

Martin Kraus

Dr. med.

**Mortalität nach erstmaligem ischämischem Schlaganfall und transitorisch ischämischen
Attacken kardioembolischer Genese bei Vorhofflimmern
Ergebnisse eines populationsbasierten Schlaganfallregisters**

Fach/Einrichtung: Neurologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Armin Grau

Nach Herz- und Krebserkrankungen ist der Schlaganfall in Deutschland und in den anderen Industrienationen die dritthäufigste Todesursache und stellt die häufigste Ursache für eine Behinderung im Erwachsenenalter dar. Der kardioembolische Schlaganfall, vorwiegend bei Vorhofflimmern, ist gerade im höheren Lebensalter die Hauptursache der ischämischen Schlaganfälle insgesamt. Die Inzidenzraten für kardioembolische Schlaganfälle werden aufgrund des demografischen Wandels noch weiterhin zunehmen. Außerdem sind die Raten an Schlaganfällen aufgrund von nicht diagnostiziertem Vorhofflimmern mit einzubeziehen. Der kardioembolische Schlaganfall ist hierbei im Vergleich zu anderen Ätiologien des ischämischen Schlaganfalls verantwortlich für besonders schwere Verläufe sowie die höchste Mortalitätsrate. Rezidivschlaganfälle durch Vorhofflimmern sind mit noch schwerwiegenderen Verläufen verbunden. Somit entstehen weitreichende Folgen und Kosten für den Patienten und das Gesundheitssystem. Eine effektive Primär- und Sekundärprävention ist entscheidend, um die Inzidenzraten und Kosten einzudämmen. Die orale Antikoagulation hat sich als wirksame Maßnahme in der Primär- und Sekundärprävention und in der Senkung der Mortalitätsrate erwiesen. Der Antikoagulationszeitpunkt nach ischämischem Ereignis wird jedoch einerseits aufgrund des Risikos einer sekundären hämorrhagischen Transformation und andererseits aufgrund der Rezidivrate kontrovers diskutiert.

Die vorliegende Arbeit untersucht den Einfluss von Risikofaktoren auf die Mortalität (500 Tage) nach kardioembolischem Schlaganfall/TIA bei Vorhofflimmern. Im Besonderen befasst sie sich mit der Fragestellung des Antikoagulationszeitpunktes und dessen Auswirkung auf die Mortalität.

Die Ludwigshafener Schlaganfallstudie (LuSSt) ist ein prospektives populationsbasiertes Register für Schlaganfälle der Stadt Ludwigshafen am Rhein. Seit dem 01.01.2006 werden die Daten möglichst aller Patienten erhoben, die einen Schlaganfall/TIA in der Bevölkerung

von Ludwigshafen erleiden (167657 Einwohner, darunter 83009 Männer und 84648 Frauen (Erfassung vom 31.12.2008)). Durch vielfältige, sich zum Teil überlappende Einschlussmethoden sowie der Verwendung von Standarddefinitionen gelingt eine nahezu vollständige Fallzahlerfassung. In dieser Arbeit wurden alle Patienten aus der Ludwigshafener Schlaganfallstudie analysiert, die zwischen 2006 und 2010 einen erstmaligen kardioembolischen Schlaganfall/TIA bei Vorhofflimmern hatten. Im Speziellen erfolgte eine Analyse, in welchem Maße eine OAK gegenüber keiner Therapie mit OAK sowie deren Beginn während des Krankenhausaufenthaltes verglichen mit einer nach der Krankenhausesentlassung begonnenen Therapie Einfluss auf die Mortalität haben. Aufgrund des Beobachtungszeitraumes wurden nur VKA mit Marcumar als orale Antikoagulationstherapie eingesetzt.

