

---

# Ischämischer Schlaganfall - Akuttherapie, Sekundärprophylaxe

Alexander Semmler

Praxis Neuromed

06/2022

## Die wichtigste neurologische Erkrankung

---

- jährlich ca. 16'000 Patienten (Schweiz)
  - dritthäufigste Todesursache
  - häufigste lebensbedrohliche neurologische Erkrankung (20% der Patienten versterben)
  - die wichtigste Ursache einer Behinderung im Erwachsenenalter
  - jeder vierte Betroffene bleibt behindert und ist nicht mehr in der Lage, ein selbstständiges Leben zu führen.
  - die zweithäufigste Ursache einer Demenz
  - immense Kosten
-

# Ischämischer Schlaganfall


## Risikofaktoren

### Nicht beeinflussbar:

- Alter
- Genetische Faktoren (z.B. Geschlecht)

### Beeinflussbar:

- Arter. Hypertonie (4-8fach)
- Diabetes mellitus (2-6fach)
- Übergewicht (2fach)
- Hypercholesterinämie (2fach)
- Nikotin/Rauchen (1.5-3fach)
- Vorhofflimmern (6-18fach)

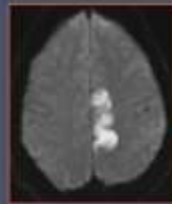
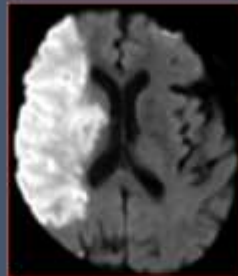
- 
- Ernährung!
  - Bewegungsmangel!
  - Genetische Faktoren

## Symptomatik

### VASTLY OVERSIMPLIFIED BUT CONCISE OVERVIEW OF MAJOR STROKE SYNDROMES

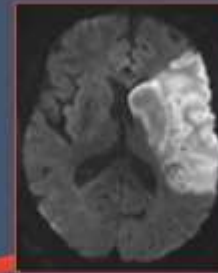
#### R MCA Syndrome:

- R gaze deviation
- L sided weakness
- L neglect



#### ACA Syndrome:

- Contralateral leg weakness
- Executive dysfunction / abulia

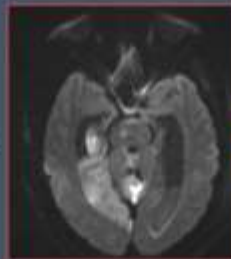


#### L MCA Syndrome:

- L gaze deviation
- R sided weakness
- Aphasia

#### PCA Syndrome:

- Contralateral hemianopsia
- Confusion, amnesia, often w/ disorders of consciousness

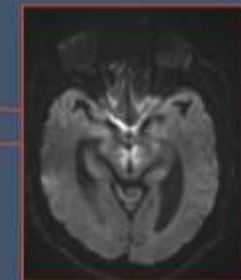


PCA

BASILAR

ACA

MCA

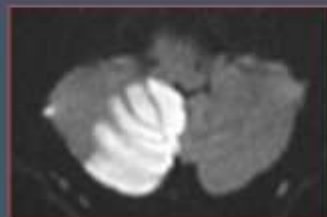


#### Top of the Basilar / Thalamic Perforators:

- Acute disorders of consciousness / Coma

#### Cerebellar Stroke: (May result from vert, PICA, AICA, SCA occlusions)

- Ipsilateral ataxia
- Nausea, vertigo, nystagmus, imbalance

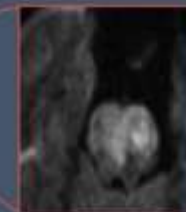


PICA

VERT

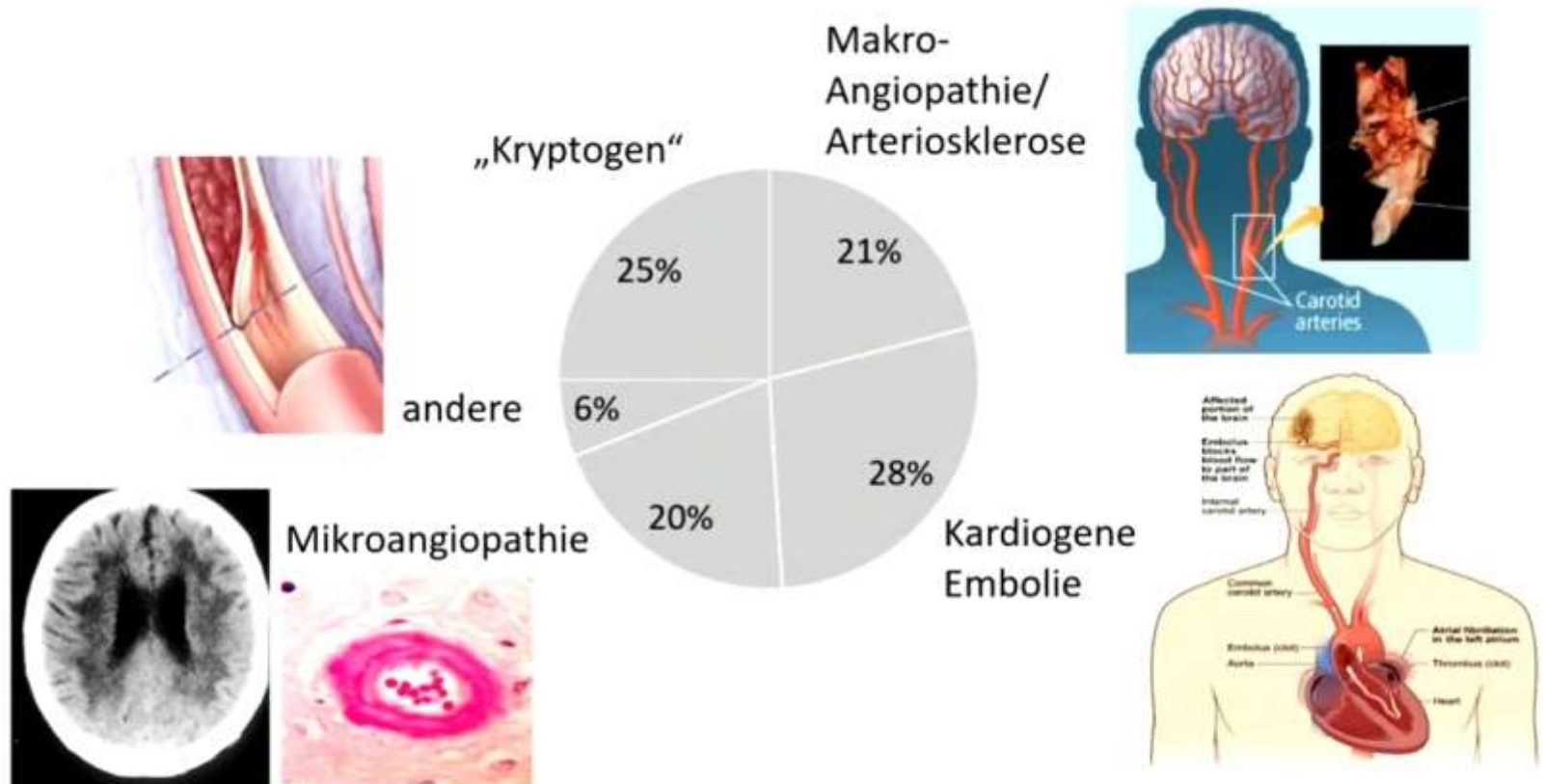
#### Mid-Basilar Stroke:

