

# Primär- und Sekundärprävention des Schlaganfalls



Professor Dr. Frank Erbguth

Schlaganfälle stehen an dritter Stelle der Todesursachen in den Industrieländern. Die Zahl jährlicher Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner beträgt ca. 180. Unter Hinzunahme von Rezidivereignissen kann man von ca. 27 000 Schlaganfällen pro Jahr in Bayern ausgehen. Fast jeder dritte Patient stirbt an dieser Erkrankung oder ihren Folgen innerhalb eines Jahres. Nicht tödlich verlaufende Schlaganfälle sind die häufigste Ursache für eine lebenslange Behinderung in höherem Lebensalter. 80 % der Schlaganfälle sind auf zerebrale Ischämien („Hirninfrakt“) zurückzuführen, etwa 15 % beruhen auf einer intrazerebralen Blutung und die restlichen 5 % werden durch Subarachnoidalblutungen oder Sinusvenenthrombosen verursacht. In der Akuttherapie hat sich in letzter Zeit eine aktive therapeutisch orientierte Einstellung gegenüber einer überkommenen nihilistischen Grundhaltung durchgesetzt, was sich in der Einrichtung von „Stroke Units“ und der Zulassung der systemischen Thrombolyse mit rt-PA beim ischämischen Hirninfrakt dokumentiert. Im Gleichklang mit dieser Entwicklung muss auch die Primär- und Sekundärprävention konsequent verfolgt werden, deren wesentlichste Strategien für den ischämischen Hirninfrakt hier dargestellt werden (Tabelle).

## Was bedeutet Prävention statistisch?

Bei der Beurteilung unterschiedlicher präventiver medizinischer Strategien zur Risikovermeidung oder Reduktion von (unerwünschten) Ereignissen wie beispielsweise dem Schlaganfall muss zur Einordnung der Bedeutung der jeweiligen Strategie neben der meist angegebenen „relativen Risikoreduktion“ (RRR) auch die „absolute Risikoreduktion“ betrachtet werden. So kann beispielsweise eine vermeintlich gleiche Wirkung zweier Medikamente mit jeweils „50%iger Risikoreduktion“ in zwei unterschiedlichen Szenarien eine ganz unterschiedliche Bedeutung haben in Abhängigkeit davon, auf welchem „Risikoniveau“ sich die 50%ige Reduktion abspielt. Reduzieren ein Medikament oder ein Eingriff ein Ereignis von einer Häufigkeit von 20 % auf 10 % (RRR = 50 %), so entspricht dies einer absoluten Risikoreduktion von 10 %. Dies bedeutet, dass man zehn Patienten behandeln muss („number needed to treat“ = NNT), damit ein Ereignis (zum

Beispiel Schlaganfall) verhindert werden kann. Ganz anders stellt sich die Situation bei einem niedrigeren Risikoniveau dar: Reduziert eine Präventionsstrategie ein Ereignis von einer Häufigkeit von 1 % auf 0,5 % (RRR wiederum 50 %), so entspricht dies einer absoluten Risikoreduktion von 0,5 %. Dies bedeutet, dass man 200 Patienten (!) mit dem Verfahren behandeln müsste („NNT“), um ein Ereignis zu verhindern.

## Beeinflussung der Risikofaktoren

### Haupttrisikofaktor: Arterielle Hypertonie

Der für den Schlaganfall epidemiologisch bedeutendste Risikofaktor „Hypertonie“ erhöht das Risiko für Hirninfrakte und Hirnblutungen um den Faktor 3 bis 6. Dies gilt auch für die isolierte systolische Hypertension im Alter, bei der sich der „Pulsdruck“ als Differenz zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck als eng korreliert mit dem Schlaganfallrisiko erwies und sich so ein steigendes Schlaganfallrisiko mit sinkendem diastolischem Druck bei konstanter Systole erklären lässt. Aus vielen Studien und Metaanalysen lässt sich klar ablesen, dass die Senkung eines erhöhten Blutdruckes die Schlaganfallwahrscheinlichkeit primärpräventiv um ca. 30 bis 45 % (relatives Risiko) senkt. Die absoluten Risikoreduktionen liegen so, dass je nach betrachteter Risikopopulation die NNT zwischen ca. 30 (bei höherem Risiko zum Beispiel Alter > 70 Jahre) und 100 (bei geringerem Risiko zum Beispiel in jüngerem Alter) beträgt. Auch in der Sekundärprävention konnte gezeigt werden, dass nach einem Schlaganfall eine Kombination des ACE-Hemmers Perindopril mit dem „atypischen“ Diuretikum Indapamid gegenüber Placebo

