

Kongressberichte 2011: 20. European Stroke Conference 2011

[Update Stroke Conference 2011: European Stroke Conference 2011, Hamburg, Germany.]

Martin Ebinger und Matthias Endres
Center for Stroke Research Berlin (CSB)
Klinik und Hochschulambulanz für Neurologie
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Charitéplatz 1, 10117 Berlin
Tel: +49(0)30 450560137
Fax: +49(0)30450560932
e-mail: martin.ebinger@charite.de

Die 20. European Stroke Conference (ESC) fand vom 24. bis 27. Mai in der Hansestadt Hamburg statt. Es kamen über 3000 Besucher, die an Kursen teilnahmen sowie über 100 Vorträge und 800 Poster sahen. Herr Prof. Dr. Wolf-Dieter Heiss aus Köln, Deutschland, wurde auf dem ESC mit dem Johann Jacob Wepfer Preis für seine Arbeiten über die bildgebende Darstellung der ischämischen Penumbra mit Positronen-Emissionstomographie (PET) und MRT ausgezeichnet.

Zweimal Lancet

Zwei der auf der ESC erstmals präsentierten Arbeiten wurden zeitgleich im Lancet bzw. Lancet Neurology veröffentlicht.

Frau Prof. Dr. Marie-Germaine Bousser aus Paris, Frankreich, stellte die Ergebnisse der PERFORM-Studie vor [3]. In dieser Studie wurde der selektive Thromboxan-Prostaglandin Rezeptor Antagonist Terutroban (30 mg/d) mit Aspirin (100 mg/d) hinsichtlich der Sekundärprävention ischämischer Ereignisse untersucht. Patienten mit kardioembolischem Schlaganfall wurden nicht eingeschlossen. Über 800 Zentren in 46 Ländern hatten an dieser randomisierten, doppelt verblindeten Studie teilgenommen. Wie in allen großen klinischen Studien derzeit üblich, wurde der Fallzahlberechnung eine intention-to-treat Analyse zugrunde gelegt. In jeder Behandlungsgruppe waren über 9500 Patienten eingeschlossen worden, als die Studie vorzeitig abgebrochen werden musste. Es hatte sich abgezeichnet, dass die Studie nicht das Kriterium der Non-Inferiorität erreichen würde. Der primäre Endpunkt war zu diesem Zeitpunkt jeweils bei 11% der Patienten in beiden Behandlungsgruppen aufgetreten. Angesichts einer leicht erhöhten Rate kleiner Blutungen unter Terutroban (12% vs. 11%) war auch kein Vorteil hinsichtlich der Sicherheit von Terutroban nachweisbar gewesen. Bousser schloss daher, dass Aspirin global betrachtet der Goldstandard für die sekundäre Schlaganfallprävention bleibe.

Frau Dr. Vlak aus Utrecht, Niederlande, war eine der Gewinnerinnen der „Young Investigator“-Auszeichnung und präsentierte eine aktualisierte Übersichtsarbeit zu dem Thema nicht-rupturierter intrakranieller Aneurysmen (NIA) [25]. Hierzu waren 68 Studien mit insgesamt fast 95000 Patienten (1450 NIA) analysiert worden. Es konnte gezeigt werden, dass bei Personen ohne Komorbiditäten die Prävalenz bei 3.2% (95% CI 1.9-5.2) lag. Für Patienten mit autosomal dominanter polycystischer Nierenerkrankung oder Familienmitgliedern mit intrakraniellen Aneurysmen/subarachnoidalen Blutungen ergab sich höhere Prävalenzen (6.9% , 95% CI 3.5-14; 3.6 95%CI 0.4-30). Eine höhere Rate von Subarachnoidalblutungen in Finnland und Japan ließ sich nicht mit einer höheren Prävalenz von NIA erklären. Hier schien vielmehr ein höheres Rupturrisiko vorzuliegen.

