

Therapieempfehlung Schlaganfall - Sekundärprävention



Netzwerkkonferenz prosper Saar
19. Februar 2002

Die Bundesknappschaft und die prosper-Arbeitsgruppen erarbeiten und publizieren die Therapieempfehlungen mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch können die Bundesknappschaft oder die Arbeitsgruppen keine Verantwortung für die Richtigkeit der Angaben übernehmen - insbesondere für die Dosierungsangaben von Medikamenten.

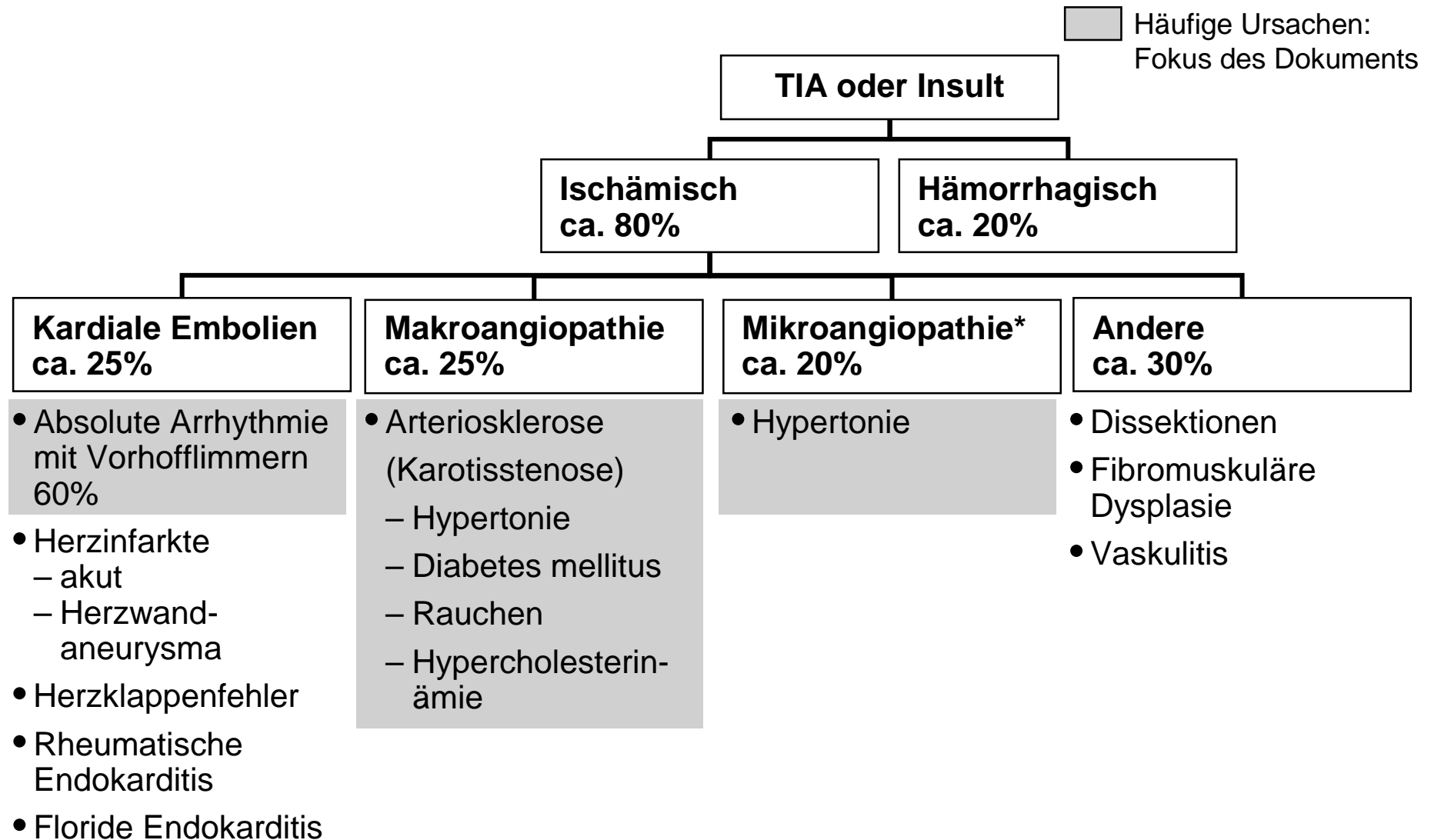


THERAPIEMPFEHLUNG SCHLAGANFALL – INHALT

	Seite
Allgemeines	
• Einteilung nach Pathophysiologie	2
• Schlaganfallrisiko bei ausgewählten Risikofaktoren	3
Vorgehen nach transienter ischämischer Attacke (TIA)	
• Typische Symptome einer TIA	4
• Gründe für eine akute Krankenhauseinweisung	5
• Algorithmus zum Vorgehen nach TIA	6
Primär- und Sekundärprävention	
• Überblick über Massnahmen zur Sekundärprävention	7
• Primär- und Sekundärprävention bei absoluter Arrhythmie mit Vorhofflimmern	8
• Primär- und Sekundärprävention bei Karotisstenose	9
• Medikamentöse Sekundärprävention bei Fehlen einer kardialen Emboliequelle oder einer Karotisstenose > 70%	14
• Massnahmen zur Beeinflussung vaskulärer Risikofaktoren	15
• Nicht-empfohlene Therapien	16
Medikamentenauswahl	
• Indikations-, Dosierungs- und Kombinationshinweise	17
• Preisvergleich	19

