



Zerebrovaskuläre Ereignisse unter Thrombozytenaggregationshemmung

Fragestellung

Ein 75-jähriger, insulinpflichtig diabetischer Patient mit bekannter Makro- und Mikroangiopathie, aber ohne Vorhofflimmern oder Herzklappenerkrankungen, hat unter Thrombozytenaggregationshemmung mit Tiklopidin in den letzten beiden Jahren 2 Minor-Strokes erlitten. Sollte dieser Patient oral antikoaguliert werden?

Antwort

Nein, denn das Schlaganfallrisiko bleibt gleich (weniger ischämische, aber mehr hämorrhagische Schlaganfälle) und das allgemeine Blutungsrisiko (Unfälle, gastrointestinale Blutungen, chirurgische Not Eingriffe) würde erhöht: Der Schaden wäre eindeutig größer als der Nutzen. Überdies kann eine orale Antikoagulationsbehandlung die Lebensqualität schmälern. Zu empfehlen ist allerdings, wiederholt nach kardioembolischen Ursachen (Thromben im Herzen) der zerebralen Ischämien zu suchen. Sollte dabei beim Patienten eine kardiale Erkrankung als Ursache für embolische Ischämien neu dazukommen, dann wäre eine orale Antikoagulation indiziert.

Hintergrund

Schlaganfälle, das heißt rasch aufgetretene neurologische fokale oder globale Ausfälle ohne andere Ursache außer einer vaskulären, sind in 80–85 % der Fälle durch akute Ischämien des Hirngewebes und in 15–20 % der Fälle durch Hirnblutungen bedingt. Von ersteren sind ca. 25 % transitorische ischämische Attacken (TIAs), bei denen sich definitionsgemäß die klinischen Ausfallerscheinungen spätestens nach 24 Stunden zurückgebildet haben [1].

Nach Ausschluss nicht-ischämischer Ursachen für die neurologischen Störungen (v. a. intrazerebrale Blutungen, aber auch subdurale Hämatome, Hirntumore, arteriovenöse Malformationen oder Aneurysmen) ist zwecks rationeller Sekundärprophylaxe die Suche nach der Ischämie-Ursache unerlässlich. Die Ischämie kann nämlich *embolisch* (atriale Thromben bei Vorhofflimmern, offenes Foramen ovale, angeborene oder erworbene Klappenfehler, mechanische Kunstklappen, intraventrikuläre Thromben) oder *arteriosklerotisch durch Makroangiopathie* (Karotisstenosen, Dissektion der extrakraniellen hirnversorgenden Arterien, hochgradige intrakranielle Stenosen der hirnversorgenden Gefäße) *oder / und Mikroangiopathie* (zerebrale Mikroangiopathie bei Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie und Rauchen) bedingt sein.

Suchbegriffe / Suchfrage (PICO = Population, Intervention, Comparison, Outcome)

Kann bei älteren (> 75. Lj.) diabetischen Patienten mit bekannter Makro- und Mikroangiopathie, die unter Thrombozytenaggregationshemmung rezidivierende TIAs oder Strokes erleiden, aber weder Vorhofflimmern noch Herzklappenerkrankungen aufweisen (P), die ora-

le Antikoagulation (I) gegenüber der Thrombozytenaggregationshemmung mit Tiklopidin (C) die Lebenserwartung erhöhen, die Rate an zerebrovaskulären Ereignissen senken, und die Lebensqualität verbessern (O)?

Suchstrategie

Es wurde eine reine Leitlinien-Recherche durchgeführt. Treffende Aussagen zur Fragestellung fanden wir in italienischen (SNLG, Sistema Nazionale Linee Guida), deutschen (DEGAM, Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin; AWMF, Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich Medizinischer Fachgesellschaften), schottischen (SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network), US-amerikanischen (NCG, National Guideline Clearinghouse; Rockville, USA), kanadischen (CMA Infobase, Canadian Medical Association), australischen (NHMRC, National Health and Medical Research Council Australia), neuseeländischen (NZGG, New Zealand Guidelines Group) und finnischen (The Finnish Medical Society Duodecim) Leitlinien-Datenbanken.

Ebenfalls durchsucht haben wir die deutschen NVL (Nationale Versorgungsleitlinien), die britischen NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) sowie die US-amerikanischen USFPS (United States Task Force Preventive Services), ohne aber darin treffende Aussagen zu unserer Fragestellung zu finden.

Ergebnisse

- Bei zerebralen Ischämien *kardioembolischer Genese* ist die Überlegenheit einer oralen Antikoagulation gegenüber einer Thrombozytenaggregationshemmung unbestritten (Evidence-Level I, Empfehlungsgrad A) [1–7].

- Bei zerebralen Ischämien *nicht-kardio-embolischer* Genese kann eine orale Antikoagulation gegenüber einer Thrombozytenaggregationshemmung das Risiko von ischämischen Reinsulten zwar reduzieren, dieser Vorteil wird aber vollständig durch eine erhöhte Zahl zerebraler Blutungen aufgehoben [2]. Die orale Antikoagulation anstelle der Thrombozytenaggregationshemmung wird in diesen Fällen *nicht* empfohlen (Evidence-Level I, Empfehlungsgrad A) [1–7].
- Kommt es unter Thrombozytenaggregationshemmung zu erneuten ischämischen Ereignissen, sollten Pathophysiologie und Rezidivrisiko erneut evaluiert werden. Ergibt sich eine kardiale Emboliequelle, sollte eine orale Antikoagulation erfolgen [2, 8]. Einige Kliniker beginnen bei rezidivierenden ischämischen zerebralen Ereignissen unter Thrombozytenaggregationshemmung eine orale Antikoagulation, auch wenn keine kardioembolische Ursache nachgewiesen werden kann. Eine gesicherte, evidenzbasierte Datenlage gibt es aber dafür derzeit

nicht (Evidence-Level IV, keine Empfehlung) [5, 9].