- Locked-in state
- "Crossed" symptoms
- Ocular palsies

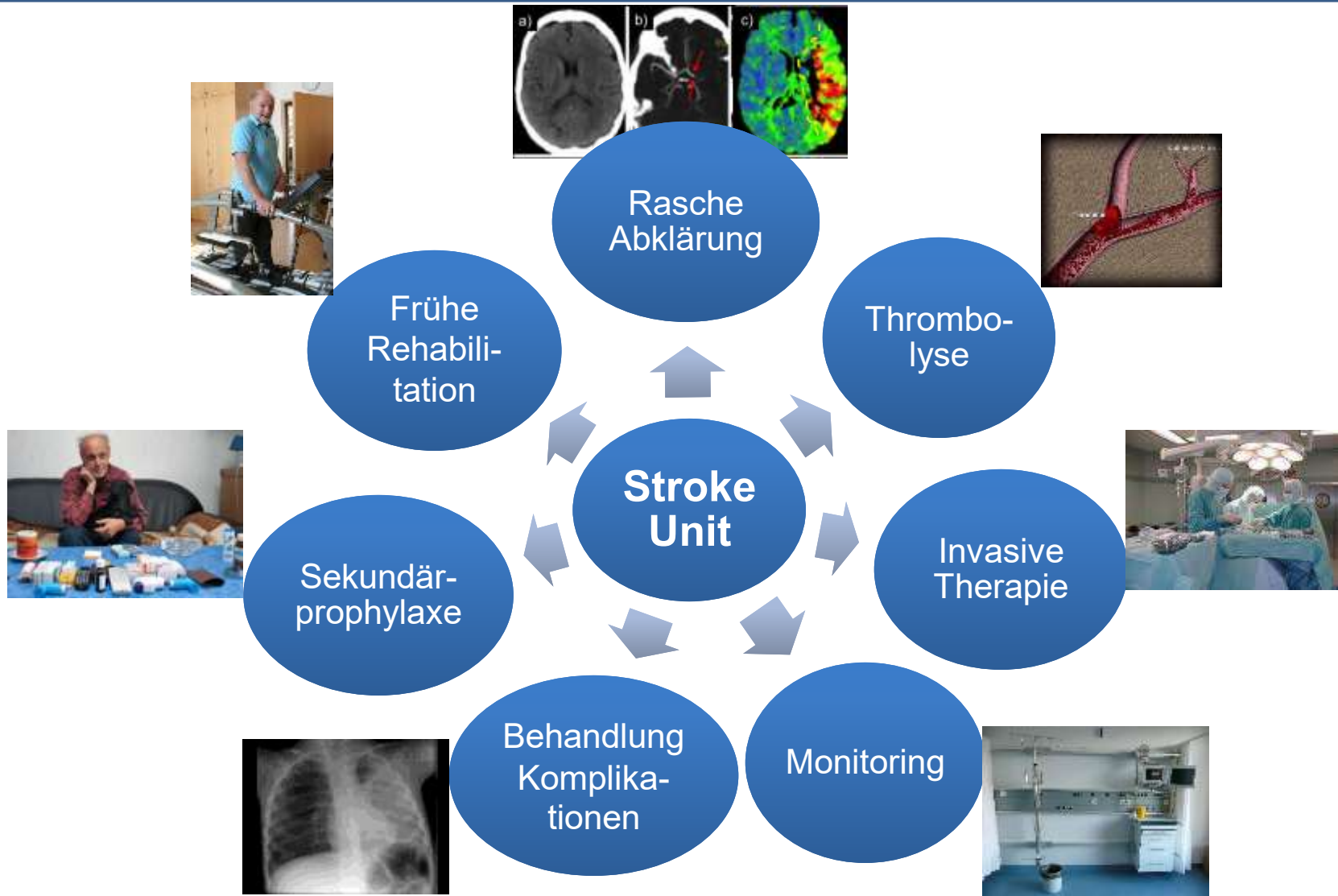


# Ischämischer Schlaganfall

## Ursachen



# Stroke Unit/Center: Konzeption und Anforderung



# Warum eine Stroke Unit ?

## Stroke Unit verbessert signifikant die Prognose nach Schlaganfall!

- 31 Studien, 6936 Patienten
- **22 Pat. müssen auf einer Stroke Unit behandelt werden, um 1 Tod zu verhindern!**
- **16 Pat. müssen auf einer Stroke Unit behandelt werden, um 1 Pflegeheim-Einweisung zu verhindern!**
- Unabhängig von Alter, Geschlecht oder Schwere des Hirnschlages



