Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und der Deutschen Schlaganfallgesellschaft zur Primär- und Sekundärprävention des Schlaganfalls: Aktualisierung 2007

Recommendations of the German Neurological Society and the German Stroke Society for Primary and Secondary Stroke Prevention: Update 2007

Autoren H. C. Diener[1], J.-R. Allenberg[2], C. Bode[3], O. Busse[4], M. Forsting[5], A. J. Grau[6], M. Hennerici[10], M. Grond[11], R. L. Haberl[7], G. F. Hamann[9], E. B. Ringelstein[12], P. A. Ringleb[8]

Institute Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet.

Bibliografie
DOI 10.1055/s-2006-951947
Akt Neurol 2007; 34: 8 – 12
© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York ·
ISSN 0302-4350

Korrespondenzadresse
Prof. Dr. Hans-Christoph Diener
Universitätsklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Essen
Hufelandstr. 55
45147 Essen
hans.diener@uni-duisburg-essen.de

Zusammenfassung

Im Jahr 2005 veröffentlichten die Deutsche Gesellschaft für Neurologie und die Deutsche Schlaganfallgesellschaft Leitlinien zur Primär- und Sekundärprävention des Schlaganfalls. In der Zwischenzeit hat sich aber durch eine Vielzahl neuer Studien die Notwendigkeit ergeben die Leitlinien zu aktualisieren.

Abstract

In 2005 the German Neurological Society and the German Stroke Society published recommendations for the primary and secondary prevention of stroke. In the meantime the results from many randomised trials became available. This leads to the necessity to update the recommendations.

Im Jahr 2005 veröffentlichten die Deutsche Gesellschaft für Neurologie und die Deutsche Schlaganfallgesellschaft Leitlinien zur Primär- und Sekundärprävention des Schlaganfalls [1]. Die Leitlinien sind auch im Internet bei der DGN (http://www.dgn.org/) und bei der AWMF (http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/ll/index.html) verfügbar. Seit der Veröffentlichung der Leitlinien sind einige prospektive, randomisierte Studien publiziert worden, die es notwendig machten, die Leitlinien in einigen Abschnitten zu aktualisieren. Zu diesem Zweck wird der bisherige Text der Leitlinie referiert (ohne wissenschaftliche Begründung) gefolgt von der Modifikation oder einer neuen Empfehlung mit wissenschaftlicher Begründung. Die Symbole der Evidenzklassen (A, B, C) und Empfehlungsstärken (Pfeile) können den Versionen im Internet entnommen werden.

Primärprävention: Rimonabant in der Primärprävention des Schlaganfalls

Bisherige Empfehlung

keine

Modifizierte Empfehlung

Derzeit kann Rimonabant für die Primär- und Sekundärprophylaxe des Schlaganfalls nicht empfohlen werden (⇔, C).

Rimonabant ist ein selektiver Cannabinoid-1-Rezeptorblocker, der durch Hemmung zentraler Cannabinoid-1-Rezeptoren zu gezügeltem Appetit, verminderter Nahrungsaufnahme und reduzierter Lipogenese in Leber und Fettgewebe führt. In der randomisierten, plazebokontrollierten RIO-North-America-Studie [2] wurde gezeigt, dass die tägliche Einnahme von 20 mg Rimonabant über 2 Jahre bei Patienten mit Body-Mass-Index (BMI) ≥ 27 zu einer signifikanten Reduktion von Gewicht (– 6 kg), Bauchumfang (– 6 cm) und Triglyzeriden führt sowie zu einer Zunahme des HDL-Cholesterins. Patienten, die im 2. Behandlungsjahr auf Plazebo wechselten, erreichten wieder ihr ursprüngliches Gewicht. In allen Behandlungsgruppen, also auch bei Plazebobehandelten, lag die Drop-out-Rate bei fast 50%. Die häufigste Nebenwirkung war Übelkeit (11 vs. 6%). Diese Ergebnisse wurden in einer zweiten Studie repliziert [3]. Die Wirkung auf kardiovaskuläre Ereignisse ist noch nicht bekannt und wird in laufenden großen Studien untersucht. Bis diese Studienergebnisse vorliegen, sollte Rimonabant in der Primär- und Sekundärprävention des Schlaganfalls nicht eingesetzt werden.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Primärprävention: Vorhofflimmern