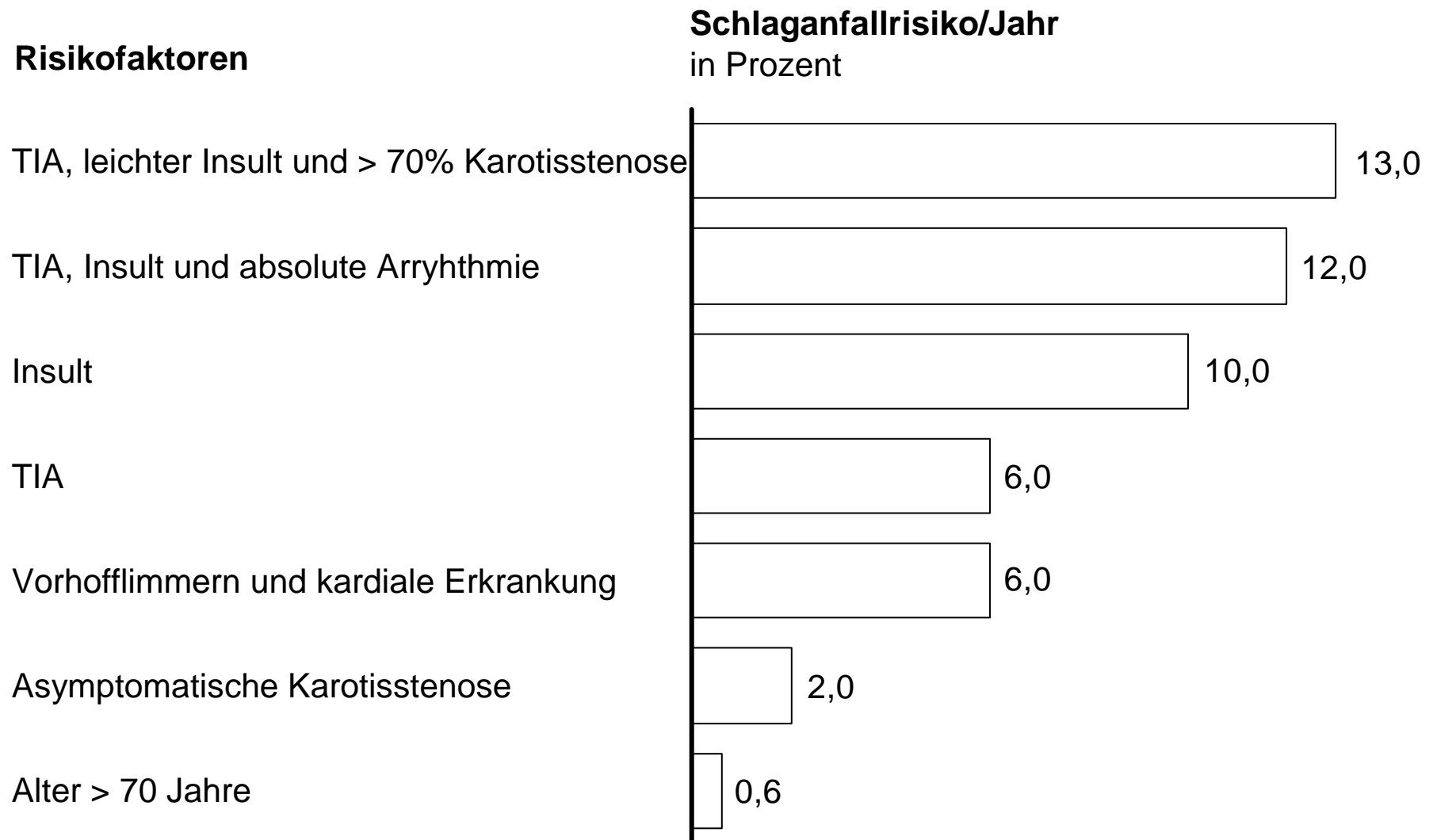


SCHLAGANFALL: EINTEILUNG NACH PATHOPHYSIOLOGIE



* Lakunäre Infarkte

SCHLAGANFALLRISIKO BEI AUSGEWÄHLTEN RISIKOFAKTOREN





TYPISCHE SYMPTOME EINER TRANSIENTEN ISCHÄMISCHEN ANFALLE (TIA)

Plötzlich einsetzende

- Halbseitensymptome: Schwäche oder Taubheitsgefühl an Gesicht, Arm oder Bein
 - Sehstörung (bes. monokular)
 - Sprachstörung: Sprachverlust, Dysarthrie, oder gestörtes Verständnis
 - Starke Kopfschmerzen (ohne offensichtliche Ursache)
 - Schwindelgefühl, Gleichgewichtsstörungen oder Stürze
 - Schluckstörung
-

Jeder Schlaganfall und jede zeitnahe* TIA ist ein Notfall und erfordert sofortige Krankenhauseinweisung

- TIA geht 30 - 40% aller Schlaganfälle voraus
- Nach TIA erhöht sich das Schlaganfallrisiko um den Faktor 10

* < 3 Tage

GRÜNDE FÜR EINE AKUTE KRANKENHAUSEINWEISUNG



Insult

- Akute Diagnostik neurologischer und vitaler Funktionen (Ausmaß, Lokalisation und Ursache des Insultes, v.a. Unterscheidung Ischämie vs. intracerebrale oder subarachnoidale Blutung anhand CCT)

