

ADDITIONAL SLIDE KIT

SEKUNDÄRPROPHYLAXE VON SCHLAGANFÄLLEN



Autor: Dr. med. Guido Schwegler, Schlieren
Supervision: Prof. Dr. med. Heinrich Mattle, Bern
Letzte Aktualisierung: März 2012

Zur Verfügung gestellt durch:*
Bayer (Schweiz) AG

* Dieses Essential Slide Kit wurde von einem unabhängigen Team von Neurologen erstellt und dient ausschliesslich Informationszwecken.

evidentia
Das Evidenzportal für Diagnostik
und Therapie

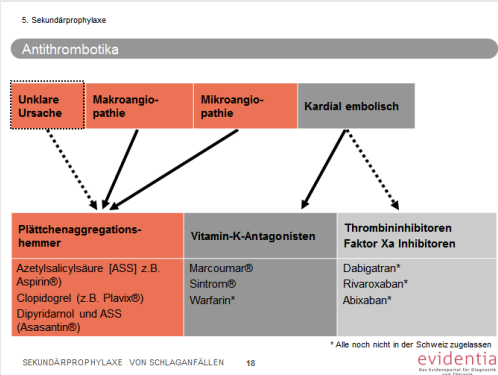
Mit der Thrombolyse steht heute eine wirksame Therapie des akuten Hirnschlags zur Verfügung. Bis zu einem Hirnschlag sollte es jedoch gar nicht kommen. Es gibt mannigfache Möglichkeiten, das Risiko eines Hirnschlags zu senken und einen solchen Schicksalsschlag abzuwenden. Besonders wirksam sind vorbeugende Massnahmen bei gefährdeten Personen, d.h. bei Personen mit Risikofaktoren und jenen, die bereits einmal einen Hirnschlag oder eine TIA erlitten haben. Zur Prävention gehören meistens eine Änderung des Lebensstils, praktisch immer Medikamente und selektiv chirurgische oder endovaskuläre Eingriffe. Zu wenig Beachtung wird in der Regel der nicht-medikamentösen Prävention wie einer regelmässigen physischen Aktivität und einer angepassten Ernährung geschenkt, obwohl ihr absoluter Nutzen den Medikamenten gleichkommt und sich mit dem Nutzen der Medikamente ergänzt. In den folgenden Dias fasst Dr. Guido Schwegler das Wichtigste der Sekundärprävention zusammen.

Prof. Dr. med. Heinrich Mattle, Inselspital Bern

Inhalt

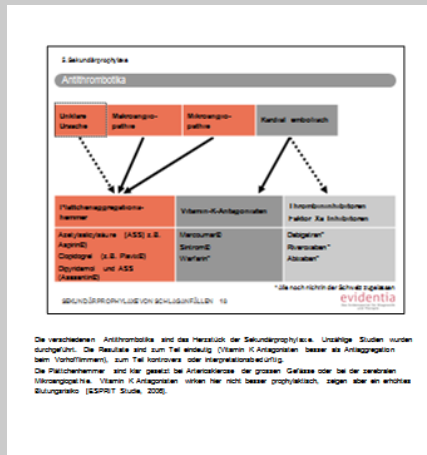
1. Einführung	Seite <u>06</u>
2. Epidemiologie	<u>08</u>
3. Aetiologische Zuordnung	<u>12</u>
4. Frühe Sekundärprophylaxe: Postakutphase	<u>14</u>
5. Sekundärprophylaxe	<u>17</u>
Allgemein	
Antithrombotika	
Vaskuläre Risikofaktoren	
6. Sekundärprophylaxe nach Aetiologie	<u>34</u>
Makroangiopathie	
Kardioembolisch	
Dissektionen	
Offenes Foramen ovale	
7. Referenzen	<u>55</u>

Ansichtsoptionen des Slide Kits



Folien

Bildschirmansicht: Klicken Sie im Menü **„Ansicht“** auf **„Normalansicht“**.



Folien und Notizenseiten mit Hintergrundinformationen

Bildschirmansicht: Klicken Sie im Menü **„Ansicht“** auf **„Notizenseite“**.

Inhalt

1. Einführung	Seite 06
2. Epidemiologie	08
3. Aetiologische Zuordnung	12
4. Frühe Sekundärprophylaxe: Postakutphase	14
5. Sekundärprophylaxe	17
Allgemein	
Antithrombotika	
Vaskuläre Risikofaktoren	
6. Sekundärprophylaxe nach Aetiologie	34
Makroangiopathie	
Kardioembolisch	
Dissektionen	
Offenes Foramen ovale	
7. Referenzen	55

Sekundärprophylaxe

Ziel der Sekundärprophylaxe ist das Verhindern einer erneuten zerebralen Ischämie nach einem Erstereignis (TIA oder Schlaganfall).

Patienten mit einer erstmaligen TIA oder Schlaganfall haben meist auch erhebliche Risiken, **andere vaskuläre Komplikationen** wie Myokardinfarkt oder pAVK zu erleiden.

[stroke – practical management, 3rd edition 2008]

Inhalt

1. Einführung	Seite 06
2. Epidemiologie	08
3. Aetiologische Zuordnung	12
4. Frühe Sekundärprophylaxe: Postakutphase	14
5. Sekundärprophylaxe	17
Allgemein	
Antithrombotika	
Vaskuläre Risikofaktoren	
6. Sekundärprophylaxe nach Aetiologie	34
Makroangiopathie	
Kardioembolisch	
Dissektionen	
Offenes Foramen ovale	
7. Referenzen	55

TIA und Minor Strokes sind Warnsymptome

Achtung Hirnschlag!



Bis zu 40% der Patienten haben in der Woche vor dem ischämischen Schlaganfall eine TIA!

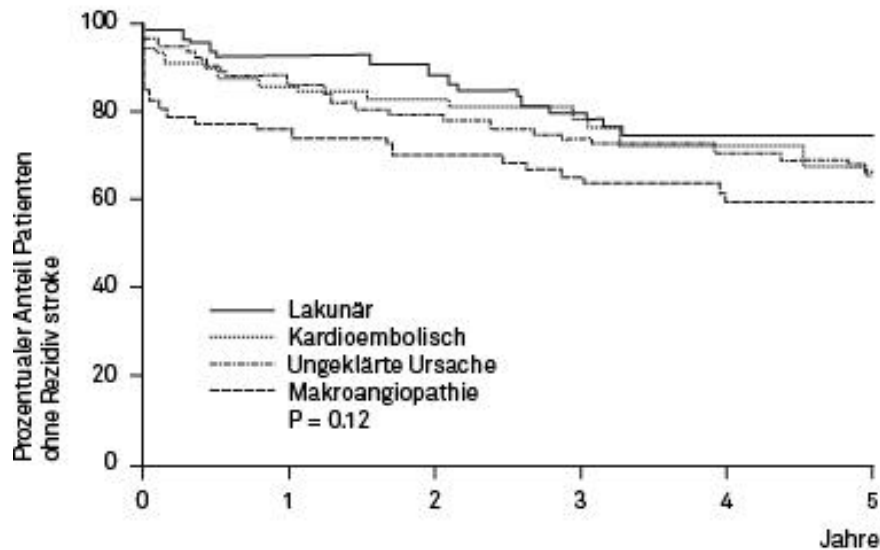
Patienten mit einer TIA oder einem milden ischämischen Hirninfarkt haben ein Risiko von ca. 10%, in der darauffolgenden Woche einen Schlaganfall zu erleiden.

Höchstes Risiko in den ersten 24-48 Stunden!

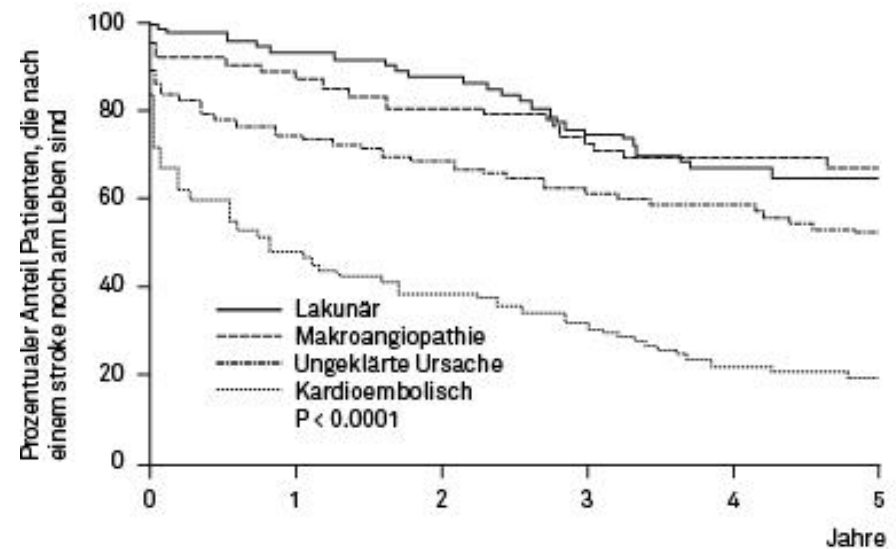
Prognose und Rezidivrisiko

Die Prognose und das Rezidivrisiko sind abhängig von der Aetiologie des ischämischen Schlaganfalles.

Rezidivstoke



Überleben nach stroke



[angelehnt an Petty et al., 2000]

Langzeitprognose nach erstmaligem Schlaganfall

Stroke-Rezidiv	4-7 % per annum*
Tod	5-8% per annum*
Myokardinfarkt	2% per annum
Vaskuläre Ereignisse - <i>Stroke, Myokardinfarkt, vaskulärer Tod</i>	8-10% per annum*

