

Schlaganfallhandbuch Sulzbach

Dr. M. Gawlitza

Version 1.70 / Januar 2015

Inhaltsverzeichnis

1	Vorwort	4
2	Begriffsdefinition	5
3	Diagnostik in der Notaufnahme	5
3.1	Berücksichtigung des Vorrangs der Thrombolyse	5
3.2	Vorhofflimmern und Thrombolyse	6
3.3	Kontraindikation Antikoagulantien:	6
3.4	Lyseprotokoll	6
3.5	Neuroradiologische Intervention (Thrombektomie / lokale intraarterielle Lyse)	6
3.6	MRT beim akuten Schlaganfall	7
3.7	Kraniektomie beim "malignen Mediainfarkt"	7
4	Stroke Unit	8
4.1	Schichtdienst	8
4.2	Behandlungsindikation	8
5	Behandlungsrichtlinien für die stationäre Frühphase	9
5.1	Blutdruck	9
5.2	Temperatur	9
5.3	Blutzucker	9
5.3.1	Interventionswerte bei Hyperglykämie:	9
5.3.2	Hypoglykämie	10
5.4	Blutgase / O ₂	10
5.5	Ernährungskonzept	10
5.5.1	Grundsätzliches	10
5.5.2	Schluckversuch	11
5.6	Hämodilution / Plasmaexpander / Nootropika	12
6	Maßnahmen bei sekundärer klinischer Verschlechterung	12

7	Sekundärprävention	12
7.1	Frühe Sekundärprävention	12
7.1.1	PTT-gesteuerte i.v. Fulldose-Heparinisierung	13
7.1.2	Gewichtsadaptierte subcutane Fulldose-Heparinisierung mit Enoxaparin	13
7.1.3	Thrombozytenfunktionshemmer	14
7.2	Langfristige Sekundärprävention	14
7.2.1	Intervention bei hochgradigen Karotisstenosen ($\geq 70\%$)	14
7.2.2	Langfristige Antikoagulation	14
7.2.3	Neue Antikoagulantien (NOAK)	14
7.2.4	Akute und langfristige Thrombozytenfunktionshemmung (TFH)	16
7.2.5	Gründe für Ischämie-Rezidive trotz TFH / Antikoagula- tion und diagnostisches / therapeutisches Vorgehen	17
7.2.6	Blutdruckbehandlung	17
7.2.7	Statine	18
8	Weiterführende Diagnostik	18
8.1	Langzeitblutdruckmessung	18
8.2	OFO- ("Bubbles"-) Test, LZ-EKG und TEE	18
8.2.1	OFO-Test	18
8.2.2	LZ-EKG	19
8.2.3	TEE	19
9	To do	19

1 Vorwort

Dieser Leitfaden wurde ursprünglich entwickelt aus dem “Schlaganfallhandbuch Essen¹”. Dieses wurde für unsere Zwecke angepasst und ergänzt, teilweise erweitert und verfeinert, teilweise vereinfacht, über die Jahre hinweg vielfach überarbeitet.

Ziel ist es, eine standardisierte / operationalisierte Behandlung des Schlaganfall-Patienten nach evidenzbasierten Regeln zu erreichen, soweit dies möglich ist.

Abweichungen von diesem Standard sind im Einzelfall immer möglich. **Sie bedürfen jedoch in der Regel der fachärztlichen Begründung.**

Das Dokument wurde unter Mitarbeit des ärztlichen Teams der Neurologischen Klinik des Knappschaftskrankenhauses Sulzbach / Saar entwickelt.

Verantwortlich für den Inhalt: Dr. M. Gawlitza, Chefarzt Neurologie, Knappschaftsklinikum Saar, 66280 Sulzbach, Tel.: 06897/574-1131, Fax: 06897/574-2133, E-Mail: neurologie@kksulzbach.de.

