ischämischen Schlaganfall

Eine systematische Metaanalyse der aktuellen Beobachtungsstudien zeigt auch für Kontrazeptiva der 4. Generation eine signifikante, jedoch numerisch geringe Erhöhung des Risikos für einen ischämischen Schlaganfall, welches durch weitere Risikofaktoren wie Hypertonus, Rauchen oder Migräne allerdings deutlich ansteigt.

Xu Z, Li Y, Tang S et al. Current use of oral contraceptives and the risk of first-ever ischemic stroke: A meta-analysis of observational studies.

Thromb Res 2015; 136: 52–60



Kontrazeptiva erhöhen bekanntermaßen das Risiko für thrombembolische Ereignisse. Frühere Metaanalysen hatten allerdings bislang die neue Generation von Kontrazeptiva noch nicht berücksichtigt und waren wesentlich von Daten aus den 60er Jahren beeinflusst, in denen sehr viel höhere Östrogendosen in Kontrazeptiva enthalten waren. In die aktuelle Metaanalyse wurden nach einer systematischen Literaturrecherche 18 Beobachtungsstudien, davon 3 Kohortenstudien und 15 Fall-Kontroll-Studien eingeschlossen. Primärer Endpunkt waren ischämische Schlaganfälle (klinisch oder radiologisch diagnostiziert), wobei in 4 Studien auch eine TIA als Endpunkt gewertet wurde. Die Einnahme von Kontrazeptiva in den letzten 12 Monaten erhöhte

insgesamt die Odds ratio (OR) für einen ischämischen Schlaganfall um den Faktor 2,47 (KI 2,04–2,99). Diese Rate sank mit fallender Östrogendosis. Nur für reine Progesteronpräparate ließ sich kein erhöhtes Risiko nachweisen. Alle 4 Generationen von Kombinationspräparaten waren mit einem erhöhten Risiko für ischämischen Schlaganfall assoziiert, wobei dies in der 4. Generation mit einer OR von 1,52 (KI 1,23–1,89) geringer ausfiel. Allerdings war das Risiko bei zusätzlichen Risikofaktoren wie Rauchen, arterielle Hypertonie, Migräne und Alter >35 Jahre zusätzlich deutlich erhöht. Die Autoren setzen ihre Ergebnisse in Relation zu der niedrigen Schlaganfallinzidenz bei gebärfähigen Frauen sowie der deutlich erhöhten Schlaganfallinzidenz während einer Schwangerschaft.

## Kommentar

Diese sorgfältige und aktuelle Metaanalyse bestätigt frühere Erkenntnisse zum ischämischen Schlaganfallrisiko durch Einnahme von Kontrazeptiva. Wichtig ist bei der Verordnung insbesondere auf die Einstellung des Blutdrucks sowie Nikotinkarenz zu achten. Bei Anamnese einer Migräne mit Aura ist ebenfalls besondere Vorsicht geboten und ggf. auf eine andere Verhütungsmethode auszuweichen. Bei Frauen ohne Risikofaktoren ist allerdings die absolute Erhöhung des Schlaganfallrisikos sehr gering und angesichts der Risiken einer (ungewollten) Schwangerschaft vernachlässigbar.

Prof. Dr. C. Weimar, Essen

## Epidemiologie

## Prädiktoren zur Identifikation von stummem Vorhofflimmern nach kryptogenem Schlaganfall

In einer retrospektiven Analyse von 227 Patienten mit kryptogenem Schlaganfall oder TIA waren Alter über 60 Jahre und kortikale bzw. zerebelläre Infarkte Prädiktoren für die Entdeckung von klinisch stummem Vorhofflimmern.

Favilla CG, Ingala E, Jara J et al. Predictors of finding occult atrial fibrillation after cryptogenic stroke. Stroke 2015; 46: 1210–1215



Mehrere Studien haben in letzter Zeit gezeigt, dass bei längerem EKG-Monitoring die Detektionsrate für klinisch stummes paroxysmales Vorhofflimmern bei Patienten mit bislang kryptogenem Schlaganfall bei 10 bis 15% pro Jahr liegt. Allerdings können nicht alle Patienten mit kryptogenem Schlaganfall mit einem implantierbaren Event-Recorder versehen werden. Daher wäre es wichtig die Patienten zu identifizieren, die ein besonders hohes Risiko haben. Die Studie der University of Pennsylvania hat 227 Patienten mit kryptogenem Schlag-

anfall oder TIA eingeschlossen und über 28 Tage mit Hilfe eines Loop-Rekorders das EKG aufgezeichnet. 14% der Patienten hatten in diesem Zeitraum klinisch stummes Vorhofflimmern. Bei 58% war die Dauer des Vorhofflimmerns über 30 Sekunden. In einer multivariaten Analyse waren Alter über 60 Jahre und kortikale bzw. zerebelläre Infarkte in der Bildgebung signifikante Prädiktoren für das Auftreten von Vorhofflimmern. Andere Variablen wie der CHA2DS2-VASc Score, Schlaganfall-Symptome oder echokardiografische Parameter waren nicht prädiktiv.

## Kommentar

Diese relativ kleine Studie zeigt, dass es zwei Prädiktoren für die Identifikation von klinisch stummem Vorhofflimmern bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall gibt, nämlich Alter über 60 Jahre und kortikale Infarkte in der Bildgebung. Wenn beide dieser Parameter positiv waren, war die Detektionsrate signifikant höher, als wenn nur einer der beiden Parameter vorlag. Mit Hilfe dieser beiden Variablen könnten Patienten ausgewählt werden, die besonders von der Implantation eines Event-Recorders profitieren.

*Prof. Dr. H. C. Diener, Essen*

## Pathophysiologie

## Schlaganfälle bei Patienten mit Sneddon-Syndrom ohne Antiphospholipid-Antikörper

In einer Serie von 53 Patienten mit Sneddon-Syndrom, die einen Schlaganfall erlitten haben, zeigt sich, dass es sich bei den Schlaganfällen meistens um eine Vaskulopathie kleiner und mittlerer cerebraler Arterien handelt.

Bottin L, Francès C, de Zuttere D et al. Strokes in Sneddon syndrome without antiphospholipid antibodies. *Ann Neurol* 2015; 77: 817–829



Das Sneddon-Syndrom ist durch eine Livedo reticularis gekennzeichnet und kann mit einem erhöhten Risiko für ischämische Insulte einhergehen. Unterschieden werden Patienten mit und ohne Antiphospholipid-Antikörper, wobei Patienten mit Antiphospholipid-Antikörpern ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle und venöse Thrombosen haben. Gute klinische Daten über Patienten, die im Rahmen eines Sneddon-Syndroms einen Schlaganfall erlitten haben, lagen bisher nicht vorher. Die französischen Autoren haben zwischen 1991 und 2001 52 konsekutive Patienten untersucht, die im Rahmen eines Sneddon-Syndroms ohne Antiphospholipid-Antikörper einen Schlaganfall erlitten. Die Patienten waren im Schnitt 45 Jahre alt und 83% waren Frauen. Das Zeitintervall zwischen Beginn

der Hauptmanifestation und dem ersten Schlaganfall betrug im Mittel 12 Jahre. 91% erlitten eine cerebrale Ischämie und 9% eine cerebrale Blutung. Auffällig waren epileptische Anfälle bei 16% und chronische Kopfschmerzen bei 51%. Die Echokardiografie zeigte bei 50% der Patienten eine Manifestation an den Herzklappen. Die cerebrale Bildgebung zeigte in 43% große Territorialinfarkte, in 14% kleine subkortikale Infarkte und in 23% Infarkte im Marklager. Interessanterweise ergab sich kein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von Herzklappenveränderungen und Territorialinfarkten. Bei 20% der Patienten kam es zu einem erneuten Schlaganfall. Dabei macht es keinen Unterschied, ob die Patienten antikoaguliert waren oder mit Thrombozytenfunktionshemmern behandelt wurden.