▼

Bisherige Empfehlung

Patienten mit Vorhofflimmern und begleitenden vaskulären Risikofaktoren (Hypertonie, KHK, Alter > 75 Jahre) sollten mit einer oralen Antikoagulation von einer INR von 2,0 – 3,0 behandelt werden (**A**). Ältere Patienten (> 75 Jahre) sollten mit einer INR um 2 behandelt werden. Patienten, die nur an Vorhofflimmern leiden und unter 65 Jahren sind, sollten nicht antikoaguliert werden, können aber ASS 300 mg erhalten. Patienten ohne Risikofaktoren über 65 Jahre sollten ASS erhalten, ebenso alle Patienten, die eine Kontraindikation für orale Antikoagulation haben. Kontraindikationen für eine Antikoagulation sind erhöhte Blutungsneigung, gastrointestinale Blutungen in der Vorgeschichte, Leberinsuffizienz, schwere zerebrale Mikroangiopathie, Demenz, schlecht eingestellte Hypertonie, mangelnde Compliance und Gefahr von Stürzen.

Modifizierte Empfehlung

Ergänzung um das folgende Statement: Die thrombozytenaggregationshemmende Kombinationstherapie aus 75 – 100 mg ASS plus 75 mg Clopidogrel ist bei Patienten mit Vorhofflimmern einer oralen Antikoagulationsbehandlung mit einem Ziel INR von 2 – 3 unterlegen (⇑⇑, **A**).

In der ACTIVE-W-Studie [4] wurden 6706 Patienten mit Vorhofflimmern plus mindestens einem zusätzlichen Schlaganfallrisikofaktor untersucht. 3371 Patienten erhielten eine Antikoagulation mit einer Ziel-INR von 2,0 – 3,0, 3335 Patienten erhielten die Kombination aus 75 mg Clopidogrel plus 75 – 100 mg ASS. Es handelte sich um ein randomisiertes, offenes Design wobei jedoch die Endpunktbewertung verblindet erfolgte (PROBE-Design). Primärer Endpunkt war eine Kombination klinisch manifester Ereignisse (vaskulärer Tod, Schlaganfall, Herzinfarkt, systemische Embolie außerhalb des ZNS). Die Analyse erfolgte unter der Prämisse, die Nichtunterlegenheit (non-inferiority) der thrombozytenaggregationshemmenden Kombinationstherapie gegenüber der Antikoagulation zu belegen. Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen wegen eindeutiger Überlegenheit der Antikoagulation. Es waren 68,3 % der gemessenen INR-Werte im Zielbereich zwischen 2,0 und 3,0, in 20,8 % lagen sie darunter, in 15,4 % darüber. Das jährliche Risiko, ein Endpunktereignis zu erleiden, betrug in der Antikoagulationsgruppe 3,9 %, in der Kombinationsgruppe 5,6 %. Bezüglich des Endpunktes Schlaganfall betrug das jährliche Risiko 1,4 vs. 2,4 %. Das Gesamtblutungsrisiko betrug 13,2 % unter Antikoagulation vs. 15,4 % unter der Kombinationstherapie, schwere Blutungen traten in 2,2 bzw. 2,4 % auf. Bemerkenswert sind an der Studie 2 Aspekte: 1. Sowohl im Antikoagulationsarm als auch im Kombinationsarm waren die Ereignisraten niedriger als in früheren Studien, für die Kombinationsbehandlung auch niedriger als in früheren ASS-Monotherapiestudien. 2. Die Unterschiede zugunsten der Antikoagulation waren besonders deutlich in der Patientengruppe, die vor Studienbeginn schon antikoaguliert war, und damit mit dieser Therapie besonders vertraut und erfahren war.
ACTIVE W ist Teil des ACTIVE-Studienprogramms. Die ACTIVE-A-Studie läuft noch, dort werden ebenfalls Patienten mit Vorhofflimmern plus mindestens einem zusätzlichen Schlaganfallrisikofaktor untersucht. Hier geht es jedoch um den direkten Vergleich zwischen ASS-Monotherapie und der Kombinationstherapie aus ASS plus Clopidogrel. Voraussetzung für die Teilnahme an diesem Studienarm ist, dass der Patienten eine Antikoagulation ablehnt oder Kontraindikationen gegen eine Antikoagulation aufweist.