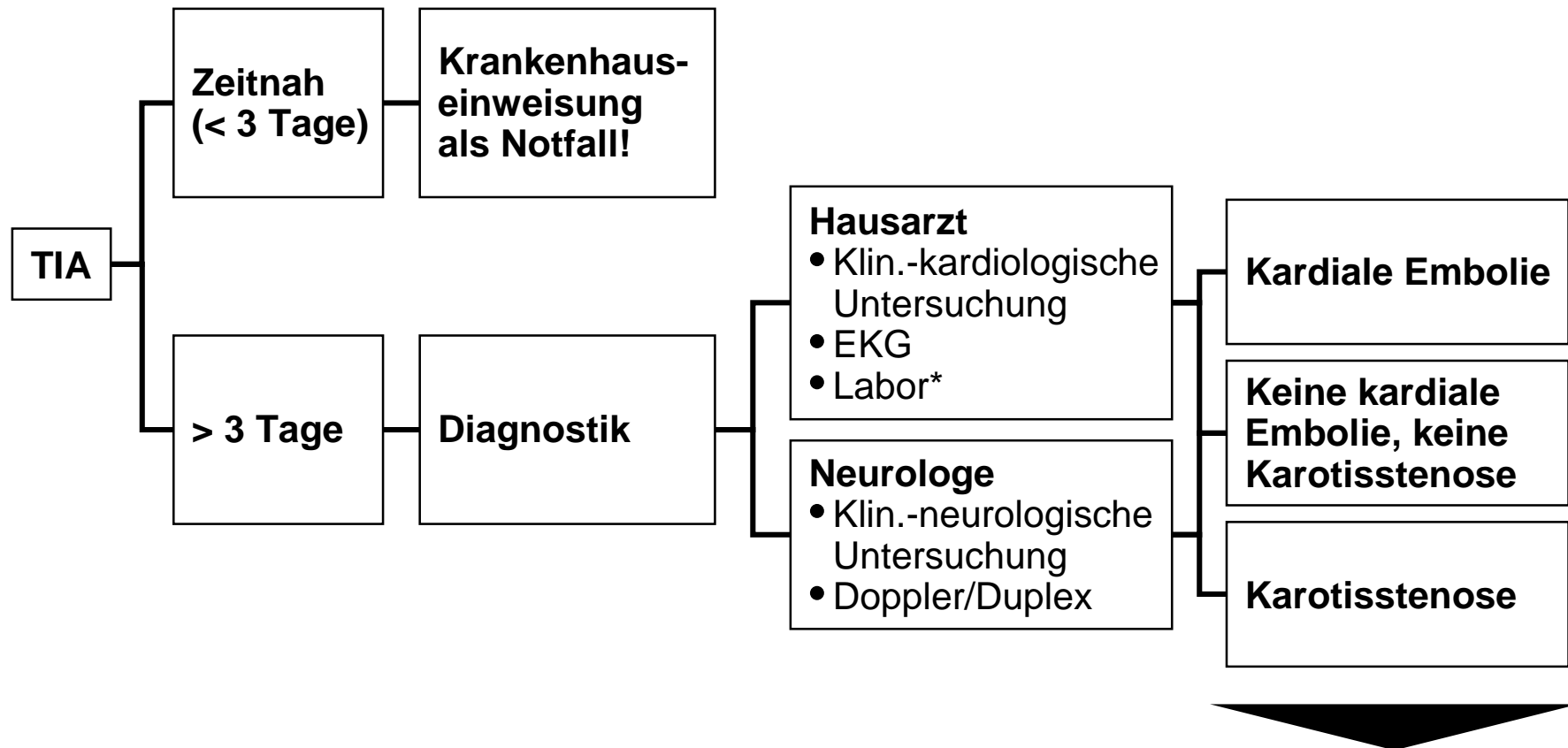
parallel dazu

- Behandlung lebensbedrohlicher Komplikationen (Hirndruckerhöhung, Re-Infarkte, hypertensive Krise, Hyperglykämie, begleitender Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörungen, Aspirationspneumonie, Nierenversagen, epileptische Anfälle)
- Evtl. Thrombolyse mit rt-PA (< 3 h seit Symptombeginn)

TIA

