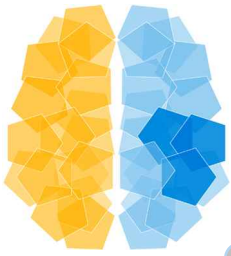


Newsletter des Kompetenznetzes Schlaganfall



Nr. 11 – Mai 2010

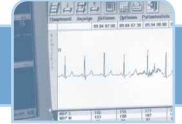
www.kompetenznetz-schlaganfall.de

Kompetenznetz
Schlaganfall

Grußwort



Hypertonie



Liebe Freunde und Kollegen
des Kompetenznetzes Schlaganfall,

wir freuen uns, Ihnen eine neue Ausgabe des Newsletters überreichen zu dürfen. Wir informieren Sie über die neuesten Erkenntnisse aus dem Kompetenznetz zum Thema Primär- und Sekundärprophylaxe des Schlaganfalls.

Zur Rolle der Hypertonie für den ischämischen Insult finden Sie einen Beitrag von Christian Weimar. Hier wird die Frage beleuchtet, ob Antihypertensiva neben den Blutdruckvermittelten Effekten zusätzlich auch über andere Mechanismen die Schlaganfallhäufigkeit beeinflussen können. Zudem berichtet Vincent Prinz über den aktuellen Stand bei der Prophylaxe mit Statinen und nimmt Stellung zur etwas provokanten Frage: „Sollten alle Patienten Statine erhalten?“. In der Primär- wie auch in der Sekundärprophylaxe des Schlaganfalls ist die Adipositas eine der größten Herausforderungen. Mit dem Thema, ob Übergewicht eine „Suchterkrankung“ ist, beschäftigt sich Burkhard Pleger in seinem Artikel.

Gleichzeitig möchten wir die Gelegenheit nutzen und Sie ganz herzlich zum 1. KNS Prophylaxe-Seminar am 4. September 2010 einladen. Die Veranstaltung findet in Kooperation mit dem Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften in Leipzig statt. In dem Seminar beleuchten führende Experten aktuelle Entwicklungen in der Behandlung vaskulärer Risikofaktoren. In den anschließenden Diskussionsrunden bleibt zudem genügend Zeit, mit den Referenten ausführlich ins Gespräch zu kommen.

Das Programm mit Anmeldeformular liegt dieser Ausgabe bei. Aktuelle Informationen zu dieser Veranstaltung finden Sie auf der Internetseite des KNS: www.kompetenznetz-schlaganfall.de.

Bei der Lektüre dieses Newsletters wünschen wir Ihnen viel Vergnügen. Für Hinweise, Kommentare und Kritik sind wir wie stets dankbar.

Prof. Dr. Arno Villringer
Koordinator des Kompetenznetzes

Prof. Dr. Karl Einhäupl
Sprecher des Kompetenznetzes

Bluthochdruck: Spezielles für die Schlaganfallprävention

Der bedeutendste Risikofaktor für zerebrovaskuläre Erkrankungen ist die arterielle Hypertonie. Man rechnet mit einer Verdopplung des Schlaganfallrisikos für jede Zunahme des Blutdruckes um 7,5 mmHg (MacMahon S et al. Lancet 1990; 335: 765-774). Durch eine antihypertensive Behandlung mit einer mittleren Senkung des systolischen Blutdruckes um 5-6 mmHg konnte in einer Metaanalyse von 14 randomisierten Studien mit insgesamt 37 000, bisher nicht an Schlaganfall erkrankten, Personen eine Risikoreduktion für Schlaganfälle von 42% gegenüber unbehandelten oder mit Placebo behandelten Personen ermittelt werden (Collins R et al. Lancet 1990; 335: 827-838). Die absolute Risikoreduktion beträgt etwa 0,5% jährlich, so dass 200 Patienten mit Hypertonie behandelt werden müssen, um ein Schlaganfallereignis pro Jahr zu verhindern. Neuere Metaanalysen zeigen in

der Schlaganfallprävention eine Überlegenheit von Calciumantagonisten sowie eine Unterlegenheit (außer bei kardialer Indikation) von β -Blockern (Law MR et al. Bmj. 2009; 338: b1665).

