



**UNIKLINIK
KÖLN**

Klinik und Poliklinik
für Neurologie



Schlaganfallprophylaxe - aus neurologischer Sicht

Gereon R. Fink

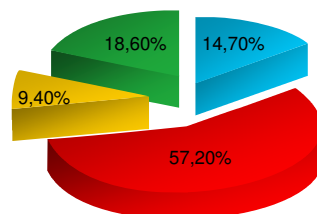
www.koelnerneurologie.de

Schlaganfall – Morbidität und Mortalität

Inzidenz: ca. 180-250 pro 100 000 Einwohner

dritthäufigste Todesursache

wichtigste Ursache dauerhafter Behinderungen

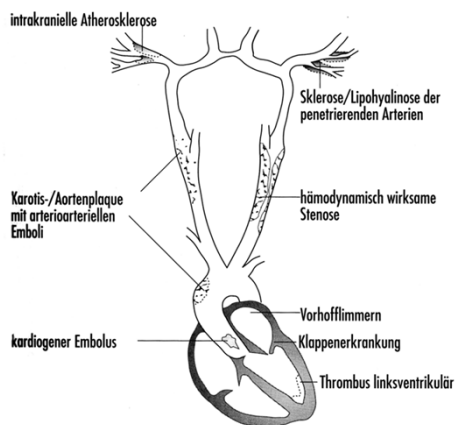
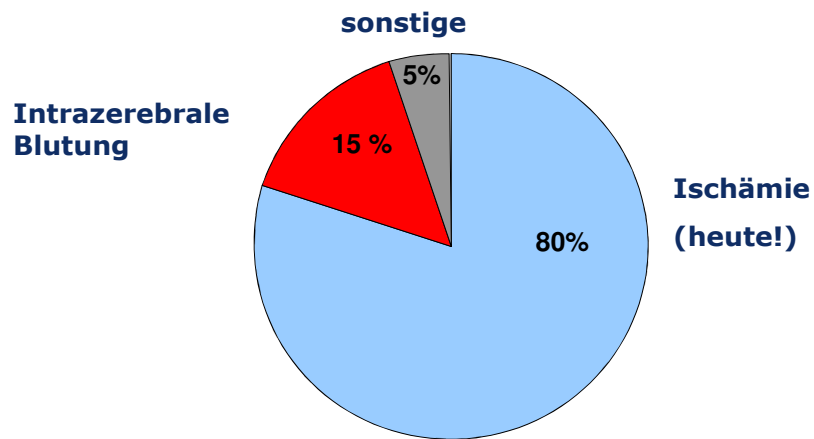


90 Tage Verlauf

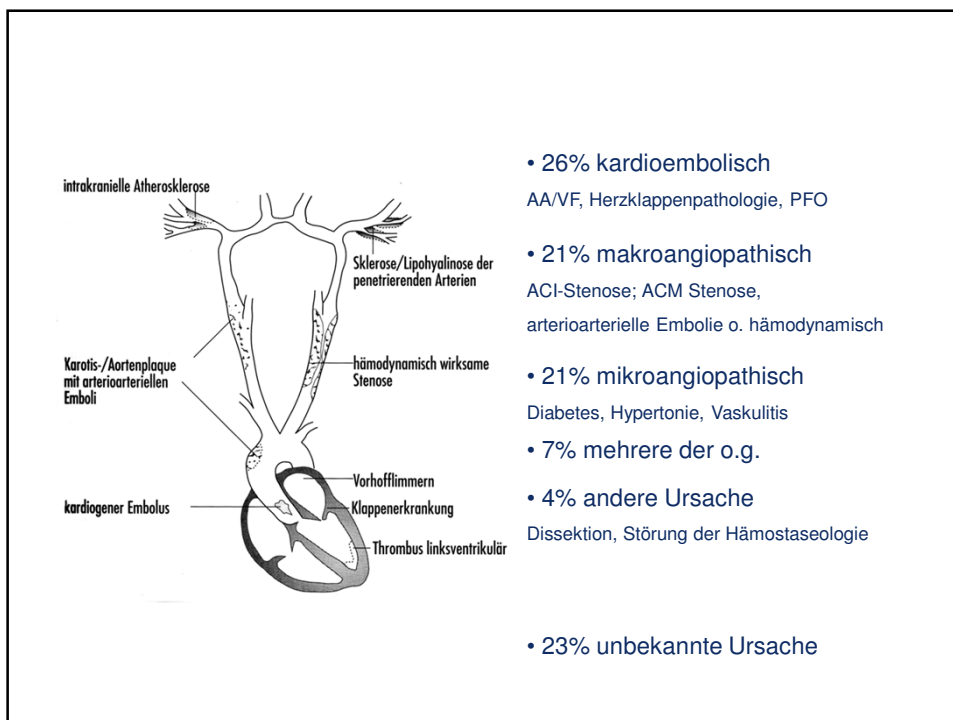
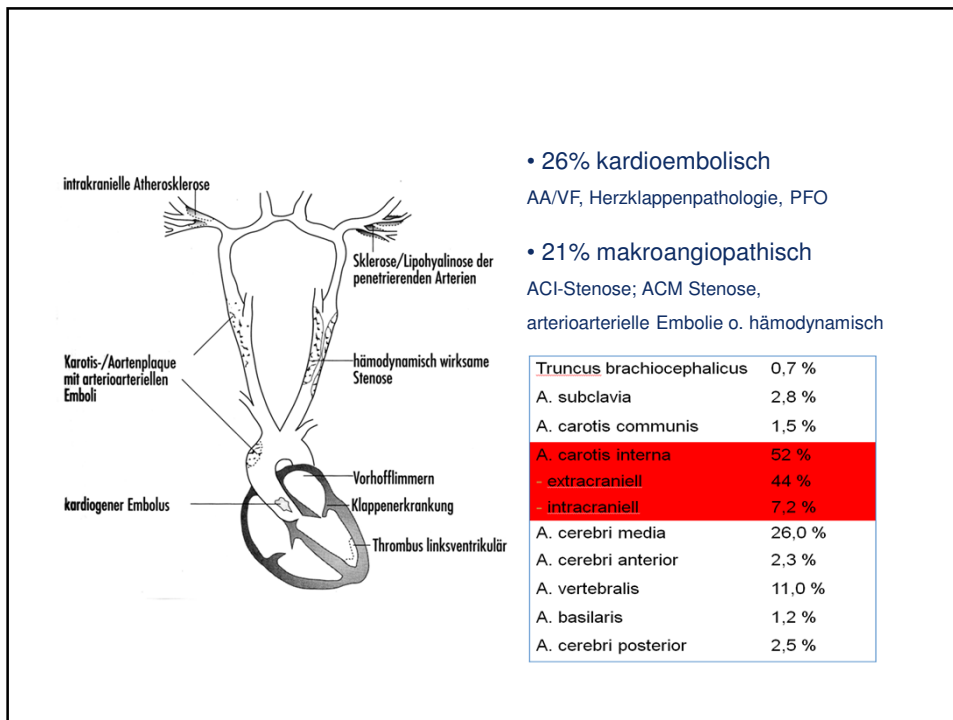
- verstorben
- leichtgradige Behinderung (mRS 0-2)
- mittelgradige Behinderung (mRS 3)
- schwere Behinderung (mRS 4-5)