# Stroke Units/Center in der Schweiz



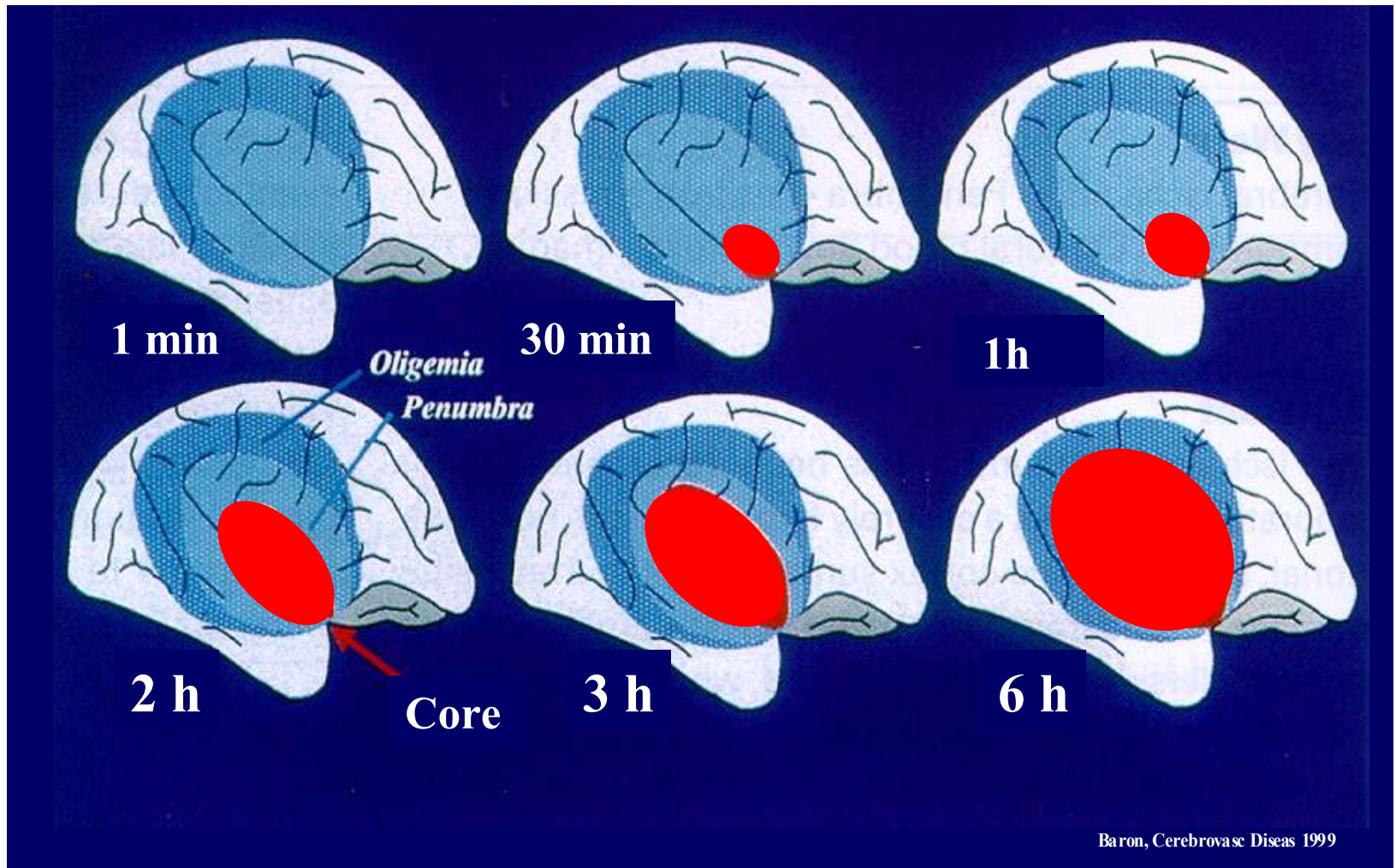
○ Stroke Unit (n=15)

○ Stroke Center (n=9)