Die OnTarget Studie zeigte keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Schlaganfall, Myokardinfarkt oder Tod zwischen dem ACE-Hemmer Ramipril und dem AT-1Blocker Telmisartan (Yusuf S et al. N Engl J Med. 2008; 358: 1547-1559). Rund 75% aller Schlaganfallpatienten haben in der Akutphase erhöhte Blutdruckwerte. Die Leitlinien empfehlen bisher eine Blutdruckreduktion erst bei deutlich hypertensiven Werten für den ischämischen Schlaganfall sowie eine lediglich moderate Blutdruckabsenkung nach ICB insbesondere bei Patienten mit langjährig bekanntem arteriellen Hypertonus. Laufende Studien untersuchen hier derzeit noch den optimalen Zeitpunkt und Zielwert für eine medikamentöse Blutdrucksenkung. Die erste große randomisierte Sekundärprophylaxe-Studie mit

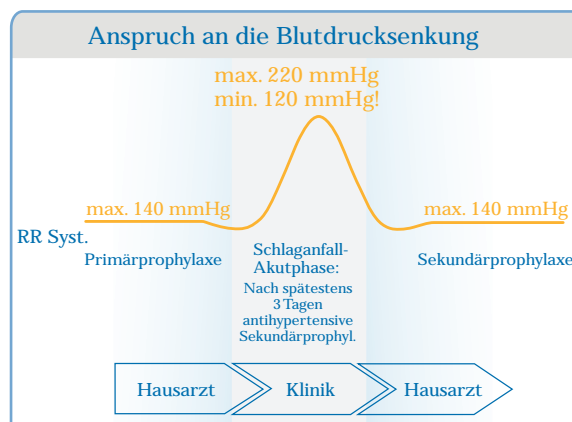


Abb. 1: Sowohl in der Primär- als auch in der Sekundärprophylaxe zerebrovaskulärer Ereignisse spielt die Blutdrucksenkung eine wichtige Rolle. Beide Bereiche sind Aufgabengebiet des Hausarztes. Während der Akutversorgung eines Schlaganfallpatienten gelten kurzfristig andere Grenzen bei den Blutdruckwerten. Diese sind für den Hausarzt jedoch nicht relevant. Bereits innerhalb der Klinik wird nach einem Schlaganfall der Blutdruck wieder eingestellt, so dass die antihypertensive Therapie nach der Entlassung aus der Klinik gleich fortgesetzt werden kann.

■ „Bluthochdruck: Spezielles für die Schlaganfallprävention“ Fortsetzung von Seite 1

Antihypertensiva war die 2001 veröffentlichte, placebo-kontrollierte PROGRESS-Studie ([Lancet 2001;358:1033-1041](#)). In der aktiven Therapiegruppe konnte nach der Entscheidung des behandelnden Arztes zusätzlich zu Perindopril das Diuretikum Indapamid zugefügt werden. Nach einer vierjährigen Beobachtungszeit fand sich in der Verumgruppe eine Reduktion des Blutdrucks um 9/4 mmHg. Die absolute Risikoreduktion, einen Schlaganfall zu erleiden, betrug 4% (10 vs 14%), was sich in einer signifikanten relativen Risikoreduktion von 28% ausdrückte. Auch die Rate vaskulärer Ereignisse konnte um 26% gesenkt werden. Hypertensive und nicht-hypertensive (<160/90 mmHg) Patienten profitierten gleichermaßen von der Behandlung. Perindopril alleine war allerdings nicht signifikant wirksam. Die MOSES-Studie zeigte,

dass eine Therapie mit dem AT-1 Rezeptorblocker Eprosartan bei hypertensiven Schlaganfallpatienten signifikant wirksamer ist als der Kalzium-Antagonist Nitrendipin ([Schrader J et al. Stroke. 2005; 36:1218-1226](#)). Mit beiden Substanzen wurde eine identische Blutdrucksenkung erzielt, so dass zusätzliche pleiotrope Eigenschaften des AT-1 Blockers angenommen wurden. Hingegen konnte PROGRESS, die bislang größte Sekundärprophylaxestudie, trotz einer moderaten Blutdrucksenkung von durchschnittlich 4/2 mmHg über 2,4 Jahre keinen signifikanten Unterschied zwischen dem AT-1 Blocker Telmisartan und Placebo nachweisen ([Yusuf S et al. N Engl J Med. 2008; 359: 1225-1237](#)).

Zusammenfassend ist also für eine effektive Primär- und Sekundärprävention des Schlaganfalls entscheidend, den Blutdruck effektiv

unter Werte von 140 mmHg systolisch, ggf. sogar noch darunter zu senken.

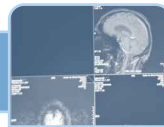
Voraussetzung hierfür ist neben der leitliniengerechten Einstellung und regelmäßigen Kontrollen vor allem die Compliance des Patienten, welche am besten durch eine individualisierte Therapie sowie Förderung der Selbstverantwortung verbessert werden kann.



Weitere Informationen:

PD Dr. Christian Weimar
E-Mail: christian.weimar@uk-essen.de

Adipositas



Ist Übergewichtigkeit eine Suchterkrankung?