- Akute Diagnostik (bei noch bestehender Symptomatik innerhalb 24 h Unterscheidung TIA oder Insult ohne Bildgebung nicht möglich, Ursachensuche innerhalb weniger Stunden abgeschlossen)
- Sofortige, adäquate Therapie (Vermeidung von frühen Insulten nach TIA: 8% Risiko innerhalb 4 Wochen nach TIA*)

ALGORITHMUS ZUM VORGEHEN NACH TIA



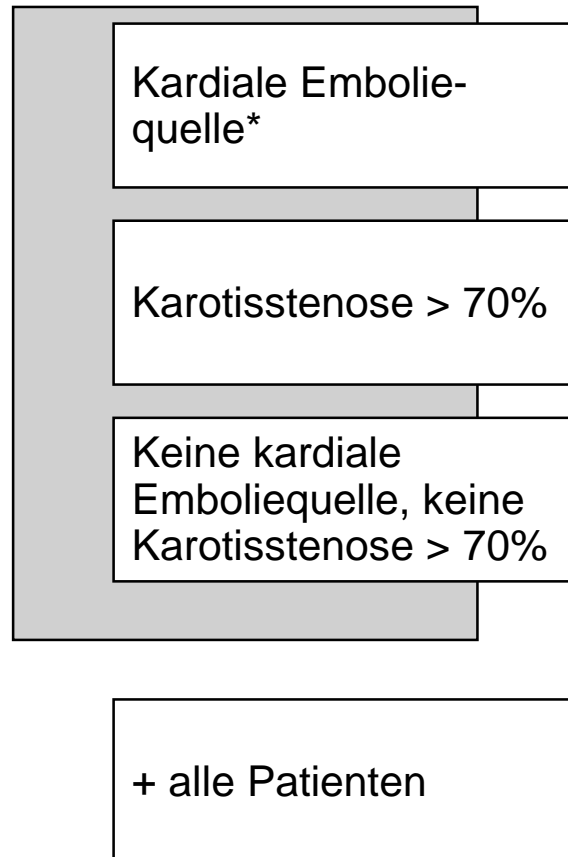
An Pathophysiologie orientierte Sekundärprävention