Direkte Thrombinantagonisten für die Prophylaxe bei Vorhofflimmern

▼

Bisherige Empfehlung

Ximelagatran, ein oraler direkter Thrombinantagonist, hat in der Sekundärprävention des Schlaganfalls bei Vorhofflimmern dieselbe Wirksamkeit wie Warfarin und hat eine identische Rate an schwerwiegenden Blutungskomplikationen (⇑⇑).

Modifizierte Empfehlung

bisherige Empfehlung entfällt
In der Zwischenzeit wurde Ximelagatran wegen zwar seltener aber schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelwirkungen (Leberschäden) vom Markt genommen.

Sekundärprävention mit Thrombozytenfunktionshemmern

▼

Bisherige Empfehlung

Bei Patienten mit fokaler Ischämie sind Thrombozytenfunktionshemmer in der Sekundärprävention wirksam (⇑⇑, A). Dies gilt für ASS (50–150 mg), ASS (2 × 25 mg) plus Dipyridamol (2 × 200 mg) und Clopidogrel (75 mg) (A).
Bei Patienten nach TIA und ischämischem Insult und geringem Rezidivrisiko (< 4 %/Jahr) wird die tägliche Gabe von 50 – 150 mg Azetylsalizylsäure empfohlen (B).
Bei Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko (≥ 4 % pro Jahr) wird die zweimal tägliche Gabe der fixen Kombination aus 25 mg Azetylsalizylsäure plus 200 mg retardiertem Dipyridamol empfohlen (B).
Bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko (≥ 4 %/Jahr) und zusätzlicher symptomatischer pAVK wird Clopidogrel 75 mg empfohlen (C).
Bei Patienten mit Kontraindikation gegen oder Unverträglichkeit von ASS wird Clopidogrel empfohlen (A).

Modifizierte Empfehlung

⇑⇑, **A für die Empfehlung:** Bei Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko (≥ 4 % pro Jahr) wird die zweimal tägliche Gabe der fixen Kombination aus 25 mg Azetylsalizylsäure plus 200 mg retardiertem Dipyridamol empfohlen.

In die industrieunabhängige ESPRIT-Studie [5] wurden 2739 Patienten mit vermutlich atherothrombotisch verursachter TIA oder leichtem Schlaganfall (minor stroke) eingeschlossen, die alle mit Azetylsalizylsäure (ASS, 30 – 325 mg pro Tag) behandelt wurden. Davon erhielten 1376 Patienten zusätzlich Dipyridamol, davon 83 % in der retardierten Form (200 mg zweimal täglich). Es handelte sich um ein offenes Studiendesign, wobei jedoch die Endpunktbewertung verblindet erfolgte (PROBE-Design). Primärer Endpunkt war eine Kombination klinisch manifester Ereignisse (vaskulärer Tod, Schlaganfall, Herzinfarkt, schwere Blutungen). Der mittlere Follow-up betrug 3,5 Jahre, die mittlere ASS-Dosis 75 mg in beiden Gruppen. Die Ereignisrate bezüglich des primären Endpunktes war mit 16 % im ASS-Monotherapiearm signifikant höher als mit 13 % im Kombinationsarm (ASS plus Dipyridamol). Der Unterschied entspricht einer relativen Risikore-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

duktion um 20%. Die absolute Risikoreduktion pro Jahr betrug 1%. Bezüglich der Sicherheitsendpunkte war unter Kombinationstherapie die Rate von Blutungsereignissen (2,6 vs. 3,9%) sowie die Rate kardialer Ereignisse (3,2 vs. 4,4%) nicht signifikant anders als unter ASS-Monotherapie. Erwähnenswert ist ein Unterschied in der Abbruchrate: 34% der Patienten im Kombinationsarm brachen die Behandlung ab (meist wegen Kopfschmerzen) gegenüber 13% im Monotherapiearm. In einer aktuellen Metaanalyse der vorliegenden Studiendaten einschließlich der ESPRIT-Ergebnisse und der ESPS2-Studie [6] wurde eine signifikante relative Risikoreduktion durch die Kombination von ASS plus Dipyridamol gegenüber ASS allein von 18% bezüglich des kombinierten vaskulären Endpunktes berechnet.

Clopidogrel plus Aspirin in der Primär- und Sekundärprävention des Schlaganfalls

▼

Bisherige Empfehlung

Die Kombination von Clopidogrel plus ASS hat keine bessere Wirksamkeit als eine Clopidogrel-Monotherapie, führt aber zu vermehrten Blutungskomplikationen (⇑⇑).