Version 0.90: Februar 2003

Version 1.00: März 2003

Version 1.01: Oktober 2003

Version 1.02: Juni 2004

Version 1.10: Juni 2005

Version 1.20: Oktober 2005 (Update Sekundärprophylaxe)

Version 1.30: Oktober 2006 (Update Statine)

Version 1.40: Dezember 2007 (Update Heparin)

Version 1.50: März 2009 (Update Thrombolyse, kleinere Anpassungen)

Version 1.51: April 2009 (kleinere Anpassungen, Erweiterung durch Ernährungskonzept)

Version 1.60: Juli 2012 (grundlegende Überarbeitung, Berücksichtigung der neuen oralen Antikoagulantien, Neufassung Statine)

Version 1.61: September 2012 (Erweiterung / Überarbeitung neue Antikoagulantien und Statine)

Version 1.62: November 2012 (Überarbeitung neue Antikoagulantien)

Version 1.63: Dezember 2012 (Weiterführende Diagnostik: LZ-RR, LZ-EKG, TEE)

Version 1.70: Januar 2015 (grundlegende Überarbeitung, Neufassung insbesondere der Sekundärprophylaxe mit Trombozytenfunktionshemmern und Statinen, neue Kapitel)

¹Schlaganfallhandbuch Essen, E.BUSCH u. H.C.DIENER, Neurologische Universitätsklinik, Hufelandstr. 55, 45122 Essen

2 Begriffsdefinition

Der “Schlaganfall” i.S. dieses Leitfadens wird definiert als Hirninfarkt (synonym: ischämischer zerebraler Insult). Andere akute zerebrale Ereignisse wie insbesondere primäre intrazerebrale Blutungen werden in diesem Dokument nicht behandelt.

3 Diagnostik in der Notaufnahme

3.1 Berücksichtigung des Vorrangs der Thrombolyse

Die systemische rTPA-Thrombolyse genießt Vorrang vor allen anderen Behandlungsoptionen. Angesichts der überragenden Bedeutung des Zeitfensters von 4,5 Stunden ist es erforderlich, im Falle einer ggf. möglichen Lyse-Therapie (Unterbietung des Zeitfensters realistisch / keine grundlegenden Kontraindikationen laut Lyseprotokoll) die initiale Diagnostik schnellstmöglich nach operationalisierten Kriterien durchzuführen.

Am «World Stroke Congress» in Wien wurden am 25. September 2008 die Resultate von ECASS III präsentiert, und die entsprechende Publikation erschien gleichzeitig im New England Journal of Medicine [1]. ECASS III stellt ein Highlight in der Neurologie dar und darf wohl als der wichtigste therapeutische Fortschritt des Jahres 2008 bezeichnet werden. ECASS III erweitert das therapeutische Fenster für die intravenöse Thrombolyse beim akuten ischämischen Schlaganfall von 3 auf 4,5 Stunden.

Die Zulassung von rTPA für die systemische Thrombolyse des ischämischen Schlagabfalls wurde in der Folge auf das 4,5-Stunden-Fenster ausgeweitet.

Das heißt nicht, dass wir uns 4,5 Stunden Zeit lassen können bis zur Thrombolyse-Therapie. Denn es gilt “Time is Brain”: Mit jeder Minute sinkt die Chance des Betroffenen, den ischämischen Schlaganfall ohne Behinderung zu überstehen. Bei Therapiebeginn 1,5 Stunden nach Symptombeginn ist diese Chance 2,8-mal größer als ohne Behandlung, nach 3 Stunden nur noch 1,5 und nach 4,5 Stunden nur noch 1,4.

Ein - ggf. zu lysierender - Schlaganfall liegt vor, wenn folgende Kriterien zutreffen:

- Akut aufgetretenes und zum Untersuchungszeitpunkt persistierendes cerebrales neurologisches Defizit und
- Ausschluss nicht-ischämischer Ursachen nach Anamnese, Labor und insbesondere CCT (Blutung, Tumor, Hypoglykämie, TODD’sche Parese, Migräne u.a.)

Eine weitergehende ätiologische Zuordnung ist zur Lyse-Indikation nicht erforderlich, verschwendet wertvolle Zeit, erfolgt später. Eine Dopplersonographie vor Lyse ist nicht erforderlich, da differentialtherapeutische Konsequenzen nicht ersichtlich sind. Verzögerungen durch zeitraubendes frustranes Dopplern bzw. Duplexen sind zu vermeiden.

3.2 Vorhofflimmern und Thrombolyse

Auch Vorhofflimmern / absolute Arrhythmie sprechen nicht gegen eine Lyse, nur bei hochwahrscheinlichem oder nachgewiesenem Vorhof- oder Ventrikelthrombus (Vorhofflimmern bei Mitralstenose, großer Myokardinfarkt oder Herzwandaneurysma in der Vorgeschichte, Nachweis eines Thrombus im TTE/TEE) wird die Lyse verworfen.

