

## Stroke II

### Rolle der Stroke Units

In den vergangenen 10-15 Jahren konnte man grosse Fortschritte bei der akuten Betreuung des Schlaganfalls (Cerebrovascular accident, CVA) beobachten. Die Therapien, die eine schnelle Rekanalisation der arteriellen Okklusion anstreben (Thrombolyse), um rechtzeitig eine korrekte Perfusion des Gehirns wiederherzustellen, wurden als die wirksamsten bestätigt (s. Tab. 1). Das therapeutische Fenster ist dennoch begrenzt und trotz der Anstrengungen, die Gesundheitsorganisationen zu verbessern (Sensibilisierung der Bevölkerung, Einrichtung von medizinischen Notfalldiensten), ist die Behandlung durch Thrombolyse nur bei einer Minderheit von Patienten möglich. Somit stellt die systematische Betreuung der Patienten mit einem akuten Schlaganfall in einer Stroke Unit (SU) eine fundamentale therapeutische Massnahme dar. Seit ihrer ersten Entstehung in Europa anfangs der 90er Jahre wurde die Rolle der SU immer wichtiger und hat sich etabliert. Nach den neuesten internationalen Richtlinien<sup>1</sup> wird empfohlen (auf Basis einer wissenschaftlichen Evidenz IA), alle

Patienten mit Schlaganfall in einer Stroke Unit aufzunehmen.

#### Definition

Eine SU entspricht einer Spitalabteilung, die sich ausschliesslich oder fast ausschliesslich mit der Betreuung von Schlaganfallpatienten befasst und durch ein multidisziplinäres Team geführt wird<sup>2</sup>. Diese Disziplinen bestehen hauptsächlich aus auf Erkrankungen des zerebrovaskulären Systems spezialisierten Ärzten, spezialisierten Krankenschwestern, Physiotherapeuten, Ergotherapeuten, Logopäden und Sozialarbeitern. In einem kürzlich veröffentlichten europäischen Konsensuspaper<sup>3</sup> hat man erforderliche Kriterien vorgeschlagen, die eine SU gehobenen Niveaus definieren: Präsenz eines multidisziplinären Teams spezialisiert auf Massnahmen zur medizinisch-chirurgischen Betreuung (Neurologie, Gefässchirurgie, Neurochirurgie und interventionelle Neuro-radiologie), Infrastruktur mit der Möglichkeit zur kontinuierlichen Überwachung der Vitalfunktionen sowie prioritärer Zugang zu diagnostischen Mitteln und spezifischen Programmen der Neuro-Rehabilitation.

#### Editorial

Vom 2. bis 4. Juni 2010 findet in Basel der erste Kongress der Schweizerischen Gesellschaft für klinische Neurowissenschaften (SFCNS) statt. Zerebrovaskuläre Krankheiten mit dem Schwerpunkt Hirnschlag bilden den thematischen Schwerpunkt des Kongresses. Zudem wird im Rahmen der SFCNS stroke campaign 2010 am 4. Juni der erste Tag des Schlaganfalls ausgerufen. In diesem Zusammenhang bietet die vorliegende Ausgabe einen Überblick über die Rolle der Stroke Units und zeigt den aktuellen Standpunkt bei der Akuttherapie beim Hirninfarkt auf sowie die verschiedenen Therapieansätze bei symptomatischen Karotisstenosen.

Prof. Dr. Claudio Bassetti  
Prof. Dr. Christian Hess

#### Autoren dieser Ausgabe:

Dr. med. Carlo Cereda, Dr. med. Claudio Staedler, Prof. Dr. med. Claudio Bassetti, Neurocentro della Svizzera Italiana, Ente Ospedaliero Cantonale; Prof. Dr. med. Philippe Lyrer, Neurologische Klinik und Poliklinik, Universitätsspital Basel; PD Dr. Marcel Arnold, Dr. med. Urs Fischer, PD Dr. med. Jan Gralla, Universitätsklinik für Neurologie, Inselspital Bern; Dr. med. Roman Sztajzel, Dr. med. I. Momjian, Service de Neurologie, Dr. med. N. Murith, Dr. med. D. Mugnai, Dr. med. E. Khabiri, Service de Chirurgie cardio-vasculaire, Dr. med. Hasan Yilmaz, Dr. med. A-P. Narata, Prof. Dr. med. Karl-Olof Lövblad, PD Dr. med. V. Pereira, Service de Neuroradiologie, Dr. med. H. Bounameaux, Service d'Angiologie et d'Hémostase, Hôpitaux Universitaires Genève