Quelle: Deutsche Schlaganfall-Datenbank

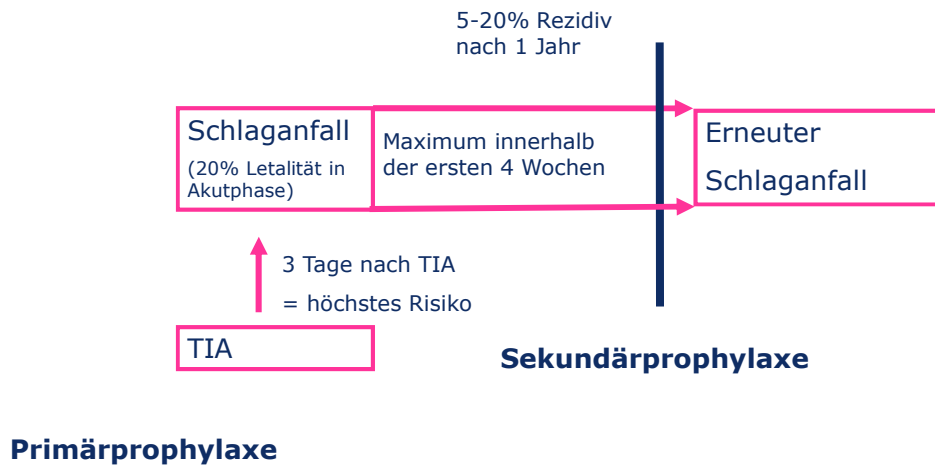
„Schlaganfall“



- 26% kardiembolisch
AA/VF, Herzklappenpathologie, PFO
- 21% makroangiopathisch
ACI-Stenose; ACM Stenose, arterioarterielle Embolie o. hämodynamisch
- 21% mikroangiopathisch
Diabetes, Hypertonie, Vaskulitis
- 7% mehrere der o.g.
- 4% andere Ursache
Dissektion, Störung der Hämostaseologie
- 23% unbekannte Ursache



Schlaganfallprophylaxe



Primärprophylaxe: Arterielle Hypertonie (Prävalenz 20-40%)

- **Reduktion der Hypertonie führt zu einer Risikoreduktion von ischämischen und hämorrhagischen Ereignissen**
 - 40% RRR für Senkung des RR_{syst} um 5-6 mmHg bzw. RR_{diast} um 2-3 mmHg (Collins 1990)
 - auch für isolierte systolische Hypertonie und Alter > 80 gültig (Staessen2001)
- Zielbereich: RR_{syst}<140 mmHg; RR_{diast}<90 mmHg (Diabetiker - 10 mmHg)
- Präventive Wirkung linear zur Blutdrucksenkung
- Präparate: ACE Hemmer, AT Blocker, Betablocker, Kalzium Antagonisten, Diuretika
- Nicht-medikamentöse Therapie: Kochsalzarme Kost / Diät / Sport

Primärprophylaxe: Arterielle Hypertonie (Prävalenz 20-40%)