Neues Thrombolytikum

Die größte positive Überraschung wurde am letzten Tag in einem Vortrag von Herrn Dr. Marc W. Parsons aus Newcastle, Australien, bekanntgegeben: Eine in Australien durchgeführte randomisierte Studie bei der klinische und MR-tomographische Endpunkte nach Therapien mit entweder Tenecteplase (n=50) oder recombinant tissue Plasminogen Activator (rtPA; n=25) verglichen wurden, hatte in 75 Patienten eine deutliche Überlegenheit und einen Dosis-Wirkungseffekt von Tenecteplase gezeigt. Tenecteplase ist eine genetisch modifizierte Variante des rtPA mit längerer Halbwertszeit. Es wurde im Vorfeld der Studie über eine gesteigerte Wirksamkeit spekuliert. Vorausgegangene Studien mit einer Dosis von 0.5 oder 0.4 mg/kg KG wiesen eine erhöhte Blutungsrate auf und mussten vorzeitig gestoppt werden [10, 11]. Die Ergebnisse einer weiteren bildgebungs-basierten Studie von Parsons und

Kollegen wurden 2009 veröffentlicht und wiesen auf einen möglichen biologischen Effekt von 0.1 mg/Kg KG Tenecteplase hin [16]. In der neuen, erstmals auf der ESC vorgestellten Studie erfolgte nach einem Screening von 2748 Patienten der Einschluss im 0 bis 6 Stunden Zeitfenster, wenn in einer multimodalen Computertomographie ein sogenanntes ‚dual target‘ vorlag. Bei dem ‚dual target‘ handelt es sich um die Kombination eines Perfusionsdefizits mit einem Gefäßverschluss. Der primäre Endpunkt bestand ebenfalls aus zwei Komponenten (‚dual primary outcome‘): das Ausmaß der Reperfusion und der frühen neurologischen Besserung. In beiden Endpunkten hatte sich eine Überlegenheit von Tenecteplase gegenüber rtPA gezeigt. Die Reperusionsrate nach 24 Stunden lag in der Tenecteplase-Gruppe bei 78% (vs 55% bei rtPA, $p=0.0097$). Auch in dem sekundären Endpunkt modified Rankin Scale (mRS) nach 3 Monaten fand sich eine signifikant höhere Rate an guten funktionellen Zuständen bei den mit Tenecteplase behandelten Patienten. Angesichts der relativ kleinen Fallzahl muss einschränkend auf die statistische Instabilität solcher Ergebnisse hingewiesen werden. Bereits wenige zufällig in die eine oder andere Gruppe geratene Patienten können zu einem signifikanten Ergebnis führen. Wenn diese Ergebnisse jedoch in einer großen Phase-III Studie repliziert würden, stünde der Zulassung dieses neuen Thrombolytikums nichts mehr im Wege.

