

Primär- und Sekundärprävention des Hirnschlags: ein Update

Marcel Arnold, Krassen Nedeltchev, Liliane Kappeler, Tobias Häfeli, Heinrich P. Mattle

Klinik und Poliklinik für Neurologie, Inselspital Bern



Quintessenz

- Das Hirnschlagrisiko kann durch die Änderung des Lebensstils (gesunde Ernährung mit viel Früchten und Gemüse, Fisch, Vollkornprodukten und Omega-3-Fettsäuren, geringer Salzkonsum, regelmässige körperliche Aktivität, Gewichtsreduktion und Nikotinabstinenz) deutlich reduziert werden.
- Eine orale Antikoagulation wird bei kardialen Embolien, beim Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom sowie zeitlich limitiert bei Hirnvenenthrombosen und extrakraniellen Gefässdissektionen eingesetzt.
- In der Sekundärprävention nichtkardioembolischer Insulte ist Acetylsalicylsäure erste Wahl. Alternativ können Clopidogrel oder eine Kombination von ASS und Dipyridamol eingesetzt werden. Bei Rezidiven oder Hochrisikopatienten empfiehlt sich Clopidogrel oder Acetylsalicylsäure/Dipyridamol, bei Acetylsalicylsäure-Unverträglichkeit Clopidogrel.
- Eine Kombination von Acetylsalicylsäure und Clopidogrel ist bei zerebrovaskulären Patienten nebenwirkungsreicher und trotzdem nicht wirksamer als Clopidogrel in Monotherapie.
- Bei gleicher Wirksamkeit verschiedener ASS-Dosierungen empfehlen wir die Gabe von 100 mg Acetylsalicylsäure täglich, nach einem Rezidivereignis unter 100 mg einen Wechsel auf Clopidogrel oder Acetylsalicylsäure/Dipyridamol.
- Statine sind in der Sekundärprävention nach einem Hirninfarkt oder einer transitorischen ischämischen Attacke wirksam.
- Der präventive Einsatz von Folsäure, Vitamin B₁₂ und B₆ bei erhöhtem Hyperhomocysteinspiegel kann nicht empfohlen werden.
- Beim offenen Foramen ovale ist keine Primärprävention nötig. In der Sekundärprävention bleibt unklar, ob ein endovaskulärer Verschluss wirksamer ist als Acetylsalicylsäure oder eine orale Antikoagulation oder Verschluss und Acetylsalicylsäure besser sind. Patienten mit persistierendem Foramen ovale und Vorhofseptumaneuryma haben ein grösseres Rezidivrisiko und qualifizieren am ehesten für eine orale Antikoagulation oder einen Schirmverschluss.

Summary

Primary and secondary prevention of stroke: an update

- *Stroke risk can be markedly reduced by lifestyle changes (healthy diet with plenty of fruit and vegetables, fish, wholemeal products and omega-3 fatty acids, low salt intake, regular physical exercise, weight reduction and refraining from smoking).*
- *Oral anticoagulation is administered for cardiac emboli, antiphospholipid antibody syndrome and, on a limited time basis, for cerebral vein thromboses and extracranial vascular dissections.*
- *For secondary prevention of non-cardioembolic stroke acetylsalicylic acid is the drug of choice. Alternatives are clopidogrel or a combination of ASA and dipyridamole. In recurrences or high risk patients clopidogrel or acetylsalicylic*

Einleitung

Zerebrovaskuläre Erkrankungen sind die häufigste Ursache einer Behinderung und von Pflegebedürftigkeit und neben der Alzheimer-Krankheit die wichtigste Ursache einer Demenz. Deshalb sollte die Hirnschlagprävention in der ärztlichen Tätigkeit einen sehr hohen Stellenwert einnehmen.

Die Prävention vaskulärer Erkrankungen beginnt bereits im Kindesalter und wird durch den Lebensstil entscheidend beeinflusst. Dies wurde in den letzten Jahren durch neue Erkenntnisse über die Risiken von körperlicher Inaktivität, ungesunder Ernährung und Übergewicht wissenschaftlich eindeutig belegt.

Bei Patienten, die bereits einen Hirnschlag oder eine transitorische ischämische Attacke (TIA) erlitten haben, besteht ein besonders hohes Risiko, erneut von einem Hirnschlag betroffen zu werden (12–40% in den ersten fünf Jahren). Das Rezidivrisiko ist in den ersten Tagen nach einem zerebrovaskulären Ereignis am höchsten und hängt entscheidend von dessen Ursache ab. Aus diesen Gründen sollten die Abklärungen der Ätiologie unverzüglich erfolgen, damit neben einer adäquaten Notfalltherapie auch gezielte sekundärpräventive Massnahmen eingeleitet werden können.

Abgesehen von der Modifizierung des Lebensstils sind Plättchenhemmer, orale Antikoagulantien (OAK), Antihypertensiva, Lipidsenker sowie die chirurgische oder endovaskuläre Behandlung von Gefässstenosen von besonderer Bedeutung.