ARR=0,5%
NNT=200

- **Reduktion der Hypertonie führt zu einer Risikoreduktion ischämischer und hämorrhagischer Ereignisse**
 - 40% RRR für Senkung des RR_{syst} um 5-6 mmHg bzw. RR_{diast} um 2-3 mmHg (Collins 1990)
 - auch für isolierte systolische Hypertonie und Alter > 80 gültig (Staessen2001)
- Zielbereich: RR_{syst}<140 mmHg; RR_{diast}<90 mmHg (Diabetiker - 10 mmHg)
- Präventive Wirkung linear zur Blutdrucksenkung
- Präparate:
 - ACE Hemmer
 - AT Blocker
 - Betablocker
 - Kalzium Antagonisten
 - Diuretika
- Nicht-medikamentöse Therapie: Kochsalzarme Kost / Diät / Sport

Primärprophylaxe: Hypercholesterinämie (Prävalenz: 5-10%)

ARR=1%
NNT=100

- Bisher keine Studien zur Primärprophylaxe für Schlaganfall, Daten zumeist aus kardiologischen Studien extrahiert
- Behandeln wenn
 - LDL-Cholesterin > 100 mg/dl und KHK oder mehrere RF
 - ein vask. RF und LDL > 190 mg/dl
- Zielwert: LDL < 130 mg/dl;
 - falls zusätzlich Diabetes und/oder hohes kardiovaskuläres Risikoprofil, dann < 100 mg/dl
- Statintherapie; Senkung LDL wichtiger als spez. Statin (Datenlage für Simvastatin, Pravastatin und Atorvastatin am besten)
- RRR = 20% (zum Vergleich: Herzinfarkt-RRR bis 40%)
- positiv pleiotrope Wirkung (antiinflammatorisch/immunmodulatorisch, plaquestabilisierend, vasodilatatorisch/RR-senkend)

ARR=?
NNT=?

Primärprophylaxe: Sonstige Maßnahmen

- **Nikotinkarenz (Prävalenz 20%; erhöhtes Risiko Faktor 2-4!)**
 - Nach 1 jähriger Abstinenz >> vaskuläres Risiko auf 50% gesenkt;
 - nach 6 Jahren Abstinenz >> knapp über "Nichtraucherrisiko" (Wilson 1997)
- **Diabetes mellitus (Prävalenz 3-5%)**
 - D.m. ist Risikofaktor für Schlaganfall; aber keine Studien zur Primärprävention
 - RRR durch antidiabetische Therapie =?,
 - RRR durch RR-Senkung < 130/85 mmHg 50%
- **Gewicht:** Schlaganfallrisiko bei Übergewicht (BMI>25) erhöht, positiver Effekt Gewichtsreduktion aber nicht ausreichend untersucht, aber:
 - 5 KG Gewichtsreduktion senken RR_{syst} um 4.4 und RR_{diast} um 3.6 mmHg (Neter et al., 2003)
- **Ernährung:** gesunde Ernährung senkt Schlaganfallrisiko (mehrfach tgl. Obst/Gemüse, einmal Vollkornprodukten, wenig rotes Fleisch, wenig Zucker)

Primärprophylaxe: Sonstige Maßnahmen

- **Thrombozytenfunktionshemmer**
 - ASS: protektiv bezüglich Myokardinfarkt, jedoch nicht Hirninfarkt (Peto 1988, Iso 1999, Hart 2000)
- **Vorhofflimmern:**
 - Orale Antikoagulation hoch wirksam: 70% RRR, 3% ARR, NNT=33, Ziel INR: 2-3 (Hart 1999)
 - Kein Nutzen „light“ (INR 1.5 – 2)
 - INR > 3: RRR nur noch 40% wg. erhöhter Blutungsrate (Hylek et al. 2007)
 - ASS wirksam: 20% RRR (Hart 1999)
 - Risikoabschätzung zur Therapieentscheidung (Fuster 2001):
 - <65j, keine RF (lone AF): keine Therapie, optional ASS
 - <65j mit RF oder 65-75j ohne RF: ASS
 - >65 und/oder hochgradige RF: OAK
 - Alter >75: OAK (Mant et al. 2007),
aber: gg. ASS? (Fuster et al.)

Primärprophylaxe: Sonstige Maßnahmen

- **Thrombozytenfunktionshemmer**

- ASS: protektiv bezüglich Myokardinfarkt, jedoch nicht Hirninfarkt (Peto 1988, Iso 1999, Hart 2000)

- **Vorhofflimmern:**

- Orale Antikoagulation hoch wirksam: 70% RRR, 3% ARR, NNT=33, Ziel INR: 2-3 (Hart 1999)
 - Kein Nutzen „light“ (INR 1.5 – 2)
 - INR > 3: RRR nur noch 40% wg. erhöhter Blutungsrate (Hylek et al. 2007)
- ASS wirksam: 20% RRR (Hart 1999)
- Risikoabschätzung zur Therapieentscheidung (Fuster 2001):
 - <65j, keine RF (lone AF): keine Therapie, optional ASS
 - <65j mit RF oder 65-75j ohne RF: ASS
 - >65 und/oder hochgradige RF: OAK
 - Alter >75: OAK (Mant et al. 2007),
aber: gg. ASS? (Fuster et al.)