# „Time is brain“

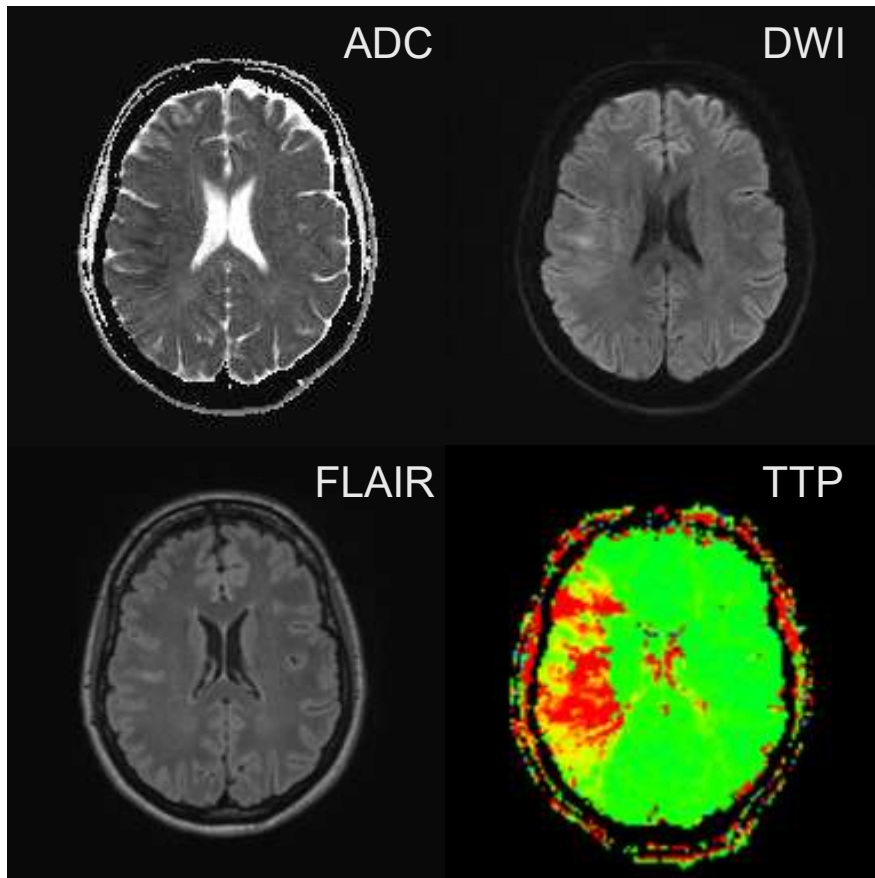
## Das Prinzip der „Penumbra“



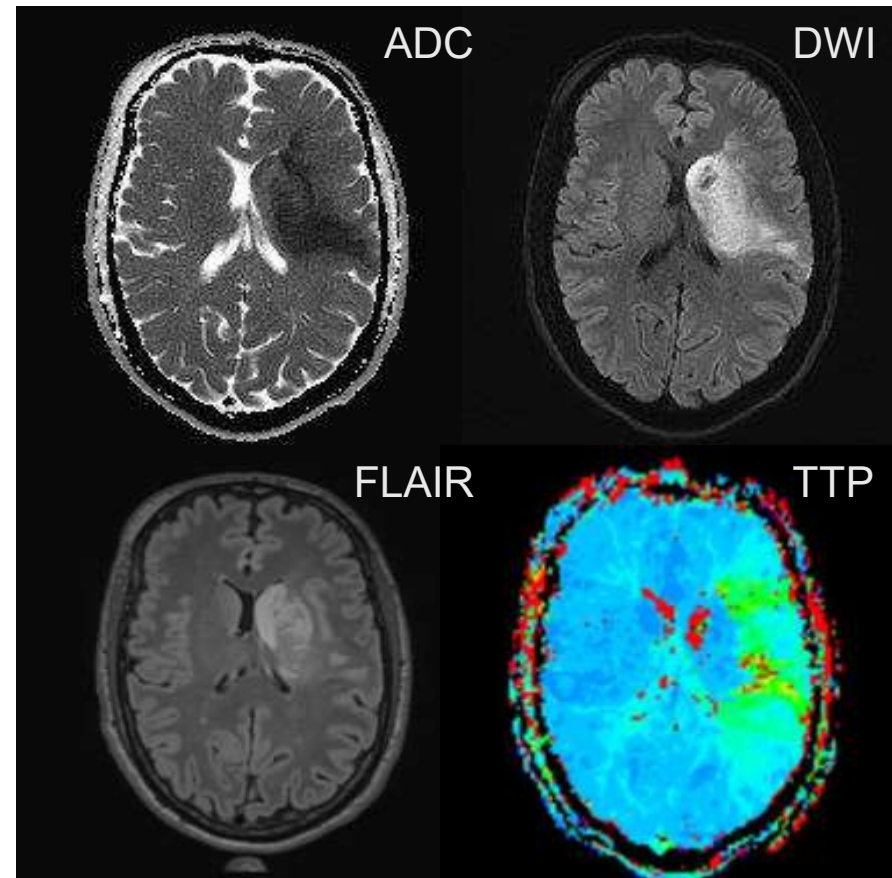
# „Time is brain“

## Das Prinzip der „Penumbra“

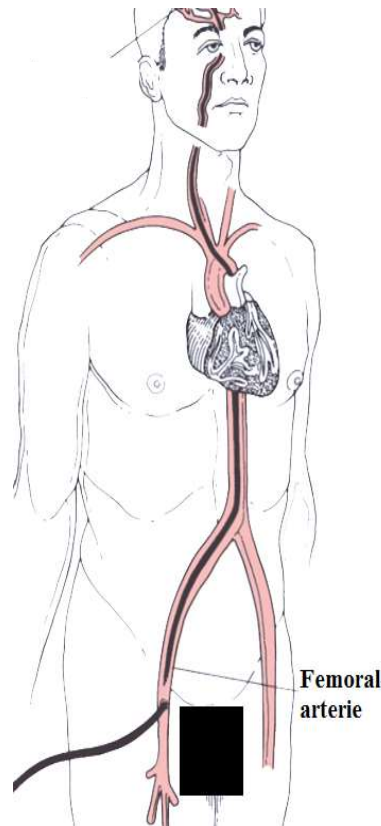
1) Infarktalter < 4-6h → Lyse



2) Infarktalter > 4-6h → keine Lyse



# Therapie des Gefäßverschlusses: i.v.- Thrombolyse/ Endovaskuläre Therapie



Alteplase (Actilyse®)

Plasminogenaktivator Spaltung  
von Plasminogen in Plasmin →  
Fibrinolyse  
(„Thrombusauflösung“)



Endovaskuläre Therapie bei proximalen Verschlüssen

# Therapie des Gefässverschlusses: i.v.- Thrombolyse/ Endovaskuläre Therapie

i.v.	endovaskulär
<ul style="list-style-type: none"><li>+ sofort applizierbar</li><li>+ geringerer Zeitverlust</li><li>+ wenig invasiv</li><li>+ grösste Erfahrung</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>+ Grösseres Zeitfenster</li><li>+ Auch bei Actilyse-KI, z.B. OAK</li><li>+ höhere Rekanalisationsrate</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Durch system. Gabe Wirkungseintritt ↓ und u.U. Wirksamkeit ↓</li><li>- Wirksamkeit gesichert nur innerhalb 4.5h</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Verfügbarkeit ↓</li><li>- invasives Verfahren (Angiographie)</li><li>- Zeitverlust durch Vorbereitungen (Anästhesie, Transport,...)</li></ul>



# Intravenöse Thrombolysse (IVT)

---

- **Indikation:**
  - Innerhalb 4.5h nach Auftreten der Symptomatik
  - in Einzelfällen bis 9h (CT/MR-basiert (gemäss Mismatch-Konzept))
- **Vorgehen:**
  - Gabe von rtPA 0,9 mg/kg Körpergewicht, davon 10% als Bolus und Rest über 1h (Perfusor) (separater venöser Zugang)
- **Komplikationen:**
  - Symptomatische intracerebrale Blutung 2-6%, schwer <1%
  - Sehr selten: anaphylaktische Reaktion