## Kommentar

Die französische Fallserie ist die größte bisher berichtete Serie von Patienten mit Sneddon-Syndrom und Schlaganfällen. Die Tatsache, dass bei Vorliegen von Herzklappenveränderungen keine erhöhte Rate an Territorialinfarkten beobachtet wurde, legt nahe, dass kardioembolische Infarkte offenbar selten sind. Bei den meisten Patienten scheint es sich um eine Vaskulopathie mittelgroßer und kleiner Hirnarterien zu handeln. Da Antikoagulanzen genauso wirksam sind wie Thrombozytenfunktionshemmer sollte die Sekundärprävention üblicherweise mit Thrombozytenfunktionshemmern erfolgen.

*Prof. Dr. H. C. Diener, Essen*

## Klinik

## Outcome leichtgradiger Schlaganfälle nach Lysetherapie

Im klinischen Alltag stellt sich häufig die Frage, ob das Schlaganfallsyndrom schwer genug ist, um eine Lysetherapie zu rechtfertigen. Zur Wirksamkeit der Lysetherapie bei leichtgradigen Schlaganfällen, sog. mild strokes, existieren bislang nur wenige Daten aus kleineren Fallstudien.

Romano JG, Smith EE, Liang L et al. Outcomes in mild acute ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: a retrospective analysis of the get with the Guidelines-Stroke registry. *Jama Neurol* 2015; 72: 423–431



In dieser US-amerikanischen Registerstudie (Get with the Guidelines-Stroke Registry vergleichbar dem deutschen ADSR), an der 1682 Krankenhäuser teilgenommen haben, wurden 574 342 Patienten mit einer Schlaganfalldiagnose von Mai 2010 bis Oktober 2012 erfasst. Von diesen wurden 5910 Patienten mit leichtgradigen Schlaganfällen (NIHSS < 5), die mit rt-PA im Lysezeitfenster von 4,5 h behandelt wurden (davon 4643 Patienten im 3h Zeitfenster), bezüglich Therapiesicherheit und Outcome näher untersucht. Insgesamt betrug die Thrombolyse-Rate dieser Gruppe 13,5%. Intrakranielle Blutungen in der Gesamtgruppe traten bei 1,8% auf, schwere systemische Blutungen bei 0,2%, schwere Komplikationen anderer Genese bei 1,8%. Bei 2,4% ließ sich für Komplikationen keine Ursache feststellen. Diese Ergebnisse waren im 0–3h Zeitfenster und 3–4,5h Zeitfenster praktisch identisch, lediglich Komplikationen ungeklärter Genese traten im

3–4,5h Zeitfenster etwas häufiger auf. Patienten mit solchen leichtgradigen Schlaganfällen wurden mindestens 3 Tage stationär behandelt. Das Schlaganfallsyndrom war auch keineswegs leichtgradig, da 29,4% dieser Patienten gar nicht direkt nach Hause entlassen werden konnten und 30,4% funktionell abhängig blieben. Erwähnenswert ist auch, dass Patienten höheren Alters, solche mit Karotisstenose und initialer Bewusstseinsstörung (als möglicher Indikator für einen schweren Schlaganfall) ein höheres Risiko für eine Blutungskomplikation hatten, hingegen eine Fettstoffwechselstörung (hierdurch in der Regel Statintherapie) und die Behandlung auf einer Stroke Unit mit einem niedrigeren Blutungsrisiko assoziiert waren. Höheres Lebensalter, Diabetes mellitus, afroamerikanische Abstammung, Klinikeinlieferung mit dem Krankenwagen sowie eine initiale Hemiparese waren in dieser Population mit einem schlechteren Outcome assoziiert.

## Kommentar

Die Ergebnisse dieser großen Registerstudie bestätigen, was wir schon aus kleineren Fall- und Kohortenstudien wissen: Leichtgradige Schlaganfälle sog. minor strokes haben ein schlechteres Outcome als der erste klinische Eindruck suggerieren mag. Die gute Nachricht ist, dass die Lysetherapie bei diesen Patienten sicher und vergleichsweise risikoarm ist (vgl. die hier gezeigten intrakraniellen Blutungsraten von 1,8% mit 6,4–7,9% von schwereren Schlaganfällen aus NINDS, ECASS und IST-3). Neben der generellen Vorsicht bei der Interpretation von Registerdaten ist an der aktuellen Studie v.a. die vergleichsweise kurzfristige Outcomeevaluation (nach Klinikentlassung) kritisch zu sehen sowie auch die Tatsache, dass man es versäumt hat, das Outcome mit den Patienten zu vergleichen, die nicht lysiert wurden. Dieses wäre eine wichtige Information gewesen und hätte die Studie nicht nur publikationstechnisch aufgewertet, sondern würde auch helfen, die letzten Zögerer von der Wirksamkeit der Lysetherapie bei gering betroffenen Schlaganfallpatienten zu überzeugen. Kollegen, die von der Wirksamkeit der Lysetherapie bei diesen Patienten immer noch nicht überzeugt sind, müssen weiter zaudern und auf die Daten der randomisierten PRISMS-Studie sowie die der MaRISS-Observationsstudie hoffen.

*Prof. Dr. W. R. Schäbitz, Bielefeld*

## Klinik

# Nachanalyse der IST-3-Studie

Die Datenlage zum Einsatz der intravenösen Thrombolyse ist grundsätzlich sehr robust und eindeutig, es gibt kaum zwingende Kontraindikationen außer Antikoagulation, exzessive Hypertonie und hämorrhagische Infarzierungen. Sowohl Patienten mit geringen Symptomen, hohem Alter und andere früheren, vermeintlichen Kontraindikationen sind gut zu behandeln. Diese Nachanalyse der IST-3-Studie untersuchte jetzt den Effekt der radiologischen Veränderungen auf die Effekte der Thrombolyse und die spätere Prognose.

