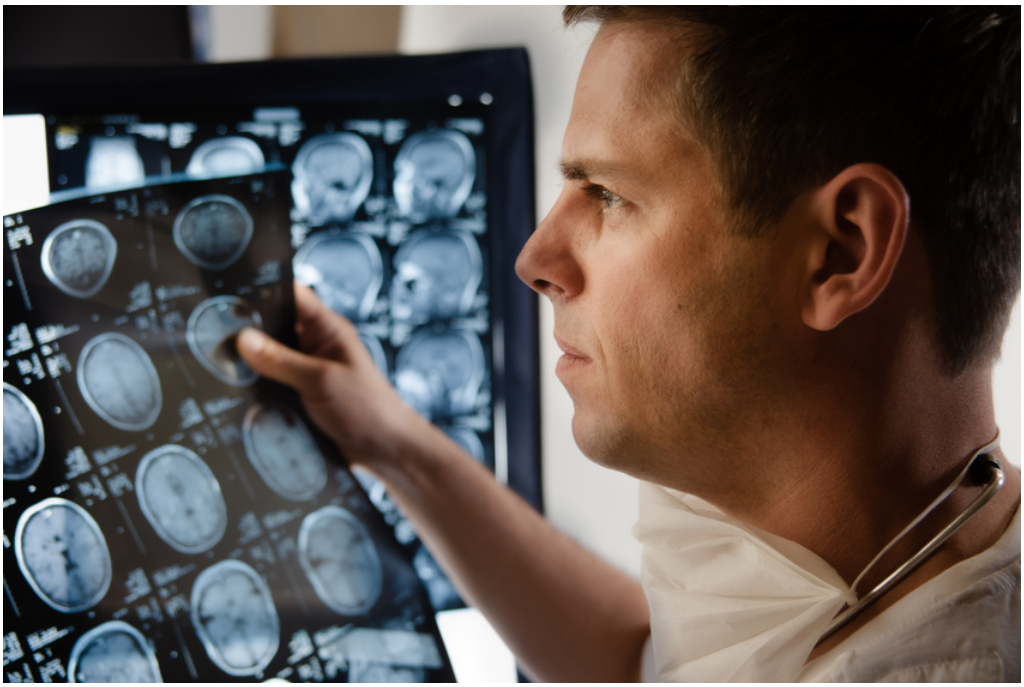

ONLINE ERSCHIENEN AM 01.11.2015

Detektion von Vorhofflimmern– Antikoagulation bei ESUS?

Prof. Dr. R. Veltkamp, London

Zusammenfassung

Bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall besteht ein hohes Rezidivrisiko, insbesondere bei unerkanntem Vorhofflimmern. Eine zielführende Sekundär-Prävention erfordert daher möglichst umfassende Anstrengungen zur Detektion dieser Herzrhythmusstörung. Die hierfür am besten geeigneten diagnostischen Verfahren sind auf der Stroke-Unit andere als in der darauf folgenden, ambulanten Phase.

Nicht zuletzt für die Schlaganfall-Prävention wird der klinische Nutzen des Begriffs „kryptogener Schlaganfall" als problematisch angesehen. Dieser geht auf eine veraltete, in sich bereits kryptische Definition aus den 1990er Jahren zurück.

Das Konstrukt des Embolic Stroke of Undetermined Source (ESUS) bietet erstmals klare Kriterien zur Diagnose und Diagnostik nach Schlaganfall unbekannter Genese. Welche Empfehlungen sich hieraus für die Sekundärprävention ergeben und ob künftig der Antikoagulation der Vorzug gegenüber einer Thrombozytenaggregationshemmung gegeben wird ist Gegenstand aktueller Studien zum Einsatz der neuen, oralen Antikoagulanzien (NOAKs) bei ESUS..

Lernziele

Am Ende der Fortbildung kennen Sie ...

- die Bedeutung einer zeitnahen VHF-Diagnostik nach krpytogenem Schlaganfall,
- die Ergebnisse der aktuellsten Studien zur Detektion von VHF,
- die wichtigsten diagnostischen Methoden zur Detektion von VHF,
- das neue diagnostische Konstrukt des ESUS und
- den Stand der Forschung zur Antikoagulation bei Patienten mit ESUS.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als animierter Audiovortrag (e-Tutorial) bzw. zum Download in Textform zur Verfügung. **Die Teilnahme ist kostenfrei.**
Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf **www.cme-kurs.de**

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 3 CME-Punkten zertifiziert. Sie ist damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Wenn Sie im abschließenden Test 7 bis 9 Fragen richtig beantworten erhalten Sie 2 CME-Punkte. Sind alle Antworten richtig erhalten Sie 3 CME-Punkte.

Referenten

Prof. Dr. R. Veltkamp, London

Redaktionelle Leitung / Realisation

J.H. Wiedemann
CME-Verlag
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
E-Mail: service@cme-verlag.de.

Mit freundlicher Unterstützung von:

Bayer Vital GmbH, Leverkusen.

© CME-Verlag 2015

Der kryptogene Schlaganfall

Bei einem akuten, kryptogenen Schlaganfall handelt es sich um ein ätiologisch ungeklärtes Ereignis. Patienten, die aus der Stroke-Unit entlassen werden, müssen auf Vorhofflimmern hin untersucht werden. Im stationären Bereich stehen andere Diagnoseverfahren zur Verfügung als im ambulanten Bereich. Im Folgenden werden die unterschiedlichen Methoden dargestellt.