3.3 Kontraindikation Antikoagulantien:

Siehe auch Nr. 7.2.3 . Bei Vitamin-K-Antagonisten-Anamnese kann eine Thrombolyse nach Einzelfallabwägung erfolgen, wenn $INR < 1,7$. Bei Pradaxa-, Xarelto- oder Eliquis-Anamnese kann eine Thrombolyse nach Einzelfallabwägung erfolgen, wenn die letzte Einnahme gesichert mindestens 48 Stunden zurückliegt und die Gerinnungswerte normal sind. Bei Pradaxa kann darüberhinaus eine Thrombolyse im Einzelfall erwogen werden, wenn bei nicht genau bekannter Einnahme die TZ (Thrombinzeit) und die übrigen Gerinnungswerte normal sind, da bei normaler TZ eine relevante Pradaxawirkung weitgehend ausgeschlossen werden kann. Bei Xarelto- oder Eliquis-Einnahme kann nur ein Anti-Faktor-Xa-Aktivitätstest zuverlässige Aussagen zur Möglichkeit einer Thrombolyse liefern, ein solcher Test ist für uns bisher nicht zeitnah erreichbar.

3.4 Lyseprotokoll

Weiteres Vorgehen entsprechend Lyseprotokoll, verfügbar im Klinikweb, Neurologie-Seite.

Besonders zu beachten: **NACH LYSE FÜR 24 STUNDEN KEIN HEPARIN UND KEINE ASS (AUSNAHMEN IM EINZELFALL MÖGLICH) !**

3.5 Neuroradiologische Intervention (Thrombektomie / lokale intraarterielle Lyse)

Bei Pat. mit größeren neurologischen Defiziten (höhergradige Hemiparese / Hemiplegie, höhergradige Aphasie / globale Aphasie) in einem Zeitfenster von 6 Stunden und fehlenden Kontraindikationen (Kontrastmittel !) wird unmittelbar nach dem Standard-CCT eine CTA zur Klärung der Frage, ob ein proximaler extra- oder intrakranieller Gefäßverschluss vorliegt wie z.B. ein Karotis-T- oder M1-Verschluss. Gleiches gilt unabhängig von einem Zeitfenster für Pat. mit Hirnstammsymptomatik zur Frage eines Vertebralis- / Basilarisverschlusses bzw. einer akuten Thrombose oder einer Stenose. Die Bilder werden sofort via Internet zur Neuroradiologischen Klinik des Universitätsklinikums übertragen und der dortige neuroradiologisch diensthabende Arzt wird telefonisch in Kenntnis gesetzt. Ziel dieser Maßnahme ist es, geeignete Patienten einer interventionellen Behandlung mittels Thrombektomie / lokaler intraarterieller Lyse zuzuführen. Hierzu streben wir eine enge Zusammenarbeit mit der Neuroradiologischen Klinik und im Hinblick auf die Bettenführung mit der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums an.

Dieses Bestreben erhält besonderes Gewicht durch die erst kürzlich im NEJM erschienene niederländische MR CLEAN-Studie (Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands), in der erstmals ein Nutzen interventioneller Maßnahmen in geeigneten Fällen stringent belegt werden konnte.

3.6 MRT beim akuten Schlaganfall

Wir streben an, in Fällen eines ungeklärten Zeitfensters wie insbesondere beim Wake-up-Stroke mittels MRT-Kriterien trotzdem eine Thrombolyse durchführen zu können. Brauchbare MRT-Kriterien sind aber noch nicht etabliert und erst Recht nicht in die Zulassung von rTPA zur Thrombolyse beim ischämischen Schlaganfall eingeführt. Es läuft eine große multizentrische europäische Studie ("WAKE-UP", 40 Kliniken in 6 europäischen Ländern) zu diesem Thema, mit deren Ergebnissen vielleicht 2016 zu rechnen ist. Ein sinnvolles Kriterium für die Durchführbarkeit einer Thrombolyse trotz nicht definierbarem Zeitfenster kann ein DWI-FLAIR-Mismatch sein, idealerweise eine vorhandene DWI-Positivität und diese möglichst noch in einem Mismatch zu einer viel gravierenderen klinischen Symptomatik bei gleichzeitig fehlender FLAIR-Positivität.