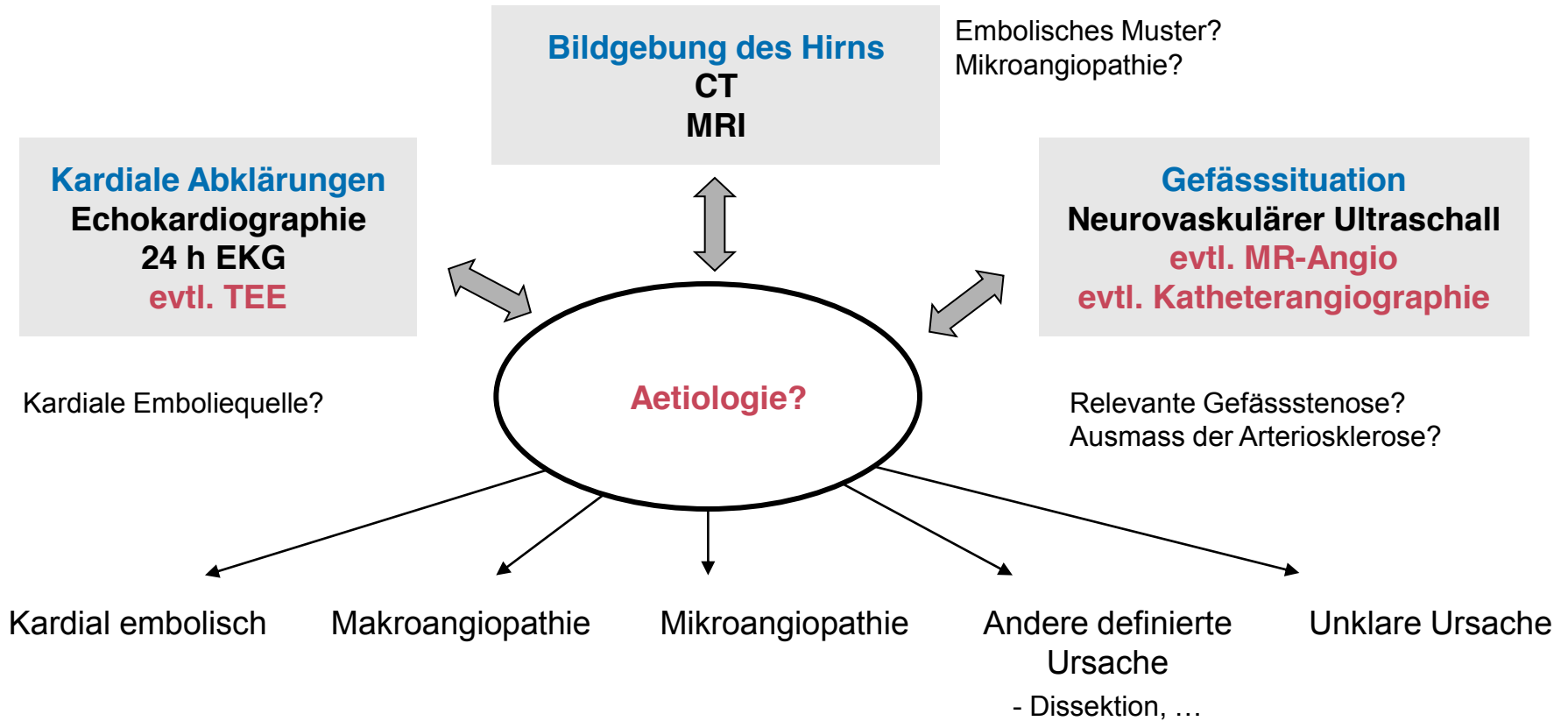
* Die niedrigere Prozentzahl bezieht sich auf Erhebungen hospitalisierter Patienten, die höhere Prozentzahl auf die populationsbasierenden Erhebungen.

Inhalt

1. Einführung	Seite 06
2. Epidemiologie	08
3. Aetiologische Zuordnung	12
4. Frühe Sekundärprophylaxe: Postakutphase	14
5. Sekundärprophylaxe	17
Allgemein	
Antithrombotika	
Vaskuläre Risikofaktoren	
6. Sekundärprophylaxe nach Aetiologie	34
Makroangiopathie	
Kardioembolisch	
Dissektionen	
Offenes Foramen ovale	
7. Referenzen	55

Abklärung der Aetiologie

Untersuchungen beim akuten Schlaganfall



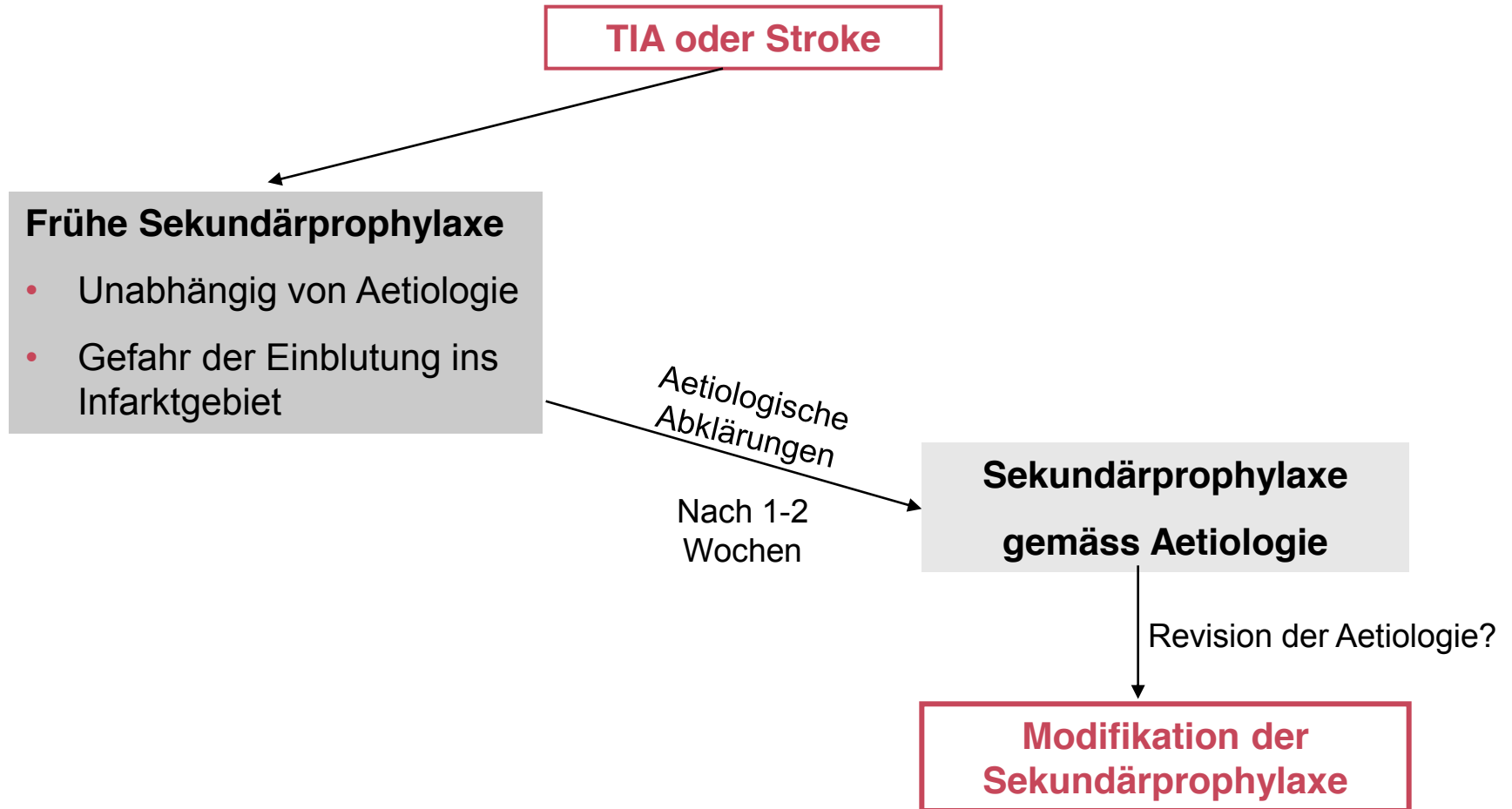
schwarz: dringend empfohlen

pink: je nach Situation

Inhalt

1. Einführung	Seite 06
2. Epidemiologie	09
3. Aetiologische Zuordnung	12
4. Frühe Sekundärprophylaxe: Postakutphase	14
5. Sekundärprophylaxe	17
Allgemein	
Antithrombotika	
Vaskuläre Risikofaktoren	
6. Sekundärprophylaxe nach Aetiologie	34
Makroangiopathie	
Kardioembolisch	
Dissektionen	
Offenes Foramen ovale	
7. Referenzen	55

Sekundärprophylaxe



[AHA/ASA guidelines, 2010]

Frühe Sekundärprophylaxe

Antithrombotika in der Sekundärprophylaxe

Frühe Sekundärprophylaxe

erste 2 Wochen nach TIA/Stroke

- ASS (Aspirin®) 160-300 mg

+

- Niedermolekulares Heparin in Thromboseprophylaxedosis

Number needed to treat = 100

um einen Schlaganfall oder Tod in den ersten 4 Wochen nach TIA/Stroke zu vermeiden

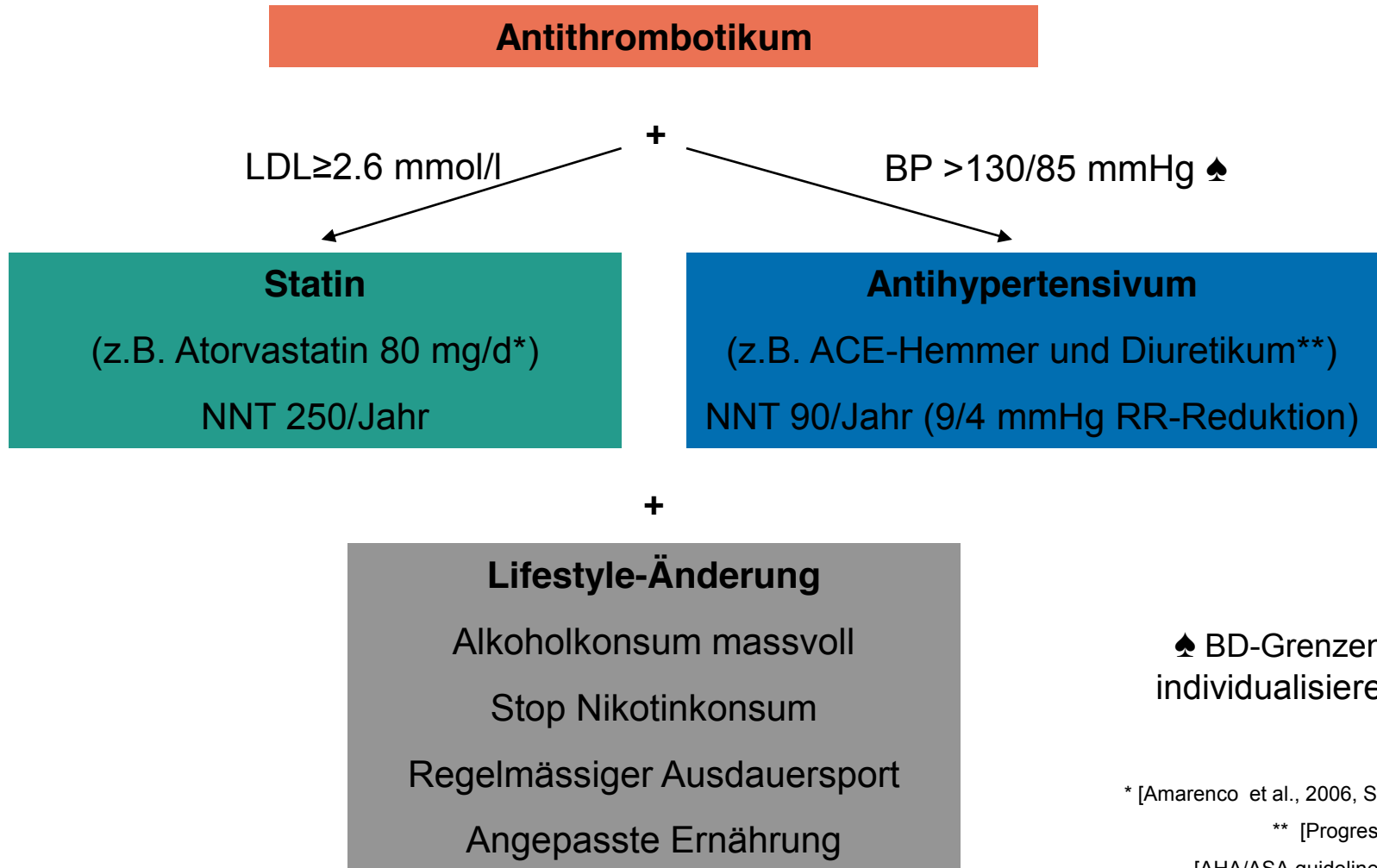
[Zheng-Ming et al., 2000]