Der Begriff des kryptogenen Schlaganfalls basiert auf einer alten, klinisch wenig hilfreichen Definition. Daher wird in dieser Fortbildung das neue Konstrukt des Embolic Stroke of Undetermined Source, zu Deutsch „embolischer Schlaganfall undeterminierter Schlaganfallquelle" (kurz ESUS) vorgestellt.

Abschließend wird die Frage diskutiert, ob speziell neue, orale Antikoagulanzien (kurz NOAK) eine Rolle bei der Behandlung von ESUS spielen.

Ein typischer Fall

Ein typischer Patientenfall, wie er in der Neurologie immer wieder vorkommt, verdeutlicht die Bedeutung der frühzeitigen Detektion von Vorhofflimmern bei Patienten nach kryptogenem Schlaganfall.

Im vorliegenden Beispiel stellte sich eine selbst versorgende, 81-jährige Patientin vor. Den Verwandten fiel innerhalb der letzten zwei Tage auf, dass sich das Verhalten der Patientin verändert hatte.

Bei der körperlichen Untersuchung fiel zunächst ein visueller Hemineglect nach links auf, und die Patientin zeigte eine leichte Pronation im Armhalteversuch (kurz AHV).

In der Computer-Koronartomographie zeigte sich anhand der sichtbaren schwarzen Löcher ein keilförmiger Infarkt. Dabei handelte es sich um einen subakuten Territorialinfarkt in der rechten Hemisphäre.

Diagnose kryptogener Schlaganfall

Die zielführende Behandlung der Patientin erfordert eine korrekte Topodiagnostik, also die genaue Lokalisation der Angiopathie. Dabei wird unter Neurologen gerne die folgende Faustregel der vier möglichen Ursachen für einen Schlaganfall verwendet:

- Liegt eine Mikroangiopathie vor oder
- eine Makroangiopathie in der Aorta, den Carotiden oder innerhalb des Gehirns oder
- eine kardiale Embolie, z. B. aufgrund von Vorhofflimmern führte zum Verschluss einer hirnversorgenden Arterie oder
- der Entstehungsort des Schlaganfalls ist kryptogen, d. h. unbekannt.

Anhand der vorliegenden CT-Aufnahmen konnte eine Mikroangiopathie bereits klar ausgeschlossen werden. Zur weiteren Abklärung wurde nachfolgende ausführliche Diagnostik durchgeführt:

EKG:
Ergebnis: Sinusrhythmus von 74 Schlägen pro Minute,

Langzeit-EKG:
Ergebnis: repetitive Salven ventrikulärer Extrasystolen (Klasse IVb nach Lown) ohne Nachweis auf Vorhofflimmern,

transthorakales Echokardiogramm (TEE):
Ergebnis: konzentrierter hypertrophierter Ventrikel mit guter Pumpenfunktion und dilatiertem linken Atrium (45 mm),

Doppler-Ultraschall:
Ergebnis: geringfügige Arteriosklerose der Carotiden ohne relevante Stenose und geringfügige, linksseitige Mediastenose sowie

kontinuierlichen EKG-Monitoring über 50 Stunden auf der Stroke-Unit:
Ergebnis: keine Rhythmusstörungen

Da sich kein Vorhofflimmern nachweisen ließ, wurde die Patientin als kryptogener Schlaganfall klassifiziert und leitliniengerecht mit Aspirin sowie 100 Milligramm Atorvastatin behandelt.

Sieben Wochen nach der Erstvorstellung wurde die Patientin erneut in die Klinik eingeliefert. Sie war um 7:00 Uhr mit einem schweren rechtshirnigem Syndrom aufgewacht und erst um 11:00 Uhr von ihrer Tochter neben dem Bett liegend aufgefunden worden.

Im kontinuierlichen EKG-Monitoring wurde eine absolute Arrhythmie mit Vorhofflimmern festgestellt, und eine Kernspintomographie zeigte multiple, frische Infarkte mit teilweise hämorrhagisierten Embolien in verschiedenen Gefäßterritorien.

Nach dem bereits bestehenden Territorialinfarkt bedeutete diese zweite Serie von Infarkten einen dramatischen Einschnitt im Leben der Patientin. Sie war ab diesem Zeitpunkt auf die Betreuung im Pflegeheim angewiesen. Die weiterführende Behandlung erfolgte mit oralen Antikoagulanzien.

Der Fall verdeutlicht, dass die Diagnostik zur Suche nach Vorhofflimmern häufig unzureichend ist.

Detektion von Vorhofflimmern nach Herzinfarkt

Welche Verfahren zur Detektion von Vorhofflimmern gibt es? Die Literatur hierzu ist mittlerweile sehr umfangreich. Nachfolgend werden die wichtigsten Verfahren und Studien näher vorgestellt.

Das Heidelberger prospektive Schlaganfallregister fasst die Daten von 692 Patienten mit ischämischem Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke zusammen. Anhand dieses Registers lässt sich ermitteln, dass 28,6% der Patienten unter Vorhofflimmern litten [1]

Die telefonische Korrespondenz mit den Hausärzten der betreffenden Patienten ergab, dass bei 19,7% dieser Patienten bereits eine Vorgeschichte mit Vorhofflimmern bekannt war.