Primärprophylaxe: Sonstige Maßnahmen

- **Thrombozytenfunktionshemmer**

- ASS: protektiv bezüglich Myokardinfarkt, jedoch nicht Hirninfarkt (Peto 1988, Iso 1999, Hart 2000)

- **Vorhofflimmern:**

- Orale Antikoagulation hoch wirksam: 70% RRR, 3% ARR, NNT=33, Ziel INR: 2-3 (Hart 1999)
 - Kein Nutzen „light“ (INR 1.5 – 2)
 - INR > 3: RRR nur noch 40% wg. erhöhter Blutungsrate (Hylek et al. 2007)
- ASS wirksam: 20% RRR (Hart 1999)
- Risikoabschätzung zur Therapieentscheidung (Fuster 2001):
 - <65j, keine RF (lone AF): keine Therapie, optional ASS
 - <65j mit RF oder 65-75j ohne RF: ASS
 - >65 und/oder hochgradige RF: OAK
 - Alter >75: OAK (Mant et al. 2007),
aber: gg. ASS? (Fuster et al.)

ARR=2,7%
NNT=37

ARR=1,5%
NNT=67

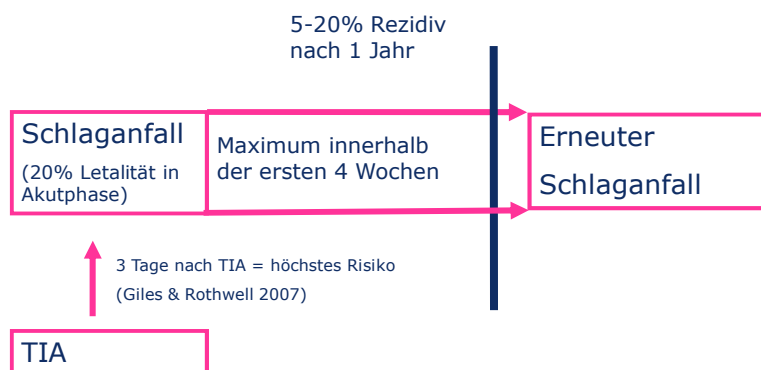
Primärprophylaxe: Sonstige Maßnahmen

- **Klappenfehler oder Kunstklappen**
 - OAK (Salem 1998); INR 2,5-3
 - Bioklappen: ggfs. ASS nach 3 Monaten
- **Persistierendes Foramen ovale:** keine Primärprophylaxe notwendig
- **Asymptomatische Karotisstenose** (ACAS 1995 und ACST 2004):
 - Primärprophylaxe möglich, falls Stenose >60 & OP-Komplikation <3% !!!
 - Günstig (ACST): männlich, < 75 Jahre, Stenose 60-80%, erhöhtes Cholesterin > 250 mg/dl
- **Stent:** bisher keine Evidenz für Überlegenheit gg. CDO

ACAS = Asymptomatic Carotid Artery Trial; ACST = Asymptomatic Carotid Surgery Trial

RRR=30-40%
ARR=ca. 6%
NNT=ca. 100
(5-Jahre)

Schlaganfallprophylaxe



Primärprophylaxe

Sekundärprophylaxe:

80-85% überleben den ersten Schlaganfall
davon 8-15% mit Zweitereignis im ersten Jahr
gefährdete Pat.: vask. RF, KHK, pAVK

Sekundärprophylaxe:

Hypertonie

- Antihypertensive Therapie reduziert Schlaganfall-Risiko – unabhängig davon ob arterielle Hypertonie besteht oder nicht!
- Nach MOSES-Studie Ziel-RR 120 – 140 mm Hg systolisch
 - Perindopril/Indapamid (PROGRESS 2001): RRR 25% (vgl. Plazebo); Effekt auch unabhängig von RR Senkung
 - Eprosartan (MOSES 2005) besser als Kalziumantagonist trotz ähnlicher RR-Senkung
 - Candesartan (ACCESS 2003) Plazebo überlegen

Hypercholesterinämie

- Simvastatin 40 mg vs Plazebo (HPS 2002): 25% RRR
- Atorvastatin 80 mg vs Plazebo (SPARCL 2006): 16-23% RRR
- Effekte teils unabhängig von Chol-Spiegel (insb. wenn KHK)
- Ziel LDL-Cholesterin < 100 mg/dl

Diabetes: keine RCT vorliegend

Unwirksam: Vitamine, Homozystein, Hormone

Thrombozytenfunktionshemmer (TFH)

Allgemein: TFH bringen 23% RRR für Schlaganfall (10% auf 8%) (ATC 2002)

ASS

- RRR 13% im Vergleich zu Placebo für kombinierten vaskulären Endpunkt (Algra 1999)
- Dosis: 100-300 mg gleichwertig (ATC 2002)

Clopidogrel

- RRR 34% im Vergleich zu ASS für kombinierten vask. Endpunkt bei Pat. mit pAVK (CAPRIE),
- Kombination Clopidogrel und ASS als Sekundärprophylaxe nicht zu empfehlen (MATCH)

Dipyridamol plus ASS

- 37% RRR gegenüber Plazebo für Endpunkt Schlaganfall
- 23% RRR gegenüber ASS alleine für Endpunkt Schlaganfall (ESPSII, ESPRIT)