* BSG, Blutbild mit Hämatokrit, Lipidprofil, Blutzucker, Kreatinin, Elektrolyte
Quelle: prosper-Team, Arbeitsgruppe Schlaganfall



SEKUNDÄRPRÄVENTION NACH TIA ODER INSULT: ÜBERBLICK

Zielgruppe



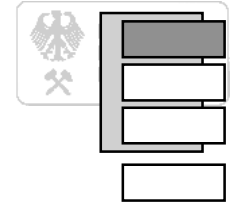
Empfohlene Maßnahme

- Phenprocoumon (INR 2 - 3)
- Endarteriektomie plus ASS 300 mg/d
- ASS (50 -) 300 mg/d
- Bei Kontraindikationen**/Unverträglichkeit oder Unwirksamkeit***:
Clopidogrel 1 x 75 mg/d
- Maßnahmen zur Beeinflussung vaskulärer Risikofaktoren

* V.a. absolute Arrhythmie mit Vorhofflimmern

** Magenulcusanamnese, Thrombozytopenie, Ekchymosen

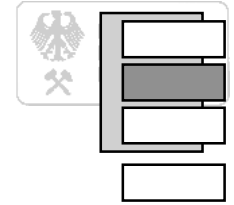
*** definiert durch erneute TIA oder Insult



INSULTPRÄVENTION BEI ABSOLUTER ARRHYTHMIE MIT VORHOFFLIMMERN (VF)

	Patienten (Risikofaktoren und Bedingungen)	Empfohlene Prävention
Primärprävention (asymptomatisch)	• Alle Patienten mit VF und hohem Insultrisiko*	Antikoagulation: INR 2 - 3
	• Pat. < 65 J. ohne vaskuläre Risikofaktoren	ASS 300 mg/d
	• Pat. mit Kontraindikationen für Antikoagulation	ASS 300 mg/d
Sekundärprävention	• VF, TIA oder leichter Insult	Antikoagulation: INR 2 - 3

* Hypertonie, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus, KHK, echokardiographisch nachgewiesene Vergrößerung des linken Vorhofs oder linksventrikuläre Funktionsstörung (National Stroke Association Guidelines, 1999)



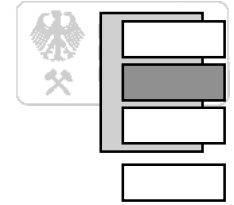
PRIMÄRPRÄVENTION BEI ASYMPTOMATISCHER KAROTISSTENOSE

	Risikofaktoren und Bedingungen	Empfohlene Prävention
Asymptomatische Stenosen	• Asymptomatische Stenose < 60%	Behandlung der Risikofaktoren
	• Asymptomatische Stenose > 60%	In ausgesuchten Einzelfällen Endarteriektomie*: <ul style="list-style-type: none"> • Rasche Progredienz der Stenose • Stumme ipsilaterale Hirninfarkte im CT
	• Asymptomatische Stenose > 90% und kontralateraler Verschluss	In ausgesuchten Einzelfällen Endarteriektomie*: <ul style="list-style-type: none"> • Erniedrigte Reservekapazität im HMPAO-SPECT**

* Falls OP-Risiko < 3% und Lebenserwartung > 5 J.