Die Erstdiagnose erfolgt für einen beträchtlichen Patientenanteil also bereits beim Hausarzt.

Die gängigen Methoden zur Detektion von Vorhofflimmern sind: Einmaliges EKG, Tele-EKG, 24-Stunden-EKG, 7-Tage-EKG, tägliches Tele-EKG und EKG über ein Implantat. Diese Verfahren unterscheiden sich im Wesentlichen in der Dauer der Aufzeichnung. Studien, welche diese Methoden untersucht und miteinander verglichen haben, kamen zu folgendem, einfachen Schluss [2,3]

© CME-Verlag 2015

Je länger die Aufzeichnung, desto höher ist die Detektionsrate für Vorhofflimmern.

Der diagnostische Standard zur Detektion von Vorhofflimmern ist das 12-Kanal-EKG. Diese Methode ist gut geeignet, permanent auftretendes Vorhofflimmern zu diagnostizieren. Bei paroxysmalem Vorhofflimmern ist die Diagnosestellung aufgrund der anfallsartigen Manifestation jedoch komplizierter.

Aktuelle Übersichtsarbeiten zeigen für das 12-Kanal-EKG eine Detektionsrate von 2-5%[4,5] Mittels 24-Stunden-Holter-EKG kann bei weiteren 2-6% der Patienten ein paroxysmales Vorhofflimmern erstmals diagnostiziert werden. Eine Einschränkung der Vergleichbarkeit zwischen den untersuchten Studien lag in der unterschiedlichen Selektion der Kohorten. Entsprechend hoch war die Heterogenität der Ergebnisse.

EKG Monitoring zur Detektion von Vorhofflimmern

Auf der Suche nach der optimalen diagnostischen Methode zur Detektion von Vorhofflimmern verglichen Rizos und Kollegen die Detektionsraten eines kontinuierlichen EKG-Monitorings mit denen eines 24-Stunden-Holter-EKG[6].

Die *Heidelberger Studie* wurde im Jahr 2012 an etwa 500 Patienten durchgeführt. Die Pateinten wurden entweder mit dem Routinestandard - dem 24-Stunden-Holter-EKG - oder dem kontinuierlichen EKG-Monitoring untersucht. Die Daten aus dem kontinuierlichen EKG-Monitoring wurden dabei entweder konventionell ausgewertet oder extern - mittels einer speziellen Software - automatisch auf Vorhofflimmern hin analysiert.

Gegenüber dem 24-Stunden-Holter-EKG wurden mit dem konventionellen, kontinuierlichen EKG-Monitoring 2,6% mehr Vorhofflimmern-Fälle detektiert. Im Vergleich zum kontinuierlichen EKG-Monitoring wurden mit der automatisierten Auswertung 2,2% mehr Fälle mit Vorhofflimmern ermittelt. Die automatisierte Analyse detektierte 4,8% Fälle mit Vorhofflimmern mehr als das 24-Stunden-Holter-EKG. Sämtliche Unterschiede zwischen den Untersuchungsmethoden waren statistisch signifikant. Mit der automatisierten Auswertung unter den 500 untersuchten Patienten übersieht man praktisch keinen Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern.

Die Schlussfolgerung lautet, dass die automatische Monitor-EKG-Analyse das 24-Stunden-Holter-EKG zur Detektion von Vorhofflimmern auf der Stroke-Unit ersetzen kann.

Detektion von Vorhofflimmern an deutschen Stroke-Units

Welche Methoden zur Detektion von paroxysmalem Vorhofflimmern werden an den deutschen Stroke-Units tatsächlich eingesetzt?

Im Rahmen einer aktuellen Studie befragte die Arbeitsgruppe um Rizos und Veltkamp 250 deutsche Stroke-Units[7] zum Einsatz der bevorzugten Methoden. Die Rücklaufquote der Fragebögen betrug 71%.

Danach führen 62% der Stroke-Units eine tägliche Monitorvisite durch. Diese Visite wird meistens vom neurologischen Assistenzarzt durchgeführt, gefolgt vom neurologischen Fach- oder Oberarzt. Nur in wenigen Fällen führen Kardiologen oder eine Krankenschwester diese Visite durch.

Im Allgemeinen verbringen die Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall nur drei bis vier Tage auf der Stroke-Unit. Was passiert danach?

Diese Frage untersuchten Sposato und Kollegen in Ihrer kürzlich publizierten Metaanalyse[8] Die Forscher fanden heraus, dass in der ersten ambulanten Phase mittels 24-Stunden-Holter-EKG weitere 10,7% Patienten mit Vorhofflimmern gefunden werden können.

Eine weitere Studie zur Detektion von Vorhofflimmern nach Klinikentlassung war die EMBRACE-Studie. Hierin wurden 572 Patienten, bei denen sich innerhalb der vergangenen 6 Monate ein kryptogener Schlaganfall ereignet hatte, eingeschlossen[9] Vorhofflimmern wurde entweder mit Hilfe eines externen Event Recorders oder mittels eines 24-Stunden-Holter-EKG-Monitorings diagnostiziert.