Die Übergewichtigkeit ist aus therapeutischer Sicht eine der größten Herausforderungen, sowohl in der Primär- als auch in der Sekundärprophylaxe des Schlaganfalls. Dies liegt in erster Linie daran, dass sie, z. B. im Rahmen des „metabolischen Syndroms“, mit mehreren zerebro-vaskulären Risikofaktoren assoziiert ist und diese negativ beeinflusst. Hierzu zählt der Diabetes mellitus, die Dyslipidämie, aber auch die arterielle Hypertonie. Epidemiologisch ist die Übergewichtigkeit eng an die zunehmende Industrialisierung und der damit verbundenen unbegrenzten Verfügbarkeit von hochkalorischer und ungesunder Nahrung gebunden. Dies wird am Beispiel der Industrialisierung Chinas besonders deutlich. In den Jahren von 1992 bis 2002 ist hier unter Erwachsenen die Prävalenz für Übergewicht von 14,6% auf 21,8% gestiegen. In Peking sind inzwischen mehr

als 20% der Schulkinder übergewichtig oder fettleibig. 10% der adipösen Kinder weisen dabei zwei oder mehr Risikofaktoren des metabolischen Syndroms auf ([Petersen A et al. Deutsches Ärzteblatt 2007; 8: 372-374](#)).

In der Primär- und Sekundärprophylaxe des Schlaganfalls steht die Behandlung der häufig assoziierten zerebro-vaskulären Risikorerkrankungen im Vordergrund. Dies ergibt sich vor allem durch die breite Palette an Medikamenten, die für deren Behandlung inzwischen zur Verfügung stehen. Jedes dieser modernen Präparate ermöglicht dabei durch seine jeweils hohe Rezeptorspezifität eine Vielfalt an potenten Kombinationsmöglichkeiten. Ungeachtet dieser großen pharmakologischen Fortschritte in der Behandlung v. a. der arteriellen Hypertonie, der Dyslipidämie, sowie des Diabetes mellitus erfolgt hinsichtlich der Übergewichtigkeit häufig nur die Empfehlung, abzunehmen. Nur selten ist diese Empfehlung von einer diätischen Beratung begleitet. Meist nur dann, wenn

ein neu diagnostizierter Diabetes mellitus vorliegt. Wenn es dem Patienten trotz allem gelingt, übermäßige Pfunde durch Diät und Bewegung zu verlieren, hat dies in der Regel einen positiven Einfluss auf das Herz-Kreislaufsystem und den Stoffwechsel und damit direkt auf das zerebro-vaskuläre Risikoprofil. Bei all diesem Wissen stellen sich eine Reihe von Fragen: Warum schenken wir der Übergewichtigkeit nur eingeschränkt Beachtung? Wie kann man sie überhaupt behandeln? Wo findet dieses multimodale Gesundheitsproblem seinen Ursprung? Auch wenn sich die zuletzt gestellte Frage in absehbarer Zukunft nicht beantworten lässt, ist es essentiell im Nahrungsstoffwechsel nach Schlüsselstellen zu suchen, an denen wir therapeutisch eingreifen können. Liegt eine dieser Schlüsselstellen eventuell im Gehirn? Seit Jahren suchen Wissenschaftler nach den Ursachen, die sich hinter der Übergewichtigkeit verbergen. Die dabei erhobenen

■ „Ist Übergewichtigkeit eine Suchterkrankung?“ Fortsetzung von Seite 2

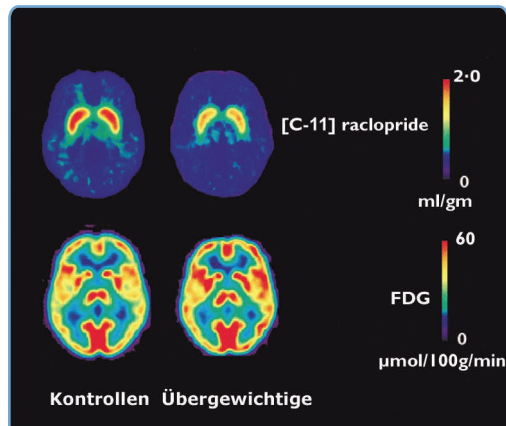


Abb. 1: Positronen-Emissions-Tomographie des C-11-Raclopride Verteilungsmusters (postsynaptischen D2-Rezeptordichte; obere Abb.) und metabolisches FDG-PET (Glukosemetabolismus; untere Abb.) Übergewichtiger und normgewichtiger Versuchsprobanden.

Während sich das FDG-PET zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschied (untere Abb.), zeigten Übergewichtige eine signifikant niedrigere striatale D2-Rezeptorverfügbarkeit als die normgewichtigen Probanden (obere Abb.).

Reprinted from The Lancet, Vol. 357, Wang GJ et al., Brain dopamine and obesity, Pages 354-357, Copyright (2001), with permission from Elsevier.