Wenn wir aus zerebrovaskulärer Sicht Primärprävention definieren, sprechen wir von einer Population, die bisher weder einen Hirnschlag noch eine TIA erlitten hat. Diese Gruppe ist sehr heterogen und besteht aus Gesunden mit oder ohne vaskuläre Risikofaktoren sowie Patienten mit Gefässkrankheiten ausserhalb der Hirnstrombahn, am meisten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Wir werden deshalb im folgenden den Stellenwert jedes einzelnen Risikofaktors (Tab. 1) und der wichtigsten medikamentösen Massnahmen diskutieren. Nur dort werden wir eine klare Trennung zwischen Primär- und Sekundärprävention vornehmen, wo dies sinnvoll erscheint.

acid/dipyridamole (clopidogrel in case of acetylsalicylic acid intolerance) are recommended.

- In cerebrovascular patients a combination of acetylsalicylic acid and clopidogrel is associated with more frequent side effects and yet is not more effective than clopidogrel monotherapy.
- Insofar as various acetylsalicylic acid doses prove equally effective we recommend a dose of 100 mg acetylsalicylic acid daily; in the event of recurrence on a dose under 100 mg we recommend switching to clopidogrel or acetylsalicylic acid/dipyridamole.
- Statins are effective in secondary prevention after cerebral infarct or transient ischaemic attack.
- Preventive administration of folic acid, vitamin B₁₂ and B₆ for hyperhomocysteinaemia cannot be recommended.
- In the case of patent foramen ovale no primary prevention is necessary. As far as secondary prevention is concerned, it is unclear whether endovascular closure is more effective than acetylsalicylic acid or oral anticoagulation, or whether closure and acetylsalicylic acid are better. Patients with patent foramen ovale and atrioseptal aneurysm are at increased risk of recurrence and are the most likely candidates for oral anticoagulation or insertion of an umbrella-type occluder.

Tabelle 1. Wichtigste Hirnschlagrisikofaktoren (modifiziert nach Goldstein et al. [1]).

Risikofaktor	Relatives Risiko
Nikotin	1,5–3
Bewegungsmangel	2,7
Ungesunde Ernährung	ca. 2
Übergewicht	1,8–2,4
Alkohol ≥5 Drinks/Tag	1,6; für Blutungen 2–4
Hypertonie	1,4–4
Hypercholesterinämie	2
Diabetes	1,8–6
Migräne bei Frauen <45 Jahren	2,1
Antikonzeptiva	2,8
Postmenopausale Hormontherapie	1,4
Vorhofflimmern	2,6–4,5 je nach zusätzlichen Risikofaktoren
Asymptomatische Karotisstenose	2

Nikotinabusus

Bei Rauchern beträgt das relative Risiko (RR) eines Hirnschlages 1,5–3 [2]. Am höchsten ist das relative Risiko bei unter 55jährigen Rauchern (RR 3). Das Risiko ist klar dosisabhängig. Bei rechtzeitigem Sistieren des Rauchens gleicht sich das Hirnschlagrisiko nach zwei bis fünf Jahren wieder dem von Nichtrauchern an. Da medikamentöse und verhaltenstherapeutische Ansätze in der Bekämpfung des Rauchens wirksam sind, sollten diese Strategien vermehrt eingesetzt werden.

Auch Passivrauchen wurde in den letzten Jahren als eindeutiger Risikofaktor erkannt. Deshalb steht der präventiv tätige Arzt auch in der Verantwortung, politische Massnahmen zur Bekämpfung des Passivrauchens zu unterstützen.

Bewegungsmangel

Regelmässige körperliche Aktivität kann das Risiko vaskulärer Erkrankungen und die Mortalität in der Primärprävention signifikant reduzieren. Das Hirnschlagrisiko wird bei Frauen um bis zu 34% und bei Männern um bis zu 21% verringert [3, 4]. Dabei steht wahrscheinlich die günstige Wirkung auf Blutdruck, HDL-Cholesterin, Gewicht und Glukosetoleranz im Vordergrund. Eine moderate körperliche Aktivität (z.B. Joggen, schnelles Gehen, radfahren) von mindestens 30 Minuten dreimal wöchentlich, oder wenn möglich täglich, scheint uns eine sinnvolle Empfehlung für die Praxis [2].

Ernährung

Eine gesunde Ernährung mit viel Früchten und Gemüse geht mit einer relativen Hirnschlagrisikoreduktion von 26% einher [5, 6]. Es wird die tägliche Einnahme von mindestens fünf Portionen Früchten oder Gemüse empfohlen. Auch regelmässiger Fischkonsum (relatives Insultrisiko 0,49), Vollkornprodukte und die Einnahme von Omega-3-Fettsäuren, die zum Beispiel in Pflanzenöl und Fisch enthalten sind, senken das Hirnschlagrisiko.

Eine Einschränkung des Salzkonsums kann über eine Blutdrucksenkung zu einer Verminderung des Hirnschlagrisikos führen [7].

Vitamin E, Vitamin C und Betacaroten zeigten hingegen in der Heart Protection Study (HPS) keinen vaskulären protektiven Effekt [8].

Übergewicht

Adipositas und eine Zunahme des Körpergewichts gehen bei Frauen und Männern mit einem erhöhten Hirnschlagrisiko einher [2, 9]. Die häufige Assoziation mit einem ungesunden Lebensstil, insbesondere mit Bewegungsmangel und falscher Ernährung, ist besonders problematisch.