Bei 16,1% der Patienten mit einem externen Event Recorder wurde Vorhofflimmern nachgewiesen. Zum Vergleich: in der Gruppe mit 24-Stunden-Holter-EKG-Monitoring wurde nur bei 3,2% der Patienten Vorhofflimmern aufgezeichnet.

Auch in der Crystal AF-Studie wurden Patienten mit kürzlich stattgehabtem kryptogenen Schlaganfall untersucht[10] Die Diagnose des Vorhofflimmerns erfolgte entweder mittels eines subkutan implantierten Event Recorders oder über ein vom Prüfarzt gewähltes, konventionelles Verfahren.

Nach 6 Monaten hatte der subkutane Event Recorder Vorhofflimmern bei 8,9% der Patienten gegenüber 1,4% der Patienten mit konventionellem Monitoring aufgezeichnet. Nach 12 Monaten vergrößerte sich dieser Unterschied auf 12,4% vs. 2,0%. Und bei den wenigen Patienten, die in dieser Studie bis zu 3 Jahre nachverfolgt wurden, konnte der Event Recorder sogar in 30% der Fälle Vorhofflimmern diagnostizieren, in der Gruppe mit konventionellem Monitoring nur in 3% der Fälle.

Ein Großteil der Patienten hatte Episoden, die länger als 6 Minuten anhielten. 96% der Patienten wurden nach Diagnosestellung antikoaguliert.

Warum unterscheiden sich die Detektionsraten der EMBRACE-Studie von denen der Crystal AF-Studie? Eine Erklärung liefern die unterschiedlichen Einschlusskriterien: Während das Einschlussalter in der EMBRACE-Studie mindestens 55 Jahre betrug, lag selbiges in der CRYSTAL AF-Studie lediglich bei mindestens 40 Jahren. Entsprechend lag das mittlere Alter in der EMBRACE-Studie bei über 70 Jahren, während dieses in der CRYSTAL AF-Studie lediglich bei knapp über 60 Jahren lag.

Wenn man die in der EMBRACE- und CRYSTAL AF-Studie eingesetzten Verfahren als „zweite ambulante Phase" definiert kann man folgendes Rechenbeispiel aufstellen[11]

In der ersten ambulanten Phase wird das Vorhofflimmern bei 10,7% der Patienten detektiert. In der zweiten ambulanten Phase wird das Vorhofflimmern bei 16,9% der Patienten detektiert. Insgesamt beträgt die Neudiagnoserate für Vorhof-

© CME-Verlag 2015

flimmern nach Schlaganfall über alle 4 Phasen hinweg etwa 40%. Ob dieses mathematische Modell auch die klinische Realität widerspiegelt, muss allerdings noch bewiesen werden.

Sekundärprävention des Schlaganfalls

Welche Erkenntnisse sind für die Sekundärprophylaxe nach einem kryptogenen Schlaganfall klinisch relevant? Ist es notwendig, die präzise lokalisierte Schlaganfallursache zu finden, zum Beispiel Vorhofflimmern? Oder ist es ausreichend, einen gut charakterisierten Pathomechanismus formulieren zu können, zum Beispiel das Vorliegen einer Embolie?

In der neurologischen Literatur geht das Konzept des kryptogenen Schlaganfalls auf die Ergebnisse der TOAST-Studie zurück[12] Die Publikation aus den 1990er Jahren klassifiziert die Subtypen des akuten, ischämischen Schlaganfalls.

Gemäß dieser Klassifikation gibt es neben weiteren Schlaganfalltypen auch den sogenannten „stroke of undetermined etiology". Dabei handelt es sich um einen Subtyp, bei dem eine der folgenden Aussagen zutrifft:

- Auch nach vollständiger Diagnostik lässt sich keine signifikante Ursache für die Manifestation des Schlaganfalls identifizieren.
- Es liegen mehr als eine potenzielle Ursache vor, z. B. Vorhofflimmern und Karotisstenose.
- Es wurde eine unvollständige Diagnostik durchgeführt, z. B. ohne Echokardiographe oder ohne Gefäßdiagnostik.

Ursache kryptogener Schlaganfälle

Die Frage nach der Ursache für das Auftreten kryptogener Schlaganfälle wurde in einer prospektiven Studie von Sacco und Kollegen bereits vor 25 Jahren untersucht[13]

In dieser Studie wurde die Schlaganfall-Datenbank des *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* (kurz NINCDS) ausgewertet. In dieser befinden sich Datensätze von insgesamt 1.805 Patienten aus 4 Universitätskrankenhäusern, die aufgrund von akutem Schlaganfall hospitalisiert wurden. 40% der Infarkte in dieser Datenbank waren von undeterminierter Ursache, und 67% davon wiesen Merkmale auf einer Embolie auf.

Die meisten kryptogenen Schlaganfälle sind also thromboembolischer Genese und nicht auf Mikroangiopathien zurückzuführen.

Emboliequelle bei kryptogenem Schlaganfall

Woher stammen diese Embolien? Die möglichen Emboliequellen erstecken sich auf eine ganze Reihe von Körperregionen und Erkrankungen[14]. Dazu gehören:

- Veränderungen an der Mitral- oder Aortenklappe
- Veränderungen an den Herzkammern und –vorhöfen
- Mit Krebs assoziierte Thromboembolien
- Mit dem Gefäßsystem assoziierte Embolien
- Paradoxe Embolien

Wichtig ist in diesem Zusammenhang, dass selbstverständlich auch ein klinisch stummes Vorhofflimmern als Auslöser einer Embolie in Frage kommt.