eine 28%ige Senkung des Auftretens von Schlaganfällen bewirkte. Diese Risikoreduktion war unabhängig von der Tatsache, ob ein Hypertonus bestand oder nicht. Hinsichtlich der Wahl der optimalen antihypertensiven Therapiestrategie in der Schlaganfall-Prävention konnten die Metaanalysen bis vor kurzem keine eindeutige Überlegenheit einer Substanzgruppe zeigen; neuere Studien enthalten Hinweise auf eine Überlegenheit von ACE-Hemmern und AT1-Blockern durch einen möglichen von der Blutdrucksenkung unabhängigen vasoprotektiven Effekt. In der 2002 publizierten LIFE-Studie zeigten sich unter einer Behandlung mit Losartan 25 % weniger Schlaganfälle als unter dem Betablocker Atenolol. Über die Studienergebnisse und ihre Konsequenzen für die Auswahl des Antihypertensivums wird aktuell auch unter methodisch-statistischen Gesichtspunkten kritisch diskutiert. Wichtig ist aus neurologischer Sicht, dass ein Hypertonus überhaupt behandelt wird und nicht mit Verweis auf überkommene Mythen (zum Beispiel „Bedarshypertonus im Alter“) die wichtigste schlaganfallpräventive Therapie unterbleibt.

### Hirninfrakt-Prävention durch Antikoagulation beim nicht-rheumatischen Vorhofflimmern

Kardiale Embolien bei Vorhofflimmern (Prävalenz 1 %; über 65 Jahre: 6 bis 10 %) sind die häufigste Ursache für Hirninfrakte im Alter. Das absolute jährliche Hirninfraktisiko beim nicht-rheumatischen Vorhofflimmern beträgt durchschnittlich 5 % (1,5 bis 12 % abhängig vom Alter und zusätzlichen vaskulären Risikofaktoren oder kardialen Begleiterkrankungen – Abbildung 1). Es ist durch viele Studien konsistent belegt, dass eine primärprä-

Tabelle: Auswirkungen unterschiedlicher Schlaganfall-Risikofaktoren

Risikofaktor	Faktor der Risikoerhöhung	Häufigkeit
Alter	x 2 pro Dekade nach dem 55. Lebensjahr	alle
Geschlecht	30 % höher bei Männern	alle Männer
Ethnische Zugehörigkeit	x 2,4 bei Afro-Amerikanern x 2 bei Hispaniern, Blutungsrate höher bei Chinesen und Japanern	–
Genetische Prädisposition	x 1,9 bei Verwandten 1. Grades	–
Hypertonie	x 3 bis 5	25 bis 40 % der Bevölkerung
Vorhofflimmern	x 5 bis 18	1 bis 2 %
Diabetes mellitus	x 1,5 bis 3,0	4 bis 20 %
Dyslipidämie	x 1 bis 2	6 bis 40 %
Rauchen	x 1,5 bis 2,5	20 bis 40 %
Alkoholmissbrauch	x 1 bis 3	5 bis 30 %
Mangelnde Bewegung	x 2,7	20 bis 40 %
Kombination der oben genannten Risikofaktoren	Additiv/ zum Teil multiplikativ	–