Modifizierte Empfehlung

Die Kombinationstherapie von ASS (75 – 162 mg) und Clopidogrel (75 mg) zur Sekundärprävention nach zerebraler Ischämie ist nicht eindeutig wirksamer als ASS oder Clopidogrel alleine (⇑⇑, A). Die Kombinationstherapie führt zu vermehrten Blutungskomplikationen.

In der CHARISMA-Studie (*C*lopidogrel for *H*igh *A*therothrombotic *R*isk and Ischemic *S*tabilization, *M*anagement, and *A*voidance) wurde untersucht, ob die Kombination von Clopidogrel und ASS im Vergleich zu ASS einen Vorteil bei der Behandlung atherothrombotischer Risikopatienten bietet [7]. CHARISMA umfasste einen Primärprophylaxearm bei Patienten mit multiplen Risikofaktoren und drei Sekundärprophylaxekohorten (kardiovaskulär, zerebrovaskulär, symptomatische periphere arterielle Verschlusskrankheit). Behandelt wurden die Studienteilnehmer entweder mit ASS (75 – 162 mg) oder einer dualen Plättchenhemmung mit ASS und 75 mg Clopidogrel. Hierin unterscheidet sich CHARISMA von MATCH wo die duale Plättchenhemmung gegen Clopidogrel als Monotherapie getestet worden war [8]. Insgesamt wurden 15 603 Patienten aus 32 Ländern eingeschlossen, unter diesen waren 1233 Patienten nach einer TIA, 3245 Patienten nach einem ischämischen Schlaganfall. Die Nachbeobachtungszeit betrug im Median 28 Monate. Primärer Endpunkt war das jeweils erste Auftreten eines Myokardinfarktes, eines Schlaganfalls jedweder Ursache (inkl. intrazerebraler Blutungen) oder eines vaskulären Todes.
In der Gesamtpopulation bestand eine nichtsignifikante relative Risikoreduktion um 7,1% zugunsten der dualen Plättchenhemmung für den primären Endpunkt (6,8% unter dualer Plättchenhemmung vs. 7,3% unter ASS-Monotherapie; p = 0,22). Unter den Endpunktereignissen waren mehr Schlaganfälle (n = 334) als Myokardinfarkte (n = 306). Bezogen auf zerebrovaskuläre Endpunktereignisse zeigte sich ein Trend zugunsten der dualen Plättchenhemmung. Nichttödliche Schlaganfälle traten bei 149 (1,9%) Patienten der Gruppe mit dualer Plättchenhemmung und bei 185 (2,4%) in der ASS-Gruppe auf (RR = 0,80; KI = 0,65 – 0,997; p = 0,05). Ein etwas geringerer Unterschied zeigte sich bei den nichttödlichen ischämischen Schlaganfällen, 132 (1,7%) in der Gruppe mit dualer Plättchenhemmung und 160 (2,1%) in der ASS-Gruppe (RR 0,82; KI 0,66 – 1,04; p = 0,10). Das Risiko schwerwiegender Blutungen betrug in der Gesamtpopulation 1,7% bei dualer Plättchenhemmung und 1,3% bei ASS-Monotherapie. Primäre intrazerebrale Blutungen ereigneten sich bei 26 (0,3%) Patienten mit dualer Plättchenhemmung und bei 27 (0,3%) Patienten der ASS-Gruppe (p = 0,89). Ein signifikanter Unterschied fand sich bei der Rate der moderaten Blutungen, 164 (2,1%) Patienten mit dualer Plättchenhemmung und 101 (1,3%) der Patienten der ASS-Gruppe hatten eine mäßig schwere Blutungskomplikation (p < 0,001).
Die Subgruppenauswertung zeigte in der Primärpräventionsgruppe bei dualer Plättchenhemmung eine Risiko*erhöhung* für primäre Endpunktereignisse um relativ 20% (6,6 vs. 5,5%; p = 0,20). Die Rate schwerwiegender Blutungen war nicht signifikant unterschiedlich (2,0 vs. 1,2%; p = 0,07), jedoch die Mortalität (5,4 vs. 3,8%; p = 0,04). In der Gruppe der symptomatischen Patienten ergab sich hingegen eine signifikante relative Risiko*reduktion* um 12% durch die duale Plättchenhemmung (6,9 vs. 7,9%; p = 0,046). In der Gruppe der zerebrovaskulären Patienten war die relative Risikoreduktion mit 16% besonders hoch (p = 0,09). Weder die Häufigkeit schwerwiegender Blutungen (1,6 vs. 1,4%; p = 0,39), noch die Mortalität (4,6 vs. 5,0%; p = 0,27) waren in der Sekundärpräventionssubgruppe signifikant unterschiedlich.