[AHA/ASA guidelines, 2010]

Inhalt

1. Einführung	Seite 06
2. Epidemiologie	08
3. Aetiologische Zuordnung	12
4. Frühe Sekundärprophylaxe: Postakutphase	14
5. Sekundärprophylaxe	17
Allgemein	
Antithrombotika	
Vaskuläre Risikofaktoren	
6. Sekundärprophylaxe nach Aetiologie	34
Makroangiopathie	
Kardioembolisch	
Dissektionen	
Offenes Foramen ovale	
7. Referenzen	55

Sekundärprophylaxe

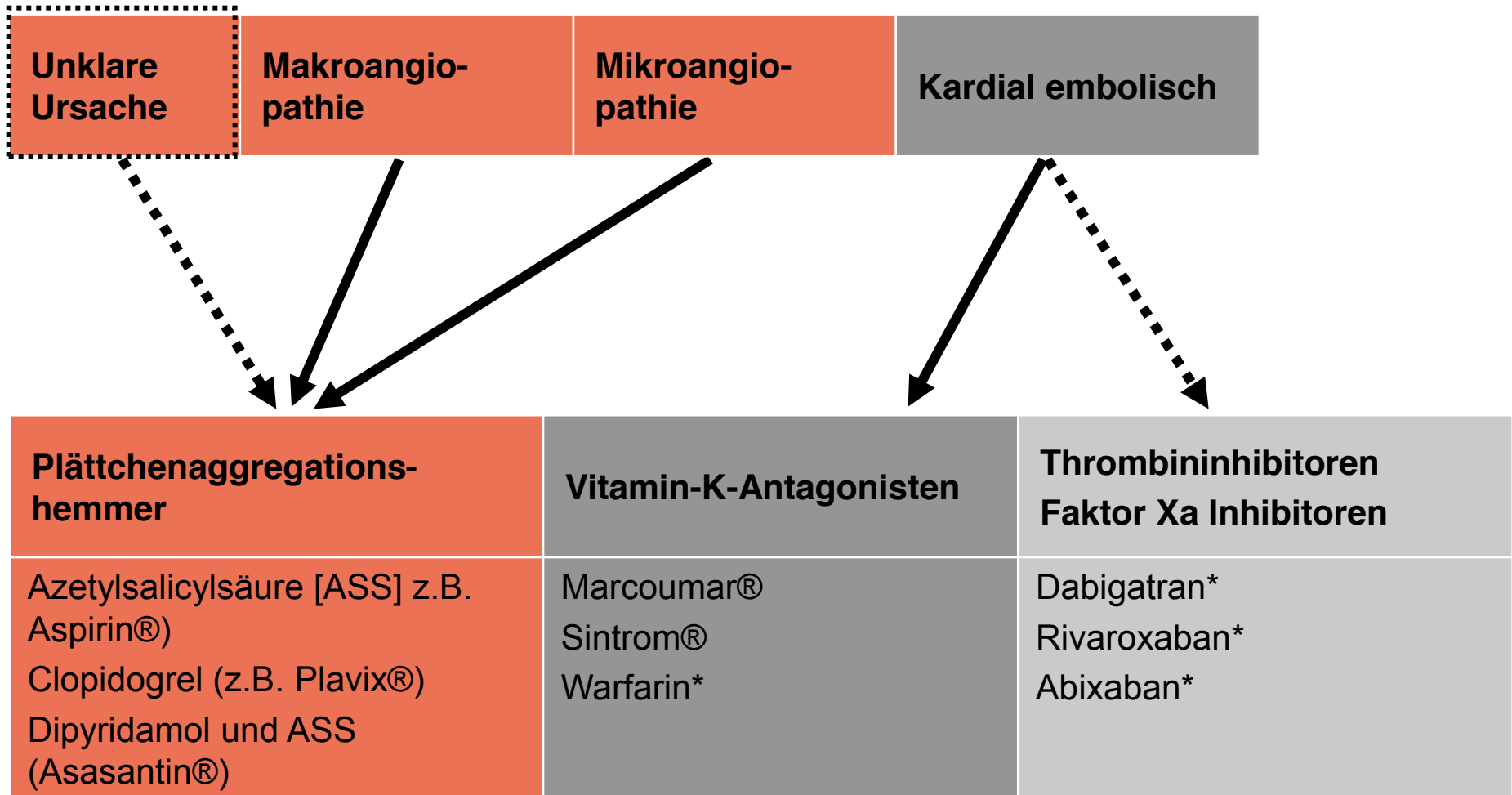


* [Amarencio et al., 2006, SPARCL]

** [Progress, 2001]

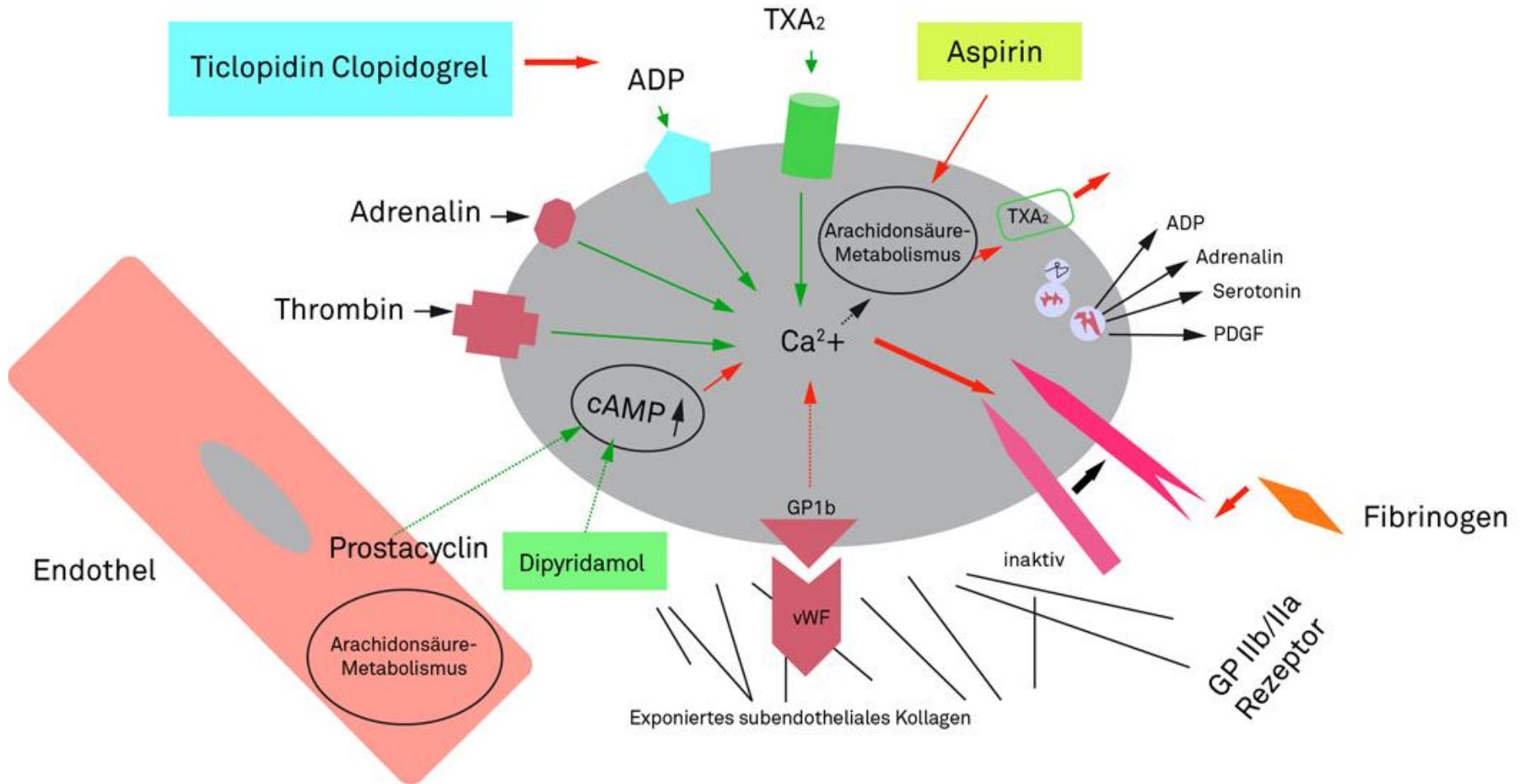
[AHA/ASA guidelines, 2010]

Antithrombotika



* Alle noch nicht in der Schweiz zugelassen

Der Thrombozyt - Angriffspunkte der Plättchenhemmer



Antiaggregation/Plättchenhemmer

**Sekundärprophylaktische Effizienz :
17% weniger Strokes**

[Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002]







**Wirksamkeitsunterschiede zwischen low dose Aspirin, ASS/Dipyridamol
und Clopidogrel gering**



Antiaggregation

	Aspirin 100-150 mg	Clopidogrel 75 mg	Asasantine® (2 x 25 mg ASS plus Dipyridamol 2 x 200mg)
Beste Wirksamkeit	3.	1.	1.
Beste Verträglichkeit	2.	1.	3.
Beste Compliance	1.	1.	3.
Am wenigsten Gastrointestinale Blutungen	3.	1.	2.
Geringste Kosten	1.	3.	2.

Plättchenhemmer – Kombinationstherapie

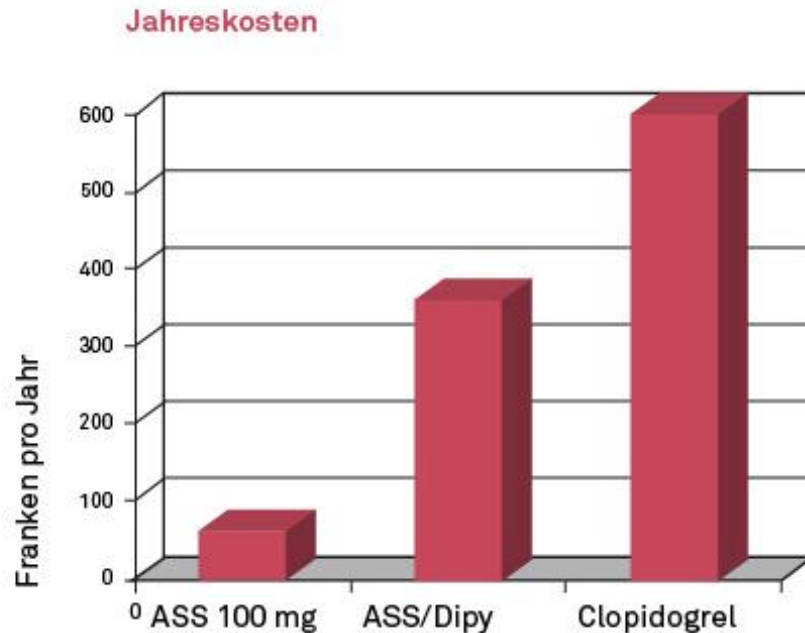
Aspirin + Dipyridamol*	>	Aspirin	
Aspirin + Dipyridamol*	>	Dipyridamol	
Aspirin + Dipyridamol*	=	Clopidogrel	
Aspirin + Clopidogrel	=	Clopidogrel	
Aspirin + Clopidogrel	>/=	Aspirin	 

*Aspirin 2 x25 mg plus 2 x 200 mg Dipyridamol = Asasantin ret.