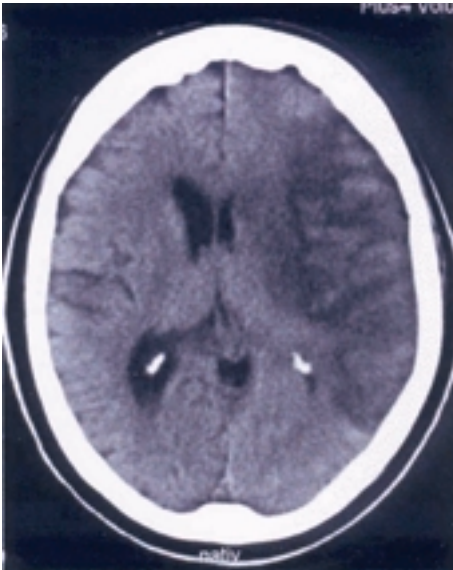


Abbildung 1: Zerebrale Embolie bei Vorhofflimmern: Hirninfarkt („Territorialinfarkt“) fast des gesamten Versorgungsgebiets der Arteria cerebri media mit beginnender Raumforderung.

ventive Antikoagulation mit Kumارين (INR-Zielwert 2 bis 3) die Häufigkeit von Hirninfarkten um ca. 70 % senkt (NNT = ca. 33). Das Blutungsrisiko beträgt dabei etwa 1 % (Prädiktor: zerebrale Mikroangiopathie). In der Sekundärprophylaxe nach einem Hirninfarkt ist die Antikoagulation epidemiologisch gesehen noch effektiver, da die zum Tragen kommende 70%ige relative Risikoreduktion auf dreifach erhöhtem Risikoniveau stattfindet und das jährliche Hirninfarktrisiko von ca. 12 bis 15 % auf 4 bis 6 % sinkt (NNT = ca. 12 bis 15). Azetylsalicylsäure (ASS) ist mit einer relativen Risikoreduktion von 20 % in der Hirninfarktprävention bei Vorhofflimmern deutlich weniger effektiv und ist bei Kontraindikationen gegen eine Antikoagulation indiziert. Es liegen zur Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern mittlerweile von den Fachgesellschaften (zum Beispiel Deutsche Gesellschaft für Neurologie: [www.dgn.org/fileadmin/leitl/schlagan.pdf](http://www.dgn.org/fileadmin/leitl/schlagan.pdf)) differenzierte Risikostratifizierungen vor, in die auch Alter und Begleiterkrankungen als Entscheidungskriterien einfließen.

#### Andere kardinale Emboliequellen:

##### zum Beispiel Offenes Foramen ovale (PFO)

Jüngere Hirninfarktpatienten haben gegenüber einer „Normalpopulation“ eine höhere PFO-Rate (ca. 50 % vs. 33 %). Nach einer Studie aus dem Jahr 2001 ist das Risiko eines erneuten Hirninfarktes bei „alleinigem“ PFO mit 2,3 % innerhalb von vier Jahren relativ gering – verglichen mit 15,2 %, wenn das PFO mit einem Vorhofseptum-Aneurysma verbunden ist. Bei letzterer Konstellation erscheint eine Antikoagulation oder eventuell ein Katheterverschluss angemessen; wissen-

schaftlich fundierte Vergleichsstudien zwischen den möglichen Therapiestrategien (ASS, Antikoagulation, Katheterverschluss, offene OP) stehen leider noch aus.

#### Risikofaktor Diabetes mellitus

Bei Vorliegen eines Diabetes mellitus ist das Risiko für einen Schlaganfall um das zwei- bis vierfache erhöht. Eine konsequente Blutzuckereinstellung ist primär- und sekundärpräventiv zu fordern, obwohl es (aus ethischen Gründen) keine kontrollierten Interventionsstudien gibt. Bei Diabetikern ist die Behandlung eines begleitenden Hypertonus besonders notwendig und effektiv (Schlaganfallreduktion um ca. 50 %).

#### Nikotinabstinenz zahlt sich aus!

Bei dem etwa durchschnittlich um den Faktor zwei erhöhten Schlaganfallrisiko durch Zigarettenrauchen besteht eine „Dosis-Wirkungsbeziehung“. Bei einem Verzicht auf das Rauchen sinkt das Schlaganfallrisiko bereits nach zwei Jahren deutlich ab und erreicht nach fünf Jahren fast das Niveau eines ansonsten risikovergleichbaren Nichtraucherers.