Heparin

Low-Dose Heparinisierung (Während KH-Aufenthalt !):

Wirksame Prophylaxe der Lungenembolie/Beinvenenthrombose
(IST 1997, Bath 2003)

Frühe Antikoagulation mit Heparin (High-Dose):

Kein routinemäßiger Gebrauch !!! (IST 1997, TOAST 1998, CAST 1997)

Nur bei: Koagulopathie, kardialer Thrombus, Dissektion,
rezidivierender TIA trotz TFH Gabe, mechanische Herzklappe

Orale Antikoagulation (OAK)

Nicht-kardiogene Ischämie, vaskuläre thrombembolische Ursachen

- Keine Indikation für OAK !!! (SPIRIT 1997, WARSS 2001)
- ASS 50-100 mg gleich oder besser wirksam

Symptomatische intrakranielle Stenosen:

- OAK nicht besser als ASS (1300 mg) (WASID 2005)
- Empfehlung: ASS 100-300 mg
- Rezidiv: Stentimplantation

Kardiogene Embolie

- Deutliche Risikoreduktion durch OAK (INR 2-3) gegenüber ASS (70% zu 25%) (EAFT 1993, Hart 2002, ATRIA 2000)
- Bei Kontraindikationen: ASS 100 mg

Carotidesobliteration (CDO) vs. Stent

Carotis DO (Barnet 1998, ECST 1991, Rothwell 1999)

- RRR von 65% gegenüber medikamentöser Therapie bei symptomatischer Stenose 70-95%, ARR 3,1%, NNT 32
- CDO nicht wirksam bei sympt. Stenose < 70%
- CDO weniger wirksam, wenn > 14 Tage nach Schlaganfall (Rothwell 2004)

Stent

- Keine Überlegenheit zu CDO – keine Überlegenheit von CDO (SPACE 2006)

Intrakranielle Stenosen

- ASS 100 - 300 mg (*WASID II 2005*)
- Bei Rezidiv: Stent mit Clopidogrel/ASS für 3 Monate, dann ASS Monotherapie

Persistierendes Foramen Ovale (PFO)

- Alleiniges PFO: Rezidivrate unter ASS: 0.6%/Jahr
- PFO mit intraseptalem Aneurysma: Rezidivrate 6%/Jahr
- Alleiniges PFO: ASS 100 mg ausreichend (Mas 2001, Messe 2004);
- Falls Rezidiv unter ASS oder falls zusätzlich intraseptales Aneurysma: OAK (INR 2-3)
- Falls weiteres Rezidiv oder KI für OAK: Schirmchenverschluss

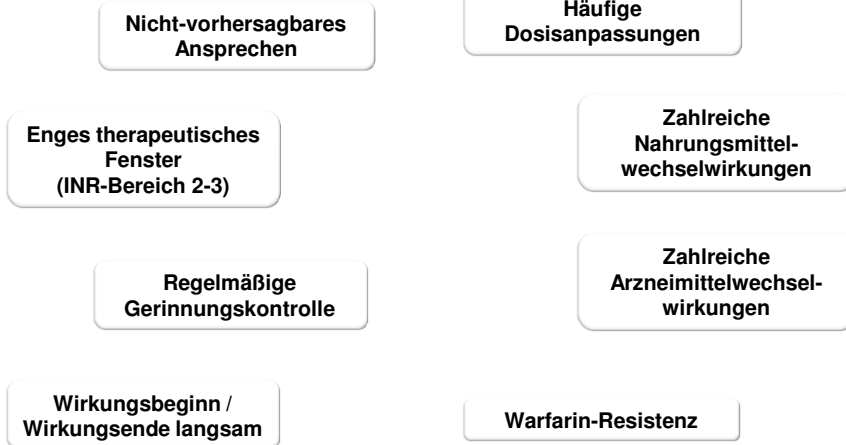
Neu: Der CHA₂DS₂-VASc-Score (ESC Leitlinien 2010)

CHA ₂ DS ₂ -VASc Score	Klinischer Befund	Punkte
Congestive heart failure	Herzinsuffizienz, linksventrikuläre Dysfunktion	1
Hypertension	Arterielle Hypertonie (auch behandelt)	1
Age	Alter >75 Jahre	2
Diabetes	Diabetes Mellitus	1
Stroke or TIA	Schlaganfall, TIA, Thromboembolie	2
Vascular disease	Gefäßkrankheit (Myokardinfarkt, PAVK oder aortale Plaques)	1
Age	Alter zwischen 65-74 Jahren	1
SC Sex category	Weibliches Geschlecht	1