Neue Antikoagulanzen

Herr Prof. John Camm aus London, Großbritannien, wies als kardiologischer Experte auf Schwierigkeiten bei der aktuellen Behandlung von Patienten mit Vorhofflimmern hin. Bei einer viel zu hohen Anzahl von Patienten mit entsprechender Indikation komme es sowohl zur verspäteten Initiierung als auch zu einer hohen Rate an Abbrüchen der Behandlung mit Antikoagulantien. Herr Prof. Michael Ezekowitz aus Wynnewood, USA, ebenfalls Kardiologe, führte das darauf zurück, dass ärztliche Entscheidungen überwiegend durch die Furcht vor iatrogenen Schädigungen und weniger von der Aussicht auf Verhinderung möglicher Ereignisse beeinflusst werde. Er prophezeite, dass sich Kardiologen und Neurologen in Zukunft angesichts einer Verschiebung des Nebenwirkungsspektrums durch die neuen Antikoagulantien mehr Gedanken über das Risiko einer gastro-intestinalen Blutung machen werden. Möglicherweise werde bei Patienten, die antikoaguliert werden sollen, zukünftig endoskopisch das Risiko einer solchen Blutung abgeschätzt werden müssen. Um die Auswahl der Patienten für die Schlaganfallprävention zu optimieren wurde von mehreren Rednern zudem die Verwendung von Skalen wie dem HAS-BLED und dem CHA_2DS_2 -VASc score empfohlen. Ferner wurde darauf hingewiesen, dass eine einmalige EKG-Ableitung unzureichend sei, um Vorhofflimmern bei Schlaganfallpatienten nachzuweisen. Eine einmalige EKG detektiert in 6,7% der Fälle ein Vorhofflimmern, eine 24-Stunden EKG wies eine Rate von 10,8% auf und die ‚event-loop recording‘ (ELR) erreichte den Nachweis von Vorhofflimmern bei 16,7%. Dass auch relativ kurze Phasen von Vorhofflimmern von Relevanz sind, hatten die 2010 auf der International Stroke Conference in Los Angeles (ISC; Feb. 2011) vorgestellten Ergebnisse der ASSERT-Studie gezeigt [12]; Vorhofflimmern ist bereits ab einer Dauer von sechs Minuten mit einem relativen Erhöhung des Schlaganfall-Risikos um den Faktor 2,4 assoziiert. Auch ist ein Einfluss der Herzfrequenz auf das Risiko einer Thrombusbildung im linken Vorhof denkbar. Die für klinische Endpunkte zu kleine RACE II Studie aus den Niederlanden hatte allerdings diesen Zusammenhang nicht nachweisen können [23]. Camm ging auf Möglichkeiten zum Verschluss des linken Vorhofs [14, 18] und die Ablation ein [22]. Er wies auf die ATHENA Studie hin, die die Wirksamkeit von Dronedarone

belegt hatte [13]. Insgesamt ging auch er davon aus, dass sich die Behandlung der Patienten mit Vorhofflimmern durch die Einführung der neuen Antikoagulanzen ändern wird.

Rivaroxaban

Herr Prof. Graeme Hankey aus Perth, Australien, und Herr Prof. Werner Hacke aus Heidelberg, Deutschland, stellten Ergebnisse der nach wie vor unveröffentlichten ROCKET-AF Studie vor [1]. In dieser doppelt verblindeten, „double dummy“ Studie an vaskulären Risikopatienten waren der Faktor Xa Inhibitor Rivaroxaban (1 x 20 mg) und Warfarin verglichen worden. Der mediane CHADS₂-Skalenwert der 14.269 Patienten lag im Vergleich zu anderen Studien mit 4 Punkten relativ hoch [24]. Während der 19-monatigen Beobachtungsphase sei die Nicht-Inferiorität von Rivaroxaban durch eine Ereignisrate von 1,7 pro 100 Patienten-Jahre gegenüber 2,2 unter Warfarin bewiesen worden ($p < 0.001$). In der mit Rivaroxaban behandelten Gruppe sei es zu weniger Hirnblutungen gekommen als bei den mit Warfarin behandelten Patienten (0,26%/Jahr vs. 0,44%/Jahr). Hinsichtlich anderer klinisch signifikanter Blutungen hatte sich kein signifikanter Unterschied ergeben [24]. Interessanterweise zeigte sich in der getrennten Betrachtung der Patienten mit und ohne vorherigen Schlaganfall in der Rocket-Studie kein signifikanter Unterschied in der Wirksamkeit von Rivaroxaban gegenüber Warfarin (eher sogar mit einer Tendenz zu geringerer Wirksamkeit von Rivaroxaban bei Schlaganfallpatienten. Hankey rechnete vor, dass bei 1000 Patienten die Behandlung mit Rivaroxaban drei Schlaganfälle sowie eine große Blutung verhindere. Es wurde auch auf die noch ausstehenden Ergebnisse weiterer großer Studien mit neuen Antikoagulanzen hingewiesen [15, 19]. Ob in Zukunft die üblicherweise von den führenden Fachzeitschriften geforderte Intention-to-treat Analyse in jedem Fall als alleiniger Ansatz für alle klinischen Prüfungen gerechtfertigt sei, stellte Hankey grundsätzlich in Frage.