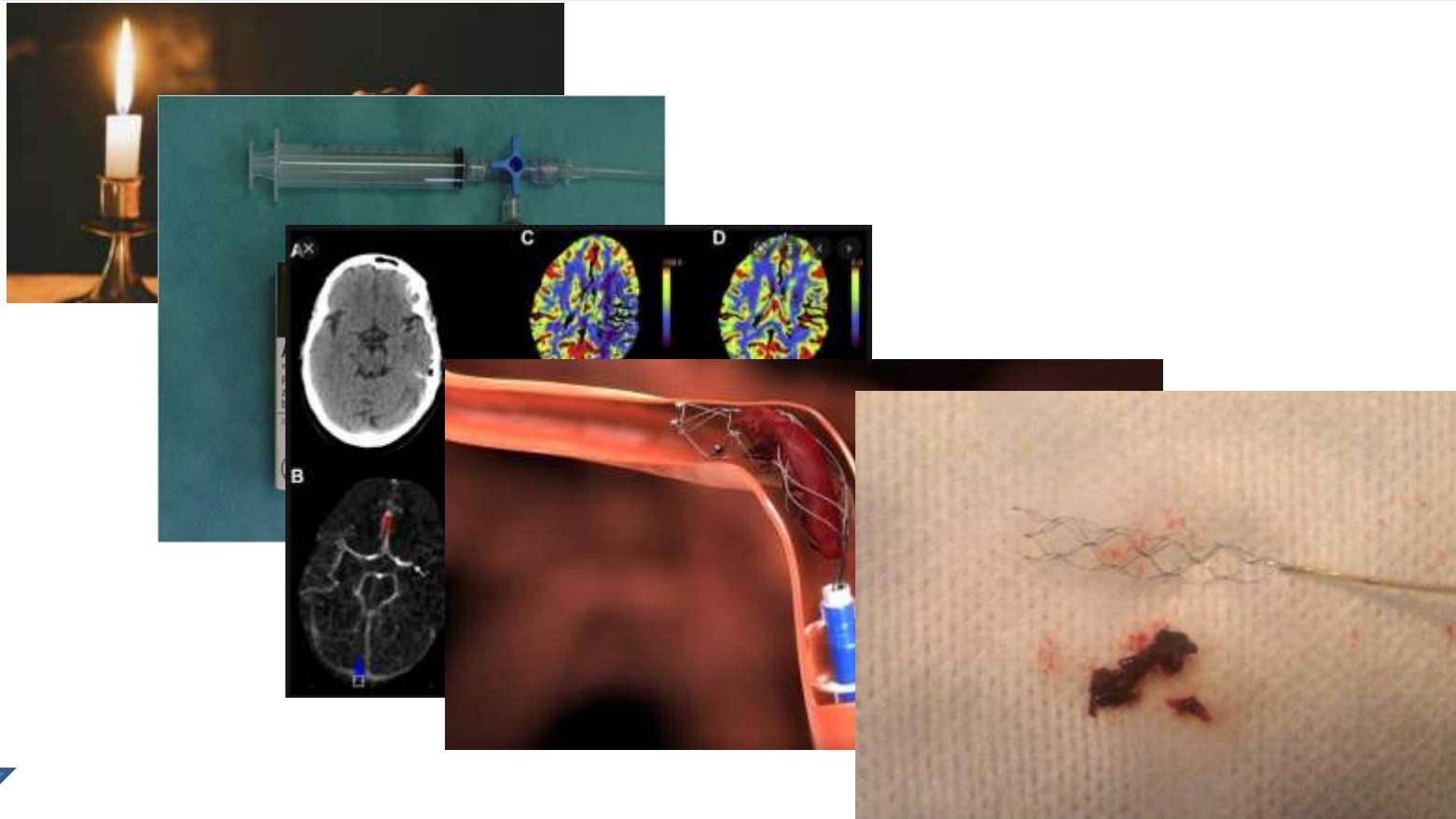
# Endovaskuläre Therapie bei LVO

---

- **Indikation:**
  - Verschluss der (distalen) A. carotis interna (ICA), des Hauptstammes A. cerebri media (MCA-M1), ggf. auch Hauptast (M2) und der A. basilaris, (ggf. ACA-A1, PCA-P1)
  - NIH-SS  $\geq 5$  bzw. relevantes Defizit, Zeitfenster bis 24h (Perfusionsbildgebung!)
- **Vorgehen:**
  - i.d.R. Intubationsnarkose (z.B. *SIESTA Trial, JAMA 2017*)
  - Bei Zeitfenster  $<4.5$ h, i.d. R. parallel i.v. Lyse („Bridging“)
- **Komplikationen:**
  - Symptomatische intracerebrale Blutung 6-8%, schwer  $<1\%$

# Evolution der Akuttherapie

Grad der Behinderung/Tod nach Schlaganfall



<2000

2000

2010

Beginn der EVT

Verbesserung der Katheter



# Evolution der Akuttherapie

---

- Nur ein Bruchteil der ischämischen Schlaganfälle erhält Thrombolyse (1-3%, Schlaganfallzentren: 5-10%)
- ca. 25% mit ischämischem Schlaganfall könnten behandelt werden!
- Kontraindikationen grösstenteils beruhend auf NINDS-Studie
- Anzahl der Thrombolysepatienten erhöhen:
  - jeder Patient ist „potentieller Lysekandidat“
  - Einzige absolute KI: akute intracerebrale Blutung
  - es muss einen KLAREN und RATIONALEN Grund geben, wenn keine Lyse durchgeführt wird
    - „Nicht nach Gründen für Therapieverzicht suchen“!
    - Sorgfältige Nutzen/Risikoabwägung

# Ischämischer Schlaganfall

## Prävention

---

- **Ziel:** Verhinderung eines Schlaganfalls durch Minimierung der beeinflussbaren Risikofaktoren
- **Primärprävention:**
  - Verhinderung erster Schlaganfall
- **Sekundärprävention**
  - Verhinderung weiterer Schlaganfälle

# Ischämischer Schlaganfall

## Sekundärprävention Life Style

- **Bewegung, Sport**

- Empfohlen mind. 3x/Woche Ausdauertraining im niedrigen bis mittleren Intensitätsbereich
- z. B. 3x30 Minuten (Inspire-TMS)

- **Bewusste Ernährung**

- z.B. „mediterrane“ Kost
- bei Übergewicht → gewichtsreduzierende Diät

- **Kein Nikotin!**

- **Kein (wenig) Alkohol!**



# Ischämischer Schlaganfall

## Sekundärprävention Medikation

---

### Medikamentöse Risikoreduktion (4 Säulen):

- (1) „Blutverdünnung“: Thrombozytenaggregationshemmung (TAH), Antikoagulation
  - (2) Blutdruckbehandlung
  - (3) Cholesterinsenkung/Statine
  - (4) Behandlung Diabetes mellitus
- Bei gegebener Indikation operative/interventionelle **Therapie Gefäßstenosen, -verschlüsse, Herzfehler, etc.**

# Sekundärprophylaxe

## Thrombozytenaggregationshemmung

---

- Indikation: nicht kardioembolische, in erster Linie makroangiopathische Genese
- Gewisser Nutzen auch bei mikroangiopathischer Ursache (ESPS-2, Stroke, 2006)
- Möglichst frühe Gabe (untersucht < 48h)
- RRR ca. 20%, ARR/Jahr 1-1.5%, NNT 80-100
- Zentrale Fragestellungen:
  - Welches Präparat?
  - Duale Plättchenhemmung?
  - Umstrittene Indikationen (TAH vs. OAK)?

## Welches Präparat?

---

- Im Hinblick auf Datenlage (und Kosten-/Nutzenbewertung) in der Regel primär ASS 100 mg/d
  - gesichert wirksam ab 50 mg/d
  - > 300 mg/d vermehrt GI-Blutungskomplikationen
- Alternativ Clopidogrel 75 mg/d (z.B. bei ASS-Unverträglichkeit)
- ASS bzw. Clopidogrel Loading-Dose ggf. sinnvoll (schnellerer Wirkungseintritt)
- Kein Daten hinsichtlich Nutzen von Umstellung eines Präparates oder Steigerung der Dosis nach Schlaganfall unter entsprechender Therapie

# Duale Plättchenhemmung?

## ASS + Clopidogrel

---

- **Indikationen (jeweils zeitlich limitiert):**
  - Nach Stentimplantation (i.d.R. 3 Monate)
  - Hochgradige, symptomatische intrakranielle Stenosen (3 Monate) (SAMMPRIS, NEJM 2011; CLAIR-Studie, Lancet Neurol 2010)
  - Nach nicht-kardioembolischem Minor Stroke/TIA bei Hochrisikopatienten (3 Monate, vermutlich 21d ausreichend, ws. v.a. bei atherosklerotischer Genese) (CHANCE, NEJM 2013, POINT, NEJM 2019)
- Längerfristig kein Nettonutzen (Nutzen durch höheres Blutungsrisiko aufgehoben)



# Sekundärprophylaxe

## Orale Antikoagulation (OAK)

---

- **Indikation: Kardioembolischer Schlaganfall**
  - Vorhofflimmern
  - Intrakardialer Thrombus
  - Mechanischer Herzklappenersatz