Alkohol

Alkohol kann ungünstige Einflüsse auf den Blutdruck, die Lipide und die Gerinnung haben oder über eine äthyliche Kardiomyopathie indirekt zum Hirnschlag führen. Alkoholexzesse und ein hoher Alkoholkonsum (>50 g/d) sind Risikofak-

toren für einen Hirninfarkt. Hingegen hat ein leichter bis mässiger Alkoholkonsum (≤ 20 g/d) sowohl für Hirninfarkte als auch für Herzinfarkte eine protektive Wirkung [10]. Wein ist dabei protektiver als Bier.

Für intrazerebrale Blutungen ist das relative Risiko bei Alkoholüberkonsum um das Zwei- bis Vierfache erhöht.

Arterielle Hypertonie

Die Hypertonie ist der wichtigste zerebrovaskuläre Risikofaktor und erhöht das Hirnschlagrisiko um ein Mehrfaches. Jede Erhöhung des diastolischen Blutdrucks um 5 mm Hg und des systolischen Blutdrucks um 10 mm Hg lässt das Risiko um 20 bis 40% ansteigen. Hypertoniker haben nicht nur häufiger eine zerebrale Mikro- und Makroangiopathie, sondern leiden auch häufiger an Herzkrankheiten, die sekundär zu einem Hirninfarkt führen können.

Die meisten Daten über Antihypertensiva stammen aus zerebrovaskulärer Sicht aus *Primärpräventionsstudien*, da nur wenige Patienten mit vorausgehender TIA oder Hirnschlag in Blutdruckstudien eingeschlossen wurden. Je stärker der Blutdruck gesenkt wird, desto grösser ist die präventive Wirkung [11]. Dieser Effekt ist auch bei älteren Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie zu beobachten. Die bisherigen Primärpräventionsstudien ergaben keine Beweise dafür, dass eine bestimmte Substanzklasse den anderen Antihypertensiva in bezug auf die Verhinderung von Hirnschlägen überlegen ist. Einzig Alphablocker sind weniger wirksam. Aus diesem Grund sollte sich die Wahl der blutdrucksenkenden Therapie primär nach den Begleiterkrankungen und den Risikofaktoren richten und auch an ökonomischen Aspekten orientieren.

In der *Hirnschlagsekundärprävention* wies die PROGRESS-Studie die Wirksamkeit einer Kombinationstherapie mit dem ACE-Hemmer Perindopril und dem Diuretikum Indapamid nach. Die relative Risikoreduktion (RRR) lag insgesamt bei 28% und in der Kombinationstherapiegruppe bei 43% (absolute Risikoreduktion, ARR 5,9%) [12]. Dieser Therapieerfolg fand sich bei normotensiven und hypertensiven Patienten. In einer weiteren Sekundärpräventionsstudie (MOSES-Studie) zeigte der Angiotensin-II-Rezeptorantagonist Eprosartan im Vergleich mit dem Kalziumantagonisten Nitrendipin eine um 25% bessere Risikoreduktion [13]. Für andere Substanzklassen liegen noch keine grossen Sekundärpräventionsstudien vor. Deshalb tendieren wir dazu, nach einem Hirnschlag bevorzugt ACE-Hemmer in Kombination mit einem Diuretikum oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten einzusetzen. Im Fall einer mit anderen Substanzen gut eingestellten Hypertonie ist eine Um-

stellung indessen nicht zwingend, da bestätigende Studien noch fehlen.

Hyperlipidämie

Statine können gemäss früheren Studien Herz- und Hirninfarkte bei *Patienten mit koronarer Herzkrankheit* signifikant reduzieren.

Eine Metaanalyse ergab auch eine signifikante Korrelation zwischen der Wanddicke der Arteria carotis communis im Ultraschall und dem LDL-Cholesterinwert. Jede LDL-Cholesterinsenkung um 10% führte zu einer Abnahme der Wanddicke um 0,73% pro Jahr [14].

Die Heart Protection Study (HPS) und die kürzlich veröffentlichte SPARCL-Studie zeigten, dass auch zerebrovaskuläre Patienten von der *Sekundärprävention* mit Statinen profitieren. In der HPS wurden über 20000 Hochrisikopatienten mit einem Serumcholesterin von $\geq 3,5$ mmol/L mit 40 mg Simvastatin oder Plazebo therapiert. Die zerebrovaskuläre und die kombinierte vaskuläre Ereignisrate wurden unter Statinen signifikant reduziert (RRR 25%). Betrachtet man die zerebrovaskulären Patienten isoliert, wurden auch in dieser Gruppe die kombinierten vaskulären Ereignisse (vaskulär bedingter Tod, koronare Ereignisse, Hirnschlag) vermindert, wenn auch in dieser Subgruppe der Einfluss auf Rezidivhirsenschläge ein nichtsignifikanter Trend blieb [8]. Die SPARCL-Studie zeigte bei Patienten mit einer TIA oder einem Hirnschlag ohne KHK eine Überlegenheit von Atorvastatin 80 mg im Vergleich zu Plazebo bei der Verhinderung von erneuten Hirnschlägen und anderen vaskulären Ereignissen (ARR 2,2% in fünf Jahren) [15]. Leider wurden bisher keine Subgruppenanalysen in bezug auf die Ursache des Hirninfarktes veröffentlicht, so dass eine Empfehlung, jedem Hirninfarktpatienten ein Statin zu geben, verfrüht wäre. Es bleibt auch unklar, ob die Dosis von 80 mg Atorvastatin gerechtfertigt ist, da keine Dosisvergleiche durchgeführt wurden und unter dieser Dosis eine Häufung intrazerebraler Blutungen beobachtet wurde.