Dabigatran

Die RE-LY-Studie hatte 2009 gezeigt, dass die Schlaganfallrate bei Patienten mit Vorhofflimmern unter 2 x 110 mg/d Dabigatran der Rate unter Warfarin ähnelte, dass es aber seltener unter Dabigatran zu klinisch relevanten Blutungen gekommen war. Patienten, die 2 x 150 mg/d erhalten hatten, waren vor Schlaganfällen und systemischen Embolien besser geschützt und hatten eine ähnlich Blutungsrate wie Patienten unter Warfarin [5]. Für Patienten im Alter unter 75 Jahren hatte sich ferner gezeigt, dass beide untersuchten Dabigatran-Dosen mit einer im Vergleich zu Warfarin niedrigeren Rate an extra- und intrakraniellen Blutungen assoziiert waren. Bei Patienten in einem Alter über 75 Jahren fand sich zwar ebenfalls ein geringeres Risiko für intrakranielle Blutungen, aber ein ähnliches oder sogar vielleicht höheres Risiko für extrakranielle Blutungen [6]. Laut Ezekowitz lag es an der 35%igen Reduktion der Schlaganfallrate und der signifikant niedrigeren Rate vaskulärer Todesfälle, dass die 2 x 150 mg/d-Dosis in den USA von der Food and Drug Administration (FDA) zugelassen wurde. Die niedrigere Dosis ist nur für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 15 und 30 ml/min zugelassen. (In Canada besteht auch eine Zulassung für 2 x 110 mg bei Patienten im Alter über 75 Jahre.) Für beide Dabigatran-Dosen stellte Ezekowitz im Vergleich zu Warfarin eine Reduktion der Schlaganfallrate unabhängig von der Zeit im gewünschten INR-Bereich fest [7]. Herr Prof. Dr Hans-Christoph Diener aus Essen, Deutschland, wies hingegen darauf hin, dass sich bei einigen Endpunkten der RE-LY-Studie keine signifikante Überlegenheit von Dabigatran gegenüber Warfarin

ergeben hätte, wenn nur die Patienten untersucht worden wären, deren INR überwiegend im therapeutischen Bereich lag [26]. Die erhöhte Rate an Myokardinfarkten wurde laut Ezekowitz von der FDA als Zufallsbefund gewertet. Anders ist auch nicht erklärbar, dass entsprechende Hinweise im Beipackzettel von Dabigatran fehlen sollen. Ezekowitz wies zudem darauf hin, dass mittels der aPTT überprüft werden könne, ob Dabigatran eingenommen worden sei. Wenn Patienten ihre morgendliche Einnahme von Dabigatran vergessen hätten, empfehle er die morgendliche Dosis bis zu 6 Stunden nach dem geplanten Einnahmetermin zu nehmen; sollte auch dieser Zeitpunkt überschritten sein, würde er auf die Morgendosis verzichten und mit der regulären Abenddosis den ursprünglich vorgesehenen Einnahmerhythmus fortsetzen. In der sich anschließenden Diskussion wurden Preiserwartungen angesprochen. In diesem Zusammenhang wurde eine Studie erwähnt, die zu dem Schluss kam, dass ab einem Preis von weniger als 13,70 US\$ pro Tag eine Therapie mit Dabigatran kosteneffektiv sei [8]. Der erwartete Preis liegt aber anscheinend noch deutlich unter dieser Grenze.