The IST-3 collaborative group. Associations between brain imaging signs, early and late outcomes, and response to intravenous alteplase after acute ischemic stroke in the third international stroke trial (IST-3): secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2015; 14: 485–496



Diese Nachanalyse der Daten des IST-3-Lysetrials schloss 3017 Patienten ein. Hiervon erhielten 1507 Alteplase, also das Thrombolytikum, und 1510 Placebo innerhalb von 6 Stunden nach Symptombeginn und die Behinderung wurde nach 6 Monaten analysiert. Die CCTs der Patienten wurden durch verblindete Experten nachanalysiert. Hierbei wurde auf die sog. „early ischemic signs“ geachtet und zudem vorbestehende Infarkte, Leukoaraiose und Atrophie bewertet. Patienten mit Gewebshypodensitäten, großen Läsionen, Schwellung, hyperdensen Arterien und Leukoara-

iose hatten eine deutlich schlechtere Langzeitprognose mit höherer Rate an Behinderungen und Verlust an Unabhängigkeit. Symptomatische intrakranielle Blutungen als Komplikation der Thrombolyse fanden sich vermehrt bei Patienten mit alten, vorbestehenden Infarkten, Gewebshypodensitäten und hyperdensen Arterienzeichen. Die Kombination von altem vorbestehenden Infarkt und neuer Hypodensität vergrößerte das Blutungsrisiko massiv, etwa 4fach. Allerdings blieb der Effekt der Lyse auf die Prognose in allen Subgruppen mit den unterschiedlichsten bildgebenden Veränderungen gleich.

## Kommentar

Eine späte Rehabilitation der von Kummer'schen „early ischemic signs“ wird durch diese Studie angedeutet. Aber eher in dem Sinne, den wir über Jahre schon kennen, d.h. dass diese Patienten mit „early ischemic signs“ eine schlechtere Prognose haben, als Patienten ohne diese Veränderungen. Da die Lyseeffekte durchgehend gleich positiv blieben, gleich welche Veränderungen man betrachtete, sind diese Zeichen nicht zur Patientenselektion zur Lyse, sondern nur zur Erfassung der Patienten mit ungünstiger Prognose sinnvoll. Das macht die akute Therapieentscheidung einfacher, da man die Lyse sicher und sinnvoll auch bei Patienten mit den beschriebenen bildgebenden Veränderungen geben kann. Bleibt das Problem des Zeitfensters: Da keine Unterschiede zwischen den drei Zeitfenstern 0–3, 3–4,5 und 4,5–6 Stunden und den bildgebenden Veränderungen festzustellen waren, können in meinen Augen als individueller Heilversuch auch Patienten zwischen 4,5 und 6 Stunden lysiert werden.

*Prof. Dr. G. F. Hamann, Günzburg*

## Klinik

## Welche Schlaganfallpatienten profitieren nicht von einer systemischen Thrombolyse ?

Eine Subgruppen-Analyse der IST-3-Studie hat gezeigt, dass es keine Untergruppe von Patienten mit akutem ischämischen Insult gibt, die nicht von einer intravenösen Thrombolyse profitieren würde.

Lindley RI, Wardlaw JM, Whiteley WN et al; IST-3 Collaborative Group. Alteplase for acute ischemic stroke: outcomes by clinically important subgroups in the Third International Stroke Trial. *Stroke* 2015; 46: 746–756



Die IST-3-Studie war eine große internationale randomisierte Studie, in der 1515 Patienten mit akutem ischämischen Insult und systemischer Thrombolyse mit rt-PA verglichen wurden mit 1520 Patienten, die kein rt-PA erhielten. In der vordefinierten Subgruppen-Analyse wurde untersucht, ob es unterschiedliche Wirkungen von rt-PA gibt, abhängig von der Zeit bis zur Randomisierung, vom Alter, Geschlecht, Schlaganfall-Subtyp, Vorhofflimmern, frühen ischämischen Veränderungen in der Bildgebung, Vorbehand-

lung mit Thrombozytenfunktionshemmern, Schwere des Schlaganfalls, Blutdruck und Erfahrung des Zentrums mit der Thrombolyse. Mit einer Ausnahme gab es für keine der Variablen einen Unterschied bzgl. funktionellem Outcome nach 6 Monaten, Tod und symptomatischen intracraniellen Blutungen innerhalb von 7 Tagen. Die Rate symptomatischer intracranieller Blutung war lediglich erhöht bei Patienten, die eine Vorbehandlung mit Thrombozytenfunktionshemmern hatten, wobei dies keinen Einfluss auf den Outcome hatte.

## Kommentar

Diese extrem wichtige Subgruppen-Analyse zeigt, dass auch viele Patienten von einer systemischen Thrombolyse profitieren, die im Moment durch den Zulassungstext von einer Behandlung ausgeschlossen sind, wie Patienten über 80 Jahre, Patienten mit früherem ischämischen Insult und Diabetes mellitus sowie Patienten mit hohen Blutdruckwerten. Daher sollten diese Patienten lysiert werden, wobei sie darauf aufmerksam gemacht werden müssen, dass es sich um eine Off-label-Therapie handelt.

*Prof. Dr. H. C. Diener, Essen*

## Klinik

## Alteplase vs. Tenecteplase zur Thrombolyse bei akutem ischämischem Insult

In einer Phase-II-Studie gab es keinen therapeutischen Unterschied zwischen Alteplase oder Tenecteplase für die Thrombolyse bei Patienten mit akutem ischämischem Insult.

Huang X, Cheripelli BK, Lloyd SM et al. Alteplase versus tenecteplase for thrombolysis after ischaemic stroke (ATTEST): a phase 2, randomised, open-label, blinded endpoint study. *Lancet Neurol* 2015; 14: 368–376



Die derzeit einzige wirksame und zugelassene medikamentöse Therapie des akuten ischämischen Insultes ist eine systemische Thrombolyse mit rt-PA in den ersten 4,5 Stunden. Tenecteplase ist ein modifiziertes Molekül, das pharmakologisch eine bessere Wirksamkeit als Alteplase hat und im Gegensatz zu rt-PA als Bolus gegeben wird. In einer Dosisfindungsstudie in Australien war Tenecteplase besser wirksam als Alteplase [1]. Dies sollte jetzt in einer Phase II Studie in Schottland überprüft werden.

Es handelt sich um eine prospektive randomisierte offene Studie an erwachsenen Patienten mit ischämischem Insult und Einschlusskriterien für eine intravenöse Thrombolyse. Die Erfassung der Endpunkte war aber verblindet. Die Patienten erhielten entweder 0,25 mg pro kg KG Tenecteplase mit einer Maximaldosis von 25 mg oder die übliche Dosis von Alteplase mit 0,9 mg pro kg KG und einer Maximaldosis von 90 mg. Bei allen Patienten erfolgten ein CT, eine CT-Perfusion und eine CT-Angiografie. CT und CT-Angiogra-

fie wurden nach 24 bis 48 Stunden wiederholt. Der primäre Endpunkt war die Größe der Penumbra im initialem CT minus dem endgültigen Infarkt volumen nach 24 – 48 Stunden. In die Studie wurden 104 Patienten eingeschlossen, von denen je 52 Alteplase oder Tenecteplase erhielten. Die Patienten waren im Schnitt 71 Jahre alt, 2/3 waren Männer und der initiale NIHSS Wert betrug 12. Das mediane Volumen der Penumbra betrug 40 ml. Das endgültige Infarktvolumen betrug 20 ml. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der initialen Penumbra und dem endgültigen Infarktvolumen zwischen den beiden Therapien. Unter Tenecteplase kam es zu einer intrazerebralen Blutung, unter Alteplase zu zwei Blutungen.