[ESPRIT, 2006; Sacco et al., 2008, PRoFESS; Diener et al., 2004, MATCH; Bhatt et al., 2006, CHARISMA]

Plättchenhemmer – Kosten

Dilemma: low dose Aspirin (50-300 mg) ist geringfügig weniger wirksam als Clopidogrel oder die Kombination ASS/Dipyridamol, aber wesentlich billiger.

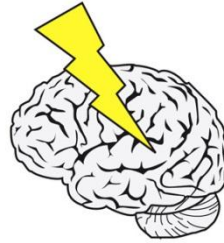


Man muss 200 Patienten ein Jahr lang mit Clopidogrel anstelle Aspirin behandeln, um einen Schlaganfall, einen Myokardinfarkt oder einen vaskulär bedingten Todesfall zu verhindern. [CAPRIE Studie, 1996]

Die NNT ist bei vaskulären Hochrisikopatienten (> 2 traditionelle RF, zusätzliche KHK/paVK) wahrscheinlich tiefer.

Plättchenhemmer – Was tun beim Rezidiv?

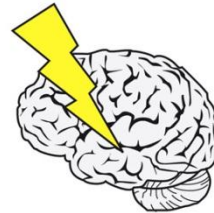
Erstmaliger
Hirnininfarkt



Aetiologie:
nicht kardiogen

Plättchenhemmer

Rezidiv stroke



Erneute vertiefte Abklärung der Aetiologie

Adherence to therapy?
Vaskuläre RF optimal therapiert?

Aspirin-Resistenz? Clopidogrel-Resistenz?

Plättchenhemmer – Rezidivstroke

Rezidivstroke unter	Aetiologische Abklärung	Besondere Situationen	Wechsel auf
Aspirin	Mikroangiopathie oder Makroangiopathie	Keine	Clopidogrel oder Asasantin
Aspirin	Stroke of unknown origin	Embolisches Muster Kein PFO	Zeitlich limitierte OAK oder Clopidogrel oder Asasantin
Aspirin Clopidogrel Asasantin	Kardiogener stroke	Keine	OAK
Aspirin Clopidogrel Asasantin	Makroangiopathie	Symptomatische extra- oder intrakranielle Stenose	1) Doppel-Tc- Hemmung für begrenzte Zeit 2) Evaluation Endarterektomie / Stent
Aspirin Clopidogrel Asasantin	Stroke of unknown origin	Embolisches Muster PFO	Evaluation Verschluss PFO Evaluation OAK (Ältere Patienten)

Plättchenhemmer – Fazit

Unterschiedliche Handhabung in der Wahl der Plättchenhemmer bei erstmaligem Stroke oder TIA:

Gemeinsame Richtlinie der DGN und der Deutschen Schlaganfallgesellschaft 2008:

- 100 mg ASS für Patienten mit niedrigem Rezidivrisiko ($\leq 4\%$ /Jahr)
- ASS/Dipyridamol oder Clopidogrel für Patienten mit hohem Rezidivrisiko ($> 4\%$ /Jahr)

AHA/ASA guidelines 2010:

Aspirin 50-325 mg, Aspirin 25 mg plus Dipyridamol 200mg 2x täglich oder Copidogrel 75 mg sind alles akzeptable Optionen für die initiale Therapie. Die Wahl des Plättchenhemmers sollte aufgrund des Patientenrisikoprofiles, der Kosten, der Verträglichkeit und anderer Charakteristika individualisiert werden.

Vaskuläre Risikofaktoren - Lifestyle Modifikation

Rauchen

Alkoholüberkonsum

Sportliche Aktivität

Übergewicht



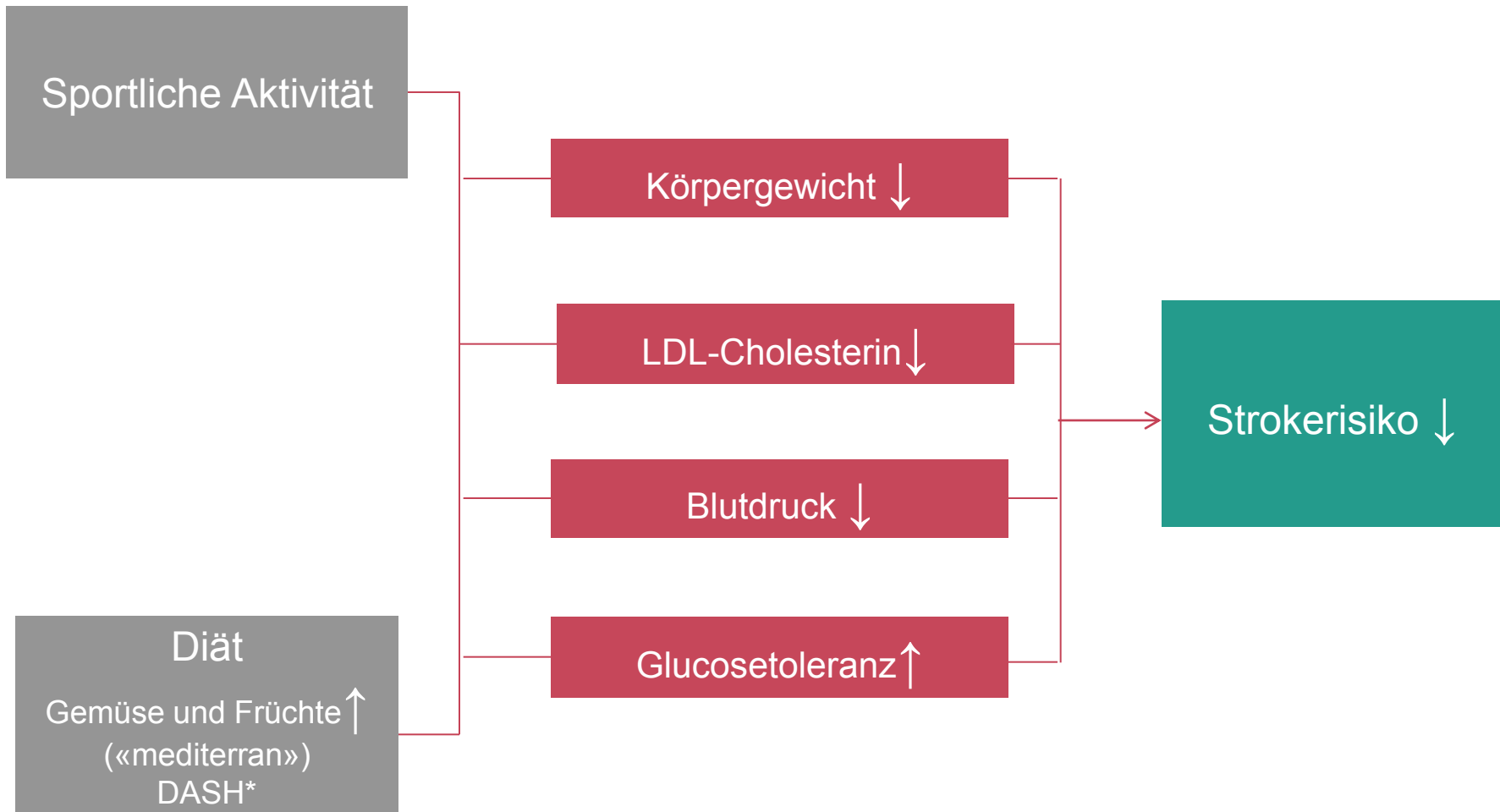
Raucherentwöhnungsprogramm

Alkoholentzugsprogramm

**Mind. 30 Minuten
1-3x pro Woche**

Diätberatung

Vaskuläre Risikofaktoren - Lifestyle Modifikation

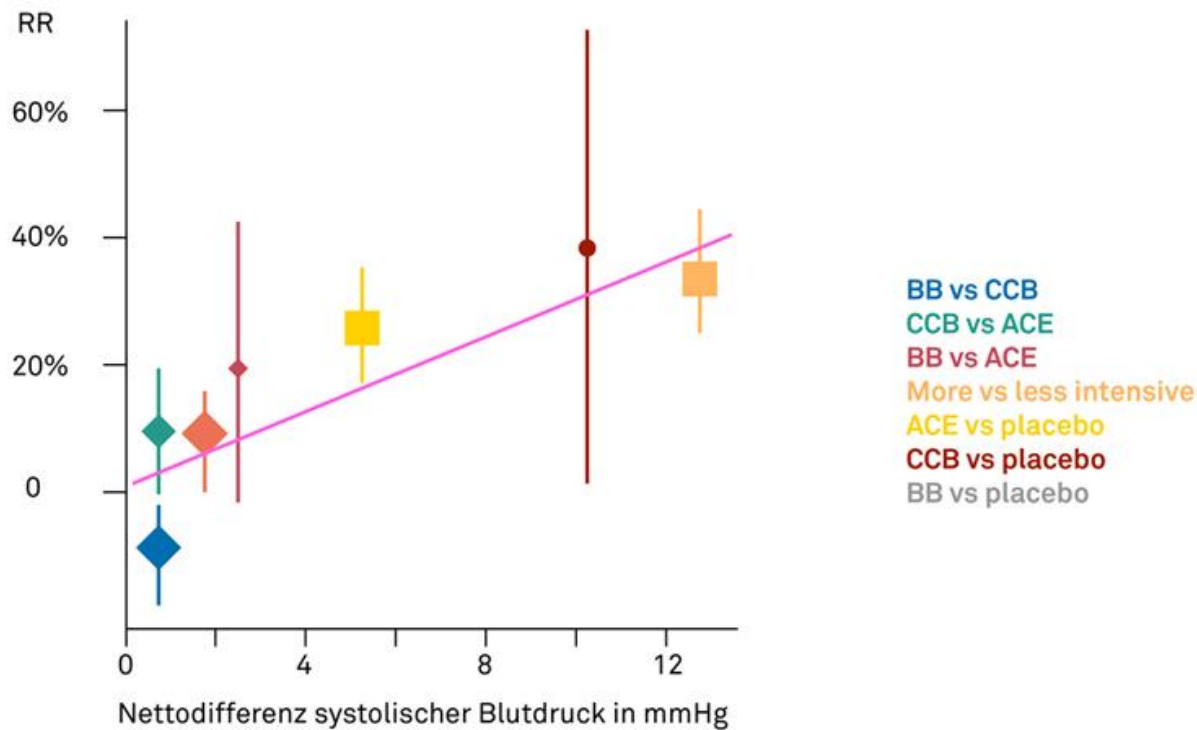


*DASH: Dietary Approaches to Stop Hypertension

Blutdrucksenkung und Hirnschlag

Senkung des Blutdruckes um 1 mmHg reduziert das relative Risiko eines Schlaganfalles um 3% pro Jahr

Metaregression von Studienmetaanalyse [Lawes et al, 2004]



Vaskuläre Risikofaktoren – Blutdrucksenkung

Die antihypertensive Therapie reduziert das Risiko erneuter Schlaganfälle.