Daten deuten auf psychologische, physiologische und sogar kulturelle Ursachen hin. Die modernen Neurowissenschaften erlauben heute mittels funktioneller bildgebender Verfahren (wie die Positronen-Emissions-Tomographie oder PET und die funktionelle Magnetresonanztomographie oder fMRT) das Gehirn in der Gewichtsregulation und der Energiehomöostase zu beobachten. Hier liegen nun erste Befunde vor.

Die Fragestellungen konzentrierten sich zunächst auf grundsätzliche Funktionen des Gehirns in der Wahrnehmung von Nahrungsreizen. Nahrung wirkt demnach als Belohnungsreiz, dessen Verarbeitung eine Reihe von präfrontalen und limbischen Regionen involviert. Das Striatum, das anteriore Cingulum, der orbitofrontale, ventromediale und dorsolaterale präfrontale Kortex, sowie die Amygdala haben als bekannte Schlüsselregionen des Belohnungssystems eine zentrale Rolle in der Vermittlung des Nahrungsbedingten Belohnungsgefühls (James GA et al. *J Addict Dis* 2004; 23(3): 23-37). Dabei erfolgt die Vermittlung des Belohnungsreizes durch den Neurotransmitter Dopamin. Erste PET-Befunde bei Übergewichtigen konnten zeigen, dass im Striatum eine verringerte Dopamin-D2-Rezeptordichte vorliegt (Abb. 1) (Wang GJ et al. *Lancet* 2001; 357(9253): 354-357).

Dies könnte darauf hindeuten, dass die Nahrungsaufnahme bei Übergewichtigen von einer insuffizienten Dopaminantwort begleitet ist. Übergewichtige essen demzufolge mehr, um das insuffizient reagierende

dopaminerge System zu kompensieren. Diese Hypothese wird durch kürzlich publizierte Daten unterstützt. Hierbei wurden Hirnaktivitätsmuster als Antwort auf eine Milchshakegabe in einem fMRT-Experiment in der Interaktion mit dem sogenannten DRD2 Taq A1 Polymorphismus untersucht. Dieser Polymorphismus ist mit der Dopamin-D2-Rezeptorbindung im Striatum assoziiert. Demnach hat er einen Einfluss auf das striatale Dopaminsignal. Bei Trägern des DRD2 Taq A1 Allels konnte anhand der hämodynamischen Antwort im dorsalen Striatum eine Vorhersage hinsichtlich der Entwicklung des „body mass index“ (BMI) über das folgende Jahr getroffen werden (Stice E et al. *Science* 2008; 322(5900): 449-452).

Diese und andere Befunde deuten auf einen engen Zusammenhang zwischen dem zentralen Belohnungssystem und der Kontrolle der Essenaufnahme hin. Vergleichbare Veränderungen der Dopaminantwort des zentralen Belohnungssystems finden sich bei vielen Suchterkrankungen wie z. B. der Amphetaminabhängigkeit (Chang L et al. *Addiction* 2007; Suppl 1(102): 16-32). Handelt es sich demnach bei der Übergewichtigkeit um eine Suchterkrankung? Wenn ja, wie können wir diese behandeln? Ist es demnach überhaupt noch vertretbar, Patienten mit Übergewicht lediglich die Empfehlung „das Gewicht zu reduzieren“ mit auf den Weg zu geben, um sie damit in den „kalten Entzug“ zu entlassen? Wie können wir einen solchen Entzug überhaupt adäquat behandeln?

Alles Fragen, die zurzeit noch nicht vollständig geklärt sind. Dennoch sind diese ersten neurowissenschaftlichen Studienergebnisse verheißungsvoll. Das Gehirn könnte tatsächlich eine Schlüsselstelle bieten, an der sich zukünftig therapeutisch eingreifen ließe.



Weitere Informationen:
PD Dr. Burkhard Pleger
E-Mail: bpleger@cbs.mpg.de

Statine



Statine für alle?

Obwohl Cholesterin bzw. LDL-Cholesterin als Risikofaktor für den Schlaganfall offensichtlich weniger relevant ist als für die koronare Herzkrankheit, haben große randomisierte Studien gezeigt, dass Statine das Schlaganfallrisiko bei Patienten mit vaskulären Risikofaktoren, insbesondere bei KHK senken (Baigent C et al. *Lancet*. 2005; 366:1267-1278, Amarenco P et al. *N Engl J Med*. 2006; 355: 549-559). Jenseits der

cholesterinsenkenden Wirkung vermitteln Statine eine Vielzahl von direkten vasoprotektiven Effekten, die unabhängig und vor einer signifikanten Senkung des Cholesterinspiegels auftreten. Durch vasodilatatorische, fibrinolytische und immunmodulatorische Wirkungen unterstützen und stabilisieren Statine die Endothelfunktion (Abb.1) (Endres M. J. *Cereb Blood Flow Metab*. 2005; 25:1093-1110).

