

Risikofaktoren und Prävention eines ersten Hirnschlages

Teil 2 – Kardiovaskuläre Erkrankungen

Zerebrovaskuläre Arbeitsgruppe der Schweiz (ZAS)
und Schweizerische Herzstiftung (SHS)¹

Hypertonie

Die Hypertonie ist der häufigste Risikofaktor der Atherosklerose sowohl der koronaren, peripheren und zerebralen Gefässe. Ein erhöhter Blutdruck findet sich in der Bevölkerung bei etwa 20%, in der älteren Bevölkerung über 65 Jahre bei über 50%. Bei mehr als der Hälfte Hypertensiver liegen zusätzliche Risikofaktoren wie Diabetes, Dyslipidämie, Adipositas, Nikotin vor, welche das kardiovaskuläre Risiko wie das des Hirnschlages potenzieren. Wir gehen davon aus, dass die Daten der USA [1] auf die Schweiz übertragen werden dürfen und dass rund 1/3 der Hypertensiven nicht erkannt, und bei einem Drittel der Patienten ungenügend, d.h. nicht unter 130/90 mmHg gesenkt wird. Kürzlich konnte in den USA gezeigt werden, dass dieses Behandlungsziel in den letzten zehn Jahren, obwohl potentere und besser verträgliche Pharmaka einsetzbar wären, immer seltener erreicht wird, und bereits keine weitere Senkung der Hirnschlagsinzidenz, regional sogar wieder eine Zunahme zu erkennen ist.

¹ Folgende Personen haben einen unentgeltlichen Beitrag zur Erstellung der Fachartikel beigetragen:

M. Arnold, Bern; A. Barth, Bern; C. Bassetti, Bern; R. Baumgartner, Zürich; S. Beer, Valens; J. Bogousslavsky, Lausanne; A. Carota, Lausanne; A. Carruzzo, Lausanne; G. Devuyst, Lausanne; A. Dupont, Basel; S. Engelter, Basel; P. Erne, Luzern; F. Fluri, Basel; R. Guzman, Bern; S. Heffét, Genève; H.J. Hungerbühler, Aarau; H.G. Imhof, Zürich; E. Keller, Zürich; H. Keller, Zürich; J. Kesselring, Valens; J. Le Floch-Rohr, Genève; K. Loevblad, Bern; Ph. Lyrer, Basel (Redaktor dieses Artikels); F. Mahler, Bern; A. Marx, Lugano; H. Mattle, Bern; B. Meier, Bern; R. Mordasini, Bern; M. Mosso, Zürich; F. Müller, Scherzingen; S. Osswald, Basel; M. Reichhart, Lausanne; L. Remonda, Bern; D. Rüfenacht, Genève; W. Rutishauser, Genève; R. Sztajzl, Genève; L. Regli, Lausanne; J. Rem, Basel; A. Rivoir, Bern; G. Schroth, Bern; C. Städler, Lugano; P. Stierli, Aarau; M. Sturzenegger, Bern; B. Tettenborn, St. Gallen; C. Tosi, Lugano; B. Weder, St. Gallen; S. Windecker, Bern.

Korrespondenz:

PD Dr. med. Philippe A. Lyrer
Neurologische Universitätsklinik
Kantonsspital
CH-4031 Basel
E-mail lyrerp@uhbs.ch

Der erhöhte Blutdruck bedeutet als chronische Druckbelastung eine permanente Endothelschädigung und Überlastung der gesamten Gefässwand, die auf diesen Reiz mit einer Verdickung reagiert [2]. Der zerebrale Blutfluss ist beim Normotensiven praktisch zwischen einem mittleren Blutdruck von 50 bis 150 mmHg konstant, bei Hypertensiven sind die obere und untere Grenze dieser Autoregulation deutlich kleiner und verschoben [3]. Bis in der «Framingham Heart Study» gezeigt werden konnte, dass sowohl der systolische wie diastolische Blutdruck das kardiovaskuläre Risiko erhöhen, wurde der diastolische Blutdruck als der stärkere Risikoprädiktor betrachtet. Das Vorliegen einer Hypertonie erhöht das Risiko eines Hirnschlages um einen Faktor 6–8 abhängig von der Höhe des Blutdruckes. Therapeutisch und präventiv erfreulich stimmt auch die Inversion dieser Beziehung. Kann ein diastolischer Druck um 5 mmHg oder ein systolischer Druck um 9 mmHg gesenkt werden, nimmt das Risiko eines Schlaganfalls aufgrund einer Metaanalyse um 30–40%, bei einer Druckreduktion um diastolisch 10 oder systolisch 20 mmHg um 50% ab [4]. Dieser Nutzen einer antihypertensiven Therapie ist zur Prävention des Hirnschlages viel ausgeprägter als zur Prävention des Myokardinfarktes und kann für alle Substanzklassen der Antihypertensiva nachgewiesen werden.