### Literatur :

- 1 Parsons M, Spratt N, Bivard A et al. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2012; 366: 1099–1107

## Kommentar

Diese kleine randomisierte Studie benutzte einen CT-Surrogatparameter und fand keinen Unterschied zwischen Alteplase und Tenecteplase. Eine Metaanalyse der bisher durchgeführten 3 randomisierten Studien ergab eine Odds Ratio von 0,85 zugunsten der Tenecteplase, die allerdings statistisch nicht signifikant war. Daher bleibt es im Moment in der routinemäßigen Therapie des akuten ischämischen Insults bei der Gabe von Alteplase als Standardtherapie.

*Prof. Dr. H. C. Diener, Essen*



## Klinik

## Thrombektomie besser als systemische Thrombolyse: Die SWIFT PRIME-Studie

Bei systemisch thrombolysierten Schlaganfallpatienten mit intracraniellen Gefäßverschlüssen der vorderen Circulation führt eine Thrombektomie mit dem Solitaire Stent-Retriever innerhalb von 6 Stunden zu einem signifikant besseren Outcome verglichen mit einer systemischen Thrombolyse.

Saver JL, Goyal M, Bonafe A et al.; SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 2285–2295



Die SWIFT PRIME-Studie untersuchte den Einsatz der mechanischen Thrombektomie mit dem Solitaire Katheter in Patienten mit intrakraniellen Carotis- und/oder M1-Verschluss zusätzlich zu einer systemischen Thrombolyse. Die Patienten durften keinen großen Infarktkern (gemessen mittels zentralisierter RAPID Auswertung) bzw. ausgedehnte Infarktfrühzeichen (Beurteilung nach ASPECTS) aufweisen und mussten innerhalb 6h endovaskulär behandelt werden. Ausgeschlossen wurden Patienten mit proximalem Carotisverschluss oder auch Kontraindikationen für eine systemische Thrombolyse. Primärer Endpunkt war die

funktionelle Unabhängigkeit gemessen auf der mod. Rankin Skala nach 90 Tagen. Die Studie wurde vorzeitig nach Einschluß von je 98 Patienten in jedem Arm beendet. Im Interventionsarm lag die Zeit zwischen Bildgebung mit Angiographie sowie Leistenpunktion im Median bei 57 min. und bei 88% konnte eine weitgehende oder vollständige Reperfusion nach der Intervention erreicht werden. Im Interventionsarm zeigte sich eine signifikante Verbesserung im primären Endpunkt (mRS 0–2) von 35% auf 60% (NNT=4) ohne signifikanten Unterschied in der Mortalität oder Blutungsrate. Auch alle Subgruppen profitierten von der Behandlung.

## Kommentar

Die SWIFT PRIME-Studie hatte von allen neuen Thrombektomie Studien die strengsten Einschlusskriterien und zeigte dementsprechend (neben EXTEND-IA) auch den größten Nutzen der Intervention. Eine weitere Besonderheit ist, dass nahezu alle eingeschlossenen Patienten systemisch thrombolysiert wurden, womit diese die homogenste Studienpopulation darstellen und das Studienziel auch mit einer kleinen Fallzahl sicher erreicht werden konnte. Glücklicherweise konnten auch die anderen neuen Thrombektomiestudien mit weniger strengen Einschlusskriterien ein positives Ergebnis zeigen, so dass die Indikation künftig nicht ganz so eng wie in dieser Studie gestellt werden muss. SWIFT PRIME wird jedoch der Goldstandard bleiben.

*Prof. Dr. C. Weimar, Essen*

## Klinik

## Thrombektomie besser als systemische Thrombolyse: Die REVASCAT-Studie

Bei Patienten mit Verschlüssen in der vorderen Circulation führt eine Thrombektomie mit dem Solitaire Stent-Retriever innerhalb von 8 Stunden zu einem signifikant besseren Outcome verglichen mit einer systemischen Thrombolyse.

Jovin TG, Chamorro A, Cobo E et al; REVASCAT Trial Investigators. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in Ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 2296–2306



Derzeit sind nur 2 evidenzbasierte Therapien des akuten ischämischen Insults verfügbar, nämlich die Behandlung auf einer Schlaganfall-Spezialstation und die systemische Thrombolyse mit rt-PA im Zeitfenster von 4,5 Stunden. Eine Reihe von Untersuchungen hat allerdings gezeigt, dass mit einer systemischen Thrombolyse nur etwa 40–50% der verschlossenen Arterien in der vorderen Circulation rekanalisiert werden können. Deshalb wurden unterschiedliche Kathetersysteme zur Thrombektomie entwickelt.

Vor 2 Jahren wurden dann die ersten 3 Studien vorgestellt, die allerdings keinen Unterschied der Thrombektomie gegenüber einer systemischen Thrombolyse fanden. Anschließend wurden insgesamt 6 Studien initiiert, bei denen ganz überwiegend neue Thrombektomiesysteme, nämlich die sogenannten Stent-Retriever zum Einsatz kamen. Außerdem wurden die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien optimiert und die Zeiträume bis zum Behandlungsbeginn verkürzt. Diese Studie wurde in 4 Schlaganfall-Zentren in Katalonien/Spanien durchgeführt. In der Interventionsgruppe wurde eine Thrombektomie mit dem Solitaire Stent-Retriever zusätzlich zu einer systemischen Thrombolyse durchgeführt und in der Kontrollgruppe nur eine systemische Thrombolyse. Alle Patienten hatten CT-angiografisch einen Nachweis eines Verschlusses der Arteria carotis interna oder im proximalen Abschnitt der Arteria cerebri media. Patienten mit großen Infarkten wurden ausgeschlossen. Der primäre Endpunkt war die Schwere der neurologischen Ausfälle gemessen mit der modifizierten Rankin-Skala nach 90 Tagen.

Die Studie sollte ursprünglich 690 Patienten einschließen, wurde allerdings vom Sicherheitskomitee nach den Ergeb-

nissen der MR CLEAN-Studie abgebrochen. Die 206 eingeschlossenen Patienten waren im Mittel 66 Jahre alt und hatten eine mediane Schwere des Schlaganfalls auf der NIHSS Skala von 17. Etwa 25% der Patienten hatten einen distalen Verschluss der Arteria carotis interna, 65% einen proximalen M1-Verschluss und 10% einen M2-Verschluss. Bei 15% lag zusätzlich ein Verschluss der Arteria carotis interna am Abgang vor. Die mediane Zeit vom Beginn des Schlaganfalls bis zur systemischen Thrombolyse betrug 110 Minuten und die Zeit vom Beginn des Schlaganfalls bis zur Rekanalisierung 355 Minuten.

Für den primären Endpunkt ergab sich eine Odds Ratio für eine Verbesserung auf der modifizierten Rankin Skala von 1,7 zugunsten der Thrombektomie. Einen Wert auf der modifizierten Rankin Skala nach 90 Tagen zwischen 0 und 2 erreichten 43,7% der Patienten in der Thrombektomie-Gruppe und 28% in der Kontroll-Gruppe. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Der mediane NIHSS Score nach 90 Tagen betrug 2,0 in der Interventionsgruppe und 6,0 in der Kontroll-Gruppe. Das mediane Infarktvolu-men nach 24 Stunden betrug 16,3 ml in der Thrombektomie- und 38,6 ml in der Kontrollgruppe.