Diabetes mellitus

Das Hirnschlagrisiko ist beim Diabetes um das 1,8- bis 6fache erhöht. Wenn ein Diabetiker einen Hirnschlag erleidet, ist das Sterberisiko im Vergleich zu Nichtdiabetikern erhöht (RR 2,8) [16].

Die Behandlung einer Dyslipidämie, Massnahmen zur Gewichtsreduktion sowie insbesondere eine gute Blutdruckeinstellung ($< 130/80$ mm Hg) sind beim Diabetiker besonders wichtig [17]. ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten sind hierbei besonders wirksam. Eine konsequente Einstellung des Blutzuckers hat

einen günstigen Einfluss auf mikroangiopathische Veränderungen in der zerebralen Bildgebung. Sekundärpräventionsstudien mit dem Nachweis einer signifikanten Hirnschlagrisikoreduktion liegen jedoch bisher nicht vor, sind aber auch nicht zwingend nötig, da der Nutzen einer konsequenten Blutzuckerkontrolle in bezug auf andere Erkrankungen hinreichend bewiesen ist [18].

Weitere potentielle Risikofaktoren

Hyperhomocysteinämie

Es besteht eine Assoziation zwischen einem erhöhten Homocysteinspiegel und zerebrovaskulären Erkrankungen. Der Umstand, dass der Homocysteinwert durch Folsäure und B-Vitamine um mehr als 30% gesenkt werden kann, weckte grosse Hoffnungen in diese einfache und kostengünstige Therapie. Leider ergaben mehrere prospektive Studien keinen klinischen Nutzen einer kombinierten Behandlung mit Vitamin B₁₂, B₆, und Folsäure. Deshalb kann der präventive Einsatz von Folsäure und B-Vitaminen nicht empfohlen werden [19, 20].

Migräne

Die Migräne ist bei unter 45jährigen Frauen ein Risikofaktor für Hirninfarkte. Gemäss einer neuen Metaanalyse beträgt das relative Risiko für Hirninfarkte bei Migräne mit Aura 2,88 und bei Migräne ohne Aura 1,56 [21]. Aufgrund des geringen absoluten Hirnschlagrisikos bei jungen Frauen (18/100 000 pro Jahr) fällt die Migräne als isolierter Risikofaktor kaum ins Gewicht. Es besteht hingegen ein höheres Risiko bei Migräne mit Aura in Kombination mit Rauchen (RR 10), oralen Antikonzeptiva (RR 14) sowie Rauchen und Antikonzeptiva (RR 34).

Antikonzeptiva

Antikonzeptiva sind auch bei tiefer Östrogendosis mit einem leicht erhöhten zerebrovaskulären Risiko assoziiert (relatives Hirninfarktrisiko ungefähr 2). Angesichts des geringen absoluten Hirnschlagrisikos junger Frauen ist aber auch dieser Risikofaktor nur in Kombination mit anderen Risikofaktoren wie Rauchen, Migräne, Hypertonie oder Diabetes von eindeutiger klinischer Relevanz.

Schwangerschaft und postpartale Periode

In der Schwangerschaft ist das Hirnschlagrisiko in den industrialisierten Ländern nicht mehr signifikant erhöht. Die postpartale Periode ist aber weiterhin mit einem erhöhtem Hirnschlagrisiko (RR 12 für alle Hirnschläge, 8 für Hirninfarkte und 28 für Hirnblutungen) verbunden [22]. Deshalb sollte vor allem auch im Wochenbett bei verdächtigen Symptomen unverzüglich eine zerebrale Bildgebung durchgeführt werden.

Postmenopausale

Hormonsubstitutionstherapie

Die orale postmenopausale Hormonsubstitutionstherapie (PMHST) geht mit einem erhöhten Hirnschlagrisiko einher. Dieses besteht sowohl für vaskulär asymptomatische Frauen als auch für zerebrovaskuläre Patientinnen [23]. Deshalb besteht Einigkeit darüber, dass Hormone weder primär- noch sekundärpräventiv eingesetzt werden dürfen. Das Risiko von transdermalen Hormonersatzpräparaten ist noch nicht abschliessend geklärt und Gegenstand von laufenden Studien. Dennoch sollte nach einem Hirnschlag eine vorbestehende PMHST abgesetzt werden. Auch der vorübergehende Einsatz von Hormonen zur Therapie von postmenopausalen Beschwerden sollte bei Hirnschlagpatientinnen nur in Ausnahmefällen bei starkem Leidensdruck und nach vorgängiger Information der Patientin über das erhöhte vaskuläre Risiko erfolgen.