Der Hirnschlag beim Hypertensiven ist am häufigsten durch einen zerebralen Infarkt bedingt, und lakunäre Infarkte werden als Folge hypertensiver Gefässläsionen kleiner intrazerebraler Arterien und Thrombosierungen von Charcot-Bouchard-Aneurysmen verstanden [5, 6]. Hirninfarkte des Hypertensiven können aber auch direkt Ausdruck der atherosklerotischen Prozesse der zuführenden Hirnarterien oder Folge von Thromben oder Embolien wie Cholesterin-Embolien sein [7]. Ziel einer antihypertensiven Therapie ist es, den atherosklerotischen Prozess und die Wandverdickung zu verzögern resp. zu verhindern; was durch eine Drucksenkung mit Diuretika und Betablocker als Verzögerung [8] und mit Kalziumantagonisten wie Isradipin [9] und Lacidipine [10] sehr deutlich nachgewiesen werden kann. Hirninfarkte bei Hypertensiven sind viel seltener Ausdruck einer abrupten Drucksenkung und Minderperfusion [11]. Wahrscheinlich sind etwa 20% der Hirnschläge bei Hypertensiven durch Hirnblutungen bedingt, die in 80% in die zerebralen Hemisphären, in 10% in den Hirnstamm einbluten. Die Bedeutung der Hypertonie als Ursache von subarachnoidalen Blutungen ist noch nicht schlüssig nachgewiesen, obwohl eine erhöhte Inzidenz solcher Blutungen bei hypertensiven Patienten mit einer Aortenkoarktation, polyzystischen Nieren und Dysplasie der Nierenarterien gehäuft auftritt [12]. Ebenso ist die Bedeutung der Hypertonie bei der Entwicklung einer frühen Demenz noch nicht vollständig etabliert, kann aber durch eine frühzeitige antihypertensive Therapie günstig beeinflusst werden.

Der Nutzen einer antihypertensiven Therapie zur Reduktion des Hirnschlages, der Herzinsuffizienz und des plötzlichen Herztodes selbst mit Diuretika wurde

Tabelle 1

Orale Antikoagulation bei Vorhofflimmern, Primärprophylaxe.

Studie	Patienten (N)	Therapiegruppen	Jährliche Thromboembolierate (%) OAK	Jährliche Thromboembolierate (%) Kontrolle
AFASAK 1 [45]	1007	OAK – K – ASS	2,7	6,2
SPAF 1 [46]	1330	OAK – K – ASS	2,3	7,4
BAATAF [47]	420	OAK – K	0,4	3
CAFA [43]	383	OAK – K	3,4	4,6
SPINAF [42]	525	OAK – K	0,9	4,3
Total	4665		2,1	5,8

OAK: orale Antikoagulation; K: Kontrolle; ASS: Azetylsalizylsäure.

früh in der «Veterans Administration Study» bei einem Kollektiv von 380 Männern erkannt [13]. Dass im Gegensatz zum koronaren Risiko das Risiko des Hirnschlages nicht nur bei Männern, sondern auch bei Frauen gesenkt werden kann, wurde eindrücklich in einer sehr grossen Studie des «Medical Research Council» bei 17 000 Patienten mit weniger ausgeprägten Hypertonien nachgewiesen [14]. Nachdem in der «European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly (EWPHE)»-Studie [15] kein Nutzen einer antihypertensiven Therapie zur Reduktion des Hirnschlagrisikos bei über 60jährigen nachgewiesen werden konnte, konnte erst in späteren Untersuchungen nachgewiesen werden, dass das Risiko eines Hirnschlages dennoch bei Patienten bis gegen 80 Jahre durch eine antihypertensive Therapie gesenkt werden kann [16–18]. In einem weiteren Schritt konnte dann gezeigt werden, dass selbst eine Drucksenkung einer isolierten systolischen Hypertonie bei älter als 60jährigen Hypertensiven eine 36%ige Reduktion eines Hirnschlagrisikos erzielt werden kann [19]. Wurden in den frühen Untersuchungen meist ausschliesslich Diuretika als Antihypertensivum verwendet und erwies sich diese Substanzklasse gar den Betablockern vor allem im Alter gleichwertig bis überlegen, konnte in jüngeren Untersuchungen der Nutzen von Kalziumantagonisten [20] sowie einer intensiven Drucksenkung auf unter 140/90 mmHg durch Kombinationstherapien mit dieser Substanzklasse [21] und ACE-Hemmern [22] eindeutig belegt werden. In der «Hypertension Optimal Treatment (HOT)»-Untersuchung konnte gezeigt werden, dass gerade Hypertensive mit einem zusätzlichen Diabetes ausgeprägt von einer intensiven Drucksenkung gewinnen, dass mit oder ohne Diabetes das koronare Risiko eine zusätzliche Therapie mit 75 mg Azetylsalizylsäure nicht aber das Risiko eines ersten Hirnschlag mit dieser niedrigen Dosis reduziert werden kann [21].