Apixaban

Bereits der ‚European Atrial Fibrillation Trial‘ (EAFT) Studie hatte nur marginale Effekt von Aspirin in der Schlaganfall-Prävention bei Patienten mit Vorhofflimmern gezeigt [2]. Mit einem nunmehr wirkungsvolleren und im Falle von Apixaban erwiesenermaßen ebenso sicheren Medikament sei das Ende von Aspirin laut Diener für diese Indikation nun endgültig besiegelt („Aspirin is mega-out!“). Die Ergebnisse der AVERROES-Studie waren bereits auf der ISC in Los Angeles präsentiert worden und zeitgleich im New England Journal of Medicine veröffentlicht worden. In diese Studie waren Patienten mit Vorhofflimmern eingeschlossen worden, die eine Kontraindikation für eine Behandlung mit herkömmlichen Antikoagulanzen aufwiesen. Sie wurden randomisiert entweder mit Aspirin oder Apixaban behandelt. Apixaban hatte das Risiko eines Schlaganfalls oder systemischer Embolien gesenkt ohne das Risiko großer Blutungen oder hämorrhagischer Infarkte zu erhöhen [4]. Der Medikamentenspiegel von Apixaban ist derzeit nicht routinemäßig messbar. Vom Publikum wurde daraufhin die Frage gestellt, ob eine Thrombolyse bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall unter der Behandlung mit Apixaban oder einem anderen neuen Antikoagulanz durchgeführt werden könne. Die Antwort fiel eindeutig aus: Die Thrombolyse ist bei Patienten, die mit Apixaban behandelt werden, kontraindiziert. Es wird aber die Einführung eines point-of-care Laborapparates erwartet, der die Detektion einer wirksamen Dosis im Körper ermöglichen soll. Sollte diese Diagnostik innerhalb der nächsten 6 Monate anwendbar werden, ist mit neuen Empfehlungen hinsichtlich der Thrombolyse bei dieser Patientengruppe zu rechnen.

Unsicherheiten

Wake Up Strokes

Bei den Schlaganfall-Patienten mit unklarem Symptombeginn läuft seit längerem die Suche nach einem MR-Parameter, der eine zeitliche Zuordbarkeit erlaubt. Herr PD Dr. Götz Thomalla aus Hamburg, Deutschland, berichtete über Korrelationen zwischen Signalverhalten in verschiedenen MR-Sequenzen und der seit Symptombeginn verstrichenen Zeit nach einem ischämischen Schlaganfall. Die Erniedrigung des apparent diffusion coefficient-Wertes, der Grad der fractional anisotropy, die Signale im diffusion tensor imaging, im Natrium-MRI sowie auf der klassischen T2 und qT2 [21] ließen ebenso wenig verlässliche Rückschlüsse auf den zeitlichen Verlauf zu wie das Perfusion-Diffusions-Mismatch. Als die derzeit

zuverlässigste Methode zur zeitlichen Zuordnung eines ischämischen Schlaganfalls stellte er das DWI-FLAIR Mismatch vor; es handelt sich dabei um sichtbare Läsionen auf der diffusionsgewichteten Aufnahme (DWI) ohne entsprechende Demarkierung in der fluid-attenuated inversion recovery Sequenz (FLAIR). Wenn dieses Mismatch vorliegt, beträgt die Zeit zwischen Symptombeginn und Bildgebung in über 90% der Fälle weniger als 4.5h. Eine Erkenntnis, die sich Thomalla und Kollegen beim Design ihrer Wake-Up Studie zu Nutze gemacht haben. In dieser von der EU (FP7) geförderten multizentrischen Studie sollen 800 Patienten, bei denen der Symptombeginn unklar ist, entweder mit Placebo oder rtPA behandelt werden, wenn sie ein DWI-FLAIR Mismatch aufweisen. Das Thema Wake Up Stroke beschäftigte in einer anderen Session auch Herrn Meretoja aus Helsinki, Finnland, der aufgrund einer aus seiner Sicht unzureichenden Datenlage vor den Gefahren einer unselektionierten Behandlung von Patienten mit unklarem Symptombeginn warnte. Auch Herr Dr. Beom Joon Kim aus Seoul, Süd Korea, wies darauf hin, dass ischämische Schlaganfälle, die während des Schlafs auftreten, mit einem schlechteren funktionellen ‚Outcome‘ assoziiert sein. Herr PD Dr. Jürgen Eggers, aus Lübeck, Deutschland, und andere präsentierten Daten, die die nicht auf ein erhöhtes Risiko einer MR-basierten Thrombolyse hinwiesen. Prof. Schaw aus Newcastle, Großbritannien, konnte in einer präsentierten Übersichtsarbeit ebenfalls zu keinem anderen Schluss kommen, als dass dringend randomisierte kontrollierte Studien zu diesem Thema benötigt werden.