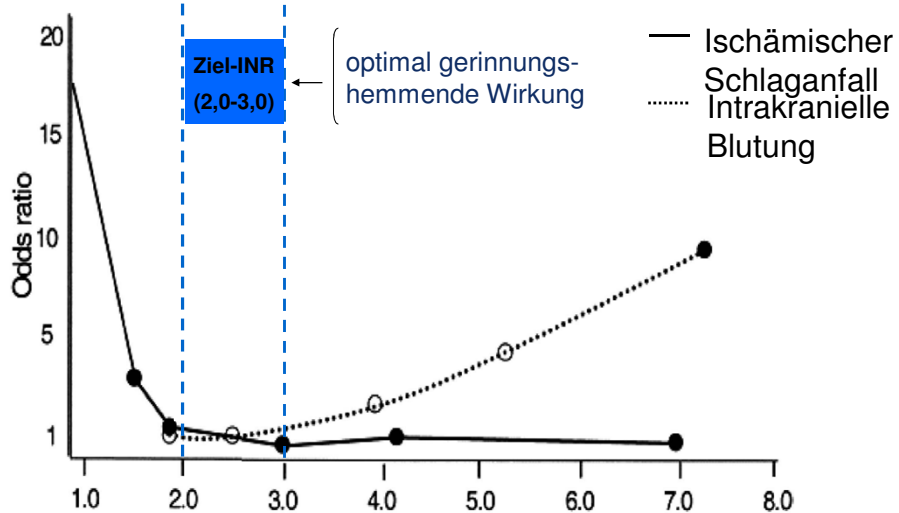
Indikation zur antithrombotischen Behandlung bei VHF-Patienten (ESC Leitlinien 2010)

Risikokategorie	CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score	Empfohlene Behandlung
Ein „major“ Risikofaktor oder ≥ 2 „non-major“ Risikofaktoren	≥ 2	Orale Antikoagulation (OAK)
Ein „non-major“ Risikofaktor	1	OAK oder ASS (75-325 mg/Tag) (eher OAK empfohlen)
Kein Risikofaktor	0	Keine antithrombotische Therapie empfohlen oder ASS (75-325 mg/Tag)

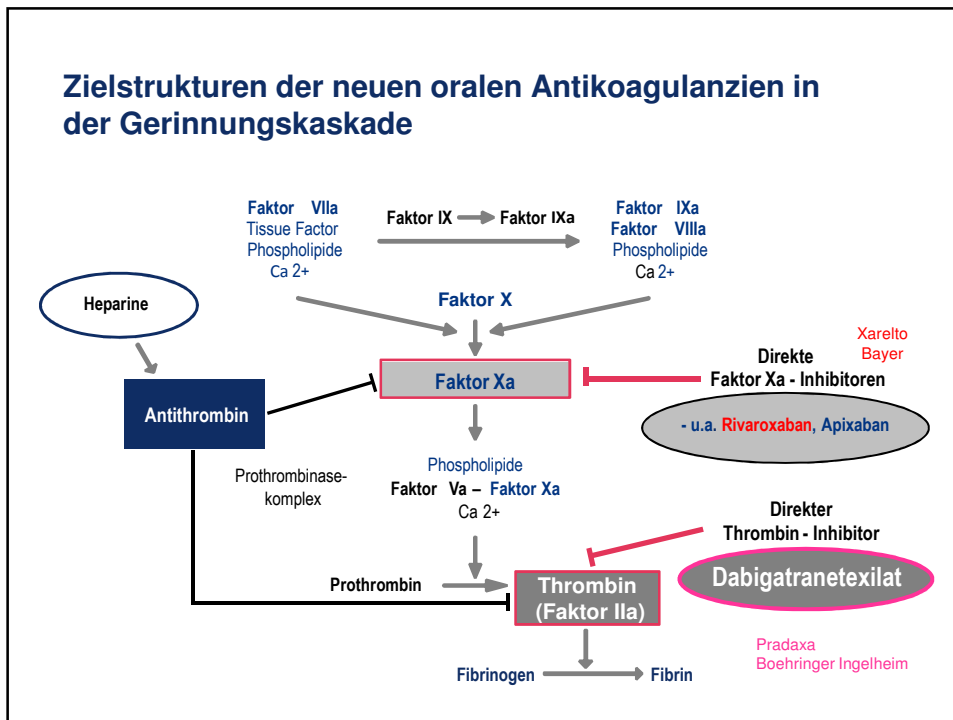
Limitationen der VKA-Therapie in der Praxis



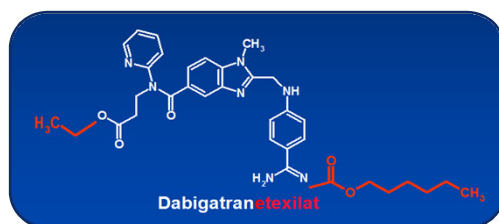
Ansell J et al. Chest 2008;133: 160S-198S