Insgesamt hatten in unserer Studienpopulation 479 Patienten einen ischämischen Schlaganfall (n=394) oder eine TIA (n=85) bei Vorhofflimmern. Die Mortalitätsrate lag nach einem Jahr bei 28,4% und nach 500 Tagen bei 30,7%. Eine orale Antikoagulationstherapie mit VKA bekamen 252 Patienten (52,6%). Bei 181 Patienten (37,8%) wurde eine OAK im Krankenhaus begonnen und danach fortgeführt. Weitere 110 Patienten (23%) bekamen die Empfehlung einer OAK, die nach der Krankenhausesentlassung begonnen werden sollte. Diese Empfehlung wurde bei 71 Patienten (14,8%) umgesetzt. Keine OAK-Empfehlung bekamen 158 Patienten (33%). In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse waren höheres Lebensalter (HR 1,04; 95% CI 1,02-1,07), das Vorliegen einer KHK (HR 1,73; 95% CI 1,2-2,5), eines frischen Territorialinfarktes (HR 2,0; 95% CI 1,3-3,0) sowie keine OAK-Therapie (OAK weder gegeben, noch empfohlen vs. VKA im KH (HR 7,98; 95% CI 4,2-15,1) und OAK empfohlen, aber nicht gegeben vs. VKA im KH (HR 4,0; 95% CI 1,9-8,5)) unabhängig mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Die Schlaganfallsschwere (gemessen mit dem mRS-Score zum Zeitpunkt der Krankenhausesentlassung) zeigte einen Trend zu einer Assoziation mit der Mortalität (p=0,055). Der Zeitpunkt der OAK-Therapie beeinflusste die Mortalität nicht in signifikanter Weise (VKA nach Krankenhausesentlassung vs. VKA im KH (HR 0,31; 95% CI 0,07-1,4)). Die Rezidivrate lag in unserer Studienpopulation nach einem Jahr bei 7,1% (n=34) und nach 500 Tagen bei 9% (n=43), von denen nur 13 Patienten unter einer Therapie mit VKA standen. Frührezidive traten selten auf (n=4 (0,8%)). Trat ein Rezidiv unter einer VKA-Therapie auf, hatte das Auftreten eines Rezidivs keinen Einfluss auf die Mortalität, jedoch ist diese Assoziation durch die kleine Fallzahl limitiert.

Unsere Daten zeigen, dass eine fehlende OAK (VKA)-Therapie nach zerebraler Ischämie der wichtigste Prädiktor bezüglich der Mortalität ist. Die Mortalitätsrate war bei Patienten, die

trotz einer Empfehlung keine OAK-Therapie nach der Krankenhausentlassung erhalten haben, um das 4,0-fache erhöht im Vergleich zu Patienten, bei denen diese Therapie im Krankenhaus begonnen wurde. Die Umsetzung einer OAK-Empfehlung wurde nur bei 71 von 110 Patienten nach der Krankenhausentlassung auch tatsächlich durchgeführt. Hier könnte die Einführung spezieller Nachsorgeprogramme Verbesserungen erbringen. Alarmierenderweise wurde fast einem Drittel unserer Patienten keine OAK-Empfehlung gegeben. Schlechter Allgemeinzustand und Sturzgefahr stellten die Hauptgründe dar, obwohl auch diese Patienten meist von einer OAK profitieren. Diese Patienten hatten in der Folge ein rund 8-fach höheres Risiko zu versterben. Diese Daten sollten zu einem großzügigeren Einsatz von OAK bei Hochrisikopatienten beitragen. Vielversprechend sind die NOAK, die mit einem erniedrigten Blutungsrisiko assoziiert sind. Diese könnten bei dem hohen Anteil von Patienten eingesetzt werden, die eine Therapie mit einem – jetzt nicht mehr empfohlenen - TAH bekamen. In unserer Studienpopulation zeigte sich ein Trend, dass Patienten von einer späteren OAK-Gabe profitieren könnten, was an einem höheren Blutungsrisiko nach schwerem IS liegen könnte, sowie dem Risiko, ein ischämisches Rezidiv oder eine ICB in der Initialphase einer VKA-Therapie zu entwickeln. Die Erhebung des HASBLED-Score sowie eine zweite Bildgebung sollten bei Patienten nach schwerem IS und bei sekundären hämorrhagischen Transformationen durchgeführt werden. Weitere unabhängige Prädiktoren für eine erhöhte Mortalität stellten ein höheres Alter sowie das Vorliegen einer KHK dar. Bezüglich der OAK sind gerade bei Patienten mit VHF und einer KHK und/oder einer PAVK endpunktbezogene randomisierte kontrollierte Studien für die Sicherheit und Effektivität von NOAK notwendig. Zum jetzigen Zeitpunkt stellt die orale Antikoagulationstherapie mit VKA bei Patienten mit kardioembolischem Schlaganfall bei VHF und einer KHK weiterhin eine sichere und effektive Therapieform dar.

Zusammenfassend unterstreichen diese Daten die Notwendigkeit einer OAK-Therapie bei Hochrisikopatienten. Die später begonnene VKA-Therapie war bei Patienten nach schwerem IS der im Krankenhaus begonnen Therapie bezogen auf die Mortalität nicht unterlegen. Spezielle Nachsorgeprogramme könnten die Raten an Patienten mit einer Antikoagulationstherapie erhöhen.