Auch normotensive Patienten profitieren in der Sekundärprophylaxe.

Der Effekt ist wahrscheinlich nicht substanzspezifisch, wichtig ist eine signifikante Senkung des Blutdrucks (Zielwert mindestens 10/5 mmHg).

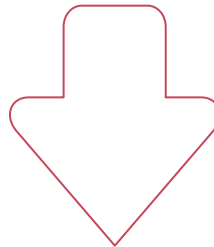
Die besten Studienresultate liegen für Diuretika in Kombination mit ACE-Hemmern, Diuretika alleine und AT2-Antagonisten vor. Beta-Blocker scheinen weniger wirksam zu sein.

[AHA/ASA guidelines, 2011; PROGRESS, 2001; Schrader et al., 2005, MOSES]

Vaskuläre Risikofaktoren – Lipidsenkung

Positiver Effekt von Statinen auf Reduktion vaskulärer Ereignisse gut bekannt bei koronarer Herzkrankheit und KHK-Risikoäquivalenten (Diabetes mellitus, symptomatische Karotisstenose, PaVK) → NCEP guidelines [Grundy et al., 2004; HPS, 2002]

Frage:
Senkung des LDL-Cholesterines durch Statine:
Reduktion der Rezidiv-Schlaganfälle auch bei Patienten
ohne bekannte KHK?



SPARCL Studie

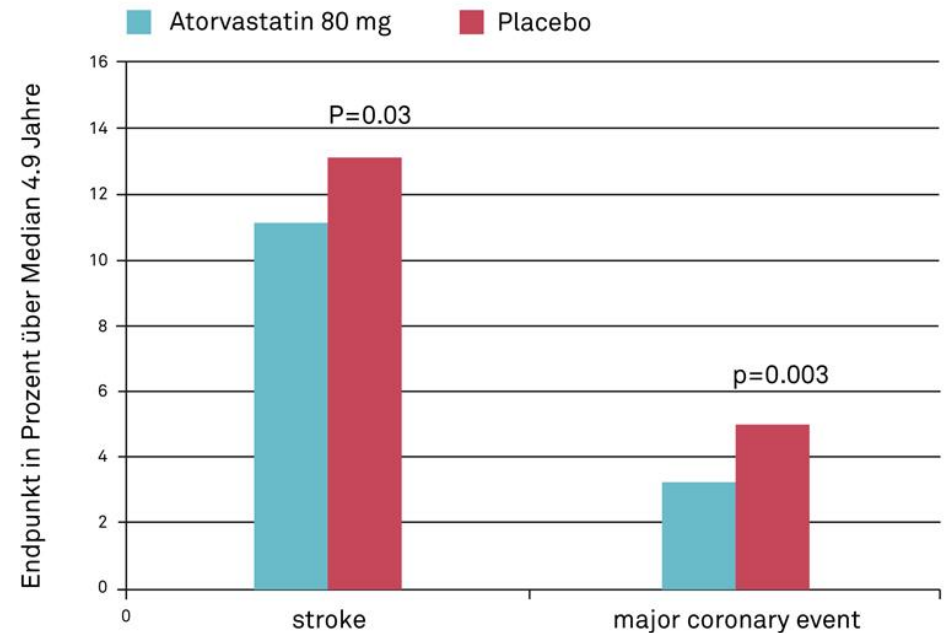
[Amarenco et al., 2006]

Vaskuläre Risikofaktoren – Lipidsenkung

SPARCL Studie

Einschluss:

- Stroke oder TIA
- Keine bekannte KHK
- LDL-C 100-190 mg/dl (2.6-4.9 mmol/l)
- NNT um einen ersten Rezidivstroke zu verhindern: 258/Jahr
- NNT um einen nicht fatalen Myokardinfarkt zu verhindern: 288/Jahr



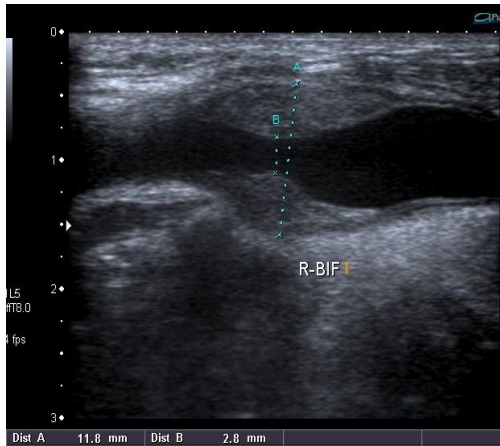
Major coronary event: kardialer Tod, erfolgreiche kardiale Reanimation, nicht fataler Myokardinfarkt

Inhalt

1. Einführung	Seite 06
2. Epidemiologie	08
3. Aetiologische Zuordnung	12
4. Frühe Sekundärprophylaxe: Postakutphase	14
5. Sekundärprophylaxe	17
Allgemein	
Antithrombotika	
Vaskuläre Risikofaktoren	
6. Sekundärprophylaxe nach Aetiologie	34
Makroangiopathie	
Kardioembolisch	
Dissektionen	
Offenes Foramen ovale	
7. Referenzen	55

Makroangiopathie - Symptomatische Karotisstenose

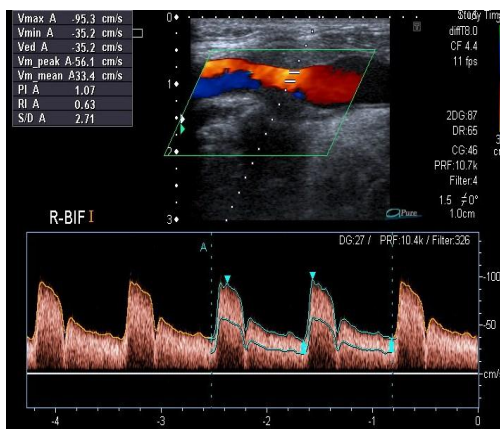
Korrekte Stenosegraduierung essentiell wichtig!



Karotisstenose im Ultraschall (B-Bild)

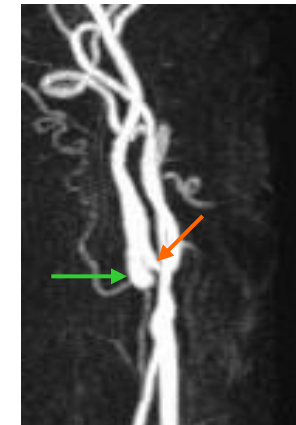
Durchmesser A = ursprüngliches Lumen des Carotisbulbus
Durchmesser B = minimaler Stenosedurchmesser

Homogener circularer Plaque mit Stenosierung der Bifurkation und des Interna-Abganges



Karotisstenose im Duplex-Mode

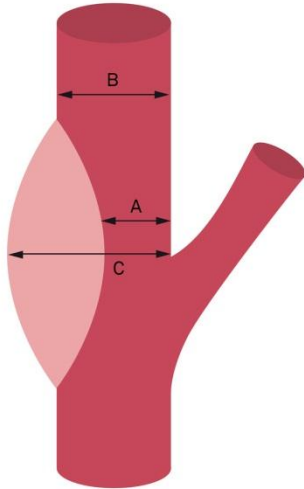
Unkorrigierte Flussgeschwindigkeit in der Stenose



Dieselbe Stenose im gadoliniumverstärkten MR-Angio

Oranger Pfeil=Maximum der Stenose. Man beachte die sackförmige Ausdehnung poststentisch (grüner Pfeil).

Symptomatische Karotisstenose



ECST-metoden: $\frac{C - A}{C} \cdot 100\%$ stenosegrad

NASCET-metoden: $\frac{B - A}{B} \cdot 100\%$ stenosegrad

Umrechnung ECST – NASCET

- 58% = 30%
- 64% = 40%
- 70% = 50%
- 76% = 60%
- 82% = 70%

CAVE

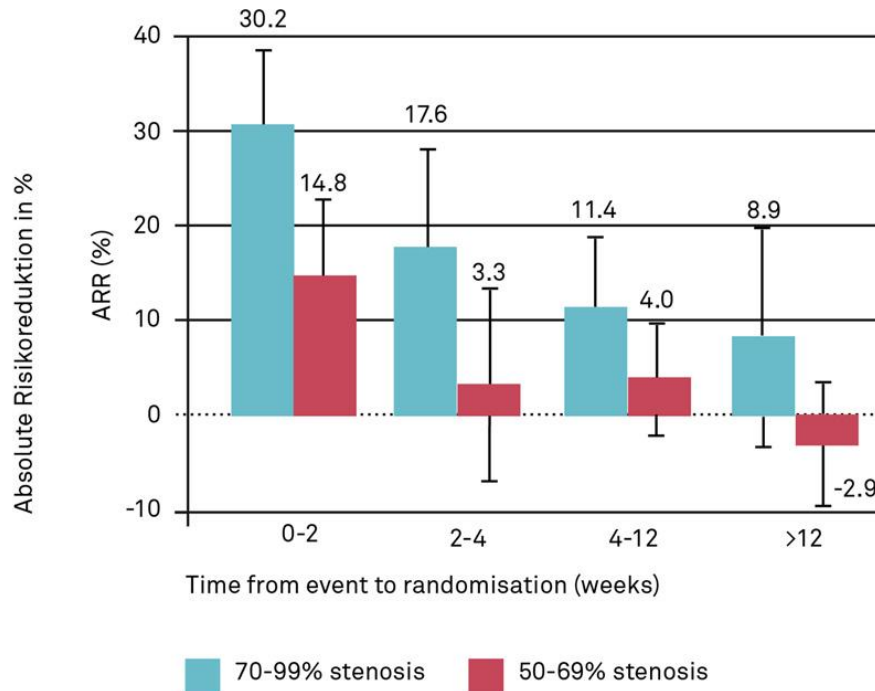
2 unterschiedliche Stenosegraduierungen:
ECST und NASCET

Stenosegrad nach NASCET	Karotis-Endarterektomie	Alternative	NNT* Perioperative Mortalität/MI/stroke oder ipsilat. stroke nach 30 Tagen
<50%	Nein	-	-
50-69%	Ja	Konservativ Karotisstent	22
70-99%	Ja	Karotisstent	6
Near occlusion	Nein	Endarterektomie Karotisstent	-

[Chaturvedi et al., 2005; NASCET, 1991]

Symptomatische Karotisstenose

Idealer Zeitpunkt der Endarterektomie (oder Stent)?



- Patienten mit TIA/Amaurosis fugax oder kleineren, nicht hindernden Infarkten profitieren von einer möglichst frühzeitigen Sanierung der Karotisstenose!
- Diese sollen innert maximal 2 Wochen behandelt werden!
- Nach 6 Monaten gilt eine Karotisstenose als nicht mehr symptomatisch!

Abnahme des Nettobenefits in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Endarterektomie nach Indexereignis.