Stentgeschützte Angioplastie zur Sekundärprävention

▼

Bisherige Empfehlung

Die Karotisangioplastie mit Stenting ist im Moment noch kein Routineverfahren. Ein Stenting kommt in Betracht bei Patienten mit Rezidivstenosen nach TEA, hochgradigen Stenosen nach Strahlentherapie oder hoch sitzenden und einer chirurgischen Intervention schwer zugänglichen Stenosen (C). Isolierte Angioplastie ohne Stenting sollte angesichts der hohen Restenoserate nicht mehr durchgeführt werden (C).

Modifizierte Empfehlung

Die Karotisangioplastie mit Stenting ist im Moment noch kein Routineverfahren. Die stentgeschützte Karotisangioplastie hat im Vergleich zur operativen Therapie in Bezug auf das periprozedurale Risiko bei der Behandlung symptomatischer Karotisstenosen ein leicht erhöhtes Kurzeitrisiko (30 Tage) (⇑, A). Die Komplikationsraten beider Verfahren variieren stark. Daher muss in die Therapieentscheidung die Komplikationsrate des jeweiligen Therapeuten einfließen. Die Karotisendarterektomie ist derzeit noch die Therapie der ersten Wahl (⇑, A). Ein Stenting (ggf. mit Angioplastie) kommt in Betracht bei Patienten mit Rezidivstenosen nach TEA, hochgradigen Stenosen nach Strahlentherapie oder hoch sitzenden und einer chirurgischen Intervention schwer zugänglichen Stenosen (C). Die Verwendung von Protektionssystemen verringert die Komplikationsrate nicht (⇔, B).

2006 wurden zwei weitere große randomisierte Studien zur stentgeschützten Angioplastie (CAS) symptomatischer Karotisstenosen im Vergleich zur operativen Therapie (CEA) veröffentlicht [9,10]. In beide Studien wurden symptomatische Patienten mit höhergradiger symptomatischer Karotisstenose (Amaurosis fugax, TIA, Schlaganfall) eingeschlossen, bei denen grundsätzlich beide Therapieverfahren möglich waren. Für beide Studien

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

war eine besondere Qualifizierung der Ärzte für die jeweilige Methode (Operation/Stenting) vor Beginn der Studie gefordert. Sowohl SPACE als auch EVA3S hatten ein Non-inferiority-Design. In SPACE war die Verwendung von Protektionssystemen freigestellt, in EVA3S nach einer Protokolländerung nach Einschluss von 15 Patienten verpflichtend.

In die SPACE-Studie wurden 1200 symptomatische Patienten innerhalb von 6 Monaten nach dem qualifizierenden Ereignis und einer Karotisstenose mit nach Ultraschallkriterien über 70%iger Lumeneinengung randomisiert. Nachdem 17 Patienten ihre Zustimmung zur Studienteilnahme vor der Behandlung zurückzogen, verblieben 1183 Patienten (CAS n = 599, CEA n = 584) für die Intention-to-treat-Auswertung. Der primäre Endpunkt (ipsilateraler Schlaganfall oder Tod innerhalb von 30 Tagen) wurde in der CAS-Gruppe 41- (6,84%) und in der CEA-Gruppe 37- (6,34%) mal erreicht. Die absolute Differenz beträgt 0,51%, das 95%-Konfidenzintervall dieser Differenz reicht von – 2,37 bis + 3,39. Da eine Non-Inferiority-Schwelle von 2,5% vordefiniert war, konnte SPACE somit die Non-Inferiority der CAS gegenüber der CEA nicht zeigen (p = 0,09). Einen statistischen Unterschied zwischen den beiden Behandlungsmodalitäten konnte in SPACE nicht nachgewiesen werden (CAS vs. CEA; Odds Ratio 1,09; 95%-KI 0,69 – 1,72). Auch bezüglich weiterer 30-Tages-Endpunkte (behindernder ipsilateraler Schlaganfall, jedweder Schlaganfall, technisches Versagen) gab es keine statistischen Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsmodalitäten, wobei jeweils ein leichter Trend zugunsten der Operation bestand. Eine Subgruppenauswertung zeigte, dass bei jüngeren Patienten (< 75 Jahren) und Männern das Behandlungsrisiko nahezu identisch war.