Thrombozytenaggregationshemmer

Bei über 45jährigen Frauen zeigte Acetylsalicylsäure (ASS) einen geringen primärpräventiven Effekt bei der Verhinderung von Hirnschlägen (RRR 19%), der bei über 65jährigen Frauen ausgeprägter war. Myokardinfarkte konnten nicht signifikant verhindert werden. Zudem kam es in der ASS-Gruppe zu einer signifikanten relativen Zunahme von transfusionsbedürftigen gastrointestinalen Blutungen um 40%. In Anbetracht dieser potentiellen Nebenwirkungen ist der absolute Nutzen unserer Ansicht nach zu gering, um ASS bei älteren Frauen generell als Primärprävention zu empfehlen [24].

Bei Männern erwies sich ASS in der *Primärprävention* von Herzinfarkten als wirksam; Hirnschläge konnten hingegen nicht verhindert werden. Der Einsatz von ASS führte sogar zu einer Zunahme schwerer und hämorrhagischer Insulte.

Der Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern (TAH) in der *Sekundärprävention* ist unbestritten. Neben der bewährten ASS wurde in den letzten Jahren auch die Wirksamkeit von Clopidogrel sowie einer Kombinationstherapie von Dipyridamol und ASS nachgewiesen.

In einer Metaanalyse wurden die Daten von insgesamt über 200 000 Patienten mit hohem vaskulärem Risikoprofil (Hirnschlag, TIA, Herzinfarkt, Angina pectoris und/oder periphere arterielle Verschlusskrankheiten [PAVK]) untersucht [25]. Das kombinierte Risiko vaskulärer Ereignisse konnte durch den Einsatz von TAH relativ um 25% vermindert werden. Die Wahrscheinlichkeit, an einem vaskulären Ereignis zu versterben, war um 16% tiefer. Auch das RR, einen nicht tödlichen Hirnschlag zu erleiden, wurde um 25% herabgesetzt.

Die ARR für alle vaskulären Ereignisse über zwei Jahre betrug bei Patienten mit Status nach Myokardinfarkt 3,6%, bei Patienten mit früheren zerebrovaskulären Ereignissen 3,6% und bei denjenigen mit stabiler Angina pectoris, PAVK oder Vorhofflimmern 2,2%. Tiefere Dosen von ASS (75–150 mg) waren nicht weniger wirksam als höhere Dosen (≥ 160 mg). Deshalb reichen die aktuellen Tagesdosisempfehlungen von 75 bis 150 mg. Aus Kostengründen bevorzugen wir 100 mg ASS täglich. Da keine dosisabhängigen Unterschiede in der Wirksamkeit bestehen, ist es entgegen früherer Meinungen auch nicht sinnvoll, nach einem Rezidivereignis unter 100 mg ASS die ASS-Dosis zu erhöhen. Vielmehr würden wir dann auf einen TAH mit einem anderen Wirkmechanismus (Clopidogrel) oder eine Kombination von ASS und Dipyridamol wechseln, wobei diese Empfehlung auf pathophysiologischen Überlegungen beruht, nicht aber durch klinische Studien belegbar ist.


Clopidogrel ist geringfügig stärker wirksam als ASS (ARR 0,5%; RRR 8,7%) und kann alternativ eingesetzt werden, insbesondere bei Hochrisikopatienten und ASS-Unverträglichkeit [26]. Der Einsatz einer Kombinationstherapie von ASS und Clopidogrel ist bei zerebrovaskulären Patienten nicht angezeigt, nachdem zwei Studien keinen Vorteil gegenüber einer Monotherapie mit Clopidogrel gezeigt haben [27]. Die einzigen Ausnahmen für einen zeitlich limitierten Einsatz von Clopidogrel/ASS bilden endovaskuläre Interventionen im Bereich hirnversorgender Arterien, kardiale Indikationen bei zerebrovaskulären Patienten und auch symptomatische Karotisstenosen [28].

Auch eine Kombinationstherapie von ASS und Dipyridamol war in der ESPS-2-Studie und in der kürzlich veröffentlichten ESPRIT-Studie sekundärpräventiv wirksamer als ASS in Monotherapie (ARR 1% pro Jahr) [29]. Beide Studien wiesen zum Teil heftig kritisierte Mängel auf. Den Kritikern ist jedoch entgegenzuhalten, dass beide Studien mehrere tausend Patienten ein-

schlossen und ESPRIT die Resultate von ESPS-2 bestätigte. Hauptnachteil des Dipyridamols sind medikamenteninduzierte Kopfschmerzen, welche die Anwendung der Kombinationstherapie von ASS und Dipyridamol bei vielen Patienten verunmöglicht.

Antikoagulation

Eine orale Antikoagulation (OAK) mit einer INR von 2–3 ist in der Sekundärprävention bei nicht-kardioembolischen Infarkten nicht wirksamer als ASS [30, 31]. Dies gilt auch für Stenosen der intrakraniellen Arterien [32].

Die wichtigsten Indikationen für eine OAK sind in Tabelle 2  zusammengefasst.