Blutdruck

Für weitere Verunsicherung sorgten die nochmalige Vorstellung der bereits bei der International Stroke Conference in Los Angeles im Feb. 2011 präsentierten Daten der SCAST Studie [20]. Aus ihr konnte geschlossen werden, dass es keine Indikation zur routinemäßigen Blutdrucksenkung bei akutem ischämischen Schlaganfall gibt. In SCAST wurden 2.029 Schlaganfall-Patienten zwischen 2005 und 2010 eingeschlossen, deren Blutdruck über 140 mmHg lag. Voraussetzung war, dass keine Kontraindikationen bzgl. eines Angiotensin-Rezeptor Blockers (ARB) oder bereits eine Behandlung mit einem ARB vorlagen. Randomisiert wurde zwischen einem Therapiebeginn mit Candesartan oder einer zunächst 7-tägigen Behandlung mit Placebo. Der primäre Endpunkt setzte sich aus vaskulären Todesfällen, Myokardinfarkt und Schlaganfall zusammen. Das funktionelle Niveau nach 6 Monaten gehörte zu den sekundären Endpunkten. Der primäre Endpunkt fand sich bei 11,7% der von Beginn an mit Candesartan behandelten Patienten und bei 11,3% der zunächst mit Placebo behandelten Patienten. Im sekundären Endpunkt unterschieden sich die Gruppen signifikant zugunsten der Placebo-Gruppe (OR 1.2, 1-1.4; 0.048). Neu war die Präsentation der Subgruppenanalyse, in der die Patienten in vier Gruppen aufgeteilt worden waren: 1. Anstieg oder keine Veränderung des systol. Blutdrucks, 2. geringer Abfall (0-15 mmHg), 3. moderater Abfall (15-25 mmHg), 4. starker Abfall (>25 mmHg). Im Vergleich zu geringem Abfall des systolischen Blutdrucks wiesen alle anderen Gruppen ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Ereignisse auf. Falls die SCAST Studie aber überhaupt eine Schlussfolgerung zulässt, dann ist es die, dass eine Blutdrucksenkung in den ersten Tagen nach Schlaganfall schädlich ist.

Herr Dr. Negar Asdaghi aus Alberta, Canada, hingegen präsentierte Daten, die die Blutdrucksenkung bei akutem ischämischen Schlaganfall sicher erschienen ließen. Er stellte die Ergebnisse einer prospektiven Pilotstudie vor, in der eine 10%ige Blutdruckreduktion bei arteriellem Mitteldruck über 100 mmHg keine Auswirkungen auf den zerebralen Blutfluss hatte.

Die aktuellen amerikanischen Leitlinien zur Prävention von Schlaganfällen empfehlen eine individualisierte Blutdruckeinstellung und scheuen vor der Nennung eines konkreten Zielwertes zurück [9]. Herr Prof. Stephane Laurent aus Paris, Frankreich, brach mit dem Dogma der möglichst niedrigen Blutdruckeinstellung in der Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfälle. Während die Leitlinien von 2007 noch eine Blutdruckeinstellung von <140/90 mmHg für Patienten mit niedrigem bis moderatem und unter 130 mmHg systolisch für Patienten mit hohem vaskulärem Risikoprofil empfohlen hätten, sei es 2009 zu einem Umdenken gekommen. Bei der Überprüfung der zur Verfügung stehenden Daten hatte sich keine Nutzen einer solchen Blutdrucksenkung gezeigt. Studien wie On Target [27] und INVEST [17] hatten eine J-förmige Beziehung zwischen Myokardinfarkt und Blutdruck ergeben und möglicherweise treffe dies auch für den Schlaganfall zu. Daher lautet die neue Empfehlung, dass der Blutdruck unabhängig von der Risikostratifizierung zwischen 130-139 mmHg systolisch und zwischen 80 und 85 mmHg diastolisch liegen sollte. Herr Laurant wies ferner auf additive Effekte bei der Kombination verschiedener antihypertensiver Medikamente hin. Als Medikamente der ersten Wahl kommen Diuretika, Angiotensin-Rezeptor Blocker, ACE-Inhibitoren und Calcium-Kanal Blocker in Frage. Die Beta-Blocker fänden sich nun nicht mehr in dieser Liste. Sie seien zur präventiven Blutdrucksenkung nur empfehlenswert, wenn gleichzeitig eine KHK, eine Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern oder andere Beta-Blocker-spezifische Indikationen vorlägen.