In EVA3S wurden 527 Patienten mit in den letzten 4 Monaten symptomatischer Karotisstenose mit nach Ultraschallkriterien über 60%NASCET Lumeneinengung randomisiert. Sieben Patienten wurden von der ITT-Auswertung ausgeschlossen (CAS n = 261, CEA n = 259). Der primäre Endpunkt (jedweder Schlaganfall oder Tod innerhalb von 30 Tagen) wurde in der CAS-Gruppe 25- (9,6%) und in der CEA-Gruppe 10-mal (3,9%) erreicht. Daraus lässt sich eine Odds Ratio von 2,5 (95%-KI 1,25 – 4,93) zuungunsten der Intervention errechnen.

Fasst man die Daten dieser beiden Studien mit denen vorangegangener Studien zusammen, so lässt sich in Bezug auf das periprozedurale Risiko ein geringer Vorteil zugunsten der operativen Behandlung erkennen. Belastbare Daten über den Langzeiteffekt der stentgeschützten Angioplastie stehen nach wie vor aus.

Sekundärprävention mit Statinen

▼

Bisherige Empfehlung

Bei Patienten mit fokaler zerebraler Ischämie *und* KHK sollten unabhängig vom Ausgangswert des LDL-Cholesterins Statine eingesetzt werden (⇑⇑, A). Zielwerte für LDL sollten zwischen 70 und 100 mg% liegen. Bei Patienten mit fokaler zerebraler Ischämie *ohne* KHK kann Simvastatin (40 mg) gegeben werden. Damit wird aber überwiegend das allgemeine vaskuläre Risiko gemindert (⇑, B).

Modifizierte Empfehlung

Zusatz: Bei Patienten mit ischämisch bedingten TIA/Schlaganfällen (Rankin < 3), ohne koronare Herzerkrankung mit LDL-Cholesterinwerten zwischen 100 und 190 mg/dl, werden 80 mg Atorvastatin pro Tag zur Reduktion eines Rezidivs und der kardiovaskulären Morbidität empfohlen (⇑⇑, **A**). Ob eine Senkung des LDL-Cholesterins in einen bestimmten LDL-Zielbereich vergleichbar zu den Studien zur KHK wichtiger ist als die Wahl oder Dosierung eines bestimmten Statins bleibt abzuwarten.