Beim *Vorhofflimmern* sind Antikoagulantien (INR 2–3) sowohl primär als auch sekundärpräventiv klar indiziert. Eine Ausnahme sind Patienten mit strukturell normalem Herzen ohne zusätzliche Risikofaktoren, die mit ASS behandelt werden können. Eine OAK wird auch bei *mechanischen Herzklappen, stark eingeschränkter linksventrikulärer Funktion* und *frischen Thromben in der Karotis* sowie *intrakardialen Thromben* eingesetzt.

Zudem ist der zeitlich begrenzte Einsatz einer OAK auch bei *extrakraniellen Karotis- und Vertebralisdissektionen* für drei bis sechs Monate abhängig von der Normalisierung des Gefässstatus und bei *Hirnvenenthrombosen* (sechs bis zwölf Monate) in Betracht zu ziehen [33].

Beim *Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom* wird eine orale Langzeitantikoagulation (Ziel-INR 2,5–3) empfohlen [34].

Das persistierende offene Foramen ovale (PFO) ist bei Personen unter 55 Jahren mit kryptogenen Hirninfarkten assoziiert. Bei *asymptomatischem PFO* sind keine prophylaktischen Massnahmen notwendig.

In der *Sekundärprävention bei PFO* wird es bis zum Abschluss mehrerer laufender randomisierter Studien unklar bleiben, ob eine medikamentöse Therapie (OAK oder ASS), ein endovaskulärer Schirmverschluss oder ein Kombination von Schirmverschluss und medikamentöser Therapie das Rezidivrisiko am meisten reduziert. Unter ASS beträgt das jährliche Rezidivrisiko bei isoliertem PFO $<1\%$ pro Jahr, bei kombiniertem PFO und Vorhofseptumaneurysma (VSA) ungefähr 4% pro Jahr. Deshalb wird bei isoliertem PFO vielerorts primär ASS eingesetzt, währenddessen eine OAK oder eine endovaskuläre Therapie den Patienten mit begleitendem VSA vorbehalten bleibt.

Die Rolle der OAK in der Sekundärprävention bei *Aortenbogenplaques* mit einem Durchmesser von ≥ 4 mm ist zurzeit Gegenstand einer randomisierten Studie. Aktuell ist eine OAK vertretbar, wenn unter ASS erneut zerebrovaskuläre Symptome auftreten.

Tabelle 2. Indikationen für eine orale Antikoagulation.

Kardiale Indikationen	Nichtkardiale Indikation
Primärpräventiv bei Vorhofflimmern mit zusätzlichen vaskulären Risikofaktoren, mechanischer Herzklappe, schwerer linksventrikuläre Dysfunktion	Extrakranielle Karotis- oder Vertebralisdissektion (3–6 Monate abhängig von der Rekanalisation des dissezierten Gefässes)
Sekundärpräventiv bei Vorhofflimmern, kardialen Thromben, mechanischer Herzklappe, schwerer linksventrikulärer Dysfunktion	Hirnvenenthrombosen (6–12 Monate)
Sekundärpräventiv fraglich bei persistierendem Foramen ovale, insbesondere mit Vorhofseptumaneurysma	Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom
	Fraglich bei Rezidiven unter ASS bei Aortenbogenplaques von >4 mm

Endovaskuläre Behandlung und Operation von Stenosen der hirnversorgenden Gefässe

Seit längerer Zeit ist die Indikation zur Karotidendarterektomie (KEA) bei *symptomatischen mittel- und hochgradigen Karotisstenosen* (>50% nach NASCET-Kriterien) bewiesen. Der absolute Nutzen in bezug auf das Risiko von schweren Hirnschlägen und Tod ist bei hochgradigen Karotisstenosen besonders hoch und betrug in der ECST-Studie 11,6% [35]. Die KEA ist wirksamer, wenn sie in den ersten zwei Wochen nach Symptombeginn erfolgt [36]. ASS soll in der perioperativen Phase nicht abgesetzt werden.

Bei *asymptomatischen Karotisstenosen von >60%* ist eine KEA nur bei Patienten sinnvoll, deren verbleibende Lebenserwartung mehr als vier bis fünf Jahre beträgt. Voraussetzung für einen Nutzen des Eingriffs sind erfahrene Chirurgen, deren Komplikationsraten unter 3% liegen [37]. Aufgrund der bisherigen Studienergebnisse ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei Männern mit asymptomatischen Karotisstenosen besser als bei Frauen.

Die endovaskuläre Therapie von Karotisstenosen mit oder ohne Stent ist eine vielversprechende Methode. Zwei kürzlich veröffentlichte Studien bei Patienten mit symptomatischen hochgradigen Karotisstenosen konnten jedoch nicht beweisen, dass die endovaskuläre Therapie der KEA nicht unterlegen ist [38, 39]. In einer dieser Studien wurden sogar signifikant mehr Hirnschläge und Todesfälle nach einer Stenteinlage beobachtet. Dies dürfte zumindest teilweise darauf zurückzuführen sein, dass auch unerfahrene Interventionalisten an dieser Studie teilnahmen. Die Resultate weiterer Studien werden in Kürze erwartet. Man darf gespannt sein, ob die endovaskuläre Therapie dank einer weiteren Verbesserung der Technik und des Stentmaterials mit der Chirurgie in den nächsten Jahren gleichziehen wird. Zurzeit sollte eine Stenteinlage vor allem bei Patienten mit hohem Operationsrisiko, bei narbigen Rezidivstenosen und bei postaktinischen Stenosen ins Auge gefasst werden. Der intuitiven Meinung, dass besonders ältere Patienten der endovaskulären Therapie zuzuführen seien, steht jedoch die Erfahrung der Studien entgegen. Gerade bei älteren Patienten erwies sich das Risiko der endovaskulären Therapie als unerwartet hoch [40].