Hinweise für die klinische Relevanz solcher pleiotroper Effekte gibt die JUPITER Studie

■ „Statine für alle.“ Fortsetzung von Seite 3

(„Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin“). In dieser groß angelegten Primärpräventions-Studie wurden 17 802 Frauen und Männer mit normalen LDL-Werten (unter 130 mg/dl) und erhöhten hs-CRP-Konzentrationen (über 2,0 mg/l) mit 20 mg Rosuvastatin/Tag vs. Placebo behandelt. Kombiniertes Endpunkt der Studie war Myokardinfarkt, Schlaganfall, arterielle Revaskularisation, Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina oder kardiovaskulärer Tod. Die Behandlung mit Rosuvastatin führte zu einer signifikanten Reduktion der Schlaganfallinzidenz und kardiovaskulärer Ereignisse (Everett BM et al. *Circulation* 2010; 121: 143-150).

Bezüglich des Endpunktes Schlaganfall wurde erst kürzlich in *Lancet* eine Metaanalyse publiziert: hier wurden die Effekte von Statinen auf die Häufigkeit fataler und nicht fataler Schlaganfälle bei mehr als 165 000 Patienten aus insgesamt 24 Primär- als auch Sekundärstudien analysiert. Unter Statintherapie zeigte sich eine deutliche Reduktion der Schlaganfallinzidenz und das sowohl für die Primärprävention als auch für die Sekundärprävention (Amarencio P et al. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 453-463).

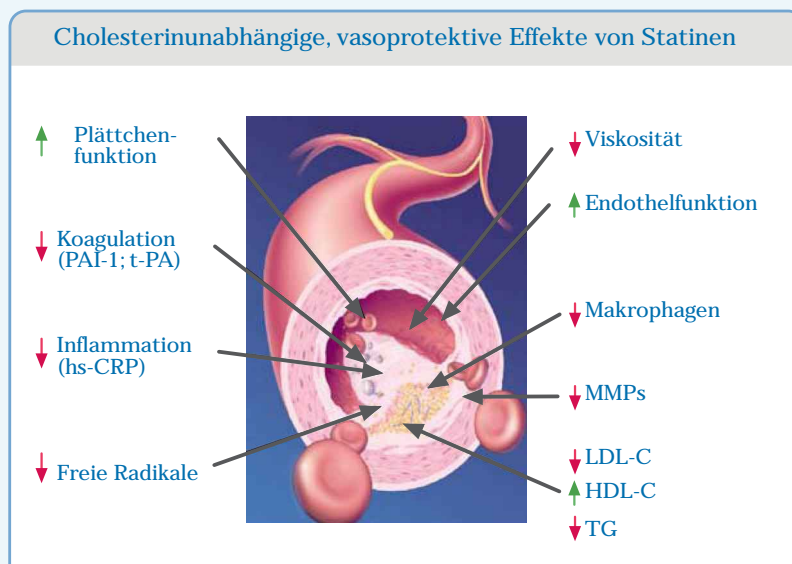
Interessanterweise ist der protektive Effekt zwar unabhängig vom initialen LDL-Cholesterinwert, allerdings besteht eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der LDL-Senkung und der Reduktion des Schlaganfallrisikos. Die Mehrzahl der pleiotropen (cholesterinunabhängigen) Statineffekte wird durch Inhibition der HMG-CoA-Reduktase vermittelt, sie sind dosisabhängig und verhalten sich analog zur Senkung des individuellen LDL-Cholesterinspiegels. Vor allem die sukzessive Steigerung der NO-Bioverfügbarkeit durch eine erhöhte Expression und Aktivität der endothelialen NO-Synthase (eNOS) spielt hier eine wichtige Rolle (Laufs U et al. *Circulation* 1998; 97: 1129-1135, Endres M et al. *Trends Neurosci.* 2004; 27: 283-289).

Überspitzt formuliert kann der LDL-Wert als Biomarker für die pleiotropen Effekte dienen. Die „Meta Regressions“ Analyse

zeigte, dass die Senkung des LDL-Cholesterins um 1mmol/l (39mg/dl) das relative Risiko für einen Schlaganfall um 21% senkt. Inwiefern eine Reduktion um mehr als 50% des Ausgangswertes bzw. unter 70mg/dl effektiver ist und in welchem Patientenkollektiv, ist bisher noch unklar und muss in zukünftigen Studien geklärt werden. Sollten nun alle Patienten ein Statin erhalten? Über den präventiven Einsatz eines Statins

bestand, diese direkt am Aufnahmetag fortgesetzt werden (Endres M et al. *Stroke.* 2006; 37: 2640-2643, Blanco M et al. *Neurology* 2007; 69: 904-910).