Fazit

Insgesamt erlebte das kritische Publikum auf der ESC in Hamburg eine Atmosphäre, in der man sich auf eine veränderte Behandlung von Patienten mit Vorhofflimmern vorbereitete, hoffnungsvoll der Überprüfung eines optimierten Thrombolytikums entgegenblickte und den Willen zeigte, den bestehenden Ungewissheiten randomisierte placebo-kontrollierte Studien entgegenzusetzen.

Mögliche Interessenskonflikte: Die Autoren sind Principal Investigators der Wake Up Studie am Centrum für Schlaganfallforschung Berlin, Charité – Universitätsmedizin Berlin. Matthias Endres ist derzeit 3. Vorsitzender der Deutschen Schlaganfallgesellschaft (DSG) sowie Direktor am Centrum für Schlaganfallforschung Berlin (CSB), das durch das BMBF gefördert wird. Er ist und war in einer Reihe von "Advisory Boards" zu Schlaganfallthemen aktiv, u.a. für die Firmen Bayer, Sanofi-Aventis, Pfizer sowie Boehringer Ingelheim.

Literatur

1. (2010) Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J* 159:340-347 e341
2. (1993) Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet* 342:1255-1262
3. Bousser MG, Amarenco P, Chamorro A, Fisher M, Ford I, Fox KM, Hennerici MG, Mattle HP, Rothwell PM, de Cordoue A, Fratacci MD (2011) Terutroban versus aspirin in patients with cerebral ischaemic events (PERFORM): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 377:2013-2022
4. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A, Hohnloser SH, Diaz R, Talajic M, Zhu J, Pais P, Budaj A, Parkhomenko A, Jansky P, Commerford P, Tan RS, Sim KH, Lewis BS, Van Mieghem W, Lip GY, Kim JH, Lanas-Zanetti F, Gonzalez-Hermosillo A, Dans AL, Munawar M, O'Donnell M, Lawrence J, Lewis G, Afzal R, Yusuf S (2011) Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 364:806-817
5. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L, Investigators. R-LSCa (2009) Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 361:1139-1151.
6. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, Yang S, Alings M, Kaatz S, Hohnloser SH, Diener HC, Franzosi MG, Huber K, Reilly P, Varrone J, Yusuf S (2011) Risk of Bleeding With 2 Doses of Dabigatran Compared With Warfarin in Older and Younger Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis of the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy (RE-LY) Trial. *Circulation* 123:2363-2372
7. Ezekowitz MD, Wallentin L, Connolly SJ, Parekh A, Chernick MR, Pogue J, Aikens TH, Yang S, Reilly PA, Lip GY, Yusuf S (2010) Dabigatran and warfarin in vitamin K antagonist-naïve and -experienced cohorts with atrial fibrillation. *Circulation* 122:2246-2253
8. Freeman JV, Zhu RP, Owens DK, Garber AM, Hutton DW, Go AS, Wang PJ, Turakhia MP (2011) Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 154:1-11
9. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, Fagan SC, Halperin JL, Johnston SC, Katzan I, Kernan WN, Mitchell PH, Ovbiagele B, Palesch YY, Sacco RL, Schwamm LH, Wassertheil-Smoller S, Turan TN, Wentworth D (2011) Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 42:227-276
10. Haley EC, Jr., Lyden PD, Johnston KC, Hemmen TM (2005) A pilot dose-escalation safety study of tenecteplase in acute ischemic stroke. *Stroke* 36:607-612
11. Haley EC, Jr., Thompson JL, Grotta JC, Lyden PD, Hemmen TG, Brown DL, Fanale C, Libman R, Kwiatkowski TG, Llinas RH, Levine SR, Johnston KC, Buchsbaum R, Levy G, Levin B (2010) Phase IIB/III trial of tenecteplase in acute ischemic stroke: results of a prematurely terminated randomized clinical trial. *Stroke* 41:707-711
12. Hohnloser SH, Capucci A, Fain E, Gold MR, van Gelder IC, Healey J, Israel CW, Lau CP, Morillo C, Connolly SJ (2006) ASymptomatic atrial fibrillation and Stroke