# Sekundärprophylaxe

## Orale Antikoagulation (OAK)

- **Orale Medikamente:**
  - **Vitamin K- Antagonisten/Cumarinderivate (Marcoumar)**
  - **Neue/direkte Antikoagulantien (NOAC/DOAC)**
    - Faktor-Xa-Antagonisten (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban)
    - Faktor-IIa/Thrombininhibitoren (Dabigatran)
- **Bei VHF: RRR ca. 70%, ARR 6-8%/Jahr, NNT 12**
- **Auch bei hochaltrigen Patienten (> 85a) indiziert (Polymeris et. al. 2022)**
- **Nicht-valvuläres Vorhofflimmern → primär NOAC/DOAC**
  - mindestens vergleichbare prophylaktische Wirkung bei signifikant weniger Blutungskomplikationen (v.a. cerebral)
- **Mechanische Klappen, kardiale Thromben → primär Marcoumar**

## Umstrittene Indikationen

---

- **Dissektion hirnzuführender Arterien (A. carotis, A. vertebralis)**
  - Je nach Konstellation ASS vs. OAK
- **Persistierendes Foramen ovale**
  - Interventionelle Verschluss vs. Antikoagulation?
  - Bei embolischem Schlaganfall, mittel-/großem PFO und sorgfältiger Ursachenabklärung Verschluss wahrscheinlich überlegen
- **Aortenplaques Grad IV**
  - Datenlage uneinheitlich/ nicht ausreichend, Statintherapie im Vordergrund (PICSS 2009, Tunick, 2002, ARCH 2013), ggf. zeitlich limitiert OAK, insbesondere bei Auftreten unter TAH+Statin
- **Herzinsuffizienz mit hochgradig eingeschränkter LVEF**
  - Kein Netbenefit für OAK (Ischämie vs. Hämorrhagie) bei LVEF  $\leq$  35% (WARCEF, NEJM 2012), ggf. Benefit für OAK bei Pat. < 60a oder höchstgradig eingeschränkter LVEF

# Hypertonie nach Schlaganfall

## Primär-/Sekundärprophylaxe

---

- Wichtigster modifizierbarer Risikofaktor
- Generell Ziel < 130/80 mmHg
- Sekundärpräventive Wirksamkeit gezeigt für Ca-Antagonisten, Thiazide, ACE-Hemmer/ARB
- Suffiziente RR-Senkung wichtiger als eingesetztes Präparat, Auswahl Komorbiditäten und Patientenpräferenz
- In der Sekundärprophylaxe **spätestens ab Tag 7** nach Schlaganfall normotensive Werte anstreben (SCAST-Trial, Lancet 2011)

# Sekundärprophylaxe

## Statintherapie/ Lipidsenkung

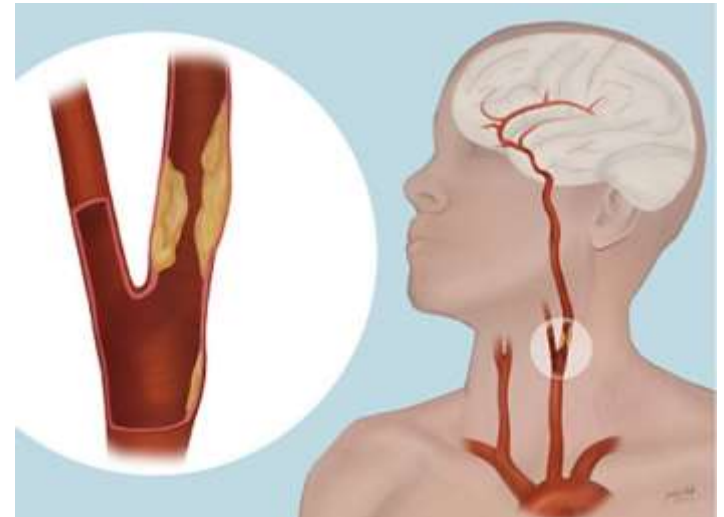
---

- Evidenz eindeutig belegt für Atorvastatin 80mg/d (SPARCL, NEJM 2006), Statine jedoch sehr wahrscheinlich austauschbar
- Ziel: LDL < 1,8 mmol/l bzw. LDL- Reduktion mind.  $\geq 50\%$  (Amarenco et al., Stroke 2007, Target Trial, 2020)
- Bei Unverträglichkeit/therapieresistenten Fällen Ezetimib und ggf PCSK9- Inhibitor erwägen
- Effektivität auch bei betagten Patienten > 80 Jahre belegt (Lefeber et al, Stroke 2020)
- Vermutlich leicht erhöhtes Risiko für intrazerebrale Blutung, das jedoch den Nutzen der Therapie nicht aufhebt
- Möglicherweise leicht erhöhtes Risiko für Diabetes mellitus, das jedoch den Nutzen der Therapie nicht aufhebt

# Stenose der A carotis interna

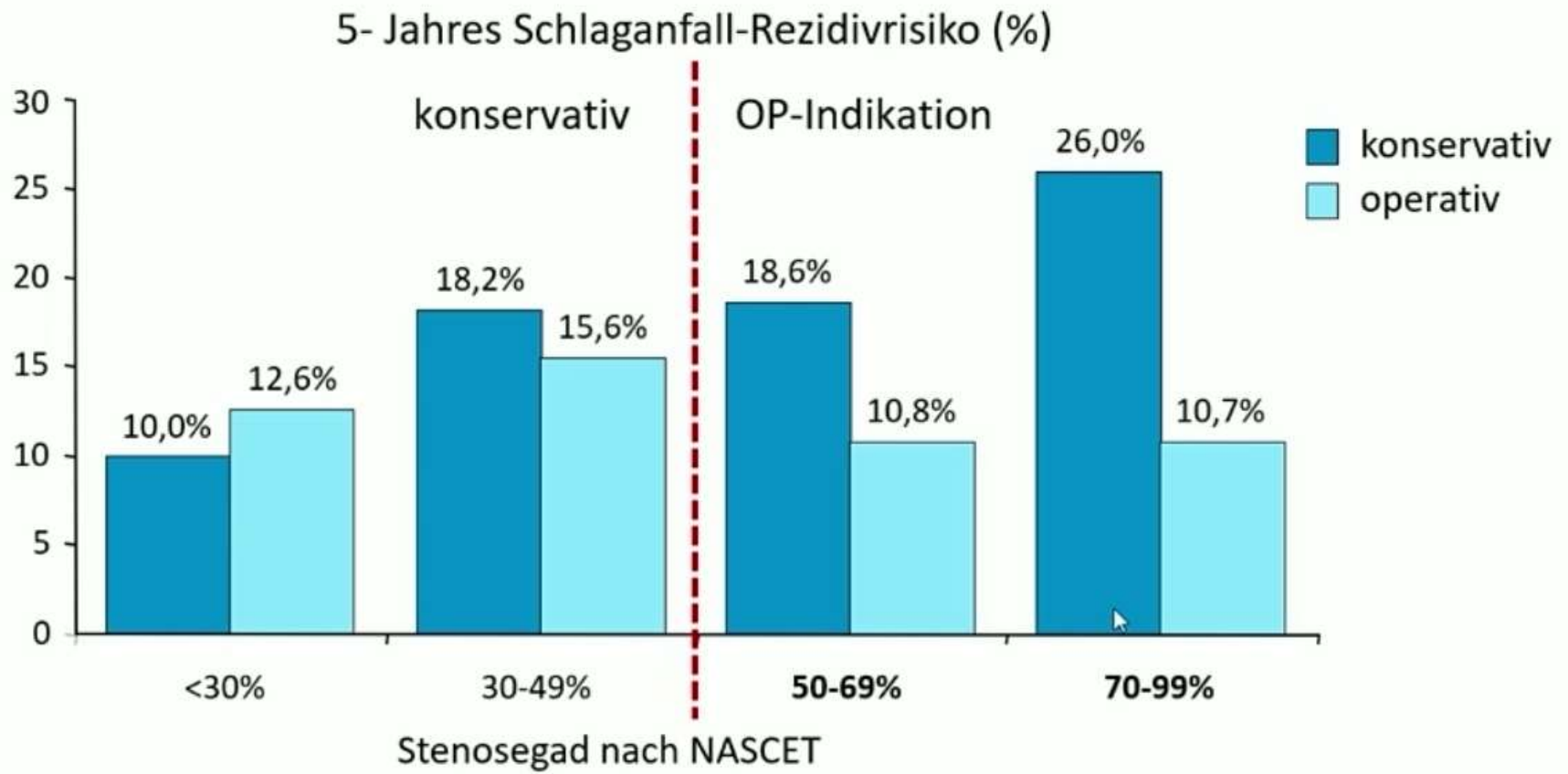
Ursache von 10-20% aller ischämischen Schlaganfälle