Aufgrund der vorliegenden Daten erweisen sich die Erfassung eines erhöhten Blutdruckes durch dessen Messung bei jeder ärztlichen Konsultation und jede Massnahme zur Erhöhung der Compliance mit dem Ziel auf unter 140/90 mmHg als oberstes Gebot.

Andere Herzkrankheiten

Das Risiko eines Hirnschlages basiert schweremässig auf der Atherosklerose der zuführenden Gefässe. Die Atherosklerose ist eine systemische Krankheit, und so erstaunt nicht, dass Patienten mit koronarer Herzkrankheit ein erhöhtes Risiko eines Hirnschlages haben. Die Inzidenz eines Hirnschlages nach einem Myokardinfarkt beträgt ungefähr 1–2% pro Jahr und ist in den ersten sechs Monaten nach Infarkt mit 31% am höchsten [23]. Zur Prävention des Hirnschlages haben neben der oralen Antikoagulation, Thrombozytenaggregationshemmung und Lipidsenkung einen etablierten Platz [24]. Es zeigt sich in kontrollierten Untersuchungen, dass durch eine Thrombozytenaggregationshemmung das Risiko eines Hirnschlages nach Myokardinfarkt nur unwesentlich reduziert werden kann [25], und dass eine orale Antikoagulation mit einem INR von 2,5–4,8 mit einem 10fach erhöhten Risiko hämorrhagischer Insulte einhergeht und ein INR von weniger als 2 ineffektiv ist [26]. Aufgrund dieser Daten wird bei erhaltener Pumpfunktion und ohne grosse Infarktfolgen eine ausschliessliche Aggregationshemmung empfohlen. Bei Patienten mit deutlich erhöhtem Risiko eines Hirnschlages nach Myokardinfarkt (Vorhofflimmern nach Infarkt, deutlich eingeschränkter Pumpfunktion von weniger als 35%, grosser Infarktfolge, Thromben im linken Ventrikel) wird eine orale Antikoagulation mit einem INR von 2–3 empfohlen.

Der Hirnschlag kann Folge eines embolischen Ereignisses sein, dessen Ursache kardial bedingt ist. Die Wahrscheinlichkeit einer kardialen Ursache ist bei eingeschränkter Pumpfunktion <35% unabhängig von der Ursache (koronar, Folge einer Kardiomyopathie oder einer Klappenkrankheit, bei Vorliegen eines Vorhofflimmerns, bei Klappenkrankheiten und Linksherzinsuffizienz) erhöht [27, 28]. Daraus folgt, dass zur Prävention des Hirnschlages bei Vorliegen einer stark eingeschränkten Pumpfunktion oder bei einer Herzkrankheit mit Vorhofflimmern eine orale Antikoagulation zu empfehlen ist.

Dank technischer Fortschritte der Echokardiographie hat man in den letzten Jahren begonnen, das Ri-

Tabelle 2

Vorhofflimmern und Hirschlagrisiko in Kombination mit anderen Risikofaktoren [53].

Risikofaktor	Korrigiertes jährliches Hirschlagrisiko (%) OAK	Korrigiertes jährliches Hirschlagrisiko (%) Kontrollen
St. n. TIA / Stroke	5,1	11,7*
Hypertonie	1,6	5,6*
Diabetes	2,8	8,6*
Herzinsuffizienz	1,6	6,8*
St. n. Myokardinfarkt	1,6	6,1
Intermitt. Vorhofflimmern	1,7	5,7
VHF-Dauer >1 Jahr	1,5	4,4

* signifikant bei multivariater Risikoanalyse

Tabelle 3

Empfehlungen der ACCP [41] für antithrombotische Therapie bei Vorhofflimmern und anderen Risikofaktoren in Abhängigkeit des Alters:

Alter (Jahre)	<65	65–75	>75
Kein RF	ASS	ASS od. OAK	OAK
1 RF	OAK	OAK	OAK
Risikofaktoren:	1. St. n. TIA/Stroke 2. Hypertonie 3. LV-Dysfunktion (Klinik, Echo) 4. Diabetes 5. Mitralklappenprothese		
Ziel-INR	2,5 (Bereich 2–3)		

siko paradoxer Embolien bei Vorliegen eines Foramen ovale apertum, das ja bei 30% auch im Erwachsenenalter noch offen bleibt [29], wie auch bei Aneurysmen des atrialen Septums sowie deren Beziehung zu einer nicht zurückgebildeten Klappe des Sinus venosus als Chiari-Netz zu quantifizieren. Verlässliche Daten zur primären Prävention des Hirschlags bei Vorliegen eines isolierten Foramen ovale apertum oder eines Vorhofaneurysmas liegen keine vor, da diese Befunde meist nach einem Ereignis erhoben werden. Ebenso wurden nur kleine Untersuchungen veröffentlicht, in welchen das Risiko eines Rezidivs eines Hirschlags oder einer transienten, ischämischen Attacke (TIA) analysiert wurden. In einer kleinen Patientengruppe konnte eine leicht erhöhte Inzidenz bei isoliertem Vorliegen eines der beiden Befunde, bei Vorliegen eines Aneurysmas und eines offenen Foramen ovale aber ein Risiko von 9% für Hirschlag und von 22% für Hirschlag und TIA in 2 Jahren nach Dokumentation der Anomalie nachgewiesen werden [30]. Bis anhin sind die meisten Untersuchungen, die sich mit der Therapie und Prävention des Hirschlages bei einem Potential für paradoxe Embolien befassten, deskriptiv und nicht randomisiert, so dass sowohl die orale Antikoagulation wie ein chirurgischer oder interventioneller Verschluss gleichermaßen als Therapieoption Gültigkeit haben. Angaben