Zielstrukturen der neuen oralen Antikoagulanzen in der Gerinnungskaskade

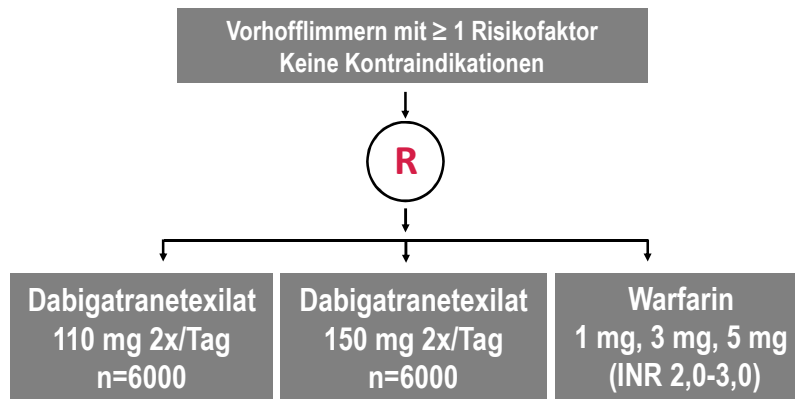


Direkte Thrombin-Inhibition durch Dabigatranetexilat



- Dabigatranetexilat, „prodrug“ von Dabigatran, einem selektiven, reversiblen, direkten Thrombin-Inhibitor
- Inhibiert freies und Fibrin-gebundenes Thrombin
- Halbwertszeit 12-14 Stunden
- Schneller Wirkungseintritt (0,5 - 2 Stunden)
- Zu etwa 80% renal ausgeschieden
- Einfache orale Einnahme
- Keine routinemäßigen Gerinnungskontrollen
- Keine Dosisstufung
- Keine Ernährungsbeschränkungen
- Gute Kombinierbarkeit mit anderen Medikamenten

Die RE-LY®-Studie: Studien-Design

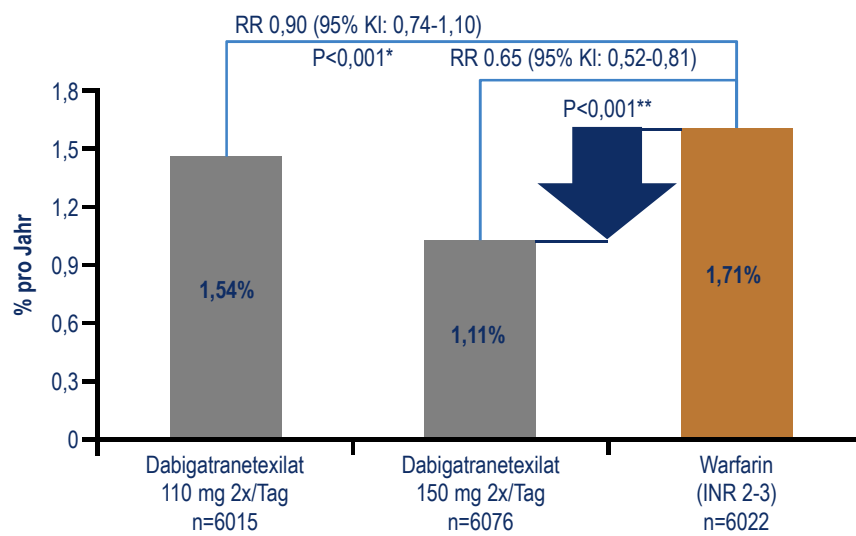


Primäres Ziel: Nachweis einer Nichtunterlegenheit von Dabigatranetexilat gegenüber Warfarin (INR 2,0-3,0)

Behandlungsdauer: Mindestens 12 Monate

Die RE-LY®-Studie

Primärer Endpunkt: Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch) oder systemische Embolie



Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009; 361: 1139-1151
Connolly SJ et al. N Engl J Med 2010; 363: 1875-1876

*Nicht-Unterlegenheit

**Überlegenheit

Antikoagulanzen im Vergleich

Antikoagulantien in der Prävention des Schlaganfalls bei VHF
(Endpunkt: Schlaganfall / systemische Embolie)

W vs. Plazebo

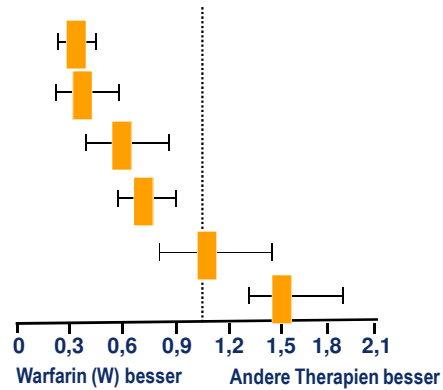
W vs. W (fixe niedrige Dosierung)

W vs. ASS

W vs. ASS + Clopidogrel

W vs. Ximelagatran

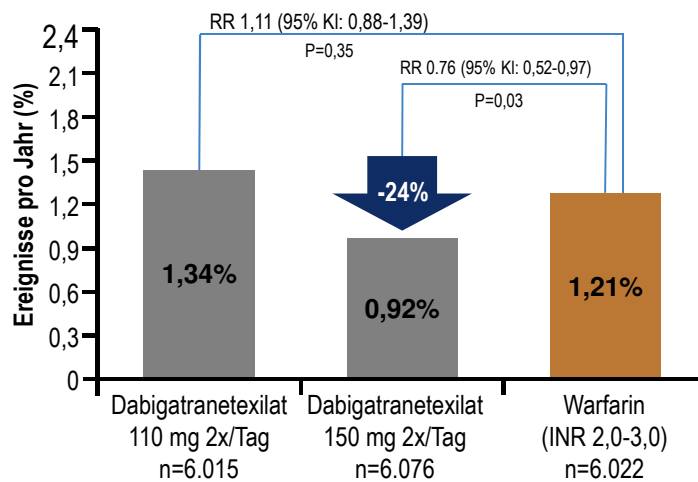
W vs. Dabigatran 150 mg 2 x tgl.