Statine haben in zahlreichen Untersuchungen zur Primärprävention des Schlaganfalls eine Reduktion von transienten ischämischen Attacken und Schlaganfällen gezeigt. Im Rahmen von Sekundärpräventionsstudien nach Myokardinfarkt/koronare Herzkrankheit hat Atorvastatin eine signifikante Reduktion von Schlaganfällen bei Patienten gezeigt, die bislang noch kein zerebrovaskuläres Ereignis erlitten hatten. Hinweise, dass auch bei Patienten nach Schlaganfällen/TIA Statine effizient in der Vorbeugung eines Rezidivs sind, ohne dass bei ihnen eine koronare Herzerkrankung bekannt ist oder signifikant erhöhte LDL-Cholesterinwerte vorliegen, gab es bisher nicht. Gleichwohl hat eine Metaanalyse von über 90 000 Patienten aus diesen vorgenannten Statinstudien gezeigt, dass die Reduktion des Schlaganfallrisikos vornehmlich durch eine Reduktion der LDL-Cholesterin-Werte erreicht werden kann [11]. Die *Stroke-prevention-by-aggressive-reduction-in-cholesterol-levels(SPARCL)*-Studie [12] wurde vor fast 10 Jahren geplant, um festzustellen, ob eine tägliche Dosierung von 80 mg Atorvastatin das Risiko eines Schlaganfalls bei solchen Patienten senken würde, bei denen innerhalb der vergangenen 6 Monate eine TIA/Schlaganfall aufgetreten war. 4731 Patienten wurden eingeschlossen, deren LDL-Cholesterinwert zwischen 100 – 190 mg/dl lag. Der primäre Endpunkt (tödlicher oder nichttödlicher Schlaganfall) zeigte eine signifikante Reduktion in einer Beobachtungszeit von 4,9 Jahren (Median): 265 Patienten (11,2%) unter Atorvastatin vs. 311 Patienten ohne Statin (13,1%) hatten einen Schlaganfall (ARR = 2,2%/5 Jahre; p = 0,03; OR 0,71 – 0,99 KI 95%). Die mittleren LDL-Cholesterinwerte wurden signifikant reduziert (73 mg/dl unter Atorvastatin gegenüber 129 mg/dl unter Plazebo). Unter Atorvastatin wurden 218 ischämische und 55 hämorrhagische Schlaganfälle beobachtet, unter Plazebo 274 ischämische und 33 hämorrhagischen Schlaganfällen. Diese umgekehrte Differenz bei hämorrhagischen Schlaganfällen wurde in einer inzwischen durchgeführten und auf der Konferenz der European Society of Cardiology in Barcelona referierten Subgruppenanalyse nicht auf Atorvastatin zurückgeführt, sondern u. a. auf eine erhöhte Rate von Rezidiven hämorrhagischer Schlaganfälle innerhalb einer kleinen Gruppe (2%), die in die Studie bereits mit einem hämorrhagischen Schlaganfall als qualifizierendem Ereignis rekrutiert wurde. Keine Unterschiede bestanden hinsichtlich der Mortalität und der Nebenwirkungen mit Ausnahme leicht erhöhter Leberenzymwerte, wie sie unter Statinen bekannt sind. Die Ergebnisse widersprechen der Heart Protection Study [13], was möglicherweise darauf zurückzuführen ist, dass in HPS im Schnitt erst 4,3 Jahre nach dem Indexereignis mit der Therapie/Plazebo begonnen wurde, somit zahlreiche Reinsulte in der Frühphase nach dem qualifizierenden Schlaganfall/TIA unentdeckt blieben. Die Studie bestätigt aber epidemiologische und die vorgenannte Metaanalyse, sodass bei Patienten mit einem zurückliegenden Schlaganfall/TIA 80 mg Atorvastatin pro Tag zur Reduktion eines Rezidivs empfohlen werden muss, zumal auch eine signifikante Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen unter dieser Dosierung in der Studie beobachtet wurde.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Homozystein

▼

Bisherige Empfehlung

Die Behandlung der Hyperhomozysteinämie mit Vitamin B_6, B_{12} und Folsäure ist in der Sekundärprävention des Schlaganfalls nicht wirksam (⇓⇓, B).

Modifizierte Empfehlung

Eine Vitamintherapie zur Primär- oder Sekundärprävention des Schlaganfalls kann nicht empfohlen werden (⇓⇓, **A**).

Zwei neue Veröffentlichungen zeigen, dass die Therapie mit Vitamin B_6, B_{12} und Folsäure zwar in der Lage ist, die Homozysteinspiegel zu senken, aber nicht geeignet ist, zerebrovaskuläre oder kardiovaskulären Erkrankungen vorzubeugen. Die norwegische NORVIT-Studie (Norwegian Vitamin Trial) [14] beobachtete, dass bei 3749 Patienten nach einem Herzinfarkt, die früh nach einem koronaren Ereignis (< 7 Tage) entweder Plazebo oder 0,8 mg Folsäure, 0,4 mg Vitamin B_{12} und 40 mg Vitamin B_6 viermal täglich erhielten, die Homozysteinspiegel bei den Patienten, die Folsäure und Vitamin B_{12} erhielten um 27 % fielen. Diese Senkung hatte aber keinen Effekt auf die Häufigkeit des Auftretens des primären Endpunktes (kombiniert Herzinfarkt, Schlaganfall oder vaskulärer Tod während der 40-monatigen Nachbeobachtung). Im Gegenteil, Patienten, die sowohl Vitamin B_{12}, B_6 und Folsäure erhielten, zeigten einen Trend, diesen primären Endpunkt häufiger zu erleben (OR 1,22; KI 1,00 – 1,50; p = 0,05). Somit folgern die norwegischen Autoren, dass eine Vitamingabe nach Herzinfarkt nicht nur nicht hilft, sondern sogar schädlich sein könnte. Inwieweit diese Ergebnisse auf Schlaganfälle übertragbar sind, bleibt derzeit unklar. Allerdings ergab eine Analyse der HOPE-2-Studie [15], dass bei 5522 Patienten über 55 Jahren, die ein vaskuläres Ereignis hatten, oder an Diabetes litten, sehr ähnliche Ergebnisse. Für 5 Jahre wurden die Patienten entweder mit Plazebo oder 2,5 mg Folsäure, 50 mg Vitamin B_6 und 1 mg Vitamin B_{12} behandelt. Auch hier wurde ein signifikanter Abfall des Homozysteins festgestellt. Der primäre Endpunkt (Kombination von vaskulärem Tod, Herzinfarkt oder Schlaganfall) wurde auch hier nicht erreicht (OR 0,95; KI 0,84 – 1,07). Allerdings hatten weniger Patienten einen Schlaganfall unter der Vitamintherapie (OR 0,75; KI 0,59 – 0,97). In absoluten Zahlen traten 147 Schlaganfälle unter Plazebo und 111 unter der Vitamingabe über 5 Jahre auf. Man hätte also mit einer Vitaminbehandlung maximal 1 von 800 Schlaganfällen im Jahr verhindert. Die Studie war jedoch nicht gepowert die Schlaganfallrate getrennt zu untersuchen. Zusammen mit der früher veröffentlichten VISP-Vitaminstudie [16] ergeben sich derzeit keine Empfehlungen einen erhöhten Homozysteinspiegel mit Vitaminen oder Folsäure zu behandeln. Eine große australische Studie (VITATOPS) wird in den nächsten Jahren mit ihren Daten das Bild abrunden.