über eine Wirksamkeit eines primären Verschlusses des offenen Foramen ovale liegen nicht vor, so dass jegliche Intervention derzeit nicht empfohlen werden kann.

Asymptomatische Karotisstenose

Personen mit asymptomatischer Karotisstenose haben ein erhöhtes Risiko, einen Hirschlag zu erleiden, als Patienten ohne Stenose. Unter dem Begriff «asymptomatisch» ist die anamnestische Angabe zu verstehen, dass bis zum Entdecken der Stenose nie neurologische oder okuläre ischämische Symptome aufgetreten waren oder vom Patienten selbst bemerkt wurden. Das relative Risiko beträgt 3, d. h. es ist nicht von einem ausserordentlich stark erhöhten Risiko auszugehen.

Indikationsstellung

Die Ära der Behandlung der Karotisstenose begann 1954 als Eastcott erstmals eine erfolgreiche operative Rekanalisation einer stenosierten Arteria carotis interna (ACI) vornahm [31]. In den folgenden Jahren wurde die Operation immer häufiger vorgenommen [31–34]. Erst in den späten 80er Jahren wurden in Nordamerika und Europa kontrollierte randomisierte Studien (KRS) zur Prüfung der klinischen Wirksamkeit der operativen Therapie bei Karotisstenose durchgeführt, so dass bis dato mehrere KRS vorliegen [35]. Die chirurgische Therapie gilt für symptomatische Stenosen als etabliert; sie ist der allein medikamentösen Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern bei operablen Patienten überlegen und wird bei der Prüfung neuer Therapieverfahren wie der Karotisdilatation mit Stenteinlage als Referenzmethode gewählt werden müssen. Für asymptomatische Stenosen bestehen bisher Daten von 4 KRS (Tabelle 4). Die grösste unter ihnen, die «Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS)», konnte eine relative Risikoreduktion für Hirschlag oder Tod von 53% nachweisen [36]. Diese Studie war einerseits gekennzeichnet durch eine rigorose Selektion der Patienten, die für eine operative Therapie überhaupt in Frage kamen; nur 4% der Patienten mit Karotisstenose fanden Aufnahme in dieser Studie. Andererseits wurden nur Chirurgen mit der Operation beauftragt, die nachweislich eine tiefe Operationsmorbidity aufwiesen.

Bei der Indikationsstellung zur operativen Therapie gilt es zu bedenken, dass die Hirschlagrate pro Jahr bei medikamentös behandelten Patienten um 2% beträgt und durch die operative Therapie auf ca. 1% sinkt. Diese Daten sind nur auf Personen zu übertragen, die ein tiefes operatives Risiko aufweisen und die von einem Behandlungsteam mit einer perioperativen Morbidity unter 3% arbeiten [37]. Bei gegebenen Voraussetzungen kann die Thrombendarterektomie empfohlen werden, sofern der Patient mit einer Lebenserwartung von mehr als fünf Jahren rechnen kann und der Stenosegrad mindestens > 60% nach «North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET)»-Kriterien (angiographisch

Tabelle 4

Kontrolliert randomisierte Studien zur Prüfung der Wirksamkeit der Thrombendarterektomie bei asymptomatischer Karotisstenose. Als Ereignisse sind ipsilateral zur operierten Seite aufgetretene Hirnschläge aufgeführt.

Kürzel der Studie	Stenosegrad	N Ereignisse/Patientenintervention vs. Kontrolle	Beobachtungsdauer (mittlere)	Absolute/relative Risikoreduktion/Bemerkungen
CASANOVA [55]	50–90%	–/206 vs. –/204 (Kontrolle ebenfalls operiert bei bilateraler Stenose)	42,9 Monate	Studienprotokoll lässt keine vergleichbare Analyse zu
MACES [56]	>75%	3/36 vs. 0/35	23,6 Monate	chirurgische Therapie mit Absetzen von Thrombozytenaggregationshemmer, Studie sistiert wegen Myokardinfarkten in chirurgischer Therapiegruppe
ACAS [36]	>60%	33/825 vs. 52/825 52/825 vs. 92/825	2,7 Jahre 5 Jahre (geschätzt)	2,3%/36% 5,9%/53% inkl. perioperative Ereignisse, Tod
VA – 167 [57]	>50%	10/211 vs. 22/233	4 Jahre	4,7%/50%

ACAS: asymptomatic carotid artery study; CASANOVA: Carotid artery stenosis with asymptomatic narrowing: operation versus aspirin; MACES: Mayo asymptomatic carotid endarterectomy study; VA: Veterans Affairs.

gemessene Durchmesserreduktion in der Stenose in Relation zur distalen A. carotis interna) beträgt. Die vorliegenden Studienresultate lassen es nicht zu, aufgrund morphologischer Kriterien der Stenose oder aufgrund des Vorliegens einer kontralateralen Karotiserkrankung die Indikationskriterien für eine allfällige Intervention differenzierter anzugehen.