Die Ergebnisse waren für alle vordefinierten Untergruppen vergleichbar. Die Mortalität innerhalb von 90 Tagen war nicht unterschiedlich. Es ergaben sich auch sonst keine Hinweise für schwerwiegende Nebenwirkungen in der Interventions-Gruppe. Es kam bei 4 Patienten zu einer Dissektion und bei 5 Patienten zu einer Gefäßperforation, außerdem erlitten 11 Patienten ein Hämatom im Bereich der Leiste.

## Kommentar

REVASCAT ist die 5. Studie, die jetzt ein positives Ergebnis für die Thrombektomie zusätzlich zu einer systemischen Thrombolyse bei Patienten mit distalen Verschlüssen der Arteria carotis interna und proximalen Verschlüssen der Arteria cerebri media zeigt. Damit sind die Ergebnisse in diesen Studien mit den anderen kürzlich publizierten Studien vergleichbar. Eine Besonderheit der spanischen Studie ist, dass sie in ein Behandlungsschlaganfallregister eingebettet war, aus dem hervorgeht, dass fast keine Patienten in der Region außerhalb der Studie behandelt wurden und die Ergebnisse damit sehr repräsentativ für die untersuchte Population sind. Die Studie erreichte eine Revaskularisierungsrate mit dem Solitaire-Device von 66%. Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen und war dessen ungeachtet positiv. Allerdings hätte eine größere Studienpopulation auch robuste Aussagen zur Wirksamkeit der Thrombektomie-Untergruppen erbringen können. Dies wird aber durch eine gepoolte Analyse aller zuletzt publizierten Studien möglich werden.


Prof. Dr. H. C. Diener, Essen

## Klinik

## Das geeignete Anästhesieverfahren bei mechanischer Neuro-Thrombektomie

Mehrere klinische Studien belegten die Effektivität der mechanischen Effektivität im Vergleich zur systemischen Thrombolyse mit rtPA zur Behandlung des ischämischen Hirninfarktes. Strittig ist bisher die optimale Anästhesiemethode während der Intervention. Diese Arbeit beschreibt die Auswertung einer Registerstudie des MR-CLEAN-Konsortiums zu diesem Thema.

van den Berg LA, Koelman DL, Berkhemer OA et al. Type of anesthesia and differences in clinical outcome after intra-arterial treatment for ischemic stroke. *Stroke* 2015; 46: 1257–1262

 In den Jahren 2002–2013 wurden alle Patienten, die mit einer intra-arteriellen Behandlung (IAT) in 16 niederländischen Zentren behandelt worden waren, in ein Register eingetragen. Die Wahl des Anästhesieverfahrens basierte überwiegend auf lokalen Gepflogenheiten. Patienten wurden entweder mit oder ohne Vollnarkose behandelt. Der überwiegende Teil der Patienten wurde retrospektiv in das Register eingetragen. Die Rekanalisationsrate wurde anhand der TICI-Skala zentral bestimmt. Das klinische Outcome bei Entlassung wurde mittels der modifizierten Rankin Skala (mRS) von einem lokalen Neurologen erhoben.

Insgesamt wurden 369 Patienten mit einem Infarkt in der vorderen Zirkulation in das Register eingetragen, von diesen gingen 348 in die Auswertung ein. Die Mehrzahl dieser Patienten (n=278) wurde ohne Vollnarkose behandelt. Einige Patienten (n=10; 4%), bei denen die Behandlung zunächst ohne Vollnarkose begonnen wurde, mussten im Verlauf der Behandlung intubiert werden. Die Aus-

wertung folgte dem ITT-Prinzip, d.h. diese Patienten sind in der Gruppe der Nicht-Vollnarkose enthalten. Die Rekanalisationsraten (TICI 2b/3) unterschieden sich nicht zwischen den Narkoseverfahren (49% mit Vollnarkose; 43% ohne Vollnarkose). Die Rate guten klinischen Outcomes (mRS 0-2) betrug 26% in der Gruppe ohne und 14% in der Gruppe mit Vollnarkose. In der univariaten Auswertung war dieser Unterschied mit einer Odds-Ratio von 2,1 (95%-Konfidenzintervall [KI] 1,02-4,31) statistisch signifikant. Die Mortalität unterschied sich nicht (17 vs. 21%).

Erwartungsgemäß gab es erhebliche Unterschiede in den Basisparametern der beiden Kohorten. Patienten ohne Vollnarkose waren jünger, und wurden früher behandelt. Nach einer Adjustierung für prädefinierte Variablen (Alter, NIHSS, Carotis-T-Verschluss, früherer Schlaganfall, Vorhofflimmern, Diabetes mellitus) war der Unterschied im guten klinischen Outcome nicht mehr signifikant (OR 1,9; 95%-KI 0,89-4,24). Dennoch schließen die Autoren, dass Patienten ohne Vollnarkose eine bessere Chance auf ein gutes klinisches Outcome haben, ohne dass die Komplikationsrate erhöht ist.

## Kommentar

Der MR-CLEAN-Gruppe gebührt sicher viel Anerkennung, dass sie die erste randomisierte Studie durchgeführt haben, die die additive Effektivität der intra-arteriellen Behandlung im Vergleich zu einer Standardbehandlung gezeigt hat, die weit überwiegend eine systemische Thrombolyse umfasste. Die hier vorgestellte Arbeit kann diesen Standard bei weitem nicht halten. Es handelt sich um eine retrospektive Datensammlung verschiedener mono-zentrischer Datenbanken, die ohne Datenkontrolle zu einem gemeinsamen Register zusammengefasst wurden. Ausgewertet wurde das klinische Outcome bei Entlassung. Wobei in dem Manuskript nicht angegeben ist, wie lange die Aufenthaltsdauer war. Natürlich war die Zuweisung zu dem Anästhesieverfahren nicht randomisiert. Sie folgte vielmehr den lokal üblichen Standards. Dabei ist erstaunlich, dass die überwiegende Mehrzahl der Patienten (79%) ohne Vollnarkose behandelt werden sollten. Die Autoren versuchten – wie üblich – das Manko der fehlenden Randomisierung durch statistische Adjustierungsverfahren auszugleichen. Im konkreten Fall wurde vorab bestimmt, welche Variablen hierfür verwendet werden sollten. Dabei wurden jedoch einige Variablen außer Acht gelassen, die sich auch noch zwischen den Gruppen unterschieden. Nicht adjustiert wurde so für eine additive systemische Thrombolyse und das Zeitfenster bis zur Thrombektomie (beide Faktoren jeweils zugunsten der Gruppe ohne Vollnarkose unterschiedlich). Daher sollten meiner Meinung nach die Ergebnisse dieser Beobachtungsstudie nicht anders interpretiert werden, als das was sie sind: eine Bestätigung, dass die mechanische Thrombektomie sehr wohl auch ohne Vollnarkose durchgeführt werden kann. Alle Zentren, welche die Neurothrombektomie bisher noch standardmäßig in ITN durchführen, sollten sich diese Zahlen vor Augen führen und lokale Standards entwickeln, die auch die Möglichkeit der Behandlung ohne Vollnarkose vorsehen. Ob das Anästhesieverfahren allerdings einen Einfluss auf das klinische Outcome hat, kann erst auf Basis der derzeit laufenden randomisierten Studien entschieden werden.