Risikostratifizierung nach:  
**Symptomatisch vs asymptomatisch**  
**Stenosegraduierung (Ultraschall)**



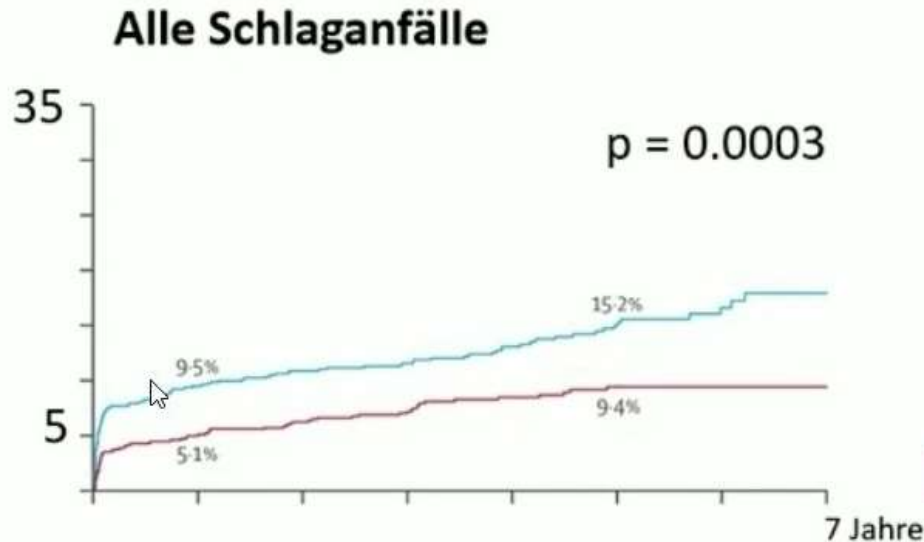
- **Asymptomatisch:**
  - keine Stenose-assoziierten Symptome in den letzten **6 Monaten**
- **Symptomatisch:**
  - Stenose-bedingter Hirninfarkt, TIA oder retinale Ischämie in den letzten **6 Monaten**
  - Stenose-assoziierte stumme, frische Ischämie im cMRT (DWI +)

# Symptomatische Stenose der A carotis interna





# Stenose der A carotis interna Thrombarterektomie (CEA) vs Stent (CAS)



Studie	Endovaskulär n / N	Operation n / N	Peto odds ratio (95% Konfidenzintervall)
Leicester	5 / 11	0 / 12	12,9 (1,85 - 89,6)
Wallstent	13 / 107	5 / 112	2,76 (1,05 - 7,22)
Kentucky 2001	0 / 53	1 / 51	0,13 (0,00 - 6,56)
CAVATAS	25 / 251	25 / 253	1,01 (0,56 - 1,81)
EVA-3S	25 / 261	10 / 259	2,48 (1,25 - 4,93)
SPACE	45 / 607	39 / 589	1,13 (0,73 - 1,76)
BACASS	0 / 10	1 / 10	0,14 (0,00 - 6,82)
ICSS	68 / 853	36 / 857	1,93 (1,30 - 2,88)
CREST	40 / 668	21 / 653	1,88 (1,12 - 3,14)
<b>Total</b>	<b>221 / 2821</b>	<b>138 / 2796</b>	<b>1,63 (1,32 - 2,02)</b>

$p < 0,0001$  (Heterogenität  $I^2 = 54\%$ ;  $p = 0,04$ )

0,1 0,2 0,5 1 2 5 10 100  
CAS besser CEA besser

→ Odds-Ratio **1,63** (95%CI 1,32-2,02) zuungunsten des Stents.

Im Langzeitverlauf mehr Rezidivschlag-  
Anfälle nach Stent (ICSS-Studie)

Periprozedurales Risiko höher bei Stent

- CEA sollte bei **50-69%** bzw. soll bei **70-99%iger Stenose** durchgeführt werden
- Zeitpunkt: möglichst früh nach Indexereignis (3-14d)
- vor und nach OP dauerhaft Einnahme von ASS

# Stenose der A carotis interna

## Thrombarteriektomie (CEA) vs Stent (CAS)

---

- **CAS-Situationen**
  - Re-Stenose nach CEA
  - radiogene Stenosen
  - hochzervikale Stenosen
  - Tandemstenosen (intracraniell/intrathorakal)
  - kontralateral hochgradige Stenose oder Verschluss
- **CEA-Situationen**
  - ältere Patienten > 70. J.
  - früh-elektive CEA nach Indexereignis
  - langstreckige, stark-verkalkte oder ulzerierte Stenose
  - erschwerter Zugang für CAS