#### Vermindern Statine das Schlaganfallrisiko?

Erhöhte Cholesterinspiegel ließen sich bislang epidemiologisch nicht eindeutig als Risikofaktor für einen Schlaganfall identifizieren und auch ihre Senkung mit Gemfibrozil in der Sekundärprävention bewirkte zwar eine Reduktion der Herzinfarkt- nicht aber der Schlaganfallhäufigkeit. Interventionsstudien mit HMG-Co-A-Reduktase-Hemmern („Statine“) allerdings zeigten bei Patienten mit vorhergegangenen koronaren Ereignissen eine Senkung der Hirninfarkthäufigkeit zwischen 20 und 40 %. In der 2002 publizierte „MRC/BHF Heart Protection Studie“ konnte das Hirninfarktrisiko unter 40 mg Simvastatin um 25 % (RRR) von 5,7 auf 4,3 % gesenkt werden (ARR = 1,4 %). Dies galt auch bei nichtvorliegen erhöhter Gesamtcholesterin- oder LDL-Werte. Auch hier bestehen Überlegungen, dass die Statine jenseits ihrer cholesterinsenkenden Wirkung eigene vasoprotektive und antiinflammatorische Effekte aufweisen könnten. Im Moment sind die entsprechenden Leitlinien noch zurückhaltend und empfehlen zur Schlaganfallprimärprävention Statine nur bei gleichzeitig bestehender koronarer Herzkrankheit; in der Sekundärprävention wird eine Indikation bei Bestehen vaskulärer Risikofaktoren gesehen bis die Ergebnisse laufender Multicenter-Studien hier eindeutiger Aussagen ermöglichen.

#### Wirkt Alkohol schlaganfallpräventiv?

Moderater Alkoholkonsum (120 bis 150 ml Wein oder 330 ml Bier) hat nach epidemiologischen Studien eine geringe schlaganfallprotektive Wirkung. Höhere Mengen gehen jedoch im Sinne einer J-Kurve mit einem erhöhten Risiko einher (ca. dreifach). Der

Mechanismus der präventiven Wirkung moderaten Alkoholkonsums ist nicht abschließend geklärt. Tafelweine unterscheiden sich in der leichten präventiven Wirkung nicht von Chateau-Weinen. Regelmäßiger Alkoholkonsum bereits in jungem Alter scheint allerdings gegenüber einer Abstinenz nachteilig zu sein.

#### Bewegung und Abnehmen nützen!

Primärpräventionsstudien konnten eine Senkung des Hirninfarktrisikos durch regelmäßige körperliche Aktivität (mindestens einmal pro Woche) um 20 bis 50 % zeigen. Optimal ist ein trainingsbedingter Energieverbrauch zwischen 1000 und 3000 kcal pro Woche. Ein erhöhter „Body Mass Index“ BMI über 28 kg/m<sup>2</sup> (ca. ein Drittel der deutschen Bevölkerung!) geht mit einer linearen Risikoerhöhung für Schlaganfälle um das Eineinhalb- bis Dreifache einher.

#### Orale Kontrazeptiva

Das Schlaganfallrisiko ist abhängig vom Östrogengehalt des Präparates und vom Vorliegen anderer Gefäßrisikofaktoren, insbesondere Hypertonie, Rauchen und Migräne. Die Einnahme von Kontrazeptiva mit einem Östradiolgehalt von über 50 µg geht mit einem vier- bis fünffachen Hirninfarktrisiko einher, während Präparate unter 50 µg kaum ein erhöhtes Risiko aufweisen. Beim Zusammentreffen mit Hypertonie, Rauchen und Migräne potenzieren sich jedoch die Einzelrisiken bis hin zum 15-fachen Risiko.

#### Postmenopausale Hormonsubstitution verringert Schlaganfallrisiko nicht!

Die leichte primärpräventive Risikoreduktion für Hirninfarkte durch eine postmenopausale Hormonsubstitution wird durch ein erhöhtes Risiko für Endometrium- und Mammakarzinome mehr als aufgehoben. Eine neuere Studie konnte zeigen, dass eine Östradiolsubstitution in der Sekundärprävention nach Schlaganfall und TIA keinen Einfluss auf das Risiko eines erneuten Schlaganfalls hatte.