** Hexamethyl propyleneamine oxime-single photon emission computed tomography, zur regionalen zerebralen Perfusionsmessung

SEKUNDÄRPRÄVENTION BEI SYMPTOMATISCHER KAROTISSTENOSE (1/4)

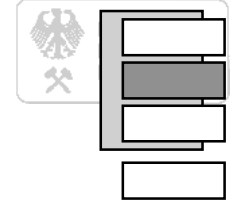


	Risikofaktoren und Bedingungen	Empfohlene Prävention
Symptomatische Stenosen (TIA oder leichter Insult)	• Symptomatische Stenose < 50%	ASS 300 mg/d
	• Symptomatische Stenose 50 - 69%, kein ausgeprägtes neurologisches Defizit, keine zusätzliche distale Stenose	Endarteriektomie* in Einzelfällen** plus ASS 300 mg/d
	• Symptomatische Stenose 70 - 99%	Endarteriektomie* plus ASS 300 mg/d

* Nur in OP-Zentren mit perioperativen Komplikationen < 3% (Insulte und Todesfälle).

** Faktoren: Geschlecht, Alter, Zeit seit TIA/Insult, Insult vs TIA, angiographische Plaque-Morphologie, progrediente Stenosen (Doppler-Kontrollen alle 3 - 6 Monate) falls keine Endarteriektomie erfolgt

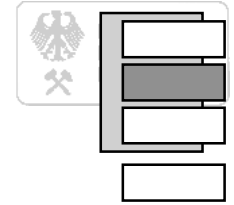
SEKUNDÄRPRÄVENTION BEI SYMPTOMATISCHER KAROTISSTENOSE (2/4)



Voraussetzungen für eine Karotisendarteriektomie

- TIA oder ischämischer Insult vor < 6 Monaten (angestrebt: < 2 Monate)
 - Hinreichend sicherer kausaler Zusammenhang mit Karotisstenose:
 - passende Topographie der neurologischen Symptome*
 - Ausschluß Vorhofflimmern und intrakavitäre Thromben
 - Keine schwere Behinderung durch den Insult
 - Keine wesentliche Verminderung der Lebenserwartung (inkurable Malignome oder andere schwere Begleiterkrankungen)
 - Keine OP-Kontraindikationen (z.B. instabile Angina pectoris)
 - Nachweislich niedrige Komplikationsrate des OP-Teams (< 3%)
-

* Im Normalfall Hirninfarkt ipsilateral zur Karotisstenose. Hämodynamische, sog. Grenzzoneninfarkte können aber selten auch kontralaterale Hirninfarkte verursachen



SEKUNDÄRPRÄVENTION BEI SYMPTOMATISCHER KAROTISSTENOSE (3/4)

Manche Patienten profitieren mehr von einer Endarteriektomie als andere;
Entscheidungshilfen werden zur Zeit gesucht, z.B.:

Prognosekriterien für erfolgreiche Endarteriektomie

Score-Punkte

Prognosekriterien für hohes Insultrisiko

• Zerebrale Symptome (vs. Amaurosis fugax)	+1
• Ischämisches Geschehen jeglicher Art in den letzten 2 Monaten	+1
• Stenosegrad	+1
– 80-89%	+2
– 90-99%	
• Unregelmäßige Plaqueoberfläche	+1

Prognosekriterien für hohes OP-Risiko

• Weibliches Geschlecht	-1
• Periphere arterielle Verschlusskrankheit	-1
• Systol. Blutdruck > 180 mmHg	-1

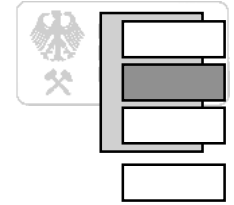
Summe

Gesamt-Score

Durch Selektion
weniger Patienten mit
einem Score ≥ 4
Punkte* können evtl.
genau so viele Insulte
vermieden werden, wie
durch OP aller Pat. mit
Stenosen zwischen
70 - 99%

* Entspricht 16% der Patienten mit einer Stenose zwischen 70 - 99%. Nur in dieser Untergruppe konnte das absolute 5-Jahres Risiko eines Schlaganfalls um 33% reduziert werden. Die restlichen 84% der operierten Patienten profitierten nicht von der Endarteriektomie!