Prof. Dr. P. Ringleb, Heidelberg

## Klinik

## Intravenöse Thrombolyse oder endovaskuläre Therapie: Die ICARO-3-Studie

Bei Patienten mit akutem Verschluss der Arteria carotis interna ist eine endovaskuläre Therapie einer systemische Thrombolyse mit rt-PA bezüglich des funktionellen Outcomes nicht überlegen. Die Mortalität ist allerdings reduziert.

Paciaroni M, Inzitari D, Agnelli G et al. Intravenous thrombolysis or endovascular therapy for acute ischemic stroke associated with cervical internal carotid artery occlusion: the ICARO-3 study. *J Neurol* 2015; 262: 459–468



Bisher gibt es keine guten Studien zur Therapie des akuten Schlaganfalls verbunden mit einem frischen Verschluss der Arteria carotis interna. Die ICARO-3-Studie ist eine nicht-randomisierte retrospektive Studie an 37 Zentren in 7 Ländern. Dabei wurden Patienten verglichen, bei denen innerhalb von 6 Stunden eine endovaskuläre Therapie erfolgte und Patienten, die innerhalb von 4,5 Stunden eine systemische Thrombolyse mit rt-PA erhielten. Der primäre Endpunkt war die dichotomisierte modifizierte Rankin Skala mit einem Wert von 0 bis 2. Eingeschlossen wurden 324 Patienten mit intravaskulärer Therapie und 324 Kontrollen. In der Interventi-

onsgruppe hatten 32,4% einen guten Outcome verglichen mit 27,4% bei der reinen Thrombolyse. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Die Mortalität war allerdings mit einer Odds Ratio von 0,61 statistisch signifikant zugunsten der interventionellen Therapie reduziert. Die Rate von Patienten mit schwerer Behinderung oder Tod war zwischen den beiden Gruppen nicht unterschiedlich. In der Interventionsgruppe kam es zu mehr intracraniellen Blutungen. Die Autoren schlussfolgern, dass eine intraarterielle Therapie bei akuten Carotis-Verschlüssen zwar die Mortalität reduziert, aber nicht das Ausmaß der endgültigen Behinderung.

## Kommentar

Diese Publikation ist ein typisches Beispiel dafür, wie Studien nicht durchgeführt werden sollten und wie sie erst recht nicht publiziert werden sollten. Zum einen ist es natürlich sinnlos, Patienten zu vergleichen, die bei einer Methode in einem Zeitfenster von 4,5 Stunden behandelt werden und mit einer anderen Methode innerhalb von 6 Stunden. Viel schlimmer ist allerdings eine fast nicht nachvollziehbare Anwendung verschiedener Methoden und Devices bei der intraarteriellen Therapie. Bei einigen Patienten erfolgte eine reine intraarterielle Lyse und bei anderen eine mechanische Thrombektomie und dies noch mit ganz unterschiedlichen Devices. Seit den großen randomisierten Studien zur Thrombektomie wissen wir allerdings, dass Patienten mit einem frischen Carotis-Verschluss und einem gleichzeitigen Verschluss der distalen Arteria carotis interna oder der proximalen Arteria cerebri media eindeutig von einer Thrombektomie mit einem Stent-Retriever profitieren.

*Prof. Dr. H. C. Diener, Essen*

## Diagnostik

## Helfen Blutspiegelbestimmungen zur Optimierung der Edoxaban-Dosis?

Eine vordefinierte Analyse der ENGAGE AF-TIMI 48 Studie untersuchte die Frage, ob Plasmakonzentrationen von Edoxaban und die Anti-Faktor Xa Aktivität klinische Endpunkte voraussagen können. Klinische Kriterien wie Alter und Nierenfunktion waren aber deutlich bessere Prädiktoren der Wirksamkeit sowie der Blutungskomplikationen als die Plasmaspiegel.

Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E et al. Association between edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet* 2015; 385: 2288–2295



Vorteil der neuen Antikoagulanzen (NOACs) ist unter anderem, dass sie in fester Dosis gegeben werden unabhängig von Körpergewicht und Alter, und dass damit im Gegensatz zu den Vitamin-K-Antagonisten die Notwendigkeit für regelmäßige Kontrollen des Gerinnungsstatus entfällt. Die ENGAGE AF Studie randomisierte 21 105 Patienten mit Vorhofflimmern zu Edoxaban oder Warfarin, wobei Edoxaban in Dosierungen von 30 oder 60 mg einmal täglich gegeben wurde mit der Möglichkeit, bei Patienten die Dosis zu halbieren, wenn die Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 50 ml/min. lag, das Körpergewicht unter 60 kg betrug oder wenn gleichzeitig Verapamil oder Dronedaron gegeben wurden. Im Rahmen der Studie wurden auch die Plasmakonzentrationen von Edoxaban gemessen sowie die hemmende Aktivität von Edoxaban auf den Gerin-

nungsfaktor Xa. Diese Messungen wurden mit der Häufigkeit von Schlaganfällen und systemischen Embolien, ischämischen Insulten, der Sterblichkeit sowie schwerwiegenden Blutungskomplikationen korreliert. Erwartungsgemäß hatten Patienten, bei denen eine Dosisreduktion notwendig war, ein höheres Risiko für Schlaganfälle, Blutungskomplikationen und Tod. Die Dosisreduktion führte zu einer durchschnittlichen Reduktion der Plasmaspiegel von Edoxaban um 30 bzw. 35 % und der mittleren Anti-Faktor Xa Aktivität um 25 bzw. 20%. Die Wirksamkeit blieb aber erhalten. Die Studie zeigte über alle Endpunkte hinweg, dass klinische Parameter wie Alter, Gewicht und Nierenfunktion die Reduktion ischämischer Ereignisse und das Auftreten von Blutungskomplikationen besser vorhersagen, als die Bestimmung von Plasmaspiegeln und Gerinnungsfaktoren.

## Kommentar

Diese Subgruppen-Analyse der ENGAGE AF Studie ist außerordentlich wichtig, da sie der häufig geäußerten Forderung widerspricht, dass bei den neuen Antikoagulanzen ähnlich wie bei den Vitamin-K-Antagonisten die biologische Aktivität bzw. die Plasmaspiegel regelmäßig gemessen werden sollen. Diese Messwerte korrelierten deutlich schlechter mit dem klinischen Outcome als klinische Faktoren wie Körpergewicht, Alter, Nierenfunktion und Begleitmedikation. Plasmaspiegelbestimmung bzw. die Bestimmung der Faktor Xa Hemmung ist wahrscheinlich nur sinnvoll, wenn erhebliche Zweifel an der Compliance der Patienten bestehen bzw. wenn der Verdacht auf eine Überdosierung besteht.