#### Inhalt

Schwerpunktthema: Stroke II	
Rolle der Stroke Units .....	1
Intraarterielle Akuttherapie des Hirninfarktes.....	2
Symptomatische Karotisstenose: welche Betreuung? .....	3
Pharmanews .....	4

**Tabelle 1: Akutbehandlung der ischämischen CVA; Reduktion des relativen (RRR) und absoluten Risikos (ARR) sowie der Number Needed to Treat (NNT) bei Verminderung funktioneller Abhängigkeit oder der Sterblichkeit pro Jahr (adaptiert<sup>16</sup>).**

Behandlung in der Akutphase	% RRR (ARR)	NNT
Thrombolyse (rtPA)	9.8 (5.5)	18
Stroke Unit	6.5 (3.8)	26
Aspirin	2.6 (1.2)	83

## Effizienz der SU

Ein kürzlich veröffentlichter Übersichtsartikel<sup>4</sup> hat bestätigt, dass bei Patienten, die einen Schlaganfall überlebten und in einer SU aufgenommen wurden, sich die Chancen signifikant erhöhten, eine funktionelle Unabhängigkeit zu erreichen im Vergleich zu einer weniger spezialisierten Betreuung. Nach einem Follow-up von einem Jahr bringt die Einweisung in eine SU eine Senkung des Mortalitätsrisikos (Odds ratio [OR]: 0.86, 95 % CI: 0.76-0.98; p=0.02), der Mortalität oder Institutionalisation (OR: 0.82, 95 % CI: 0.73-0.92; p=0.0006) oder der Mortalität oder Abhängigkeit (OR: 0.82, 95 % CI: 0.73-0.92; p=0.001). Verglichen mit anderen therapeutischen Massnahmen in der Akutphase (Tab. 1) fällt die Number Needed to Treat (NNT) zugunsten der SU aus, sei es in Bezug auf die Senkung der Mortalität (NNT: 33, 95 % CI: 20-100) oder das Ergebnis zur Unabhängigkeit oder der Heimkehr (NNT 20, 95 % CI: 12-50)<sup>4</sup>. Diese Ergebnisse wurden durch wichtige Beobachtungsstudien im Laufe von praktischer Erfahrung bestätigt<sup>5,6</sup>. Auch wurde bestätigt, dass die Betreuung in der räumlich nicht eingeschränkten

SU (zugeordneter Platz) mit einer besseren klinischen Entwicklung einhergeht als eine Betreuung durch mobile Mannschaften auf dem Gebiet der vaskulären Neurologie („stroke teams“), die eine Betreuung und Behandlungen in anderen Abteilungen vorschlagen<sup>7</sup>. Die exakten Mechanismen, welche die Effizienz einer SU erklären, sind noch nicht komplett etabliert und teilweise kontrovers. Der wesentliche Faktor ist wahrscheinlich die Präsenz eines interdisziplinären Teams, das auf zerebrovaskuläre Erkrankungen spezialisiert ist und sowohl medizinische Therapien als auch eine rechtzeitige Neuro-Rehabilitation bereitstellt. Andere diskutierte Faktoren sind eine bessere Effizienz der SU in der Akutphase (erste 5 Tage), die Befolgung der Behandlungsprotokolle (Richtlinien), das Vorhandensein einer Fortbildung des Teams, die Überwachung der Vitalfunktionen (v. a. arterieller Blutdruck) und die rechtzeitige Feststellung von Komplikationen (kardiologischen, Hyperthermie, Hypotension und Hypoxie) sowie rechtzeitige Rehabilitation<sup>8,9</sup>. Alle Patienten, unabhängig vom Geschlecht, Alter, Ätiologie und Schweregrad der CVA scheinen von den Behandlungen

in der SU zu profitieren<sup>4</sup>. In Bezug auf die nicht traumatische zerebrale Hämorrhagie liegt der Nutzen einer Betreuung in einer SU vor allem in einer Reduktion der Mortalität<sup>10</sup>. Obwohl die meisten Studien keine Patienten mit transienter ischämischer Attacke (TIA) einschliessen, deuten einige Studien darauf hin, dass auch diese von einer SU-Betreuung profitieren könnten in Bezug auf die Reduktion der Aufenthaltstage im Spital, einer besseren diagnostischen Effizienz und einem früheren Aufgleisen einer therapeutischen Strategie<sup>11</sup>.