SEKUNDÄRPRÄVENTION BEI SYMPTOMATISCHER KAROTISSTENOSE (4/4)

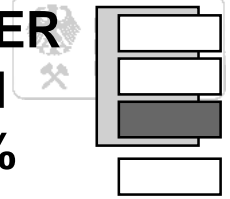


Indikationen für PTAs und Stents

- Kontraindikationen für Endarteriektomie
- Hochsitzende, chirurgisch nicht angehbare Karotisstenosen
- Restenosierung nach Endarteriektomie
- Vor ACVB*-Operation, um das perioperative Hirninsultrisiko zu reduzieren

* Aorto-coronarer Venen-Bypass

MEDIKAMENTÖSE SEKUNDARPRÄVENTION NACH TIA ODER ISCHÄMISCHEM INSULT BEI FEHLEN EINER KARDIALEN EMBOLIEQUELLE ODER EINER KAROTISSTENOSE > 70%

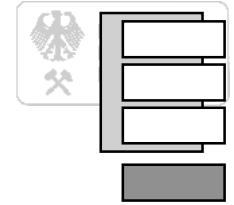


	Medikament	Nachgewiesene Risikoreduktion*
1. Wahl	• ASS (50 -) 300 mg/d	20 - 30%
	<i>bei Kontraindikationen/Unverträglichkeit/Unwirksamkeit von ASS:</i>	
	• Clopidogrel 1 x 75 mg/d	> ASS (23,2 vs. 21,0%)
2. Wahl	• Ticlopidin 2 x 250 mg/d	> ASS (aber 2,3% Neutropenierisiko**)
Nicht empfohlen	• Neuroprotektiva • Rheologika	0%

+ Maßnahmen zur Beeinflussung vaskulärer Risikofaktoren!

* Absolutes Risiko in den nächsten zwei Jahren einen erneuten Schlaganfall/TIA zu erleiden

** Cerebrovasc Dis 1999; 9 (suppl 4): 44



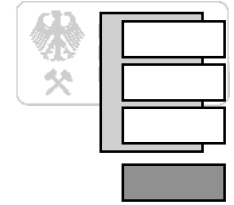
MASSNAHMEN ZUR BEEINFLUSSUNG VASKULÄRER RISIKOFAKTOREN (SEKUNDÄRPRÄVENTION)

Risikofaktor	Empfohlene Maßnahme	Risikoreduktion in Prozent
• Arterielle Hypertonie	Lebensstil ändern, Kochsalzrestriktion, Antihypertensiva (Risikoreduktion für ACE-Hemmer gesichert)	36 - 42
• Zigarettenrauchen	Rauchen einstellen	(50*)
• Diabetes mellitus	Blutzucker optimal einstellen	Nicht gesichert
• Hypercholesterinämie	Diät, Cholesterinsenker (Risikoreduktion für Statine gesichert)	31
• Hoher Alkoholkonsum	Alkoholkonsum reduzieren	(50*)
• Verminderte körperliche Aktivität	Aerobe Belastung	30
• Verminderte Flüssigkeitszufuhr	Ausreichende Trinkmenge (1,5-2 l/d)	Nicht gesichert

* Primärprävention

Quelle: Modifiziert nach den Empfehlungen zur Primär- und Sekundärprävention des ischämischen Insults; Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 1999 und der European Stroke Initiative 2000

SEKUNDÄRPRÄVENTION NACH TIA ODER INSULT: NICHT-EMPFOHLENE THERAPIEN



	Verlauf	Mortalität	Quelle
Neuroprotektiva			
• Piracetam (Nootrop)	↔	(↑)*	Ricci et al. The Cochrane Library 2, 2001
Rheologika			
• Hydroxyäthylstärke (HAES)	↔	↔	Asplund et al. The Cochrane Library 2, 2001
• Pentoxifyllin (Trental)	↔	↔	Brola et al. Pol Mercuriusz Lek 1998; 4:116-8 Bath et al. The Cochrane Library 2, 2001
• Nicergolin (Sermion)	↔	↔	Brola W. Przegl Lek 1997; 54:79-82

- Infusionen mit diesen Substanzen sind nicht indiziert!
- Bei Hämatokrit > 52% oder klinischer Exsikkose mit normalem Hämatokrit: vorsichtige Rehydratation mit Ringer-Lactat-Lösung (cave Volumenbelastung!), selten Aderlass

* nicht signifikant



MEDIKAMENTENAUSWAHL, DOSIERUNGS-, INDIKATIONS- UND KOMBINATIONSHINWEISE (1/2)