[Rothwell et al., 2004]

Symptomatische und asymptomatische hochgradige Karotisstenose

Symptomatisch ($\geq 70\%$)

- Rezidivrate ohne CEA 26% /2 Jahre
- Rezidivrate nimmt markant ab in den ersten Wochen
- NNT 6,3 (5 Jahre)
- Perioperatives Risiko 7,1%
- Auch Patienten über 75 Jahre profitieren

[Rothwell et al., 2004]



Mit freundlicher Genehmigung von PD L. Remonda, KS Aarau, Schweiz

Asymptomatisch ($\geq 60\%$)

- Rezidivrate ohne CEA 4.4% /2 Jahre
- Rezidivrate bleibt über die Jahre konstant bei 2.2%
- NNT 17 (5 Jahre)
- Perioperatives Risiko gering (2.3%)
- Nutzen bei Patienten >75 Jahren nicht nachgewiesen

[ACAS Studie, 1995; ACST Studie, 2004]

Symptomatische Karotisstenose

Endarterektomie oder Stenting?

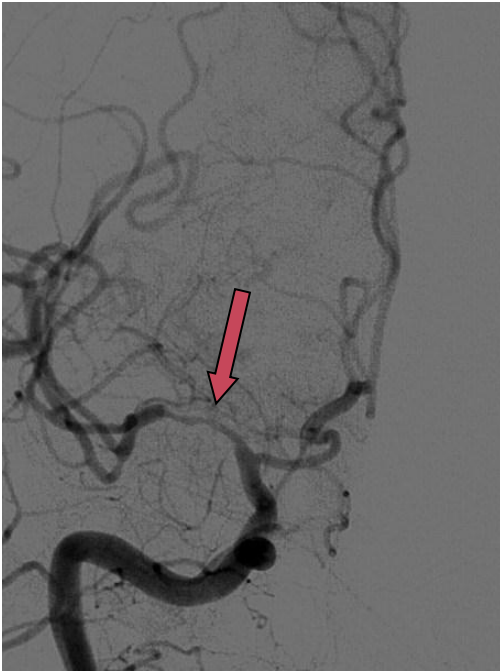
Studienresultate zum Teil widersprüchlich. Aufgrund neuerer Studien scheint aber das Stenting bei höhergradigen symptomatischen Karotisstenosen nahezu ebenbürtig zu sein (periprozedurales Risiko, ipsilateraler Hirnschlag < 4 Jahren).* Allerdings ist nach Stenting mit einer höheren Rezidiv-Stenoserate zu rechnen als nach Endarterektomie.

Stent vs CEA: Entscheid individualisieren (bei symptomatischen Stenosen)

Argumente zugunsten CEA	Argumente zugunsten Stent
Guter Operateur	Erfahrener interventioneller Neuroradiologe mit niedriger Komplikationsrate
Frühe Intervention (<1 Woche?) nach stroke/TIA**	Jüngere Patienten (<68J)*/**
Ältere Patienten*	Bekannte KHK(?)*
Elongierte supraaortale Gefäße	Einfache Gefäßzugänge
Komplexe langstreckige Stenosen (?)	Sehr hoch sitzende Karotisbifurkation (chirurgisch erschwert angebar)

[*Brott et al., 2010, CREST; **Ringleb et al., 2006, Space]

Symptomatische hochgradige Stenosen der grossen intrakraniellen Arterien



Längerstreckige hochgradige Stenose der A. cerebri media

(DSA, PD L. Remonda KSA)



Kurzstreckige höchstgradige Stenose der A. basilaris.

(DSA, PD L. Remonda KSA)

Sehr hohes Risiko eines Rezidivinfarktes

10-15%/Jahr

Optimale Behandlung wird kontrovers diskutiert.

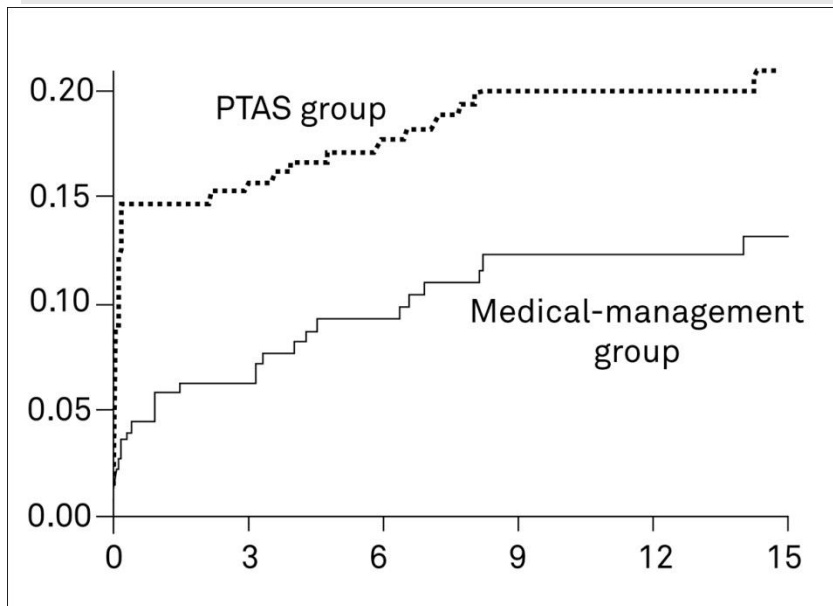
- Duale Plättchenhemmung?
- OAK?
- Aspirin?
- Stent?

[Chimowitz, 2005; Chimowitz et al., 2011]

Symptomatische hochgradige Stenosen der grossen intrakraniellen Arterien

WASID Studie: Aspirin ist gleich wirksam wie eine OAK (Warfarin), zeigt aber weniger extrazerebrale Nebenwirkungen. [Chimowitz, 2005]

SAMMPRIS Studie: Stenting (Wingspan) ist zu gefährlich!



Resultate der SAMMPRIS-Studie: Man beachte die hohe periprozedurale Komplikationsrate (PTAS). [angelehnt an Chimowitz et al., 2011]

- 30 Tage Eventrate (Stroke oder Tod) viel höher in der Stentgruppe: 14.7 vs 5.8% ($p=0.002$)
- Auch nach 1 Jahr keine überproportionale Zunahme von Strokes in der medikamentös behandelten Gruppe.
- Vermutung: Optimale Therapie der vaskulären Risikofaktoren mit u.a. hochdosierten Statinen und duale Plättchenhemmung (Aspirin/Clopidogrel) verantwortlich für niedrige Eventrate der medikamentös behandelten Patienten.

Symptomatische hochgradige Stenosen der grossen intrakraniellen Arterien

Aktuelle Empfehlung aufgrund der bisherigen Studienlage

Duale Plättchenhemmung mit Aspirin und Clopidogrel

In der Akutphase für begrenzte Zeit (3-6 Monate),
dann Aspirin oder Clopidogrel als Monotherapie

+

**Maximale hohe Statindosis
Optimale Therapie des Blutdrucks**

Dissektionen der A. carotis interna und der A. vertebralis

- In den ersten Tagen hohes Thromboembolierisiko
- Meist schmerzhaft: typische Schmerzprojektionen bei Karotidisdissektion

Trias

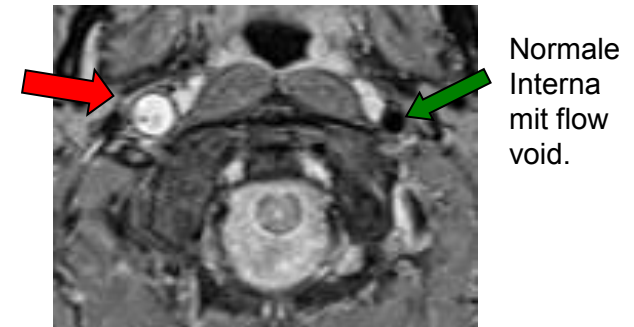
- 1) Schmerz
- 2) Hornersyndrom
- 3) TIA/Schlaganfall

Karotidisdissektion

Therapie

- OAK/Heparin
oder
- Antiaggregation

3-6 Monate



Normale Interna mit flow void.

Nachweis des Wandhämatoms (roter Pfeil) der Interna hochzervikal.



MR-Angio bei Karotidisdissektion: Flammenförmiger Verschluss der Interna (Pfeil)

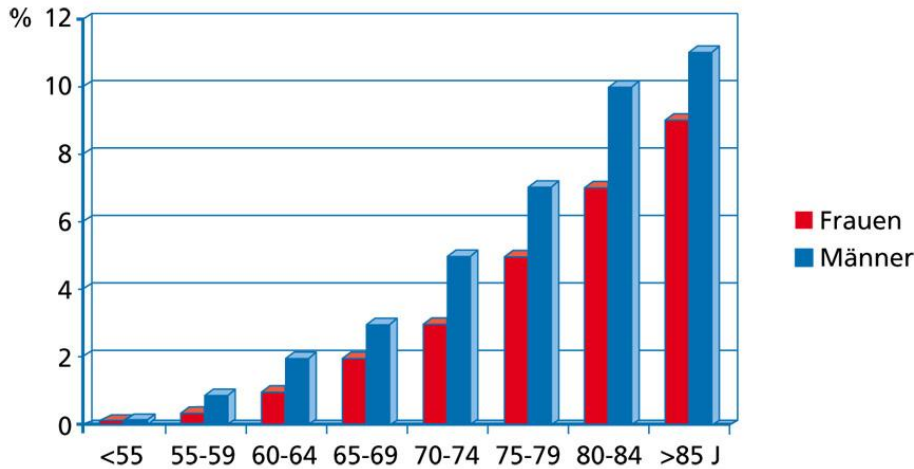
[Quelle : Radiologie Kantonsspital Aarau, PD Dr. L. Remonda]

Dissektionen der A. carotis interna und der A. vertebralis

Keine randomisierten Therapiestudien
Keine zuverlässigen Zahlen über Rezidivrisiko

Pro Orale Antikoagulation	Pro Antiaggregation
Rezidivierende zerebrale oder okuläre Ischämien	Nur lokale Zeichen der Dissektion (Horner, Parese unterer Hirnnerven)
Fehlende oder kleine Infarkte im MRI/CT	Grössere Ischämie (Einblutungsgefahr)
Dissektion nur extrakraniell	Dissektion intrakraniell (selten)
A. vertebralis betroffen (Gefahr der Basilaristhrombose) ?	Zerebrale Symptome hämodynamisch bedingt, nicht embolisch

Sekundärprophylaxe bei Vorhofflimmern

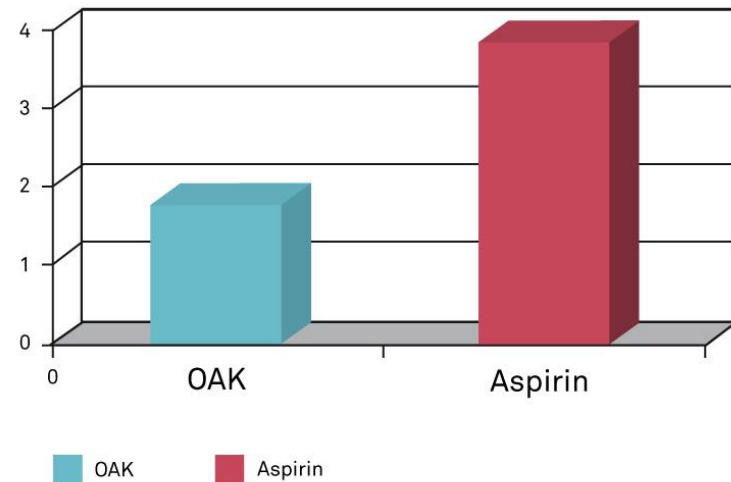


Altersabhängige Prävalenz des Vorhofflimmerns
[angelehnt an Go et al., 2001, JAMA]

Bei über 80-jährigen Patienten mit nicht-mikroangiopathischen Ischämiemustern ist bei >50% ein Vorhofflimmern die Ursache.