Die Suche nach dem Auslöser für den Embolus, der dann einen kryptogenen Schlaganfall verursacht, kann aus diversen Gründen problematisch sein.

Das erste Problem ist, dass es selbst nach gewissenhaft durchgeführter Diagnostik nicht immer möglich, die Emboliequelle sicher zu identifizieren[15]

Das zweite Problem liegt in der Tatsache begründet, dass die Untersuchung der arteriellen Gefäße, das EKG, das Langzeit-EKG und die Labordiagnostik eine Reihe von Befunden liefern, die möglicherweise kausal unbedeutend sind. Ein gutes Beispiel, das diese Problematik verdeutlicht, ist die bereits erwähnte Crystal AF-Studie[16] In dieser wurden innerhalb von 36 Monaten 447 Patienten mit kryptogenem Schlaganfall identifiziert. Bei einem Großteil dieser Patienten wurde ein Vorhofflimmern jedoch nicht innerhalb der ersten vier Wochen diagnostiziert, sondern erst nach 12 Monaten.

Insofern ist es zweifelhaft, ob der Befund Vorhofflimmern überhaupt als Ursache für den kryptogenen Schlaganfall in Frage kommt.

Das dritte Problem bei der Suche nach der Schlaganfallursache, ist das Vorliegen mehrerer, konkurrierender Ursachen. Dieser Umstand ist vor allem bei älteren Patienten zu berücksichtigen.

Zusammenfassend kann man sagen, dass der kryptogene Schlaganfall ein veralteter Begriff ist. Er ist schlecht fassbar und für die klinische Forschung eher als hinderlich einzustufen.

Embolic Stroke of Undetermined Source (ESUS)

Lange Zeit lagen keine Studien vor, um das beste klinische Management des kryptogenen Schlaganfalls zu definieren. Daher gab es bis dato auch keine spezifischen Behandlungsempfehlungen in dieser Indikation.

Im Jahr 2013 fand ein Workshop statt, in dem ein besseres, klinisch nützlicheres Konstrukt formuliert wurde, um den Begriff des kryptogenen Schlaganfalls zu ersetzten[17]

Das Resultat war eine modifizierte Definition des kryptogenen Schlaganfalls, die als *Embolic Stroke of Undetermined Source* bezeichnet wird (kurz ESUS).

Wie unterscheidet sich dieses Konstrukt von der alten Definition des kryptogenen Schlaganfalls? Zum einen gibt es jetzt klare Kriterien zur Diagnose des ESUS[18]

- Die Bildgebung muss einen nicht-lakunären Schlaganfall darstellen,
- bestimmte Erkrankungen dürfen nicht vorliegen, zum Beispiel hämodynamisch relevante Stenosen der extra- oder intrakraniellen Gefäße,
- es dürfen keine schweren Quellen kardioembolischer Schlaganfälle vorliegen, wie zum Beispiel Vorhofflimmern

© CME-Verlag 2015

- und es müssen ganz spezifische Ursachen für den Schlaganfall ausgeschlossen werden, wie zum Beispiel eine Dissektion oder ein migränöser Schlaganfall.

Des Weiteren wird in der Definition des ESUS klar festgelegt, welche Verfahren für eine Diagnosestellung mindestens durchgeführt werden müssen[19]. Erforderlich sind:

- Eine zerebrale Bildgebung, idealerweise eine MRT,
- ein 12-Kanal EKG,
- ein kardiales Monitoring von mindestens 24 Stunden
- ein transthorakales Echokardiogramm und
- eine Darstellung der extra- und intrakraniellen Gefäße mit einem der gängigen Verfahren.

Für die Diagnose des ESUS wird ein transösophageales Echo nicht gefordert.

Nachdem das neue Konstrukt des ESUS nun formuliert wurde, stellt sich als nächstes die Frage, welche Konsequenzen dieses für die Sekundär-Prävention von Schlaganfällen hat.

Welche Substanzklasse sollte bevorzugt werden: Thrombozytenaggregationshemmer oder Antikoagulanzien?

Im Folgenden werden einige Studien vorgestellt, die bei der Beantwortung dieser Frage helfen sollen.

Antithrombotische Therapie

Im Wesentlichen wurden bisher drei Studien publiziert, die eine antithrombotische Therapie nach kryptogenem Schlaganfall untersucht haben:

- die WARSS-Studie,
- die PICSS-Studie (mit einer Patienten-Subgruppe aus der WARSS-Studie) und
- die WARCEF-Studie (mit Patienten, die Herzinsuffizienz litten)

Die WARSS-Studie wurde in den 1990er Jahren durchgeführt[20] und untersuchte 2.200 Patienten mit nicht-kardiogenem Schlaganfall. Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit von Warfarin gegenüber Aspirin bei der Prävention kardiogener Embolien zu vergleichen.

Die Ergebnisse zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Warfarin und Aspirin.

Einschränkend muss erwähnt werden, dass die WARSS-Studie mit einem INR-Zielkorridor zwischen 1.5 und 3.0 durchgeführt wurde.