*Prof. Dr. H. C. Diener, Essen*

## Primärprävention

## Alirocumab reduziert das vaskuläre Risiko bei Hochrisikopatienten

Alirocumab, ein monoklonaler Antikörper gegen Proprotein Convertase Subtilisinkexin Typ 9 (PCSK9) führt bei Patienten, die unter maximaler Statin-Therapie erhöhte LDL-Werte haben, zu einer signifikanten Abnahme des LDLs und reduziert kardiovaskuläre Ereignisse.

Robinson JG, Farnier M, Krempf M et al.; ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1489–1499



Eine Reihe von Patienten mit Hypercholesterinämie erreichen trotz einer Maximaldosis von Statinen keine ausreichend niedrigen LDL-Werte. In den letzten Jahren wurde eine Reihe von monoklonalen Antikörpern gegen PCSK9 entwickelt, die in Phase II Studien zu einer ausgeprägten Reduktion erhöhter LDL-Spiegel führten. In die referierte Phase III Studie wurden 2341 Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und einem LDL-Cholesterolspiegel von 70 mg/dl und höher eingeschlossen, bei denen bereits eine Maximaldosis von Statinen verabreicht wurde. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten entweder 150 mg Alirocumab als subkutane Injektion alle 2 Wochen für 78 Wochen oder Placebo. Der primäre Endpunkt war die prozentuale Reduktion von LDL-Cholesterin zwischen der Baseline und der Woche 24. Die Patienten waren im Mittel 60 Jahre alt und 70% hatten eine koronare Herzerkrankung.

Alle Patienten nahmen ein Statin ein und 50% die höchst zulässige Dosis eines Statins. Das LDL-Cholesterin zu Beginn der Studie betrug 122 mg/dl. In der aktiven Behandlungsgruppe fiel das LDL-Cholesterin von 122,8 auf 48,3 mg/dl, in der Placebo-Gruppe von 122,0 auf 118,9 mg/dl. Die absolute Differenz nach 24 Wochen betrug 74,2 mg/dl, entsprechend 61% für die Verum-Gruppe und 3,6 mg/dl, entsprechen 0,8% in der Placebo-Gruppe. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Der Prozentsatz der Patienten, die ein LDL-Cholesterin von <70 mg/dl erreichten, betrug 79% in der Verum-Gruppe und 8% in der Placebo-Gruppe. In einer Post-hoc Analyse wurden auch klinische Endpunkte analysiert. Dabei zeigte sich ein Trend für eine geringere Zahl an kardiovaskulären Ereignissen mit einem signifikanten Unterschied für nicht-tödliche Myokardinfarkte. Bei den Nebenwirkungen gab es eine deutliche Zunahme von Muskelschmerzen.

## Kommentar

In dieser Studie, die von den Firmen Sanofi und Regeneron Pharmaceuticals finanziert wurde, zeigte sich eine dramatische Abnahme der LDL-Cholesterinspiegel bei Patienten mit hohem LDL-Cholesterin unter maximaler Statin-Therapie durch den Antikörper. Die Beobachtungszeit war allerdings zu kurz und die Patientenzahl zu gering, um signifikante Unterschiede bzgl. vaskulärer Endpunkte zu erreichen. Daher müssen jetzt noch weitere große Phase-III-Studien mit vaskulären Endpunkten folgen


*Prof. Dr. H. C. Diener, Essen*

## Primärprävention

## Evolocumab reduziert vaskuläre Ereignisse bei Hochrisikopatienten

### Evolocumab reduziert bei Patienten mit hohem LDL-Cholesterin den Cholesterinspiegel um 61% und reduziert vaskuläre Ereignisse.

Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD et al.; Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1500–1509

 Bei Risikopatienten mit kardiovaskulären Ereignissen oder entsprechenden Risikofaktoren sind Statine in der Reduktion vaskulärer Ereignisse hoch wirksam. Statine entwickeln ihren Effekt hauptsächlich durch eine Senkung des LDL-Cholesterins. Evolocumab ist ein monoklonaler Antikörper der Proprotein Convertase Subtilisin/kexin Typ 9 (PCSK9) hemmt. Die Wirksamkeit der Substanz wurde in einer Reihe von Phase II Studien belegt. Jetzt führte die Firma Amgen zwei offene randomisierte Studien mit 4465 Patienten durch. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten entweder 140 mg Evolocumab alle 2 Wochen subkutan oder 420 mg 1-mal monatlich zusätzlich zu einer Standardtherapie oder die Standardtherapie allein. Die Beobachtungszeit erstreckte sich über im Median 11,1 Monate. Der primäre Endpunkt waren Nebenwirkungen. Der sekundäre Endpunkt war die prozentuale Abnahme des LDL-Cholesterins. In einer exploratorischen Analyse wurden auch kardiovaskuläre Ereignisse ausgewertet. Die Patienten waren im Mittel 58 Jahre alt und 80% hatten

kardiovaskuläre Risikofaktoren, 70% der Patienten erhielten zu Beginn der Studie Statine. 20% hatten eine koronare Herzerkrankung und 9% hatten einen Schlaganfall erlitten. Das LDL-Cholesterin bei Studienbeginn lag bei 120 mg/dl. Am Ende der Beobachtungszeit war der LDL-Cholesterinspiegel in der aktiven Gruppe im Vergleich zu der Standardtherapie-Gruppe um 61% reduziert. Der absolute Wert betrug 43 mg/dl. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Bei 69% der Patienten in der Evolocumab-Gruppe kam es zu Nebenwirkungen verglichen mit 64,8% in der Vergleichsgruppe. Die häufigsten Unterschiede der Nebenwirkungen betrafen Muskelschmerzen und Reaktionen an der Injektionsstelle. Die kumulative Rate kardiovaskulärer Ereignisse (Tod, Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, Revascularisation, Schlaganfall, TIA oder Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz) lag bei 0,95% in der Verum-Gruppe und bei 2,18% in der Standardtherapie-Gruppe. Dies entspricht einer signifikanten Hazard Ratio von 0,47. Bezüglich Schlaganfällen und TIAs ergaben sich keine Unterschiede.

## Kommentar

Evolocumab führt zu einer hochsignifikanten Abnahme von LDL-Cholesterin bei Patienten mit einem relativ geringem kardiovaskulären Risikoprofil. Die Substanz ist gut verträglich. Über einen Beobachtungszeitraum von 1 Jahr kam es bei einer relativ geringen Ereignisrate dann aber doch zu einem signifikanten Unterschied für vaskuläre Endpunkte zugunsten der aktiven Therapie. Jetzt sind weitere große vaskuläre Endpunktstudien notwendig an Patienten mit hohem Risiko oder an Patienten, die bereits einen Myokardinfarkt oder einen Schlaganfall erlitten haben, um zu belegen, dass dieser neue therapeutische Ansatz zusätzlich zur Standardtherapie klinische Endpunkte reduziert.

*Prof. Dr. H. C. Diener, Essen*

## Primärprävention

## Gastrointestinale Blutungen unter Dabigatran, Rivaroxaban und Warfarin

Das Risiko gastrointestinaler Blutungen ist bei der Einnahme von Warfarin, Dabigatran und Rivaroxaban vergleichbar. Im Alter über 75 Jahre steigt aber das Risiko von gastrointestinalen Blutungen unter den neuen Antikoagulanzen verglichen mit Warfarin.