Vorläufig bleibt ein solches Vorgehen außerhalb einer genehmigten Studie Ausnahmefällen vorbehalten (**FACHARZTENTSCHEIDUNG**). Dabei ist auch zu beachten, dass die Thrombolyse in einem solchen Fall OFF-LABEL ist. Somit ist eine verschärfte Aufklärung und deren ausführliche Dokumentation erforderlich. Delikat bleibt die Frage, wie in einem solchen Fall bei nicht aufklärungsfähigen - z.B. aphasischen Patienten - zu verfahren ist.

Wir sollten den Verlauf der WAKE-UP-Studie genau verfolgen und jedenfalls anstreben, die Möglichkeit zur Notfall-MRT rund um die Uhr zu erreichen.

3.7 Kraniektomie beim "malignen Mediainfarkt"

- Die chirurgische Dekompressionsbehandlung soll innerhalb von 48 Stunden nach Symptombeginn bei sich entwickelnden malignen Mediainfarkten bei Patienten bis zu 60 Jahren durchgeführt werden, da sie die Mortalität senkt und die Wahrscheinlichkeit einer geringeren Behinderung bei den Überlebenden erhöht.
- Die Osmotherapie kann bei Patienten verwendet werden, die klinische Symptome oder neuroradiologische Zeichen infolge erhöhten intrakraniellen Druckes sowie Herniationszeichen entwickeln.
- Eine externe Ventrikeldrainage und eine subokzipitale Dekompressionsbehandlung werden bei raumfordernden zerebellären Infarkten mit drohender Hirnstammkompression empfohlen.

V.a. aber nicht nur jüngere Patienten mit großen Mediainfarkten bzw. Kleinhirnfarkten müssen engmaschig hinsichtlich Vigilanz und mittels häufiger CCT-Kontrollen - mindestens 12-stündlich, bei Verschlechterung sofort - überwacht werden. Alle Bilder werden vorsorglich via Internet zum Universitätsklinikum

übertragen. Eine Intervention mittels Kraniektomie, EVD oder subokzipitaler Dekompression soll nicht unnötig, aber schon gar nicht zu spät erfolgen. Es ist von besonderer Bedeutung, dass Befund-, Vigilanz- und CCT-Kontrollen auch während der Nacht erfolgen müssen, denn gerade bei jungen Patienten kann die Entwicklung eines malignen Ödems sehr schnell vor sich gehen. Meistens beginnt die Ödementwicklung 24 - 48 Stunden nach dem Infarkt, in Einzelfällen bereits früher.

Deshalb bleiben Pat. bis inkl. 60 Jahre und größeren Hemisphäreninfarkten oder infratentoriellen Infarkten mindestens 72 Stunden auf der Stroke Unit.

4 Stroke Unit

4.1 Schichtdienst

Durch das Schichtdienstsystem der Neurologischen Klinik ist gewährleistet, dass an Werktagen für 12 Stunden ein kompetenter Arzt ausschließlich für die Versorgung der Stroke-Unit-Patienten zur Verfügung steht. Außerhalb dieser Zeiten kann der diensttuende Arzt der Neurologie im Bedarfsfall auf die Unterstützung der vor Ort anwesenden Ärzte anderer Fachabteilungen - insbesondere der Medizinischen Klinik - zurückgreifen, außerdem auf die Unterstützung des in Rufbereitschaft stehenden neurologischen Facharztes (Hintergrunddienst), der innerhalb 30 min. ebenfalls vor Ort anwesend sein kann.

4.2 Behandlungsindikation

Die Initialbehandlung aller mutmaßlich oder möglicherweise zerebrovaskulärer Akutereignisse erfolgt auf der Neurologischen Stroke Unit. Andere - nicht primär zerebrovaskuläre - Erkrankungen (Status epilepticus, GBS, andere neurologische Notfälle) gehören nicht auf die Stroke Unit, sondern werden bei intensivem Überwachungs- oder Behandlungsbedarf unter neurologischer Leitung auf der interdisziplinären Intensivstation behandelt.

Akutereignisse in diesem Sinne sind:

- TIA's weniger als 24 h alt
- Hirninfarkt / ICB weniger als 72 h alt
- Zerebrovaskuläre Ereignisse auch länger zurückliegend, wenn
 - Vitalparameter (RR, Atmung, BZ u.a.) entgleist sind
 - akute Verschlechterungen zu befürchten sind
 - aus anderen Gründen ein intensiver Überwachungs- und / oder Behandlungsbedarf gegeben ist

Die Behandlung auf der Stroke Unit dauert i.d.R. mindestens 24 h, bei Bedarf länger, mitunter auch länger als 72 h.