## Kosten / Nutzen

Obwohl die Betreuung in einer SU kostspieliger ist als in einer allgemeinen Neurologieabteilung oder Abteilung der Inneren Medizin, reduziert sie die globalen Kosten nach der Akutphase und erweist sich auf dem medizinisch-ökonomischen Plan als rentabel. Dies ist hauptsächlich bedingt durch die Reduktion der Aufenthaltstage im Spital und die Senkung des Prozentsatzes an Patienten mit einer bleibenden funktionellen Behinderung<sup>12-15</sup>.

## Schlussfolgerung

Die Stroke Units besitzen eine zentrale Rolle in der Betreuung aller Patienten in der Akutphase einer CVA. Die Effizienz dieser therapeutischen Massnahme ist wissenschaftlich erwiesen. Dies begründet eine prioritäre Implementierung dieser Art von Struktur bei jedem strategischen Plan der Gesundheitssysteme.

## Intraarterielle Akuttherapie des Hirninfarktes

Das Risiko nach einem akuten Hirninfarkt eine Behinderung zu erleiden, kann durch die Thrombolyse deutlich reduziert werden. Die Wahl zwischen der intravenösen Thrombolyse und den intraarteriellen Therapieverfahren hängt im Wesentlichen vom Zeitfenster, vom klinischen Befund, der Lokalisation des Gefässverschlusses und der Bildgebung des Hirnparenchyms ab.

Die intravenöse Thrombolyse (IVT) kann innerhalb von 4,5 Stunden nach Symptombeginn verabreicht werden

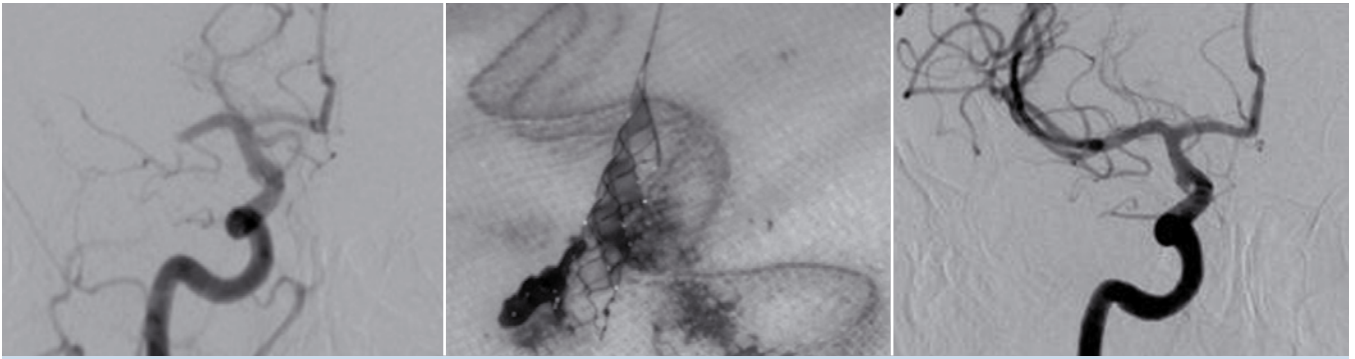
und gilt als Standardtherapie. Auf Grund dieses engen Zeitfensters und der häufig enttäuschenden Resultate nach IVT werden bei Patienten mit Verschlüssen grosser Hirngefässe zunehmend häufiger intraarterielle Rekanalisationsverfahren eingesetzt<sup>17</sup>.

Die medikamentöse intraarterielle Thrombolyse (IAT) ist bei M1- und M2-Verschlüssen der Arteria cerebri media bis zu sechs Stunden nach Symptombeginn wirksam mit einer absoluten Risikoreduktion von 15 % bezüglich Selbständigkeit im Alltag

nach drei Monaten<sup>18</sup>. Mit der rein medikamentösen intraarteriellen Thrombolyse gelingt es jedoch nur etwa zwei Drittel der Gefässverschlüsse zu rekanalisieren, und häufig gehen wertvolle Minuten verloren, bis das Thrombolytikum wirkt.