Wäre die Studie mit dem aktuell gültigen INR-Zielwert durchgeführt worden, so wären die hier dargestellten Eventraten höchstwahrscheinlich kleiner.

In die PICSS-Studie wurden insgesamt 601 Patienten aus der WARSS-Studie eingeschlossen, für die eine transösophageale Echokardiographie verfügbar war[21]

Unter diesen wurde bei 250 Patienten ein kryptogener Schlaganfall diagnostiziert und die Wirksamkeit der Behandlung mit Warfarin gegenüber Aspirin verglichen.

Die Ergebnisse der PICSS-Studie zeigten, dass die Behandlung mit Aspirin mit einer höheren Inzidenz für Schlaganfall und Tod einherging als die Behandlung mit Warfarin. Rein quantitativ war die Ereignisrate unter Aspirin doppelt so hoch wie unter Warfarin. Aufgrund der geringen Patientenzahlen war dieser Unterschied jedoch nicht statistisch signifikant.

Dennoch lässt sich aus der PICSS-Studie bei der Behandlung des kryptogenen Schlaganfalls ein Trend zugunsten von Warfarin ableiten.

Homma und Kollegen untersuchten in der WARCEF-Studie 2.305 Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz ohne Vorhofflimmern[22] Ziel der Studie war wieder der Vergleich zwischen Warfarin und Aspirin bei der Prävention von Schlaganfällen.

In der mit Warfarin behandelten Gruppe war die Inzidenz ischämischer Schlaganfälle etwa 50% geringer als in der mit Aspirin behandelten Gruppe. Im Gegensatz dazu war die Inzidenz schwerer Blutungen in der mit Warfarin behandelten Gruppe jedoch doppelt so hoch wie in der mit Aspirin behandelten Gruppe. Die Unterschiede waren für beide Ereignisse statistisch signifikant.

Bei längerer Nachverfolgung der Patienten zeigte sich jedoch, dass diese von der Behandlung mit Warfarin eher profitierten als unter Aspirin.

Das Fazit zur Wirksamkeit der Antikoagulation bei kryptogenem Schlaganfall lautet:

Aus den primären Endpunkten der vorliegenden Studien lässt sich insgesamt kein signifikanter Nutzen der Antikoagulation ableiten. In manchen Studien ist bei der Prävention von ischämischen Schlaganfällen ein leichter Trend zugunsten von Vitamin K-Antagonisten zu erkennen. Die Ereignisrate kann bis um die Hälfte geringer sein als unter Aspirin. Dieser etwaige Nutzen wird durch die damit assoziierte erhöhte Blutungsrate egalisiert.

NOAKs beim ESUS

Letztlich stellt sich die Frage, ob bei der Behandlung von ESUS die neuen oralen Antikoagulanzien eingesetzt werden sollten.

Ein substanzieller Anteil der embolischen Schlaganfälle bei Patienten über 60 Jahren ist auf ein nicht detektiertes Vorhofflimmern zurückzuführen. Einige Patienten mit Vorhofflimmern können nicht mit Vitamin-K-Antagonisten behandelt werden. Für diese Patienten sind NOAK als Alternative genauso geeignet wie Aspirin – nicht zuletzt wegen des vergleichbaren Blutungsrisikos[23] Aufgrund der oralen Administration der NOAK ist zudem von einer hohen Adhärenz bei der Therapie auszugehen.

Andererseits liegen keine Daten zur Behandlung mit NOAK bei nicht-kardiogenem, embolischen Schlaganfall vor.

Zurzeit laufen zwei Studien zur Prävention von Schlaganfällen bei Patienten mit ESUS.

Die RE-SPECT ESUS-Studie untersucht die Wirksamkeit der Prävention von Dabigatran gegenüber Aspirin an etwa 6.000 Patienten mit embolischem Schlaganfall[24] Der primäre Wirksamkeitsend-

© CME-Verlag 2015

punkt ist die Zeitdauer bis zur Wiederkehr eines ischämischen bzw. hämorrhagischen Schlaganfalls.

In der NAVIGATE ESUS-Studie[25] wird Rivaroxaban 15mg einmal täglich gegen Aspirin 100mg einmal täglich verglichen. Es sollen etwa 7.000 Patienten mit embolischem Schlaganfall eingeschlossen werden. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt ist die Zeitdauer bis zum Auftreten ischämischer bzw. hämorrhagischer Schlaganfälle sowie einer systemischen Embolie. Der primäre Sicherheitsendpunkt ist das Auftreten schwerer Blutungen nach modifizierter ISTH-Definition

Zusammenfassung

Zusammenfassend können folgende Schlussfolgerungen getroffen werden:

Die optimale Stufendiagnostik auf Vorhofflimmern nach embolischem Schlaganfall muss in den nächsten Jahren noch definiert werden.

ESUS ist ein pathodiagnostisch homogeneres Konzept als der kryptogene Schlaganfall.

Anhand laufender Studien wird sich zeigen, ob NOAK die bessere Schlaganfallprävention leisten als Aspirin oder ob das Blutungsrisiko unter NOAK überwiegt.

Bildnachweis

© pix4U - Fotolia.com

Literatur:

[1] Rizos T, Rasch C, Jenetzky E, Hametner C, Kathoefer S, Reinhardt R, et al. Detection of Paroxysmal Atrial Fibrillation in Acute Stroke Patients. Cerebrovascular Diseases. 2010;30(4):410-7.