Auch alle Patienten mit KHK oder Zustand nach Herzinfarkt und einem LDL-C Wert >100mg/dl sollten mit einem Statin behandelt werden. Für Patienten ohne KHK gilt: bei niedrigem vaskulären Risiko und LDL-C >190mg/dl, bei mittlerem vaskulären Risiko



Legende: PAI-I: Plasminogen Aktivator Inhibitor, t-PA: Gewebespezifischer Plasminogen Aktivator, MMPs: Matrix-Metalloproteinasen, LDL-C: Low Density Lipoprotein Cholesterin, HDL-C: High Density Lipoprotein Cholesterin, TG: Triglyzeride (modifiziert und übersetzt nach Endres, 2005)

sollte stets in Abhängigkeit des individuellen Risikoprofils entschieden werden. Patienten mit ischämischem Schlaganfall/TIA haben ein hohes Risiko für ein Rezidiv und sollten daher im Rahmen der frühen Sekundärprophylaxe Statine erhalten, unabhängig vom Ausgangswert des LDL-Cholesterins. Zielwerte für LDL-Cholesterin liegen zwischen 70 und 100mg/dl. Wie bereits oben erwähnt, ist der größte Nutzen bei einer Reduktion >50% des LDL-C Ausgangswertes zu erwarten. Weiterhin gibt es Hinweise darauf, dass bei Patienten mit akuten vaskulären Ereignissen das abrupte Absetzen mit einer erhöhten Letalität und Morbidität assoziiert ist. Daher sollte bei Patienten, bei denen vor dem Ereignis eine Statintherapie

und LDL-C >160mg/dl und bei hohem vaskulären Risiko und LDL-C >100mg/dl ist eine Statinbehandlung indiziert.



Weitere Informationen:

Dr. Vincent Prinz
E-Mail: vincent.prinz@charite.de



Prof. Dr. Matthias Endres
E-Mail: matthias.endres@charite.de

Mitteilungen aus der Industrie



AXIS 2: Europäische Wirksamkeitsstudie mit AX200 im akuten ischämischen Schlaganfall

Die AXIS 2 Studie ist eine multinational angelegte Phase II-Studie, die den Nachweis der Wirksamkeit von AX200 zur Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls zum Ziel hat. An der randomisierten, doppelverblindeten, plazebokontrollierten Studie der Firma SYGNIS werden ca. 350 Patienten in 8 europäischen Ländern teilnehmen. Patienten werden innerhalb der ersten neun Stunden nach Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls in die Studie aufgenommen.

Bei AX200 handelt es sich um den Wachstumsfaktor G-CSF (Granulocyte Colony Stimulating Factor) dessen pleiotrope Funktionen im ZNS präklinisch sehr gut beschrieben sind. Neben der akuten antiapoptischen Neuroprotektion stimuliert AX200 die Neurogenese sowie das Neuritenauswachsen und unterstützt damit regenerative Prozesse in geschädigten Hirnarealen. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass G-CSF die Arteriogenese nach Gefäßverschlüssen unterstützt und somit auch im vaskulären System die Regeneration fördert.

Primärer Endpunkt der Studie ist die klinische Verbesserung der Patienten, die mit Hilfe der modified Rankin Skala (mRS) beurteilt wird. Sekundäre Endpunkte beziehen sich auf neurologische Skalen (NIHSS, BI), das Infarktvolume (MRI) sowie auf Sicherheit und Verträglichkeit.

Deutschland bildet aufgrund der hohen Dichte an Stroke Units mit über 35 Zentren den Schwerpunkt der Studie; Leiter der klinischen Prüfung ist Prof. Erich Bernd Ringelstein aus Münster.

Signifikante Reduktion von Schlaganfällen unter Dronedaron in der ATHENA Studie

Ischämische Schlaganfälle sind eine häufige Komplikation des Vorhofflimmerns (VHF). In der aktuellen MOVE-Studie hatten unselektierte Patienten mit VHF in der kardiologischen Praxis einen mittleren CHADS2 Score von $1,9 \pm 1,3$ und somit ein jährliches Schlaganfall-Risiko von etwa 2,8% (Kirch W et al. Deutsche Med Wochenschr 2010; 135 (Suppl 2): S26-32; Gage BF et al. Circulation 2004; 110 (16): 2287-2292). Sie unterscheiden sich in ihrem Schlaganfall-Risiko nicht von den Studienpatienten der ATHENA-Studie (mittlerer CHADS2 Score $2,0 \pm 1,1$), die mit dem neuen Antiarrhythmikum Dronedaron behandelt wurden. ATHENA ist die bislang größte Studie zur antiarrhythmischen Behandlung bei VHF. Sie untersuchte die Morbidität und Mortalität unter dem neuen Multikanalblocker Dronedaron versus Placebo bei 4628 älteren Patienten (= 70 Jahre) mit persistierendem oder paroxysmalem VHF, die mindestens einen zusätzlichen Risikofaktor wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie oder einen früheren Schlaganfall aufwiesen. Die Risikofaktoren für Schlaganfall waren in ATHENA in beiden Studienarmen gleich verteilt; eine orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten allein oder in Kombination mit Thrombozytenaggregationshemmern wurde bei