- Evaluation in pacemaker patients and the atrial fibrillation Reduction atrial pacing Trial (ASSERT). *Am Heart J* 152:442-447
13. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, Connolly SJ (2009) Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 360:668-678
 14. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Mullin CM, Sick P (2009) Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 374:534-542
 15. Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM, Ansell J, Diaz R, Easton JD, Gersh BJ, Granger CB, Hanna M, Horowitz J, Hylek EM, McMurray JJ, Verheugt FW, Wallentin L (2010) Apixaban for reduction in stroke and other Thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. *Am Heart J* 159:331-339
 16. Parsons MW, Miteff F, Bateman GA, Spratt N, Loiselle A, Attia J, Levi CR (2009) Acute ischemic stroke: imaging-guided tenecteplase treatment in an extended time window. *Neurology* 72:915-921
 17. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, Mancina G, Cangiano JL, Garcia-Barreto D, Keltai M, Erdine S, Bristol HA, Kolb HR, Bakris GL, Cohen JD, Parmley WW (2003) A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *Jama* 290:2805-2816
 18. Reddy VY, Holmes D, Doshi SK, Neuzil P, Kar S (2011) Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the Continued Access Registry. *Circulation* 123:417-424
 19. Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM, Crugnale SE, Bocanegra T, Mercuri M, Hanyok J, Patel I, Shi M, Salazar D, McCabe CH, Braunwald E (2010) Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the Effective anticoagulation with factor xA next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48). *Am Heart J* 160:635-641
 20. Sandset EC, Bath PMW, Boysen G, Jatuzis D, K rv J, L uders S, Murray GD, Richter PS, Roine RO, Ter nt A, Thijs VN, Berge E, Group obotSS (2011) The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *The Lancet* 377:741-750
 21. Siemonsen S, Mouridsen K, Holst B, Ries T, Finsterbusch J, Thomalla G, Ostergaard L, Fiehler J (2009) Quantitative t2 values predict time from symptom onset in acute stroke patients. *Stroke* 40:1612-1616
 22. Themistoclakis S, Corrado A, Marchlinski FE, Jais P, Zado E, Rossillo A, Di Biase L, Schweikert RA, Saliba WI, Horton R, Mohanty P, Patel D, Burkhardt DJ, Wazni OM, Bonso A, Callans DJ, Haissaguerre M, Raviele A, Natale A (2010) The risk of thromboembolism and need for oral anticoagulation after successful atrial fibrillation ablation. *J Am Coll Cardiol* 55:735-743
 23. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, Hillege HL, Bergsma-Kadijk JA, Cornel JH, Kamp O, Tukk e R, Bosker HA, Van Veldhuisen DJ, Van den Berg MP (2010) Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 362:1363-1373
 24. Veltkamp R, Hacke W (2011) [New oral anticoagulants in atrial fibrillation]. *Nervenarzt* 82:180, 182-184, 186-189

25. Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, Rinkel GJ (2011) Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 10:626-636
26. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, Pais P, Dans A, Eikelboom J, Oldgren J, Pogue J, Reilly PA, Yang S, Connolly SJ (2010) Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 376:975-983
27. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, Palesch Y, Martin RH, Albers GW, Bath P, Bornstein N, Chan BP, Chen ST, Cunha L, Dahlöf B, De Keyser J, Donnan GA, Estol C, Gorelick P, Gu V, Hermansson K, Hilbrich L, Kaste M, Lu C, Machnig T, Pais P, Roberts R, Skvortsova V, Teal P, Toni D, VanderMaelen C, Voigt T, Weber M, Yoon BW, Group. PS (2008) Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 359:1225-1237