Mit zusätzlichen mechanischen Rekanalisationsverfahren, zu denen die Thrombaspiration, Retrieversysteme, Lasertechniken und das intrakranielle Stenting (Abbildung 1) gehören, werden Rekanalisationraten bis zu 80 % erreicht und die Zeit bis zur Wieder-

Abbildung 1: Neurologische Symptomatik in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation



Bei einer 63-jährigen Patientin mit Hemiplegie links, multimodalem Hemineglect links und Hemianopsie links konnte 3,75 Stunden nach Symptombeginn die angiographisch verschlossene rechte Arteria cerebri media (1a) mittels Solitaire Stent (1b) mechanisch komplett rekanalisiert werden (1c). Schon gleichentags erholte sich die Patientin bis auf eine leichtgradige residuelle faziobrachiale Parese links.

eröffnung des Gefässes häufig verkürzt<sup>19,20</sup>. Mit diesen Techniken kann zudem die Dosis der Thrombolytika reduziert werden und sie sind ohne zusätzliche thrombolytische Medikamente auch bei antikoagulierten Patienten anwendbar. Zudem profitieren selektionierte Patienten bei Berücksichtigung der modernen bildgebenden Verfah-

ren (Diffusions-Perfusions-Mismatch-Konzept) wahrscheinlich auch jenseits der sechs Stunden Grenze von diesen Katheter-basierten Techniken.

IVT und IAT können auch komplementäre Therapien sein. In mehreren Fallserien wurde die kombinierte IVT/IAT, das sogenannte „bridging

concept“, angewendet bei dem die Patienten mit fehlender Gefässrekanalisation nach IVT unverzüglich mit Katheter-basierten Techniken behandelt werden<sup>20</sup>. Aufgrund der bisherigen erfreulichen Resultate ist nun auch eine grosse randomisierte Studie im Gange, welche die kombinierte IVT/IAT mit der IVT vergleicht.

## Symptomatische Karotisstenose: welche Betreuung?

### Einführung

Die durch CVA bedingte Mortalität steht in Europa an dritter und die Invaliderität an erster Stelle bei Erwachsenen über 65 Jahren. Bei etwa 10-15 % der Patienten kann eine signifikante atheromatöse Karotisstenose (> 50 %) und ipsilaterale Gehirnerweichung klar hervorgehoben werden<sup>22</sup>. Bei den Patienten ist das Risiko für ein Rezidiv der CVA während der ersten drei Monate von Bedeutung; ferner tritt die Mehrzahl dieser Rezidive während der ersten 4 Wochen auf. Neuere Studien zeigen, dass eine Betreuung und Intervention, optimalerweise innerhalb von 2 Wochen nach dem Auftreten der Symptome den grössten Nutzen bringen<sup>25</sup>.

### Welche Untersuchung muss man durchführen?

Die sonographische farbkodierte Duplex Untersuchung erlaubt es, eine Karotisstenose mit einer Sensibilität im Bereich von 88 % festzustellen und ihr Ausmass mit einer sehr grossen Genauigkeit zu messen<sup>26,27,28</sup>. Studien zeigen zudem, dass die Kombination aus den Ergebnissen der Sonographie

und denen der Angio-MRT die Sensibilität und die Spezifität der Diagnose erhöht<sup>26</sup>.

### Medizinische Behandlung

Das Risiko einer CVA ist bei einer symptomatischen Karotisstenose klar in Abhängigkeit vom Schweregrad der Stenose erhöht. Folglich liegt das Risiko einer CVA nach 2 Jahren im Bereich von 13 % bei einer Stenose von 60 bis 69 % und steigt auf 30 %, wenn die Stenose zwischen 80 und 99 % liegt<sup>29,30</sup>. Wenn es sich um eine asymptomatische Karotisstenose handelt, wird dieser Zusammenhang zwischen Risiko für CVA und Schweregrad der Stenose nicht mehr gefunden<sup>31</sup>. Die medizinische Behandlung bei einer TIA oder CVA, die mit einer Karotisstenose assoziiert ist, schliesst die Verabreichung eines Thrombozyten Aggregationshemmers mit ein (100 mg Aspirin als Erhaltungsdosis). Treten die TIA oder CVA während der Aspirinbehandlung auf, ist es gerechtfertigt, dieses durch 75 mg Clopidogrel (Plavix) pro Tag zu ersetzen. Die Verwendung von Asasantin (Fixkombination aus Aspirin und Dipyridamol) wird grundsätz-