Institutsangaben

[1] Universitätsklinik für Neurologie, Essen
[2] Gefäßchirurgie, Universität Heidelberg
[3] Kardiologie, Universität Freiburg
[4] Neurologische Klinik, Minden
[5] Neuroradiologie, Universitätsklinikum Essen
[6] Neurologische Klinik, Klinikum der Stadt Ludwigshafen
[7] Neurologische Klinik, München-Harlaching
[8] Universitätsklinik für Neurologie, Heidelberg
[9] Neurologie, Dr. Horst Schmidt Klinik, Wiesbaden
[10] Universitätsklinik für Neurologie, Mannheim
[11] Neurologische Klinik, Siegen
[12] Universitätsklinik für Neurologie, Münster

Literatur

1 *Diener H, Allenberg J-R, Bode C et al.* Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie. In: Diener H, Putzki N, Berlit P et al. (Hrsg): Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 3. aktualisierte und erweiterte Auflage. Stuttgart: Thieme, 2005: 192 – 214
2 *Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM et al.* Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. JAMA 2006; 295: 761 – 775
3 *Despres JP, Golay A, Sjostrom L.* Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. N Engl J Med 2005; 353: 2121 – 2134
4 *Connolly S, Pogue J, Hart R et al. (ACTIVE Writing Group on behalf of the ACTIVE Investigators).* Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. Lancet 2006; 367: 1903 – 1912
5 *The ESPRIT Study Group.* Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. Lancet 2006; 367: 1665 – 1673
6 *Diener HC, Cuhna L, Forbes C et al (European Stroke Prevention Study 2.).* Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. J Neurol Sci 1996; 143: 1 – 13
7 *Bhatt DL, Topol EJ.* Clopidogrel added to aspirin versus aspirin alone in secondary prevention and high-risk primary prevention: rationale and design of the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. Am Heart J 2004; 148: 263 – 268
8 *Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM et al.* Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2004; 364: 331 – 337
9 *Mas JL et al., for the EVA-3S Investigators.* Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. N Engl J Med 2006; 355: 1660 – 1671
10 *The Space Collaborative Group.* 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. Lancet 2006; 368: 1239 – 1247
11 *Amarenco P, Labreuche J, Lavallee P, Touboul P.* Statins in Stroke Prevention and Carotid Atherosclerosis: Systematic Review and Up-to-Date Meta-Analysis. Stroke 2004; 35: 2902 – 2909
12 *The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators.* High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med 2006; 355: 549 – 559
13 *Collins R, Armitage J, Parish S et al., Heart Protection Study Collaborative Group.* Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. Lancet 2004; 363: 757 – 767
14 *Bonaa KH, Njolstad I, Ueland PM et al.* Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. N Engl J Med 2006; 354: 1578 – 1588
15 *The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators.* Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. N Engl J Med 2006; 354: 1567 – 1577
16 *Toole JF, Malinow MR, Chambless LE et al.* Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. JAMA 2004; 291: 565 – 575

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.