Sekundärprophylaxe beim Vorhofflimmern: Orale Antikoagulation mit INR 2.0-3.0

Annualisierte stroke Rate in Prozent bei Patienten > 75 Jahren



Die orale Antikoagulation ist auch beim betagten Patient (>75 Jahre) sicher.

[angelehnt an Mant et al., 2007]

Plättchenhemmer und Vorhofflimmern

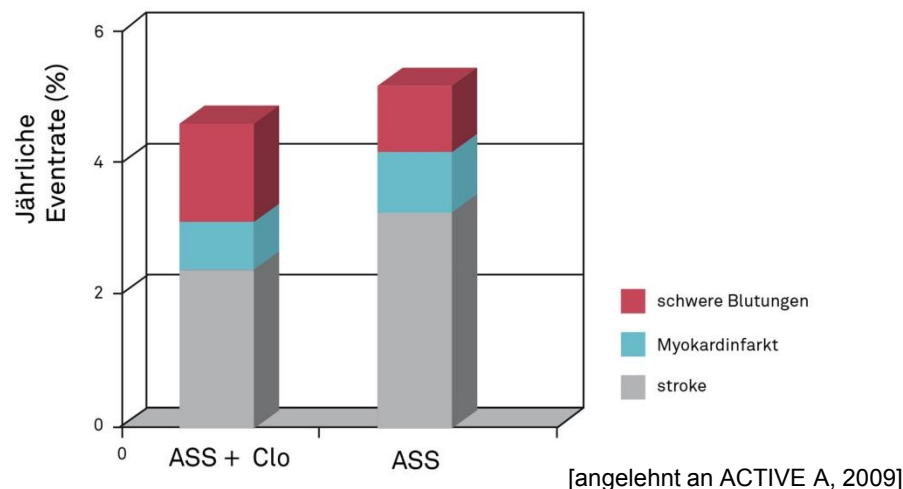
Die OAK ist der Antiaggregation klar überlegen.

Aspirin zeigt nur marginale Wirksamkeit gegenüber Placebo: Relative Risikoreduktion von 20-30%. [Singer et al., 2008]

Duale Plättchenhemmung mit Aspirin und Clopidogrel:

Weniger Strokes
Mehr Blutungen

Nettobenefit gegenüber ASS fraglich



Die Rate an schweren Blutungen unter der dualen Therapie (ASS und Clopidogrel) ist ähnlich hoch wie unter einer OAK.

Deshalb Monotherapie mit Aspirin 100mg/d bei Patienten, die **wirkliche** Kontraindikationen gegenüber einer OAK haben! [AHA/ASA guidelines, 2011]

Direkte Thrombininhibitoren und direkte Faktor-Xa-Inhibitoren

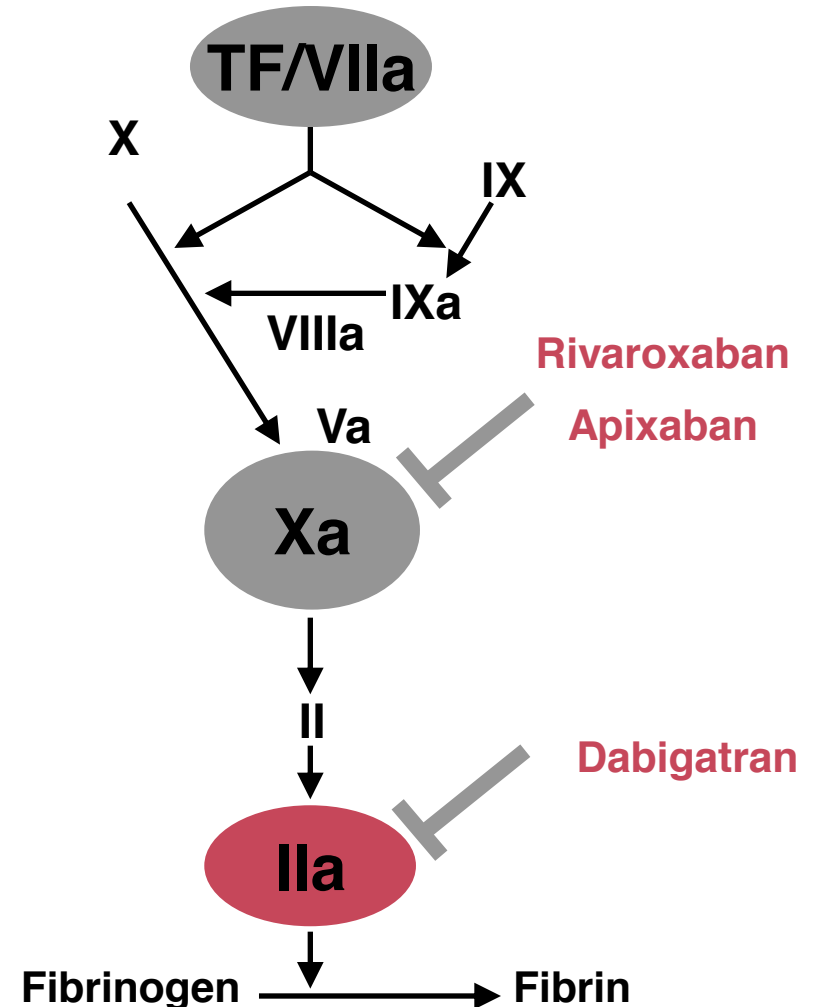
Nachteile der Vitamin K Antagonisten (Marcoumar, Sintrom, Warfarin):

- Schlecht steuerbar
- Regelmässige INR-Kontrollen
- Komplizierter Therapiebeginn
- Therapeutischer Bereich eng: Nur in 64% erreicht* (optimale Studienbedingungen)

*[van Walraven et al., 2006]

Deshalb Entwicklung von neuen Antikoagulantien

- Dabigatran (direkter Thrombininhibitor)
- Rivaroxaban, Apixaban (direkte Faktor Xa Inhibitoren)



Neue orale Antithrombotika beim Vorhofflimmern

Gemeinsamkeiten der neuen Substanzen in der Primär- und Sekundärprophylaxe beim Vorhofflimmern

- 1) Tieferes intrakranielles Blutungsrisiko
- 2) Tieferes oder gleiches Strokerisiko als Vitamin K Antagonisten (Warfarin)
- 3) Kein Gerinnungsmonitoring nötig (keine «Quick»-Kontrollen)

Zulassung dieser neuen Generation Antithrombotika in der Schweiz (Indikation VHFli) noch pendent.

[Connolly et al., 2009, RE-LY; Patel et al., 2011, ROCKET AF; Connolly et al., 2011, AVERROES]

Neue orale Antithrombotika beim Vorhofflimmern

Anti-thrombotikum	Dabigatran 2 x 110 mg	Dabigatran 2 x 150 mg	Apixaban 2 x 5 mg	Rivaroxaban 1 x 20 mg
Relative Risikoreduktion versus Warfarin	9%	34%	20%	23%
Superior gegenüber Warfarin (ITT)	-	+	+	-
Intrakranielle Blutungen versus Warfarin	0.23/0.74 -69%	0.30/0.74 -59%	0.33/0.8 -71%	0.5/0.7 -29%
CHADS Score	2.1	2.2	2.1	3.5
Alter	71	72	70	73
St.n. stroke/TIA	20%	20%	19%	54%
Diabetes	23%	23%	25%	40%

Kryptogener Stroke und Offenes Foramen ovale (PFO)

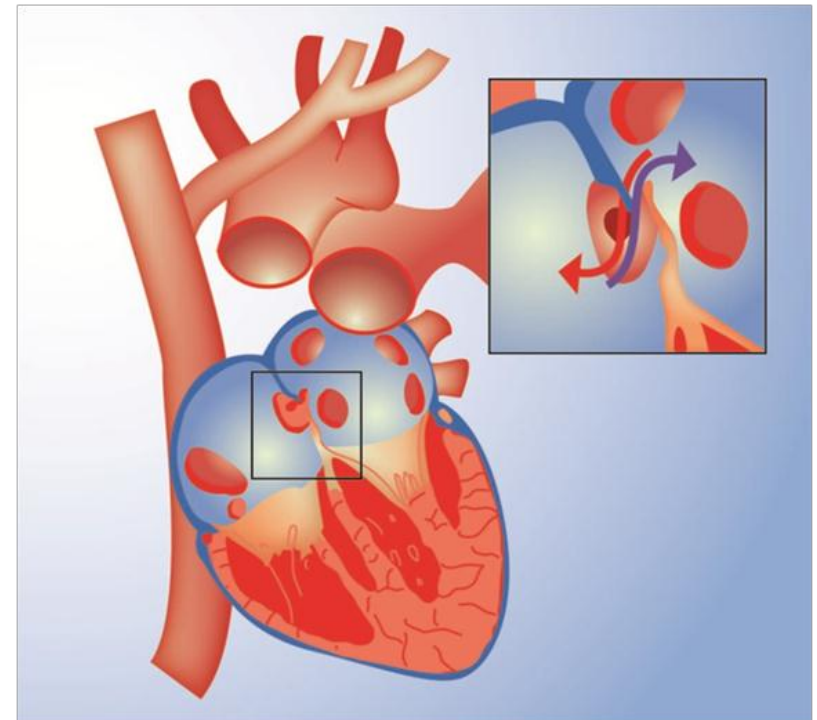
Anatomische Grundlage einer paradoxen Embolie

«Risikofaktor für Stroke»

PFO	
Prävalenz in der Gesamtbevölkerung	24%
Prävalenz bei Patienten mit kryptogenem Stroke	38%

Inzidenz Beckenvenenthrombose	
Kryptogener Stroke	20%
Stroke mit anderer bekannter Ursache	4%

[Cramer et al., 2004]



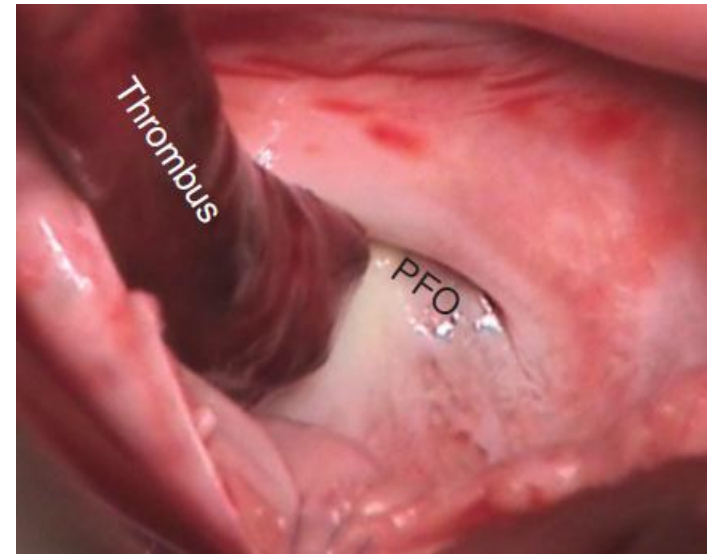
[Mattle et al., 2010]

Kryptogener Stroke und Offenes Foramen ovale (PFO)

PFO: Kausal oder inzidentell im Einzelfall?