lich bei engen Karotisstenosen nicht empfohlen, weil das Risiko einer Höhenkrankheit durch den vasodilatatorischen Effekt des Dipyridamols steigt. Lässt die transkraniale Doppleruntersuchung Mikroembolien vermuten, empfehlen wir eine doppelte Aggregationshemmung, kombiniertes Aspirin und Clopidogrel als Intervention<sup>32,33</sup>. Mehrere Studien empfehlen die Verwendung von Statinen aufgrund ihrer möglicherweise Thrombozyten stabilisierenden Funktion<sup>34,35</sup>.

### Chirurgische Behandlung

Zwei grosse multizentrische Studien (ECST und NASCET) haben den Nutzen der Chirurgie bei Patienten mit schwerer und symptomatischer Karotisstenose aufgezeigt<sup>29,30,36,37</sup>. Die Ergebnisse zeigen im Vergleich zur medikamentösen Behandlung, dass die Endarterektomie es erlaubt, bei Patienten mit einer Stenose von 70 bis 99 % das Risiko der CVA nach 5 Jahren um 15 % zu reduzieren und um 7.8 % bei Patienten mit einer Stenose von 50 bis 69 %. Kein Nutzen konnte bei Stenosen von weniger als 50 % nachgewiesen werden und bei sog-

nannten pseudookklusiven Stenosen. Obwohl der Nutzen der Chirurgie für symptomatische hochgradige Karotisstenosen (70-99 %) offensichtlich ist, ist er im Fall von mittelschweren (50-69 %) nur marginal. Die grosse Mehrzahl der Endarterektomien wird zurzeit durch Lokalanästhesie und durch Behandlung mit Aggregationshemmern Aspirin und Statinen durchgeführt. Soweit existiert keine Studie, die den Gebrauch von Clopidogrel oder der Kombination Aspirin-Clopidogrel beurteilt. Patienten mit hohem Risiko für frühe Rezidive und mit nachgewiesenen Embolien sind einzig für eine Endarterektomie unter doppelten Thrombozyten-Aggregationshemmern geeignet.

### Behandlung durch Angioplastie und Stent

Die Ergebnisse der wichtigsten randomisierten Studien, welche die chirurgische mit der endovaskulären Behandlung vergleichen, zeigen, dass das Risiko eines Eingriffs der CVA in der Gruppe mit chirurgischer Behandlung geringer ist<sup>38-40</sup>. Die wichtigsten Indikationen nach praktischer Erfahrung mit endovaskulärer Behandlung sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Mit Ausnahme dieser Indikationen und bedingt durch die Ergebnisse von mehreren grossen randomisierten Studien kann die endovaskuläre

**Tabelle 2: Wichtige Indikationen zur endovaskulären Behandlung der symptomatischen Karotisstenose; \*eine Beurteilung muss von Fall zu Fall erfolgen**

Lokalisation der Stenose	<ul style="list-style-type: none"> <li>hohe Bifurkation</li> <li>intrakranielle Ausdehnung der Karotisläsion</li> <li>Patienten mit Tandemläsionen mit Verdacht auf schwergradige Stenose des ipsilateralen Karotisabflusses</li> </ul>
Spezielle Bedingungen der Karotisläsion	<ul style="list-style-type: none"> <li>Patienten mit vorheriger Bestrahlung der zervikalen Region</li> <li>Patienten mit Restenose nach einem chirurgischen Eingriff</li> <li>Patienten mit einem hohen Risiko für eine zerebrale Ischämie aufgrund von Abklemmung (Anomalien des Circulus Willisii)*</li> </ul>
Spezielle Zustände des Patienten	<ul style="list-style-type: none"> <li>Patienten mit hohem Koronarrisiko und Träger von Koronarstenosen benötigen unbedingt eine doppelte Aggregationshemmung (Aspirin-Clopidogrel)*</li> </ul>

Behandlung in erster Linie nicht für symptomatische Stenosen empfohlen werden. Das endovaskuläre Verfahren wird unter doppelter Thrombozyten-Aggregationshemmung (Aspirin und Plavix) durchgeführt.