#### Hyperhomozysteinämie: Nutzen einer Vitamintherapie noch nicht belegt

Bei 20 bis 40 % der Schlaganfallpatienten lässt sich eine Hyperhomozysteinämie feststellen, die mittlerweile als unabhängiger Risikofaktor identifiziert wurde (1,5-faches Risiko). Es scheinen hereditäre Enzymmangelzustände (zum Beispiel Cystathionin-β-Synthase) vorzuliegen. Zwar zeigte sich unter Substitution von Vitamin B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> und Folsäure ein Abfall des Serumhomozystein-Spiegels und Stillstand atherosklerotischer Plaques; ob mit dieser Substitution jedoch auch eine Prävention klinischer Schlaganfall-Ereignisse erreichbar ist, ist nicht belegt. Bei Hyperhomozysteinämie scheint das Risiko für Dissektionen der hirnzuführenden Arterien erhöht zu sein.

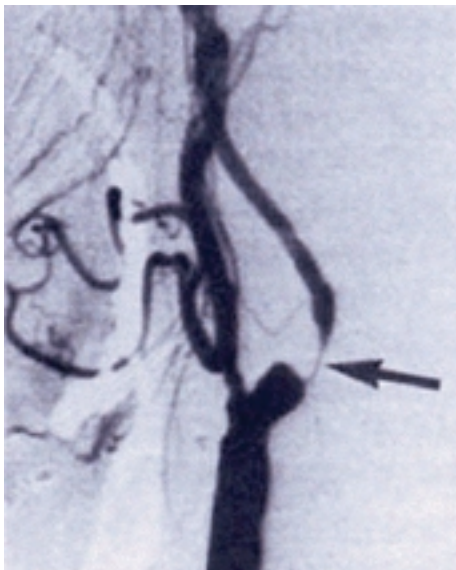


Abbildung 2: Indikation zur TEA bei filiformer Stenose der linken Arteria carotis interna bei einem 76-jährigen Mann mit rezidivierenden links-hirnigen transitorischen ischämischen Attacken (TIA).

### Operative, endovaskuläre und medikamentöse Therapiestrategien

#### Thrombendarterektomie (TEA)

Internationale Studien haben gezeigt, dass eine sekundärprophylaktische TEA bei Patienten mit einer symptomatischen 70 bis 80%igen Stenose, bei der ein leichter Hirninfarkt oder eine TIA nicht länger als sechs Monate zurücklagen, der Gabe von ASS überlegen ist. Dieser Vorteil realisiert sich allerdings nur, wenn das Komplikationsrisiko des Operateurs unter 6 % liegt (Abbildung 2).

Bei asymptomatischen Karotisstenosen konnte zwar in der ACAS-Studie für Karotisstenosen > 60 % eine relative Reduktion des Fünfjahres-Schlaganfallrisikos (vor allem TIA) um 53 % gezeigt werden, angesichts des geringen Risikoniveaus betrug die jährliche ARR allerdings nur 1 % (NNT = ca. 90 bis 100). Zudem bestand in der ACAS-Studie ein sehr niedrige OP-Komplikationsrate, die im Alltag erst einmal realisiert werden müsste. Damit ist eine primärpräventive TEA nur bei progredienter und/oder hochgradiger (> 90 %) und/oder bei anderen Begleitstenosen empfehlenswert, wenn außerdem die OP-Komplikationsrate < 5 % ist.

#### Angioplastie/Stent

Bislang konnte keine Überlegenheit einer Angioplastie mit Stenteinlage gegenüber einer TEA gezeigt werden; zwar sind die Verfahren vielversprechend, es fehlen aber Langzeitverläufe zum Beispiel mit Re-Stenoseraten. Mehrere Studien widmen sich der Herausarbeitung einer differenzierteren Indikationsstellung für dieses Verfahren.