# Asymptomatische Stenose der A carotis interna

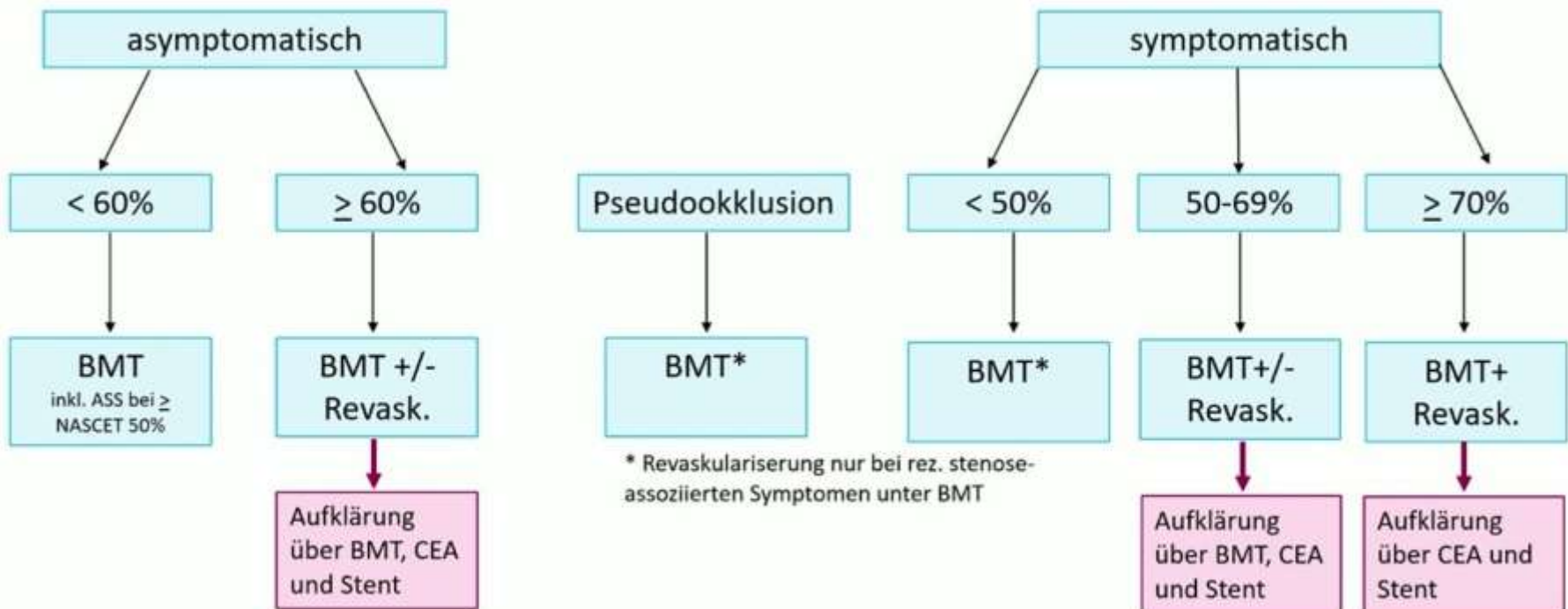
- eine CEA sollte nur bei einer **60-99%iger Stenose** und einer **perioperativen Komplikationsrate  $\leq 2\%$**  erwogen werden
- vor und nach OP dauerhaft Einnahme von ASS
- „best medical treatment“ (BMT) und „lifestyle modification“
- es profitieren v.a. Männer, wenn Lebenserwartung  $> 5$  Jahre

## Faktoren für erhöhtes Risiko eines carotis-assoziierten Hirninfarktes

- hochgradige kontralaterale Stenose oder Verschluss
- Stenoseprogredienz mit  $\geq 10\%/Jahr$
- klinisch-stumme stenoseassoziierte Hirninfarkte
- Plaquemorphologie (echoarm, großes Plaqueareal, Einblutungen)
- Mikroembolien, eingeschränkte Vasomotorenreserve

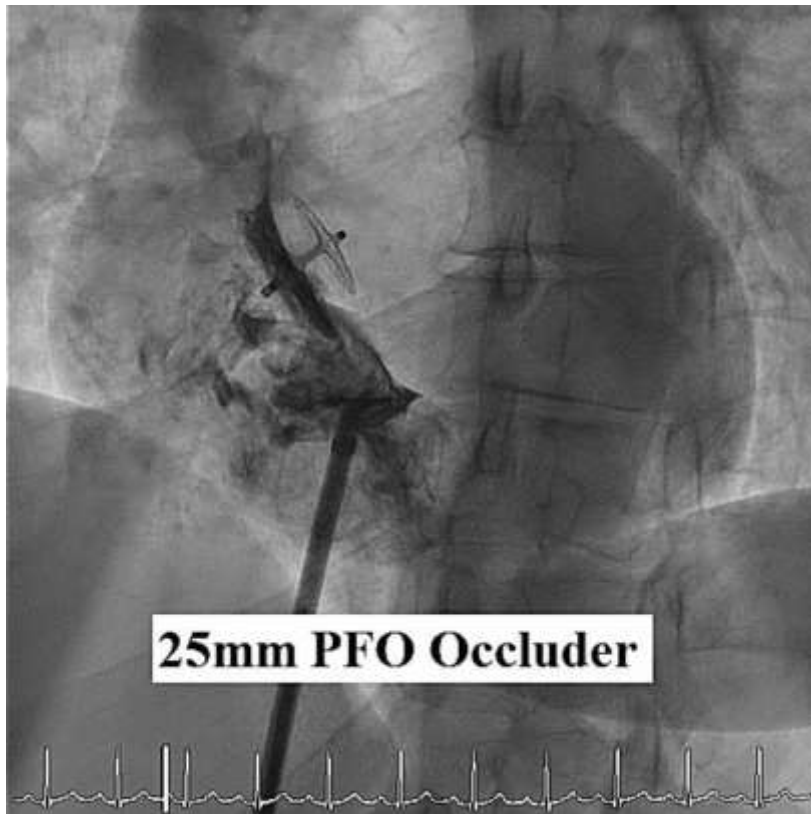
# Stenose der A carotis interna

## Zusammenfassung



Revask. = Revaskularisierung (CEA und Stent); BMT = beste medikamentöse Therapie

# PFO



Characteristic	Points	
<b>RoPE Score calculator<sup>a</sup></b>		
No history of		
Hypertension	1	
Diabetes	1	
Stroke or transient ischemic attack	1	
Nonsmoker	1	
Cortical infarct on imaging	1	
Age, y		
18-29	5	
30-39	4	
40-49	3	
50-59	2	
60-69	1	
>70	0	
Total RoPE Score (sum of individual points) =		
<b>PASCAL Classification System<sup>b</sup></b>		
High RoPE Score (≥7)	High-risk PFO feature (LS and/or ASA)	PFO-related stroke
Absent	Absent	Unlikely
Absent	Present	Possible
Present	Absent	Possible
Present	Present	Probable

Abbreviations: ASA, atrial septal aneurysm; LS, large shunt; PFO, patent foramen ovale.