5 Behandlungsrichtlinien für die stationäre Frühphase

5.1 Blutdruck

Ein erhöhter Blutdruck soll bei Patienten mit frischem ischämischem Schlaganfall nicht gesenkt werden.

Ausnahmen:

- RR systolisch ≥ 220 mmHg oder diastolisch ≥ 120 mmHg
- Vor Thrombolyse: Zielwerte $< 185/110$ mmHg
- KHK und AP
- ausgeprägte Linksherzinsuffizienz
- hypertensive Enzephalopathie

Falls RR-Senkung erforderlich: Vorzugsweise Urapidil (Ebrantil) 12,5 - 25 (max. 50) mg i.v., evtl. Ebrantil-Perfusor: 100mg Ebrantil mit NaCl 0,9% oder Glucose 5% oder Glucose 10% in 50ml Perfusorspritze, Infusionsgeschwindigkeit 1ml/h bis 5 ml/h = 2mg/h bis 10 mg/h. Vermeiden von Vasodilantien (Nitrate).

5.2 Temperatur

Signifikant erhöhte Körpertemperatur ($> 37,5^\circ \text{C}$) wird gesenkt:

- bei warmen Extremitäten physikalisch: Aufdecken, Wadenwickel, ggf. Eispackungen
- Medikamentös: Paracetamol 500 - 1000 mg, ggf. 3 x täglich
- Infektsuche: Pulmonal ? Harnwege ? i.v.-Zugänge ? Röntgen-Thorax, Blutkultur abnehmen, Urinstatus und Uricult. Grobzügige und frühzeitige Antibiose (Unacid 3 x 3g bei mutmaßlich außerklinisch erworbener Infektion).

5.3 Blutzucker

5.3.1 Interventionswerte bei Hyperglykämie:

> 200 mg/dl bei Diabetikern, > 150 mg/dl bei anderen Patienten

- Altinsulin-Perfusor (bei neuen Patienten):
50 IE Altinsulin / 50 ml NaCl 0,9% (1 IE Altinsulin / ml)
initiale Bolusgabe von 4 IE Altinsulin, danach
Perfusor: 2 - 4 ml/h
Dosisanpassung anhand 1 - 2 - stündlicher BZ-Kontrollen
Perfusor STOP bei BZ von ≤ 100 mg/dl

- Altinsulin-s.c.-Schema (bei bekannten Patienten):

BZ-Werte	Altinsulin s.c.
> 300 mg/dl	8 - 12 IE
> 250 mg/dl	6 - 8 IE
> 200 mg/dl	4 - 6 IE
> 150 mg/dl	Kontrolle, 2 - 4 IE

- Cave Hypoglykämie < 80 mg/dl

Nb: Wir haben die BZ-Interventionsgrenzen bewusst etwas großzügiger gestaltet, als dies im "Schlaganfallhandbuch Essen" der Fall ist, da wir die dort angegebenen sehr strengen Eckwerte für geeignet halten, einen eher nachteiligen "Jojo-Effekt" in der BZ-Steuerung nach sich zu ziehen.

5.3.2 Hypoglykämie

Intervention bei < 80 mg/dl bei Diabetikern, < 70 mg/dl bei nicht-diabetischen Patienten

- Bei wachen, schluckfähigen Patienten:
2 Stück Traubenzucker oder 4 Stück Würfelzucker in 100ml Tee, dann 2 Scheiben Brot (2 BE)
- Bei nicht schluckfähigen / bewusstseinsgetrübten Patienten:
20 ml Glucose 20% i.v., ggf. Wiederholung bis Erwachen, dann Infusion von Glucose 10% unter engmaschigen (stündlichen) BZ-Kontrollen
- Wenn kein i.v.-Zugang möglich und keine sichere orale Zufuhr gewährleistet:
Glukagon 1 mg i.m. (Fertigspritze)