60% der Patienten durchgeführt. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 21 ± 5 Monaten wurde in der Dronedaron-Gruppe (400 mg 2x täglich) im Vergleich zur Placebo-Gruppe signifikant seltener der primäre kombinierte Endpunkt aus Tod oder Krankenhauseinweisung wegen kardiovaskulärer Ereignisse erreicht (31,9% vs. 39,4%; Hazard Ratio 0,76; 95% KI 0,69– 0,84; $p < 0,001$). Dronedaron verringerte auch signifikant die Häufigkeit von kardiovaskulären, vor allem Arrhythmiebedingten, Todesfällen (HR 0,71; 95% KI 0,51– 0,98; $p = 0,03$) (Hohnloser SH et al. N Engl J Med 2009; 360(7): 668-678). Somit zeigte die Studie erstmalig für ein Antiarrhythmikum eine Reduktion der Mortalität bzw. kardiovaskulär bedingten Krankenhauseinweisungen. Connolly und Mitarbeiter veröffentlichten in Circulation eine retrospektive Subgruppenanalyse zur Inzidenz von Schlaganfällen in ATHENA (Connolly SJ et al. Circul 2009; 120(13):1174-80). Unter Placebo traten 70 Schlaganfälle auf, unter Dronedaron 46 (jährliche Rate 1,8% versus 1,2%), was einer statistisch signifikanten Risikoreduktion um 34% entsprach (HR 0,66; KI 0,46- 0,96; $p = 0,027$, Abb.1). Außerdem verminderte Dronedaron die Inzidenz eines zusammengesetzten Endpunkts von Schlaganfall, akutem Koronarsyndrom oder kardiovaskulärem Tod von 5,5% auf 3,8% pro Jahr (HR 0,68; 95% KI 0,55-0,84, $p < 0,001$). Hochrisikopatienten

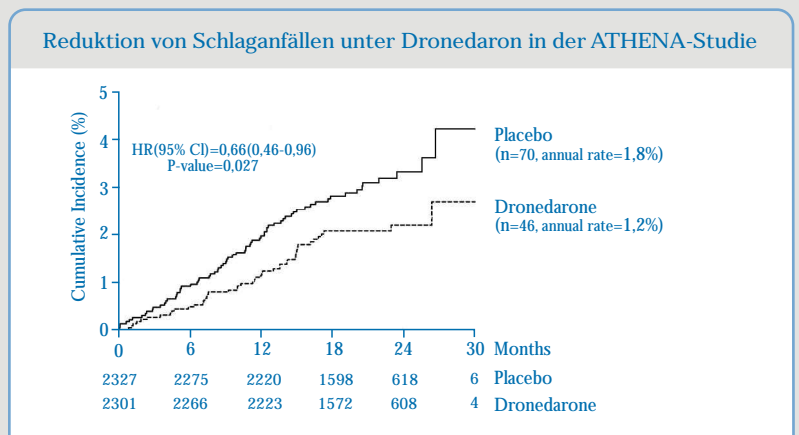


Abb. 1: Reduktion von Schlaganfällen unter Dronedaron in der ATHENA-Studie

■ „Signifikante Reduktion von Schlaganfällen unter Dronedaron in der ATHENA Studie“ Fortsetzung von Seite 5

(mit höherem CHADS₂-Score) profitierten vergleichsweise stärker von der Einnahme von Dronedaron, wobei dieser Effekt unabhängig von der Einnahme einer oralen Antikoagulation war.

Die Autoren diskutieren verschiedene Mechanismen für die Reduktion des Schlaganfallrisikos unter Dronedaron. Am wahrscheinlichsten ist die antiarrhythmische Wirkung selbst, aber auch weitere Effekte der Substanz (Blutdrucksenkung bzw. verminderte Herzfrequenz) kommen in Betracht. Auch pleiotrope Effekte wie die Hemmung des Ca⁺⁺-Einstroms aufgrund der kanalblockierenden Eigenschaften werden postuliert. Zu den Limitationen dieser Auswertung zählen die Durchführung post-hoc, die fehlende unab-

hängige Verifizierung der Schlaganfälle durch unabhängige Gutachter und ein mögliches Underreporting von Ereignissen.