### Die Intervention auf Stufe der Karotisstenose

Eine kürzlich durchgeführte Analyse zeigte, dass bei Patienten mit TIA oder leichter CVA der grösste Nutzen durch Chirurgie erreicht wird, wenn der Eingriff in den ersten zwei Wochen nach dem Einsetzen der Symptome durchgeführt wird. Eine Verlängerung dieser Frist hat einen beträchtlichen Unterschied auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis zur Folge<sup>25</sup>.

### Schlussfolgerungen

Zurzeit wird ein Eingriff empfohlen bei

Patienten, die eine symptomatische Stenose der Carotis interna von mehr als 70 % haben (NASCET Kriterien) und bei solchen mit einer symptomatischen Stenose von 50-69 % (vorausgesetzt, sie erfüllen gewisse, mit einem hohen Rezidivrisiko verbundene Kriterien). Ein Eingriff bei subokklusiver Stenose ist einzig dann indiziert, wenn ein Restfluss distal von der Stenose festgestellt wird. Die wichtigsten Indikationen für eine Angioplastie mit Stent sind Restenosen nach Endarterektomie sowie Stenosen nach Bestrahlung und mit schwierigem chirurgischem Zugang. Die optimale Zeitspanne für einen chirurgischen Eingriff oder eine Angioplastie beträgt zwei Wochen für eine CVA mit geringer oder mittlerer Einschränkung.

Literatur: [www.neurology.ch](http://www.neurology.ch)

## Pharmanews

### Merck Serono, Division von Merck (Schweiz) AG RebiSmart™ Benutzerstudie belegt breite Patientenakzeptanz der Injektionshilfe für Rebif® Neue Formulierung

72 % der Patienten bewerten die neue Injektionshilfe RebiSmart™ als „sehr gut geeignet“/„gut geeignet“ für die Selbstverabreichung einer subkutanen Injektion mit Rebif® Neue Formulierung (primärer Endpunkt). 95 % der Patienten stufen die Funktion der Applikationshilfe als „sehr einfach“ oder „einfach“ in der Benutzung ein<sup>1</sup>.

1. Devonshire et al. BMC Neurol. 2010 Apr 30;10(1):28.

Alle Texte unter Pharmanews nach Selbstangaben der Industrie.

### Pfizer AG NEU Aricept® Evess (Donepezil): zugelassen bei leichter bis mittelschwerer Alzheimer Demenz<sup>2</sup>

Während eine transdermale Applikation einen täglichen Wechsel der Applikationsstelle erfordert<sup>1</sup>, bietet Aricept® neu eine Schmelztablette, die einfach auf der Zunge zergeht<sup>2</sup>. Diese innovative Darreichungsform kann nachhaltig die Compliance fördern<sup>3</sup>. Aricept® und Aricept® Evess sind bioäquivalent<sup>4</sup> und verfügen beide über eine wirksame Startdosierung<sup>2</sup>.

Literatur und Fachinformationen auf [www.neurology.ch](http://www.neurology.ch)

## Impressum

Herausgegeben in Zusammenarbeit mit der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft. Redaktionsbeirat: Prof. Dr. C. Bassetti, Prof. Dr. Ch. Hess, Prof. Dr. L. Kappos, Dr. P. Myers, Prof. Dr. A. Schnider, Dr. M. Wiederkehr; Redaktion: S. Jambresic

Verlag: IMK Institut für Medizin und Kommunikation AG, Münsterberg 1, 4001 Basel, [neuro@imk.ch](mailto:neuro@imk.ch)

Erscheinungsweise: fünfmal pro Jahr

ISSN 1661-4852 © IMK

Markennamen können warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein entsprechender Hinweis fehlen sollte. Für die Angaben zu Dosierung und Verabreichung von Medikamenten wird keine Gewähr übernommen.

Mit freundlicher Unterstützung durch Biogen-Dompé AG, Merck Serono (Division von Merck (Schweiz) AG), Pfizer AG, UCB-Pharma AG.

Die Sponsoren haben keinen Einfluss auf den Inhalt der Publikation. Sie können kurze Mitteilungen unter Pharmanews publizieren.

Ausgabe Nr. 2, Vol 5, Juni 2010