Bei *Subklaviastenosen* wird eine endovaskuläre Behandlung durchgeführt, wenn sie durch ein Steal-Phänomen oder Embolien klinisch manifest werden.

Angesichts des hohen Rezidivrisikos unter medikamentöser Behandlung sind Angioplastie und Stenting eine vielversprechende Behandlungsmethode bei hochgradigen *intrakraniellen Stenosen* [41]. Kontrollierte Studien stehen aber aus.

Aufklärung der Bevölkerung

Eine fundierte Information bildet die Grundlage für eine erfolgreiche Prävention. In der Schweizer Bevölkerung ist das Wissen über Hirnschlag und TIA leider immer noch ungenügend [42]. Deshalb kommt dem ärztlichen Gespräch in der Hirnschlagprävention eine besondere Bedeutung zu. Weitere wichtige Massnahmen sind lokale und nationale Informationskampagnen, wie zum Beispiel die im Januar 2007 initiierte HELP-Kampagne der Schweizerischen Herzstiftung (www.helpbyswissheart.ch).

Ausblick

Das Hirnschlagrisiko kann durch einen gesunden Lebensstil tief gehalten und könnte bei einem grossen Teil der Bevölkerung durch eine Änderung des Lebensstils deutlich reduziert werden. Neben der individuellen Prävention im ärztlichen Gespräch werden in der Schweiz nun endlich auch ernsthafte gesundheitspolitische Massnahmen wie die vermehrte Bekämpfung von Nikotinabusus, Passivrauchen und Übergewicht unternommen.

Im Bereich der medikamentösen Therapien ist die Wirksamkeit von Statinen, Plättchenhemmern, Antihypertensiva sowie Antikoagulantien bei kardioembolischen Hirninfarkten gut belegt. Weitere Studien mit einer genaueren Definition der Risikogruppen drängen sich auf, damit das Kosten-Nutzen-Verhältnis verbessert werden kann. Bei einem so schweren Krankheitsbild wie dem Hirnschlag dürfen wir uns allerdings nicht zu einer einfachen Kosten-Nutzen-Rechnung ohne Berücksichtigung der indirekten Kosten (Pflegekosten, Schmerzensgeld, Lohnausfall, Invalidität usw.) oder immaterieller Werte wie etwa der Lebensqualität verleiten lassen.

Mit Blick auf die Zukunft bieten die endovaskuläre Behandlung von Stenosen der hirnversorgenden Arterien, die OAK bei Aortenbogenplaques sowie der Einsatz neuer Antithrombotika, welche Gegenstand laufender klinischer Studien sind, die vielversprechendsten Perspektiven.

Danksagung

Wir danken Herrn Dr. med. Michael Fricker, Facharzt für Innere Medizin FMH, Mörigen, für seine wertvollen Ratschläge zur Verbesserung des Manuskripts.

Empfohlene Literatur

- Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*. 2006;37:1583–633.
- He FJ, Nowson CA, McGregor GA. Fruit and vegetable consumption and stroke: meta-analysis of cohort studies. *Lancet*. 2006;367:320–6.
- Lawes CM, Bennett DA, Feigin VL, et al. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke*. 2004;35:1024–33.
- Nedeltchev K, Mattle HP. Diabetes and Stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2003;15(Suppl 2):25–30.
- The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med*. 2006;354:205–11.
- Etminan M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*. 2005;330:63–5.
- Bath PMW. Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke: a meta-analysis. *BMJ*. 2005;330:342.
- Schievink WI. Spontaneous Dissection of the carotid and vertebral arteries. *N Engl J Med*. 2000;344:898–905.
- Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2002;346:752–63.
- Scott EK, Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, et al. for the Warfarin Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID) Trial Investigators. Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis. *Circulation*. 2006;113:555–63.
- Nedeltchev K, Fischer U, Arnold M, et al. Low awareness of transient ischemic attacks and risk factors of stroke in a Swiss urban community. *J Neurol*. 2007;254:179–84.

Das vollständige Literaturverzeichnis [1–42] finden Sie in der Onlineausgabe dieses Artikels unter www.medicaforum.ch.