Azetylsalizylsäure (ASS)

Die Einnahme von kleinen Dosen ASS bei Patienten mit Atheromatose der Karotiden ist auf empirischer Basis weit verbreitet. Eine primärpräventive Wirkung auf Hirnschlag durch Einnahme von ASS bei Gesunden konnte bisher nicht belegt und empfohlen werden [24, 38–40].

Vorhofflimmern

Epidemiologie

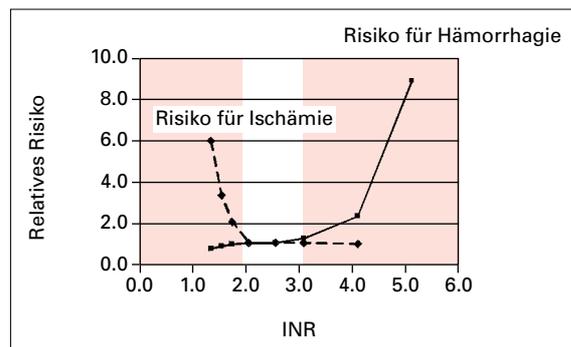
Nicht-rheumatisches Vorhofflimmern ist die häufigste Rhythmusstörung bei älteren Patienten und wird in mehr als einem Drittel der Fälle mit kardial bedingten zerebralen Embolien als alleinige Ursache für einen zerebrovaskulären Insult gefunden [41]. Epidemiologische Untersuchungen in den Vereinigten Staaten haben gezeigt, dass die Prävalenz von Vorhofflimmern in der über 40-jährigen Bevölkerung bei 2,3% und nach dem 65. Lebensjahr bei 5,9% liegt. Damit sind rund 70% aller Patienten mit Vorhofflimmern in der Altersgruppe zwischen 65 und 85 Jahren anzusiedeln, wobei eine gleichmässige Geschlechtsverteilung besteht.

Risiko für zerebrovaskulären Insult

In grossen randomisierten Primärpräventionsstudien bei Patienten mit nicht-rheumatischem Vorhofflimmern lag die Inzidenz für einen ischämischen zere-

Abbildung 1

Optimaler INR (international normalized ratio)-Bereich bei nichtvalvulärem Vorhofflimmern [50].



brovaskulären Insult bei ca. 5% pro Jahr, während sie bei Patienten mit bereits durchgemachtem zerebrovaskulärem Insult ca. 17% pro Jahr ausmachte [42].

Orale Antikoagulation

Tabelle 1 fasst die Resultate der fünf grössten Primärpräventionsstudien zusammen, welche den Effekt verschiedener antithrombotischer Therapien in bezug auf die Thromboembolierate bei Patienten mit nicht-rheumatischem Vorhofflimmern untersuchten [43–47]. Zum Vergleich dieser Studien wurde die jährliche Thromboembolierate als kombinierter Endpunkt gewählt, wobei diese zu 66–77% durch zerebrovaskuläre Insulte bedingt war. In der Metaanalyse dieser Studien zeigte sich eine eindruckliche Senkung der jährlichen Thromboembolierate von 5,8% in der Kontrollgruppe auf 2,1% unter oraler Antikoagulation (OAK). Gleichzeitig wurde damit die jährliche Rate an zerebrovaskulären Insulten von 4,5% auf

Tabelle 5

Übersicht von Empfehlungen zur Behandlung kardialer oder karotidaler Erkrankungen im Hinblick auf die Prävention eines Hirnschlages [24, 59, 60]