2Brignole M, Vardas P, Hoffman E, Huikuri H, Moya A, Ricci R, et al. Indications for the use of diagnostic implantable and external ECG loop recorders. 2009. 671-87 p.

3 Seet RC, Friedman PA, Rabinstein AA. Prolonged rhythm monitoring for the detection of occult paroxysmal atrial fibrillation in ischemic stroke of unknown cause. Circulation. 2011;124(4):477-86.

4 Kishore A, Vail A, Majid A, Dawson J, Lees KR, Tyrrell PJ, et al. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. Stroke. 2014;45(2):520-6.

5 Seet RC, Friedman PA, Rabinstein AA. Prolonged rhythm monitoring for the detection of occult paroxysmal atrial fibrillation in ischemic stroke of unknown cause. Circulation. 2011;124(4):477-86.

6 Rizos T, Güntner J, Jenetzky E, Marquardt L, Reichardt C, Becker R, et al. Continuous Stroke Unit Electrocardiographic Monitoring Versus 24-Hour Holter Electrocardiography for Detection of Paroxysmal Atrial Fibrillation After Stroke. Stroke. 2012;43(10):2689-94.

7 Rizos T, Quilitzsch A, Busse O, Haeuseler KG, Endres M, Heuschmann P, Veltkamp R. Diagnostic work-up for detection of paroxysmal atrial fibrillation after acute ischemic stroke: cross-sectional survey on German stroke units. Stroke. 2015;46(6):1693-5.

8 Sposato LA, Cipriano LE, Saposnik G, Ruiz Vargas E, Riccio PM, Hachinski V. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2015;14(4):377-87.

9 Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Hall J, et al. Atrial Fibrillation in Patients with Cryptogenic Stroke. New England Journal of Medicine. 2014;370(26):2467-77.

10 Sanna T, Diener HC, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. N Engl J Med. 2014;370(26):2478-86.

11 Sposato LA, Cipriano LE, Saposnik G, Ruiz Vargas E, Riccio PM, Hachinski V. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2015;14(4):377-87.

12 Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke. 1993;24(1):35-41.

13 Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, Tatemichi TK, Hier DB, Price TR, et al. Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. Ann Neurol. 1989;25(4):382-90.

14 Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. Lancet Neurol. 2014;13(4):429-38.

15 Fisher M. Concerning strokes. Can Med Assoc J. 1953;69(3):257-68.

16 Sanna T, Diener HC, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. N Engl J Med. 2014;370(26):2478-86.

17 Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. Lancet Neurol. 2014;13(4):429-38.

18 Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. Lancet Neurol. 2014;13(4):429-38.

19 Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. Lancet Neurol. 2014;13(4):429-38.

20 Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. N Engl J Med. 2001;345(20):1444-51.

21 Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. Circulation. 2002;105(22):2625-31.

22 Homma S, Thompson JL, Pullicino PM, Levin B, Freudenberger RS, Teerlink JR, et al. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. N Engl J Med. 2012;366(20):1859-69.

© CME-Verlag 2015

23 Connolly, S. J., et al. (2011). "Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation." New England Journal of Medicine 364(9): 806-817.
24 Clinicaltrials.gov. NCT02239120: Dabigatran Etexilate for Secondary Stroke Prevention in Patients With Embolic Stroke of Undetermined Source (RE-SPECT ESUS). 2015.
25 Clinicaltrials.gov. NCT02313909: Rivaroxaban Versus Aspirin in Secondary Prevention of Stroke and Prevention of Systemic Embolism in Patients With Recent Embolic Stroke of Undetermined Source (ESUS) (NAVIGATE ESUS). 2015.

© CME-Verlag 2015

Fragebogen

Bitte beachten Sie:
- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 3 CME Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

Was versteht man unter einem kryptogenen Schlaganfall?

- ☐ Aufgrund von Unterkühlung aufgetretener Schlaganfall
- ☐ Aufgrund von Vorhofflimmern aufgetretener Schlaganfall
- ☐ Schlaganfall mit ungeklärter Ätiologie
- ☐ Schlaganfall mit heterogener Ätiologie
- ☐ Schlaganfall mit homogener Ätiologie

Ein Schlaganfall kann aufgrund einer Angiopathie aus verschiedenen Arealen des menschlichen Körpers entstehen. Welche Lokalisation gehört nicht dazu?

- ☐ Mikroangiopathie des Gehirns
- ☐ Makroangiopathie in der Aorta, den Carotiden oder innerhalb des Gehirns
- ☐ Makroangiopathie in der Pulmonalarterie
- ☐ Zum Verschluss einer hirnversorgenden Arterie führende kardiale Embolie
- ☐ Kryptogener Entstehungsort

Welche Untersuchung gehört NICHT zu den typischen Diagnosemethoden bei Verdacht auf Schlaganfall?

- ☐ Elektrokardiogramm
- ☐ Bestimmung des forcierten Einsekundenvolumens
- ☐ Langzeit-Elektrokardiogramm
- ☐ Transthorakales Echokardiogramm
- ☐ Doppler-Ultraschall

Welche Aussage zur Detektion von Fällen mit paroxysmalem Vorhofflimmern in der Stroke-Unit ist richtig?