#### Thrombozytenfunktionshemmung (TFH)

Eine primärprophylaktische Einnahme von ASS hatte sich bei Menschen mittleren Alters nicht positiv auf das Hirninfarktrisiko ausgewirkt, sondern hatte die Zahl an Hirnblutungen erhöht, ging allerdings mit einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse einher. In der Sekundärprävention zeigten Metaanalysen, dass eine Gabe von 100 bis 300 mg ASS täglich nach einer zerebralen Ischämie das Wiederholungsrisiko um ca. 25 % senkt. Bei Unverträglichkeit von ASS eignet sich eine Gabe von 75 mg Clopidogrel zur effektiven Schlaganfallprophylaxe. Es konnte gezeigt werden, dass Clopidogrel insbesondere

bei Hochrisikopatienten mit multiplen atherothrombotischen Manifestationen einer ASS-Gabe überlegen ist. Das in der Vergangenheit bereits verlassene Wirkprinzip unter Verwendung von Dipyridamol wurde in einer jüngeren Studie (ESPS-2) wieder aufgegriffen, wobei sich zeigte, dass eine Gabe einer Kombination aus 400 mg retardiertem Dipyridamol und 50 mg ASS pro Tag (Schlaganfall-Risikoreduktion 37 %) einer alleinigen Gabe von ASS oder Dipyridamol (Risikoreduktion 18 bzw. 16 %) deutlich überlegen war. Die Studienergebnisse gaben Anlass für Empfehlungen für einen vermehrten Einsatz dieser auch in Deutschland zugelassenen Kombination. Andere Kombinationen von TFH in der Sekundärprävention des Hirninfarkts (zum Beispiel Clopidogrel plus ASS) werden im Moment evaluiert; nach akutem Koronarsyndrom war die Kombination ASS plus Clopidogrel auch im Hinblick auf die Hirninfarktprävention effektiver als ASS alleine.

Insgesamt ist wissenschaftlich nicht belegt, wie sich bei Patienten mit kombinierten Risiken eine Kombination der oben aufgeführten Präventionsstrategien auswirkt (zum Beispiel ASS + Statine + Antihypertensivum + Sport); aus Plausibilitätsgründen wäre eine additive oder multiplikative Wirkung zu erwarten, gegenseitige hemmende Wirkungen sind jedoch auch nicht auszuschließen.

#### Anschrift des Verfassers:

Professor Dr. med. Dipl. Psych. Frank Erbguth,  
Leiter der Klinik für Neurologie am Klinikum  
Nürnberg,  
Breslauer Straße 201, 90471 Nürnberg,  
Telefon 0911 398-2491, Fax 0911 398-3164  
E-Mail: [erbguth@klinikum-nuernberg.de](mailto:erbguth@klinikum-nuernberg.de)

## Fortbildung

# Freiwilliges Fortbildungszertifikat

Der 53. Bayerische Ärztetag hat im Oktober 2000 die Einführung eines Fortbildungszertifikates auf freiwilliger Basis zum 1. Januar 2001 beschlossen.

Ärztinnen und Ärzte können auf Antrag das Fortbildungszertifikat erhalten, wenn sie bei der Bayerischen Landesärztekammer (BLÄK) gemeldet sind und innerhalb von drei Jahren 150 Fortbildungspunkte erworben sowie dokumentiert haben.

30 dieser Punkte können durch Selbststudium, weitere maximal 30 Punkte durch die strukturierte, interaktive Fortbildung (zum Beispiel durch die Beantwortung des Fragebogens in diesem Heft) gesammelt werden.

Weitere Informationen erhalten Sie unter [www.blaek.de](http://www.blaek.de)

Alle Fragen beziehen sich auf den vorausgehenden Artikel „Primär- und Sekundärprävention des Schlaganfalls“ von Professor Dr. Frank Erbguth.

Unleserliche Fragebögen können nicht berücksichtigt werden. Grundsätzlich ist nur eine Antwort pro Frage richtig. Die richtigen Antworten erscheinen in der August/September-Ausgabe des *Bayerischen Ärzteblattes*.

1. Füllen Sie das Fragen-Antwortfeld aus.
2. Schicken Sie den Fragebogen zusammen mit einem frankierten Rückumschlag an: Bayerische Landesärztekammer, Redaktion Bayerisches Ärzteblatt, Mühlbauerstraße 16, 81677 München, oder faxen Sie ihn an die Nr. 089 4147-202
3. Wenn Sie mindestens sechs der zehn Fragen richtig beantwortet haben, wird Ihnen der Fragebogen mit der Bestätigung eines Fortbildungspunktes zurückgeschickt bzw. zurückgefaxt.

Einsendeschluss ist der 29. August 2003.