Korrespondenz:

PD Dr. med. Marcel Arnold
Klinik und Poliklinik
für Neurologie
Inselspital
Freiburgstrasse 14
CH-3010 Bern
marcel.arnold@insel.ch

Primär- und Sekundärprävention des Hirnschlags: ein Update

Marcel Arnold, Krassen Nedeltchev, Liliane Kappeler, Tobias Häfeli, Heinrich P. Mattle

Klinik und Poliklinik für Neurologie, Inselspital Bern

Literatur

- 1 Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*. 2006;37(6):1583–633.
- 2 Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*. 2006;37:1583–633.
- 3 Lee IM, Hennekens CH, Berger K, Buring JE, Manson JA. Exercise and risk of stroke in male physicians. *Stroke*. 1999;30:1–6.
- 4 Hu FB, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Physical activity and risk of stroke in women. *JAMA*. 2000;283:2961–7.
- 5 Joshipura KJ, Ascherio A, Manson JE, et al. Fruit and vegetable intake in relation to risk of ischemic stroke. *JAMA*. 1999;282:1233–9.
- 6 He FJ, Nowson CA, McGregor GA. Fruit and vegetable consumption and stroke: meta-analysis of cohort studies. *Lancet*. 2006;367:320–6.
- 7 Sack FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 2001;344:3–10.
- 8 Heart Protection Study Collaborative Group. MRC / BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20 536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:23–33.
- 9 Wiberg B, Sundstrom J, Arnlow J, et al. Metabolic risk factors for stroke and transient ischemic attacks in middle-aged men: a community-based study with long-term follow-up. *Stroke*. 2006;37:2898–903.
- 10 Berger K, Ajani UA, Kase CS, et al. Light to moderate alcohol consumption and risk of stroke among U.S. male physicians. *N Engl J Med*. 1999;341:1557–64.
- 11 Lawes CM, Bennett DA, Feigin VL, et al. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke*. 2004;35:1024–33.
- 12 PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet*. 2001;358:1033–41.
- 13 Schrader J, Luders S, Kulschewski A, et al. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke*. 2005;36:1218–26.
- 14 Amarenco P, Labreuche J, Lavallée P, Touboul PJ. Statins in Stroke Prevention and Carotid Atherosclerosis. Systematic Review and Up-to-Date Meta-Analysis. *Stroke*. 2004;35:2902–9.
- 15 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;355:549–59.
- 16 Nedeltchev K, Mattle HP. Diabetes and Stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2003;15(suppl 2):25–30.
- 17 UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 1998;317:703–13.
- 18 Kernan WN, Inzucchi SE. Type 2 Diabetes Mellitus and Insulin Resistance: Stroke Prevention and Management. *Curr Treat Options Neurol*. 2004;6:443–50.
- 19 Toole J, Malinow M, Chambless L, 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;291:565–75.
- 20 The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators. Homocysteine Lowering with Folic Acid and B Vitamins in Vascular Disease. *N Engl J Med*. 2006;354:205–11.
- 21 Etminan M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*. 2005;330:63–5.
- 22 Kittner SJ, Stern BJ, Feeser BR, et al. Pregnancy and the risk of stroke. *N Engl J Med*. 1996;335:768–74.
- 23 Bath PMW. Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke: a meta-analysis. *BMJ*. 2005;330:342.
- 24 Ridker P, Cook NR, Lee IM, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2005;352:1293–304.
- 25 Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. *BMJ*. 2002;324:71–86.
- 26 CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348:1329–39.
- 27 Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354:1706–17.

- 28 Markus HS, Droste DW, Kaps M, et al. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial. *Circulation*. 2005; 111:2233–40.
- 29 Halkes PH, Van Gijn J, Kapelle LJ, et al. ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;20:367:1665–73.
- 30 Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, et al. Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2001;34: 1444–51.
- 31 The ESPRIT Study Group. Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2007;6:115–24.
- 32 Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med*. 2005; 352(13):1305–16.
- 33 Schievnik WI. Spontaneous Dissection of the carotid and vertebral arteries. *N Engl J Med*. 2000;344: 898–905.
- 34 Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2002;346:752–63.
- 35 European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet*. 1998;351:1379–87.
- 36 Bond R, Rerkasem K, Rothwell PM. Systematic review of the risks of carotid endarterectomy in relation to the clinical indication for and timing of surgery. *Stroke*. 2003;34:2290–303.
- 37 Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Potter J, Thomas D; MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomized controlled trial. *Lancet*. 2004;363:1491–502.
- 38 Ringleb PA, Allenberg J, Berger J, et al. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomized non-inferiority trial. *The Lancet*. 2006;10:9122–8.
- 39 Mas J-L, Chatellier G, Beyssen B, et al. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med*. 2006;355: 1660–71.
- 40 Hobson RW 2nd, Howard VJ, Roubin GS, et al. CREST Investigators. Carotid artery stenting is associated with increased complications in octogenarians: 30-day stroke and death rates in the CREST lead-in phase. *J Vasc Surg*. 2004;40.
- 41 Scott EK, Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, et al. for the Warfarin Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID) Trial Investigators. Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis. *Circulation*. 2006;113:555–63.
- 42 Nedeltchev K, Fischer U, Arnold M, et al. Low Awareness Of Transient Ischemic Attacks And Risk Factors Of Stroke In A Swiss Urban Community. *J Neurol*. 2007;254:179–84.

Korrespondenz:

PD Dr. med. Marcel Arnold
Klinik und Poliklinik
für Neurologie
Inselspital
Freiburgstrasse 14
CH-3010 Bern
marcel.arnold@insel.ch