- ☐ Die automatische, computergestützte Auswertung des kontinuierlichen EKG-Monitorings kann das 24-Stunden-Holter-EKG auf der Stroke-Unit ersetzen.
- ☐ Mit dem konventionellen, kontinuierlichen EKG-Monitoring werden weniger Fälle mit Vorhofflimmern detektiert als mit dem 24-Stunden-Holter-EKG.
- ☐ Mit dem konventionellen, kontinuierlichen EKG-Monitoring werden weniger Fälle mit Vorhofflimmern detektiert als mit der automatischen, computergestützten Auswertung des kontinuierlichen EKG-Monitorings.
- ☐ Es bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem konventionellen, kontinuierlichen EKG-Monitoring und dem 24-Stunden-Holter-EKG bezüglich der Detektion von Fällen mit paroxysmalem Vorhofflimmern.
- ☐ Es bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem konventionellen, kontinuierlichen EKG-Monitoring und der automatischen, computergestützten Auswertung des kontinuierlichen EKG-Monitorings bezüglich der Detektion von Fällen mit paroxysmalem Vorhofflimmern.

In der EMBRACE-Studie wurde die Detektion von Vorhofflimmern anhand eines externen Event Recorders mit dem 24-Stunden-Holter-EKG verglichen. Welche Aussagen zu den Ergebnissen dieser Studie sind richtig?

- ☐ Es gab bezüglich der Detektionsraten zwischen den beiden Verfahren keinen nennenswerten Unterschied.
- ☐ In der Gruppe mit dem externen Event Recorder wurden nur Patienten eingeschlossen, die aktuell auf ASS eingestellt waren
- ☐ In der Gruppe mit dem externen Event Recorder wurde ein geringerer Patientenanteil oral antikoaguliert als in der Gruppe mit dem 24-Stunden-Holter-EKG.
- ☐ Die Detektionsraten waren unter Verwendung des externen Event Recorders geringer als unter dem 24-Stunden-Holter-EKG.
- ☐ Die Detektionsraten waren unter Verwendung des externen Event Recorders höher als unter dem 24-Stunden-Holter-EKG.

Wie hoch ist die Rate der Neudiagnosen für Vorhofflimmern nach Schlaganfall über die Phasen Klinikaufnahme, Monitoring auf der Stroke-Unit und die beiden ambulanten Phasen insgesamt?

- ☐ Weniger als 1%
- ☐ Ungefähr 5%
- ☐ Ungefähr 10%
- ☐ Ungefähr 40%
- ☐ Beinahe 100%

Der Befund „Schlaganfall nicht determinierter Ätiologie" wird gestellt, wenn ein oder mehrere der nachfolgenden Diagnosen vorliegen. Welche gehören dazu?

- ☐ Keine signifikante Ursache nach vollständiger Diagnostik auffindbar.
- ☐ Es liegen mehr als eine potenzielle Ursache für den betreffenden Schlaganfall vor.
- ☐ Es wurde eine unvollständige Diagnostik durchgeführt.
- ☐ Alle vorgenannten
- ☐ Keine der vorgenannten

© CME-Verlag 2015

Welches der nachfolgenden Kriterien gehört nicht zur Diagnose eines embolic stroke of undetermined source (ESUS)?

- ☐ Bildgebung eines nicht-lakunären Schlaganfalls
- ☐ Ausschluss hämodynamisch relevanter Stenosen der extra- oder intrakraniellen Gefäße
- ☐ Vorliegen schwerer Quellen kardioembolischer Schlaganfälle, wie zum Beispiel Vorhofflimmern
- ☐ Ausschluss schwerer Quellen kardioembolischer Schlaganfälle
- ☐ Ausschluss spezifischer Ursachen für den Schlaganfall, wie zum Beispiel Dissektion oder migränöser Schlaganfall

Welche Diagnostik ist für die Diagnose eines *Embolic Stroke of Undetermined Source* (ESUS) NICHT zwingend erforderlich?

- ☐ Zerebrale Bildgebung, idealerweise MRT
- ☐ 12-Kanal-EKG
- ☐ Kardiales Monitoring von mindestens 24 Stunden
- ☐ Transösophageales Echokardiogramm
- ☐ Darstellung der extra- und intrakraniellen Gefäße

Welche Aussage zur Antikoagulation bei einem *Embolic Stroke of Undetermined Source* (ESUS) ist richtig?

- ☐ Bei der Prävention ischämischer Schlaganfälle besteht generell ein Trend zugunsten von ASS.
- ☐ Der Nutzen von Vitamin-K-Antagonisten begründet sich insbesondere durch geringe Blutungsrate.
- ☐ Die neuen, oralen Antikoagulanzien sind sowohl den Vitamin-K-Antagonisten als auch ASS immer überlegen.
- ☐ Die Verfügbarkeit eines wirksamen Antidots zur Behandlung etwaiger Blutungen spricht für den Einsatz der neuen, oralen Antikoagulanzien.
- ☐ Im Vergleich zu Aspirin kann die Behandlung mit Warfarin zu einer etwa 50% geringeren Inzidenz ischämischer Schlaganfälle führen, während des Blutungsrisiko jedoch signifikant steigt.

© CME-Verlag 2015