Risikofaktor	Empfehlung
Hypertonie	Feststellen einer Hypertonie, Evaluieren und Behandeln des hohen Blutdruckes, Empfehlungen zur Veränderung des Lebensstils, Beginn einer spezifischen Therapie und multidisziplinäre Zusammenarbeit
Myokardinfarkt	ASS bei vorbestehendem Myokardinfarkt (MI) Warfarin bei einem INR von 2–3 bei Patienten mit Vorhofflimmern, linksventrikulärem Thrombus oder signifikanter linksventrikulärer Dysfunktion; Statin nach MI bei Patienten mit normaler bis hoher Lipidkonzentration im Plasma
Vorhofflimmern	<i>Patienten >75 Jahre</i> sollten mit Coumarinen behandelt werden; <i>Patienten zwischen 65 und 75 Jahren</i> mit Risikofaktoren sollten mit Coumarinen behandelt werden, ohne Risikofaktoren können Coumarinen oder ASS eingesetzt werden <i>Patienten <65 Jahre</i> mit Risikofaktoren sollten mit Coumarinen, diejenigen ohne Risikofaktoren mit ASS behandelt werden
Asymptomatische Karotisveränderungen	Endarteriektomie der Karotis bei einer asymptomatischen Karotisstenose 3–60% (aber <100%), falls die operative Morbidität und Mortalität <3% beträgt
Diabetes mellitus	Vorgehen gemäss den Richtlinien der American Diabetes Association [58]
Lipidkonzentration	Statin-Applikation bei Patienten mit hohem Cholesterinwert und koronarer Herzkrankheit; Vorgehen gemäss Empfehlungen 1999 zur Behandlungsindikation des Risikofaktors Cholesterin [59]
Lebensgewohnheiten	Nikotinkarenz, mässiger Alkoholkonsum, körperliche Aktivität und fettarme Ernährung, reich an Obst und Gemüse

1,5% gesenkt (Risikoreduktion 68%, 95%-Konfidenzintervalle: 50–79%). Die «Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA)»-Studie musste angesichts dieser eindeutigen Resultate sogar vorzeitig abgebrochen werden [43].

Blutungsrisiko

Die am meisten gefürchtete Komplikation der oralen Langzeitantikoagulation ist die intrakranielle Blutung, die vor allem bei INR-Werten >4 überproportional ansteigt [48–50]. Wenn die Effizienz einer oralen Antikoagulation, gemessen am relativen Risiko für einen zerebrovaskulären Insult, in Relation zum Blutungsrisiko gesetzt wird, so liegt der optimale INR-Bereich zwischen 2–3 (Abb. 1). Unter oraler Antikoagulation in diesem Bereich lag das Risiko für eine klinisch relevante, interventions- oder transfusionsbedürftige Blutung in den obengenannten Studien bei 1,2% pro Jahr bzw. bei 0,8% pro Jahr für eine intrakranielle Blutung und war damit im Vergleich zur Kontrollgruppe klinisch nur unwesentlich höher (0,4% pro Jahr bzw. 0,3% pro Jahr).

Azetylsalizylsäure (ASS) oder Antikoagulation?

Die Frage, ob ASS zur Thromboembolieprophylaxe bei Patienten mit nichtrheumatischem Vorhofflimmern gleichwertig sei wie die orale Antikoagulation, ist klar zu verneinen. Insgesamt finden sich drei grössere Studien, welche die orale Antikoagulation mit ASS bzw. Placebo verglichen haben. Hier zeigte sich, dass die jährliche Thromboembolierate nur mittels Antikoagulation gesenkt wurde, während sie unter ASS mit derjenigen der Kontrollgruppe vergleichbar war [41, 45, 46, 51]. Besonders hoch war die jährliche Embolierate in der «European Atrial Fibrillation Trial (EAFT)»-Studie bei Patienten mit Vorhofflimmern und bereits erlittenem Hirnschlag, d.h. bei Behandlung i. S. einer Sekundärprophylaxe, wo sie mit 15,5% pro Jahr unter ASS im Vergleich zu 8,5% unter Antikoagulation deutlich höher lag [42]. Auch die Kombinationstherapie von ASS mit niedrig und fix dosierter Antikoagulation (INR 1,2–1,5) hat sich nicht bewährt: die «Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) III»-Studie musste wegen einer Exzessmortalität im Vergleich zur therapeutischen Antikoagulation (INR 2–3) deshalb vorzeitig abgebrochen werden [52].

Risikostratifizierung

Das Risiko für eine Thromboembolie bzw. für einen zerebrovaskulären Insult bei nichtrheumatischem Vorhofflimmern hängt stark von klinischen Zusatzvariablen ab. Risikostratifizierungsanalysen aus den gleichen Präventionsstudien haben Alter, Anamnese einer transitorischen ischämischen Attacke oder eines Hirnschlages, Hypertonie, Herzinsuffizienz und Diabetes als die wichtigsten unabhängigen Prädiktoren identifiziert (Tab. 2) [53]. Das jährliche Strokerisiko ohne orale Antikoagulation liegt im Idealfall bei 0,5% für Patienten mit «lone atrial fibrillation». Am höchsten ist das Risiko hingegen bei Status nach erlittenem Insult (12–20% pro Jahr) oder bei Vorliegen eines rheumatischen Herzvitiums (15–20% pro Jahr) [54].