Abraham NS, Singh S, Alexander GC et al. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. *BMJ* 2015; 350: h1857



In den großen randomisierten Studien zum Einsatz von nicht-Vitamin-K abhängigen oralen Antikoagulanzen (NOAKs) fand sich bezüglich gastrointestinaler Blutungen ein erhöhtes Risiko für Dabigatran und Rivaroxaban im Vergleich zu Warfarin. Unter Apixaban und Edoxaban war das Risiko gastrointestinaler Blutungen nicht erhöht. Die Bedingungen randomisierter Studien sind partiell artifiziell, da Patienten mit besonders erhöhtem Blutungsrisiko von den Studien ausgeschlossen wurden. Deshalb ist es wichtig, Daten aus Krankenkassenregistern oder populationsbezogenen Kohorten zu gewinnen, um das tatsächliche Risiko von gastrointestinalen Blutungen im klinischen Alltag ermessen zu können.

Die hier vorgelegte Studie stützt sich auf eine große Datenbank von überwiegend privatversicherten Patienten in den Vereinigten Staaten. Die Datenbank enthält Informationen von 100 Mio. krankenversicherten Menschen. Identifiziert wurden Patienten, bei denen erstmals zwischen November 2010 und September 2013 Dabigatran, Rivaroxaban oder Warfarin verschrieben wurde. Außerdem wurden alle Patienten mit Kontraindikationen gegen Dabigatran und Rivaroxaban ausgeschlossen. Ausgewertet wurden darüber hinaus nur die Daten von Patienten die compliant waren, d. h. die die Medikation an nicht mehr als 30 Tagen unterbrachen.

Aus einer Gesamtzahl von 92816 Patienten wurden 16253 Patienten identifiziert,

die Rivaroxaban einnahmen, 8578 die Dabigatran einnahmen und 67985 mit Warfarin. Bezüglich der Indikation Vorhofflimmern wurden 5434 Patienten mit Rivaroxaban, 7846 mit Dabigatran und 22787 mit Warfarin behandelt. Gastrointestinale Blutungen wurden aufgrund von Krankenhausdiagnosen identifiziert. Die 3 Gruppen waren weitgehend vergleichbar, lediglich bei mittlerem Alter ergaben sich Unterschiede, wobei Patienten mit Dabigatran jünger waren als Patienten, die mit Warfarin behandelt wurden.

Die Rate von oberen gastrointestinalen Blutungen betrug 1,42% pro Jahr für Dabigatran und 1,81% für Warfarin, untere gastrointestinale Blutungen fanden sich bei 0,86% der Patienten unter Dabigatran und 1,06% unter Warfarin. Die entsprechenden Zahlen betragen für obere gastrointestinale Blutungen für Rivaroxaban 1,83% pro Jahr und für Warfarin 1,74% und untere gastrointestinale Blutungen 1,02% für Rivaroxaban und 1,33% für Warfarin. Damit ergaben sich statistisch keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit gastrointestinaler Blutungen zwischen Dabigatran, Rivaroxaban und Warfarin. Dies war auch bei den Patienten der Fall, die nicht wegen Vorhofflimmern behandelt wurden. Wurden die Daten bezüglich Alter ausgewertet, ergab sich ein deutlicher Trend zugunsten der neuen Antikoagulanzen bis zum 75. Lebensjahr. Nach dem 75. Lebensjahr war für beide neuen Antikoagulanzen das Risiko gastrointestinaler Blutungen jedoch etwas höher als unter Warfarin..

## Kommentar

Im klinischen Alltag ist das Risiko von gastrointestinalen Blutungen offenbar zwischen Dabigatran, Rivaroxaban und Warfarin vergleichbar. Dabei muss berücksichtigt werden, dass in den Vereinigten Staaten 85% der Patienten mit der hohen Dosis von Dabigatran von 2-mal 150 mg behandelt werden. Im klinischen Alltag war im Gegensatz zu den randomisierten Studien das Risiko oberer gastrointestinaler Blutungen insgesamt etwas höher als das Risiko unterer gastrointestinaler Blutungen. Für den klinischen Alltag relevant ist allerdings die Beobachtung, dass das Risiko gastrointestinaler Blutungen bei Patienten mit Vorhofflimmern im Alter von über 75 Jahren bei den neuen Antikoagulanzen zunimmt, so dass für diese Patientengruppe die niedrige Dosis von Dabigatran von 2-mal 110 mg verwendet werden sollten.

Prof. Dr. H. C. Diener, Essen



## Primärprävention

## Verschluss des linken Vorhofsohres bei Vorhofflimmern: eine weitere Metaanalyse

Bei Patienten mit Vorhofflimmern zeigt eine andere Metaanalyse, dass ein interventioneller Verschluss des linken Vorhofohrs wahrscheinlich einer Behandlung mit Acetylsalicylsäure oder einer oralen Antikoagulation mit Warfarin überlegen ist.

Bode WD, Patel N, Gehi AK. Left atrial appendage occlusion for prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation: a meta-analysis.

J Interv Card Electrophysiol 2015; 43: 79–89



Vorhofflimmern ist bekannterweise ein wesentlicher Risikofaktor für ischämische Insulte. Die Autoren identifizierten 16 prospektive Studien mit insgesamt 1 759 Patienten, bei denen ein interventioneller Vorhofohrverschluss durchgeführt wurde. Nur eine der Studien war randomisiert und keine Studie war verblindet. Daher kreierte die Autoren eine fiktive Placebo-Gruppe mit Daten aus

den randomisierten Studien zu neuen Antikoagulanzen. Für den Vergleich mit Acetylsalicylsäure wurden die Aspirin-Behandlungsgruppen aus früheren randomisierten Studien herangezogen. Summarisch fand sich eine relative Risikoreduktion von 65% zugunsten der Intervention verglichen mit Acetylsalicylsäure und um 35% verglichen mit Warfarin. Die Komplikationsrate des Eingriffs lag bei durchschnittlich 7,1%.

## Kommentar

Für die unkritischen Leser sieht es so aus, als wenn diese Metaanalyse belegen würde, dass ein Verschluss des linken Vorhofohrs einer konservativen Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten überlegen ist. Hier muss allerdings kritisch angemerkt werden, dass es sich bei dem Löwenanteil der Patienten um die falsche Population für die hier verwendete Methode handelte. Offene Studien ohne Vergleichstherapie sind lediglich dazu geeignet, Komplikationsraten eines Eingriffes zu beschreiben. Die einzig vernünftig durchgeführte randomisierte Studie zeigte keinen Nutzen des Vorhofohrverschlusses verglichen mit einer konservativen Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten. Die Patienten die potenziell von einem Vorhofohrverschluss profitieren würde, nämlich die mit Kontraindikationen gegen Vitamin-K-Antagonisten, wurden praktisch nicht untersucht. Hier wären dringend große Register oder noch besser randomisierte Studien zum Wirksamkeitsnachweis des Verschlusses des linken Vorhofohrs notwendig.

Prof. Dr. H. C. Diener, Essen