In einem begleitenden Editorial betonen Ezekowitz und Mitarbeiter, dass in dieser ATHENA-Analyse erstmalig eine in erster Linie antiarrhythmische Therapie mit der Verringerung von Schlaganfallereignissen in Verbindung gebracht wurde (Ezekowitz MD et al *Circul* 2009; 120(13): 1169-70).

Für den Neurologen bedeutet dies, dass in Zukunft bei Patienten mit VHF neben der richtigen Antikoagulation auch die Behandlung der Rhythmusstörung selbst in das Therapiekonzept aufgenommen werden könnte, um so das Schlaganfallrisiko der Patienten mit VHF zu reduzieren.

Kongressbericht



3. Internationales Symposium des Kompetenznetzes (ISKNS)

Am 13. und 14. November 2009 lud das Kompetenznetz Schlaganfall zum 3. Internationalen Symposium in Berlin ein. Über 200 Ärzte und Forscher besuchten die Veranstaltung. Die inhaltlichen Schwerpunkte lagen auf den Themenbereichen Primärprävention und Rehabilitation. Neben den Mitgliedern des KNS präsentierten auch nationale und internationale Gäste wie Edward Taub, Steven Cramer, Niels Birbaumer oder auch Martin E. Schwab neue Ergebnisse aus der Forschung.

Die auf der Tagung vorgestellten Themen wurden aus unterschiedlichen Blickwinkeln beleuchtet. Beispielsweise stellten sich die Wissenschaftler die Frage: wie weit ist die Technik der „Brain Computer Interfaces“ bei der Behandlung von chronischen Schlaganfallpatienten oder etwa: welche Rolle spielt die Genetik bei der Schlaganfallprävention? Nach den Vorträgen gab es genügend Zeit für Diskussionen und auch in den Pausen fand ein reger Gedankenaustausch zwischen den Referenten und den Teilnehmern statt. In der Fortbildungsakademie wurden unterschiedliche Problemstellungen zur Schlagan-

fallprophylaxe erörtert: Wann, wie, welchen Thrombozytenfunktionshemmer? Vorhofflimmern: Antikoagulation wann und wie? Und: verbessern Statine das Schlaganfalloutcome?

Im Rahmen des Symposiums wurde auch zum dritten Mal der „Young Scientist Award“ des KNS verliehen. Der Preis ging an den Nachwuchswissenschaftler Dr. med. Gabor C. Petzold von der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Herr Dr. Petzold stellte seine Arbeit mit dem Titel „Coupling of Neural Activity to Blood Flow in Olfactory Glomeruli is Mediated by Astrocytic Pathways“ (Petzold et al. *Neuron* 2008; 58: 897-910) auf dem Symposium vor.



Referenten des 3. ISKNS:
Prof. Edward Taub und Prof. Joachim Röther

Termine



25. – 28. Mai 2010
XIX. European Stroke Conference (ESC),
Barcelona, Spanien
<http://www.eurostroke.eu/>

19. – 23. Juni 2010
20th Meeting of the European Neurological
Society, Berlin
<http://www.congrex.ch/ens2010/>

2. – 4. September 2010
International conference Brain Stimulation
and Brain Repair, Greifswald
<http://www.wiko-greifswald.de/events/>

4. September 2010
1. Prophylaxe-Seminar des Kompetenznetzes
Schlaganfall „Risikofaktoren in den Griff
kriegen.“ Neues aus der Forschung und
Empfehlungen für die Praxis, Leipzig
<http://www.kompetenznetz-schlaganfall.de>

21. – 25. September 2010
83. Jahreskongress der Deutschen
Gesellschaft für Neurologie mit
Fortbildungsakademie, Mannheim
<http://www.dgn2010.de/>

Impressum

Herausgeber und Netzwerkzentrale:
Kompetenznetz Schlaganfall
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Mitte
Charitéplatz 1, 10117 Berlin

Tel: +49 (0)30 / 450 560 145
Fax: +49 (0)30 / 450 560 945
E-Mail: info@schlaganfallnetz.de
Internet: www.kompetenznetz-schlaganfall.de

Verantwortlich:
Prof. Dr. med. Arno Villringer, Berlin / Leipzig
Leitender Koordinator

Redaktion:
Dipl. Biol. Liane Clevert, Berlin
Dr. med. Ulrike Lachmann, Berlin
Dipl. Biol. Linda-Faye Tidwell, Berlin
Presse- und Öffentlichkeitsarbeit

Gestaltung:
www.linienklar.de, Berlin

Bezug:
Der Newsletter ist als pdf-Datei unter
www.kompetenznetz-schlaganfall.de erhältlich.

Der Newsletter wird unterstützt von

sanofi aventis
Das Wichtigste ist die Gesundheit

SYGNIS