- Ob eine dilatative Kardiomyopathie und eine stark verminderte Ejektionsfraktion des linken Ventrikels auch als kardiogene Emboliequellen einzustufen sind, wird zur Zeit noch untersucht [2, 7]; stellt aber bisher keine absolute Indikation für orale Antikoagulation dar.
- Ob bei Plaques der thorakalen Aorta [1], bei nachgewiesener Dissektion der extrakraniellen hirnversorgenden Arterien [2, 5] oder Crescendo-Abfolgen von TIAs und schwerer Karotistenose in Erwartung der Thrombartektomie [5] eine orale Antikoagulation im Vergleich zur Thrombozytenaggregationshemmung Vorteile bringt, ist zur Zeit ebenfalls noch nicht klar (Evidence-Level IV).

Kommentar

Es gibt eine starke Datenlage und daher die klare Empfehlung, auch bei rezidivierenden zerebralen Ischämien nicht-kar-

dioembolischer Genese eine Thrombozytenaggregationshemmung und **keine** orale Antikoagulation durchzuführen. Nicht nur wird der kleine Vorteil der Risikoreduktion von ischämischen Reinsulten durch eine erhöhte Zahl von Hirnblutungen aufgehoben, sondern das erhöhte Sterberisiko bei eventuellen Unfällen, gastrointestinalen Blutungen oder notwendigen chirurgischen Noteingriffen lässt sogar den Schaden eindeutig den Nutzen überwiegen. Nicht unbedeutend ist auch die eingeschränkte Lebensqualität bei oraler Antikoagulation: ständige Blutabnahmen und Arztbesuche, Angst vor dem erhöhten Blutungsrisiko, Kontraindikationen und Wechselwirkungen bei verschiedenen anderen Medikamenten, Vitamin-K-kontrollierte Diät.

Man sollte aber nicht vergessen, bei rezidivierenden zerebralen Ereignissen die Ischämieursache wiederholt zu untersuchen: meist handelt es sich um polymorbide Patienten, und bei diesen können Vorhofflimmern, erworbene Klappenfehler oder andere Störungen mit erhöhtem Embolie-Risiko jederzeit neu auftreten.

Quellen

1. Hensler S, Hoidn S, Jork K. Schlaganfall, DEGAM-Leitlinie Nr. 8, S3-Leitlinie. Stand: 2006, letzte Aktualisierung 02/2010 DEGAM, www.degam-leitlinien.de (abgerufen 28.03.2010)
2. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie gemeinsam mit der Deutschen Schlaganfallgesellschaft (DSG). Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; 4. überarbeitete Auflage 2008, S. 654 ff, Georg Thieme Verlag Stuttgart. <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/030-075.htm> (abgerufen 28.03.2010)
3. SNLG (Sistema Nazionale Linee Guida, Istituto Superiore della Sanità), Consiglio Sanitario Regionale della Regione Toscana. Diagnosi e cura dell'ictus. Linea guida regionale. http://www.snlg-iss.it/cms/files/LG_Toscana_ictus.pdf (abgerufen 28.03.2010)
4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of patients with stroke or TIA: Assessment, investigation, immediate management and secondary prevention. Guideline No. 108, December 2008. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign108.pdf> (abgerufen 28.03.2010)
5. The Stroke Foundation of New Zealand and the New Zealand Guidelines Group. Life after stroke: New Zealand guideline for management of stroke. Best practice evidence-based guideline. November 2003. <http://www.nzgg.org.nz/guidelines/0037/ACF291F.pdf> (abgerufen 28.03.2010)
6. National Health and Medical Research Council (NHMRC) of Australia. Clinical Guidelines for Acute Stroke Management. National Stroke Foundation 2007. http://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/file/publications/synopses/cp109.pdf (abgerufen 28.03.2010)
7. American Heart Association / American Stroke Association (AHA/ASA) Writing Committee for the Prevention of Stroke in Patient With Stroke and Transient Ischemic Attack. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. Stroke 2008 May; 39(5): 1647-52. Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. Stroke 2006 Feb; 37(2): 577-617 (addendum released 2008 May).
8. Guidelines and Protocols Advisory Committee (Victoria, British Columbia, Canada). Stroke and Transient Ischemic Attack – Management and Prevention. April 29, 2009 CMA Infobase: Clinical Practice Guidelines (CPGs) Record Id: 10079; <http://www.bcguidelines.ca/gpac/pdf/stroke.pdf> (abgerufen 28.03.2010)
9. Rabady S, Rebhandl E, Sönnichsen A. EbM-Guidelines, Evidenzbasierte Medizin für Klinik und Praxis. 4. Auflage 2008, Verlagshaus der Ärzte GmbH

Simon Kostner für das EBM-Team