	ASS	Dipyridamol ret.	Clopidogrel
Dosierungshinweise	1 x 50-300mg/d	2 x 200mg/d (in D noch nicht im Handel)	1 x 75mg/d
Indikationshinweise	<ul style="list-style-type: none"> • nach TIA oder leichtem Insult • Symptomat. Karotisstenose (+/- CEA) 	<ul style="list-style-type: none"> • nach Insult in Kombination mit 2 x 25mg ASS 	<ul style="list-style-type: none"> • bei unzureichender Wirksamkeit von ASS (erneute TIA oder Insult während Prophylaxe) • ASS-Unverträglichkeit
Kombinationshinweise	<ul style="list-style-type: none"> • Synergie mit Dipyridamol, Clopidogrel und Ticlopidin • Erhöhtes Blutungsrisiko mit Antikoagulantien • Erhöhte Gefahr von GI-Ulcera mit Corticoiden 	<ul style="list-style-type: none"> • Bradykardien mit β-Blockern • Verstärkung von Anti-hypertensiva 	<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhtes Blutungsrisiko mit Antikoagulantien oder NSAID
Wichtigste Nebenwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> • Magen-Darm-Beschwerden • Ulcera, Blutungen, Bronchospasmus, Leber- und Nierenfunktionsstörungen 	<ul style="list-style-type: none"> • Magen-Darm-Beschwerden • Hypotension • Stenokardien 	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrhoe • Hautausschlag



MEDIKAMENTENAUSWAHL, DOSIERUNGS-, INDIKATIONS- UND KOMBINATIONSHINWEISE (2/2)

	Ticlopidin	Phenprocoumon
Dosierungshinweise	1 x 50-300mg/d	Titration nach INR (Primärprävention 2-3, Sekundärprävention 3-4)
Indikationshinweise	<ul style="list-style-type: none"> • bei unzureichender Wirksamkeit von ASS (erneute TIA oder Insult während Prophylaxe) • ASS-Unverträglichkeit 	<ul style="list-style-type: none"> • absolute Arrhythmie mit VF • hochgradige Karotisstenosen in der Wartezeit bis zur OP • Karotisdissektion (3-6 Monate)
Kombinationshinweise	Synergie mit ASS	<p><i>Wirkungsverstärkung durch</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Clopidogrel, Ticlopidin, Paracetamol und NSAID • Antibiotika: Cotrim, Makrolide, Ciprofloxacin, Imidazole • Hormontherapeutika: Tamoxifen, Androgene • Andere: Amiodaron, Cimetidin, Allopurinol, Fibrate, Disulfiram <p><i>Wirkungsverminderung durch</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Orale Kontrazeptiva • Antikonvulsiva: Carbamazepin, Phenytoin, Barbiturate • Antibiotika: Rifampicin, Griseofulvin
Wichtigste Nebenwirkungen	Agranulozytose Neutro- und Thrombopenie Diarrhoe, Exantheme	Blutungsrisiko, insbesondere bei Alter > 75 J. und Hypertonie Haarausfall

MEDIKAMENTENAUSWAHL SCHLAGANFALL: PREISVERGLEICH



	Substanz	Mittlere Tagesdosis	Erstanbieter	Kosten/ Quartal	Generika o. Reimporte	Kosten/ Quartal	
Thrombozyten- funktionshemmer	ASS	300 mg	Aspirin-300 N	12,40	ASS ratiopharm 300	7,85	
			Aspirin protect-300	16,80	Aspro 320	16,00	
		50 mg				ASS mini von ct 50	4,86
						Herz ASS ratiopharm 50	4,90
		250 mg				Aspro 500 Brausetab. (1/2)	21,38
						Godamed 500 (1/2)	31,58
	Ticlopidin	500 mg	Tiklyd 250		504,38	Ticlopidin 250 von ct	311,00
						Ticlopidin ratiopharm	311,09
						Tiklyd eurim	453,91
	Clopidogrel	75 mg	Iscover 75	559,04	Iscover 75 mg eurim	542,26	
Plavix 75			559,04	Plavix eurim	553,57		
Antikoagulanzen	Phenprocoumon	3 mg	Marcumar 3 mg	39,95	Marcoumar gerke	35,12	
					Falithrom	37,70	
					marcuphen von ct	37,70	
					Phenpro-ratiopharm	38,02	