Empfehlungen

Aufgrund einfacher klinischer Parameter kann ein Risikostratifikationsmodell entwickelt werden, auf dem auch die derzeit gültigen Empfehlungen des «American College of Chest Physicians (ACCP)» basieren (Tab. 3) [41]. Wenn fortgeschrittenes Alter (>65–75 Jahre) neben den unabhängigen Risikofaktoren Hypertonie, linksventrikuläre Dysfunktion (klinisch oder echokardiographisch) sowie Status nach TIA/Stroke als eigenständiger Risikofaktor angesehen werden, so kann die Empfehlung auf einen sehr einfachen Nenner gebracht werden: Beim Vorliegen von einem oder mehreren Risikofaktoren ist die orale Langzeitantikoagulation mit einer INR zwischen 2–3 in jedem Falle zu empfehlen. Nur beim Fehlen sämtlicher Risikofaktoren, d.h. beim jungen, ansonsten herzgesunden Patienten sollte der ASS-Therapie der Vorzug gegeben werden [24, 41].

In Tabelle 5 ist eine praxisrelevante Übersicht empfohlener Behandlungsstrategien für kardiale oder karotidale Erkrankungen zur Prävention eines Hirnschlages zusammengestellt.

Literatur

- 1 The sixth report of the Joint National Committee on prevention detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997;157(21):2413-46.
- 2 Ayers CR. New diagnostic inroads in hypertension and atherosclerosis. *Curr Op in Cardiol* 1995;10:480-4.
- 3 Strandgaard S, Paulson OB. Cerebral blood flow and its pathophysiology in hypertension. *Am J Hypertens* 1989; 2(6 Pt 1):486-92.
- 4 Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebich NH, Eberlein KA, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335(8693):827-38.
- 5 Russel RWR. Observations in intracerebral aneurisms. *Brain* 1963;86:425-40.
- 6 Spence JD, Arnold JMO, Gilbert JJ. Vascular consequences of hypertension and effects of antihypertensive therapy. In: Robertson JIS (ed.). *Handbook of hypertension* Vol. 15. Amsterdam: Elsevier; 1992.
- 7 Roberston JIS. Left ventricular, large arterial and resistance arterial changes, the J-curve and antiplatelet agents. *Curr Op in Cardiol* 1989;4:662-71.
- 8 Sutton-Tyrrell K, Wolfson Jr. SK, Kuller LH. Blood pressure treatment slows the progression of carotid stenosis in patients with isolated systolic hypertension. *Stroke* 1994; 25(1):44-50.
- 9 Borhani NO, Mercuri M, Borhani PA, Buckalew VM, Canossa-Terris M, Carr AA, et al. Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). A randomized controlled trial. *JAMA* 1996; 276(10):785-91.
- 10 Zanchetti A. Prevalence of carotid atherosclerosis on hypertension. Preliminary baseline data from ELSA. *Blood Press* 1995;5(Suppl 4):30-5.
- 11 Ledingham JG, Rajagopalan B. Cerebral complications in the treatment of accelerated hypertension. *Q J Med* 1979; 48(189):25-41.
- 12 Graham DI, Lee WR, Cummin AMM. Hypertension and the intracranial and ocular circulations: effect of antihypertensive treatment. In: Robertson JIS (ed.). *Handbook of hypertension* Vol. 1 Clinical aspects of essential hypertension. Amsterdam: Elsevier; 1983. p. 174-201.
- 13 Veterans Administration Cooperative Study on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mm Hg. *JAMA* 1970;213(7): 1143-52.
- 14 Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;291(6488):97-104.
- 15 Amery A, Birkenhager W, Brixko P, Bulpitt C, Clement D, Deruyttere M, et al. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet* 1985;1(8442):1349-54.
- 16 Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;293(6555):1145-51.
- 17 Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, Ekblom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991;338(8778):1281-5.
- 18 MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults. Principal results. *Br Med J* 1992;304:405-12.
- 19 SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265(24):3255-64.
- 20 Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350(9080):757-64.
- 21 Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351(9118): 1755-62.
- 22 Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999;353(9153):611-6.
- 23 Tanne D, Goldbourt U, Zion M, Reicher-Reiss H, Kaplinsky E, Behar S. Frequency and prognosis of stroke/TIA among 4808 survivors of acute myocardial infarction. The SPRINT Study Group. *Stroke* 1993;24(10):1490-5.
- 24 Gorelick PB, Sacco RL, Smith DB, Alberts M, Mustone-Alexander L, Rader D, et al. Prevention of a first stroke: a review of guidelines and a multidisciplinary consensus statement from the National Stroke Association. *JAMA* 1999;281(12):1112-20.
- 25 Matchar DB, McCrory DC, Barnett HJ, Feussner JR. Medical treatment for stroke prevention. *Ann Intern Med* 1994;121(1):41-53. Published errata appear in *Ann Intern Med* 1994;121(6):470 and 1995;122(11):885.
- 26 Anticoagulants in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis (ASPECT) Research Group. Effect of long-term oral anticoagulant treatment on mortality and cardiovascular morbidity after myocardial infarction. *Lancet* 1994;343(8896):499-503.
- 27 Buser PT, Zuber M, Rickenbacher P, Erne P, Jenzer HR, Burckhardt D. Age-dependent prevalence of cardioembolic sources by TEE: Diagnostic and therapeutic implications. *Echocardiography* 1997;14:597-605.
- 28 Rickenbacher P, Zuber M, Buser PT, Lüscher TF, Erne P, Jenzer HR, et al. Die transösophageale Echokardiographie: Indikationen und Befunde. Erfahrungen aus 3 Zentren. *Ultraschall in Med* 1994;15:237-42.
- 29 Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc* 1984;59(1):17-20.
- 30 Mas JL, Zuber M. Recurrent cerebrovascular events in patients with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both and cryptogenic stroke or transient ischemic attack. French Study Group on Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm. *Am Heart J* 1995;130(5):1083-8.
- 31 Eastcott HHG, Pickering GW, Rob CG. Reconstruction of Internal Carotid Artery in a Patient with Intermittent Attacks of Hemiplegia. *Lancet* 1954;267/II:994-6.
- 32 Barnett HJM, Taylor DW. Clinical trials in stroke prevention – persisting uncertainties, firm answers. *Neurology* 1993; 43:2163-6.
- 33 Bronner LL, Kanter DS, Manson JE. Primary prevention of stroke. *N Engl J Med* 1995;333(21):1392-400.
- 34 Tu JV, Hannan EL, Anderson GM, Iron K, Wu K, Vranizan K, et al. The fall and rise of carotid endarterectomy in the United States and Canada. *N Engl J Med* 1998;339(20):1441-7.
- 35 Cina CS, Clase CM, Haynes RB. Carotid endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (protocol). *Cochrane Library* 1998;3:1-5.
- 36 Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for Asymptomatic Carotid Artery Stenosis. *JAMA* 1995;273:1421-8.
- 37 Mayberg MR, Winn HR. Endarterectomy for Asymptomatic Carotid Artery Stenosis. Resolving the Controversy. *JAMA* 1995;273(18):1459-61.