Faktoren, die eine Kausalität zwischen einer zerebralen Ischämie und einem PFO wahrscheinlich machen

- **Nachweis einer gleichzeitigen tiefen Venenthrombose und/oder Lungenembolie**
- Valsalva Manöver kurz vor Beginn des Hirnschlags/TIA
- Grosser Re/Li-Shunt
- Assoziiertes Vorhofseptumaneurysma (>10 mm)
- Alter < 55J
- Thrombophilie (z.B. Faktor V Leiden Mutation)



Operationssitus: Fingerförmiger Thrombus, der in einem offenen F. ovale steckengeblieben ist
[aus Mattle et al., 2010]

Kryptogener Stroke und Offenes Foramen ovale (PFO)

Wie gross ist das Risiko eines Strokerezidivs?

Indexereignis kryptogener Stroke

Risikofaktor PFO



Geschätztes Rezidivrisiko

1.6% pro Jahr

- Metaanalyse von 4 Studien mit Nicht-PFO-Kontrollgruppe
- Grossmehrheitlich konservativ-medikamentös behandelte Patienten mit kryptogenem Hirnschlag und PFO.
- **Insgesamt kleines Rezidivrisiko bei kryptogenem Schlaganfall!**
- **Kein erhöhtes Rezidivrisiko von Patienten mit PFO.**

[Almekhlafi et al., 2009]

Kryptogener Stroke und Offenes Foramen ovale (PFO)

Fall-Kontroll-Studien mit Trend zugunsten des Verschlusses eines PFO bei kryptogenem Stroke.

Mehrere prospektiv randomisierte Studien mit verschiedenen Devices in Abwicklung

Closure I Studie* (erste Daten)

- Über 2 Jahre in beiden Gruppen je 3% Rezidivschlaganfälle.
- Der Verschluss eines Foramen ovale mittels Starflex Doppelschirm bei kryptogenem Stroke bringt kurzfristig keinen Vorteil gegenüber Aspirin.
- **Kritik an Studie: underpowered**

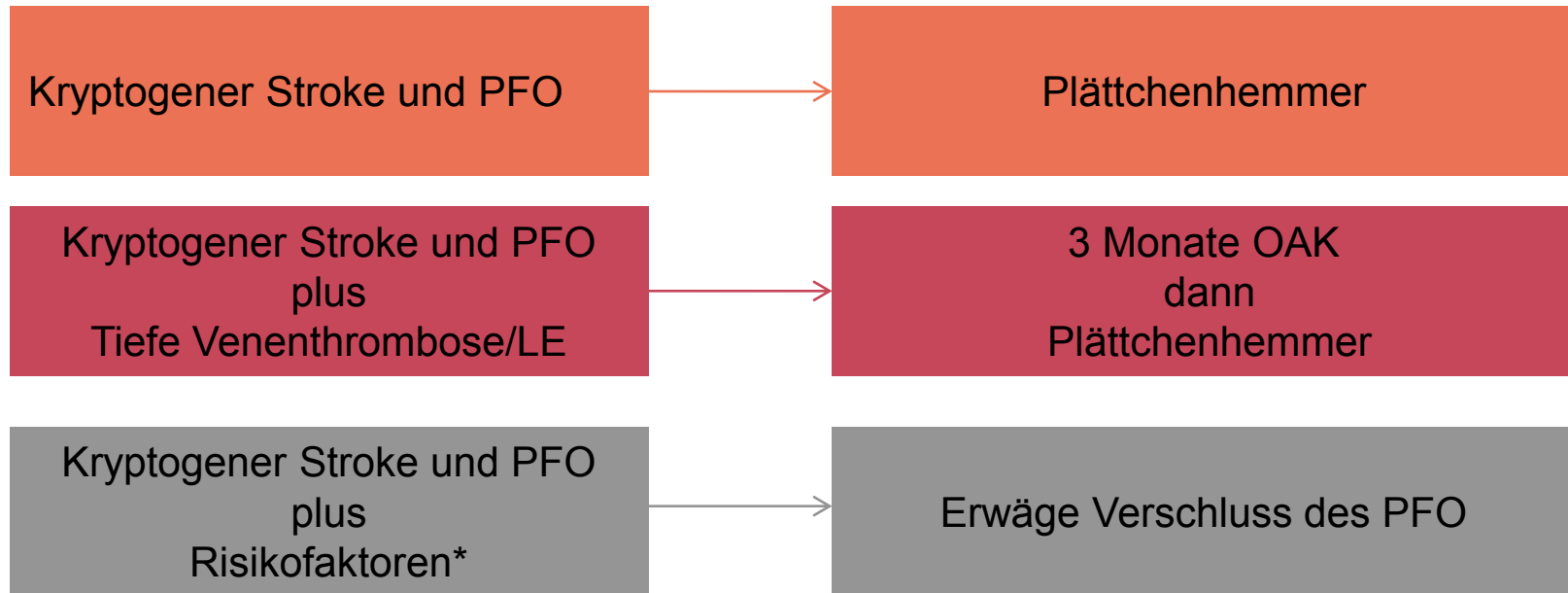


Starflex Device (Doppelschirm)

[*Furlan, Am Congress Cardiology 2010]

Kryptogener Stroke und Offenes Foramen ovale (PFO)

Empfehlungen



*Risikofaktoren: < 55Jahre, Atriales Septumaneurysma, rezidivierende zerebrale Ischämien ohne andere Erklärung

[ESO guidelines, 2008]

Inhalt

1. Einführung	Seite 06
2. Epidemiologie	08
3. Aetiologische Zuordnung	12
4. Frühe Sekundärprophylaxe: Postakutphase	14
5. Sekundärprophylaxe	17
Allgemein	
Antithrombotika	
Vaskuläre Risikofaktoren	
6. Sekundärprophylaxe nach Aetiologie	34
Makroangiopathie	
Kardioembolisch	
Dissektionen	
Offenes Foramen ovale	
7. Referenzen	55

Referenzen/1

- ACAS Study, JAMA 1995;273:1421-28
- ACTIVE A Investigators, New Engl J Med 2009;360:2066-78
- ACST Study, Lancet 2004;363:1491-502
- AHA/ASA guidelines 2010: Furie KL et al., stroke 2011;42(1):227-76
- Algra A and van Gijn J, J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999;65:255
- Almekhlafi MA et al., Neurology 2009;73(2):89-97
- Amarenco P et al., Cerebrovasc Dis 2004;17 Suppl.1:81-8
- Amarenco P et al., New Engl J Med 2006;355(6):549-59
- Antithrombotic Trialists' Collaboration, Br Med J 2002;524:71-86
- Baumgartner RW et al; Neurology 2001;57:827-832
- Beasley NB et al., New Engl J Med 2011;364(19):1788-90
- Bhatt DL et al., New Engl J Med 2006;354:1706-17 [CHARISMA]
- Brott TG et al., New Engl J Med 2010;363(1):11-23 (CREST)
- CAPRIE Studie, Lancet 1996;348:1329-1339
- Chaturvedi S et al., Neurology 2005;55:794-801
- Chimowitz MI et al., New Engl J Med 2005;352:1305-16 [WASID]
- Chimowitz MI et al., New Engl J Med 2011;365(11):993-1003 [SAMMPRIS]
- Connolly SJ et al., New Engl J Med 2009;361:1139-1151 [RE-LY]
- Connolly SJ et al., New Engl J Med 2011; 364:806-817 [AVERROES]
- Cramer SC et al., Stroke 2004;35:46-50 [PELVIS]
- CURE investigators, New Engl J Med 2001;345:494-502 [CURE]
- Diener HC et al., J Neurol Sci 1996; 143:1-13 [ESPS-2]
- Diener HC et al., Lancet 2004;364:331-34 [MATCH]
- Eckstein HH et al., Lancet Neurol 2008;7(10):893-902
- ESO guidelines, Cerebrovasc dis 2008;25:457-507
- ESPRIT Studie, Lancet 2006;367:1665-1673
- Go AS et al., JAMA 2001;285:2370-75

Referenzen/2

- Gorelick PB et al., Neurology 1989;39(3):339-43
- Grundy SM et al., Circulation 2004;109:433-38
- Hankey GJ, Lancet Neurology 2012;11:66-81
- Healey JS et al., Stroke 2008;39(5):1482-6 [ACTIVE W]
- Hill MD et al., Neurology 2004;62(11):2015-20
- Heart Protection collaborative study group, Lancet 2002; 360:7-22 [HPS]
- IST Studie, Lancet 1997;349:1569-81
- Mas JL et al., New Engl J Med 2001;345:1740-6
- Mant J et al., Lancet 2007;370;493-503 (BAFTA)
- Mattle HP et al., Int J stroke 2010;5:92-100
- Mono M-L et al., Stroke 2011;42:2891-5
- Lawes CMM et al, Stroke 2004; 35: 776-785
- Lee CD et al., Stroke 2003;34(10):2475-81
- Lyrer P, Engelter S. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 10. Art. No.: CD000255. DOI: 10.1002/14651858.CD000255.pub2
- North American Symptomatic Carotid Endarterektomy Trial Collaborators, 1991 New Engl J Med;325:445-53
- Overell JR et al., Neurology 2000;55:1172-78
- Patel MR et al., N Engl J Med 2011; 365:883-891 [ROCKET AF]
- Petty GW et al., Stroke 2000;31(5):1062-8
- Poulsen TS et al., Kardiovask Med 2005;8:346-60
- PROGRESS Collaborative Group, Lancet 2001;358:1033-41
- Ringleb PA et al., Lancet 2006;368:1239-47 (SPACE)
- Rothwell PM et al, Lancet 2004;363:915-24
- Rothwell PM and Warlow CP, Neurology 2005;64(5);817-20
- Rothwell PM et al, Lancet 2005b;366(9479):29-36
- Sacco RL et al., New Engl J Med 2008;359(12):1238-51 [PRoFESS]

Referenzen/3

Schievink WI, New Engl J Med;344:898-905

Schrader J et al., Stroke 2005;36(6):1218-26 [MOSES]

Singer DE et al., Chest 2008;39(6):546S-592S

stroke – practical management, 3rd edition 2008

TOAST trail, JAMA 1998;279:1265-72

Van Walraven C et al. CHEST 2006;129(5):1155-66

Wong KS et al, Lancet Neurology 2010;9:489-97 [CALIR]

Zheng-Ming C et al, Lancet 1997;349:1641-49 [CAST]