RE-LY® erste Studie, in der eine überlegene Wirkung einer Substanz gegenüber Warfarin nachgewiesen werden konnte.

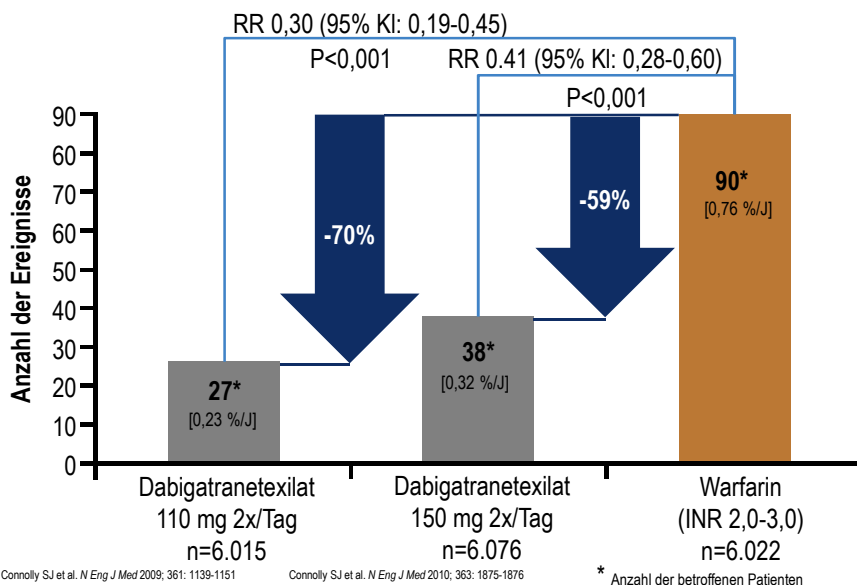
Lip GYH, Edwards SJ Thromb Res 2006; 118: 321-333; 2. ACTIVE investigators Lancet 2006; 367: 1903-1912; 3. Connolly SJ et al. N Eng J Med 2009; 361: 1139-1151

RE-LY® -Studie: Prävention von ischämischen / nicht spezifizierten Schlaganfällen



Connolly SJ et al. N Eng J Med 2009; 361: 1139-1151
Connolly SJ et al. N Eng J Med 2010; 363: 1875-1876

Die RE-LY®-Studie Sicherheitsendpunkt: Intrakranielle Blutungen



Überlegenheit in der Verhinderung von Schlaganfällen:

Dabigatranetexilat – wichtigste Resultate der RE-LY®-Studie
(im Vergleich zu Warfarin)



Dosis 150mg 2x tgl.

- Signifikant bessere Wirksamkeit
- Vergleichbare Rate schwerer Blutungen
- Signifikante Reduktion der vaskulären Mortalität



Dosis 110mg 2x tgl.

- Vergleichbare Wirksamkeit
- Signifikante Reduktion schwerer Blutungen

Beide Dabigatranetexilat-Dosierungen:

Hoch-signifikante Reduktion intrakranieller Blutungen, besonders hämorrhagischer Schlaganfälle

Daher empfiehlt die Zulassungsbehörde als Standard-Dosierung den Einsatz von 150mg 2x tgl.

Empfehlung der ESC Leitlinien 2010

Dabigatranetexilat (150mg, 2x tgl.) zeigt im Vergleich zu Vitamin-K Antagonisten niedrigere Raten von Schlaganfällen und systemischen Embolien.

..... Wird als Alternative zur Dosisangepassten Therapie mit Vitamin-K Antagonisten für VHF-Patienten mit \geq 1 Risikofaktor empfohlen. “



USA:
Leitlinien der American College of Cardiology Foundation,
American Heart Association und der Heart Rhythm Society 2011[®]



Kanada:
Leitlinien der Canadian Cardiovascular Society 2010[®]



Take-home-Message

Primär- und Sekundärprophylaxe des Schlaganfalls (I)

- „gesunder Lebensstil“ (Ernährung, Alkohol wenn dann nur in Maßen!, Sport)
- Risikofaktorkontrolle (Rauchen, Diabetes, AH, Blutfette)
- kein TAH zur Primärprävention wenn kein Risiko!
- lone AF & < 65 Jahre: keine TAH, kein OAK
- lone AF & > 65 Jahre: ASS
- persistierendes / paroxysmales VHF + vaskuläre RF: OAK
- ACI-Stenose >60%: CDO (wenn <3% OP Risiko)
- intrakranielle Stenosen: ASS 100, bei Rezidiv Stent

Take-home-Message

Primär- und Sekundärprophylaxe des Schlaganfalls (II)

- Keine Kombination von TAH & OAK – vermehrte Blutungsraten
- Kombination von ASS und Clopidogrel weniger wirksam als OAK aber mit mehr Komplikationen
- Kombination von ASS und Clopidogrel nicht wirksamer als Monotherapie!
- Angioplastie / Stent von asymptomatischen ACI-Stenosen nicht 1. Wahl



**UNIKLINIK
KÖLN**

**Klinik und Poliklinik
für Neurologie**



Schlaganfallprophylaxe - aus neurologischer Sicht

www.koelnerneurologie.de