- 38 North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Steering Committee. North American Symptomatic Endarterectomy Trial. Methods, Patient Characteristics, and Progress. *Stroke* 1991;22(6):711-20.
- 39 Peto R, Gray R, Collins R, Wheatley K, Hennekens C, Jamrozik K, et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296(6618):313-6.
- 40 Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989;321(3):129-35.
- 41 Laupacis A, Albers G, Dalen J, Dunn MI, Jacobson AK, Singer DE. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 1998;114(5 Suppl):579S-89S.
- 42 EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993;342(8882):1255-62.
- 43 Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll Cardiol* 1991;18(2):349-55.
- 44 Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, Carliner NH, Colling CL, Gornick CC, et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 1992;327(20):1406-12. Published erratum appears in *N Engl J Med* 1993;328(2):148
- 45 Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989;1(8631):175-9.
- 46 SPAF investigators. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation* 1991;84(2):527-39.
- 47 The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990;323(22):1505-11.
- 48 Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, van der Meer FJ, Vandembroucke JP, Briet E. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 1995;333(1):11-7.
- 49 Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med* 1994;120(11):897-902.
- 50 Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1996;335(8):540-6.
- 51 Gullov AL, Koefoed BG, Petersen P, Pedersen TS, Andersen ED, Godtfredsen J, et al. Fixed minidose warfarin and aspirin alone and in combination vs adjusted-dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: Second Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin, and Anticoagulation Study. *Arch Intern Med* 1998;158(14):1513-21.
- 52 The SPAF III Writing Committee for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of stroke during treatment with aspirin: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Study. *JAMA* 1998;279(16):1273-7.
- 53 Atrial fibrillation investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154(13):1449-57. Published erratum appears in *Arch Intern Med* 1994;154(19):2254.
- 54 Marcus RR, Atwood JE. Atrial fibrillation and anticoagulation. *Adv Intern Med* 1999;44:239-65.
- 55 The CASANOVA Study Group. Carotid Surgery Versus Medical Therapy in Asymptomatic Carotid Stenosis. *Stroke* 1991;22(10):1229-35.
- 56 Mayo Asymptomatic Carotid Endarterectomy Study Group. Results of a randomized controlled trial of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Mayo Clin Proc* 1992;67:513-8.
- 57 Hobson RW, Weiss DG, Fields WS, Goldstone J, Moore WS, Towne JB, et al. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. The Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1993;328(4):221-7.
- 58 American Diabetes Association. Clinical practice recommendations 1998. *Diabetes Care* 1998;21(Suppl 1):S1-S89.
- 59 Battegay E, Bertel O, Darioli R, Gutzwiller F, Keller U, Mordasini R, et al. Empfehlungen 1999 zur Behandlungsindikation des Risikofaktors Cholesterin. *Schweiz Ärztezeitung* 1999;80:549-52.
- 60 Bogousslavsky J (ed.). *Stroke prevention by the practitioner*. Basel: Karger, 1999.

Sonderdrucke sind ab Herbst 2000 erhältlich bei der Schweizerischen Herzstiftung, Schwarztorstrasse 14, Postfach, 3000 Bern 14.

La version française suivra