5.4 Blutgase / O₂

Es werden normale bis hochnormale SpO₂-Werte (97% - 99%) angestrebt. Die initiale BGA ist obligat (Ischämiepfad), ebenso die fortlaufende Pulsoxymetrie. Im Bedarfsfall wird Sauerstoff über Maske bis 8 l/min gegeben. **Besondere Vorsicht ist jedoch bei Patienten mit vorbestehender chronischer respiratorischer Insuffizienz / Hyperkapnie geboten, da bei diesen die Sauerstoffgabe eine akute Verschlechterung der respiratorischen Situation bis hin zur CO₂-Narkose hervorrufen kann.**

5.5 Ernährungskonzept

5.5.1 Grundsätzliches

Eine möglichst vollwertige orale / enterale Ernährung sollte bei Schlaganfallpatienten unbedingt fortgeführt bzw. - wenn initial nicht möglich - so früh wie

möglich wieder aufgenommen werden. **Grundsätzlich bei allen Patienten** erfolgt zunächst ein standardisierter Schluckversuch (siehe nächster Abschnitt).

Falls eine oral-enterale Ernährung innerhalb 48 h nicht möglich sein sollte, erfolgt

- überbrückend eine parenterale Ernährung
- frühzeitig die Anlage einer nasogastralen Sonde mit nachfolgender Sondenernährung
- bei absehbar mittelfristig nicht erreichbarer oraler Nahrungsaufnahme wird frühzeitig die Anlage einer PEG angestrebt

5.5.2 Schluckversuch

Der Schluckversuch kann durch entsprechend geschulte Ärzte und Pflegefachkräfte durchgeführt werden

1. Voraussetzungen:
 - (a) Patient ist wach und ansprechbar
 - (b) Patient hat aufrechte Sitzposition im Bett
 - (c) Patient hat Kopf in Mittelstellung und leicht nach vorne geneigt
 - (d) Patient schluckt Speichel selbständig
2. Stimmqualität prüfen: 5 sec. ein "a" phonieren lassen
3. 1/2 Teelöffel Wasser ohne Kohlensäure dem Pat. verabreichen
4. 1 Teelöffel Wasser ohne Kohlensäure dem Pat. verabreichen
5. 50ml Wasser ohne Kohlensäure, Pat. soll Glas selbständig zum Mund führen
6. Angedicktes Wasser / angedickten Tee dem Pat. löffelweise verabreichen
7. Falls Symptome der Dysphagie (siehe Abbruchkriterien) bei einem dieser Schritte in Erscheinung treten: Schluckversuch negativ, Abbruch des Schluckversuchs, Hinzuziehung des Logopäden, Fortführung alternativer Ernährungsoptionen.

Andernfalls: Schluckversuch positiv, Kostaufbau kann erfolgen.

Abbruchkriterien sind:

- (a) Husten / Räuspern
- (b) gurgelnde Stimme
- (c) fehlende Schluckbewegungen des Kehlkopfs
- (d) Residuen im Mundraum

Achtung stille Aspiration: Trotz positivem Schluckversuch werden die Patienten während des Kostaufbaus weiterhin beobachtet (Temperaturanstieg, Veränderung der Atmung, Speisereste im Mundraum, Probleme mit Zahnprothesen).

5.6 Hämodilution / Plasmaexpander / Nootropika

Plasmaexpander (HAES, Expafusin usw.) und Nootropika (Piracetam u.a.) gehören grundsätzlich nicht zur Akuttherapie des Schlaganfalls. Positive Effekte konnten nicht belegt werden, nachteilige Effekte sind hingegen in vielen Fällen zu befürchten (Herz-Dekompensation, Lungenödem, Verschärfung einer Hypertonie usw.).

Ausnahme für Volumengabe / Plasmaexpander:

- Behandlungsbedürftige Hypotonie < 100 mmHg systolisch nach Ausschluss einer Herzinsuffizienz
- Eine klinisch apparente Exsikkose wird ausgeglichen (evtl. ZVD-gesteuert)

Die Patienten erhalten i.v. lediglich Vollelektrolytlösung (Thomaejonin o.ä.) 500 - 1000 ml/die i.d.R. nicht länger als 3 Tage (Lebensdauer einer Venenverweilkanüle). Patienten, die über diesen Zeitraum hinaus nicht ausreichend trinken oder essen, werden über Magensonde versorgt. Patienten, bei denen die Wiederherstellung einer ausreichenden Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme nach 1 Woche nicht absehbar ist, werden vor Verlegung zur Frühreha (Phase B/C) und ggf. nach Einrichtung einer gerichtlichen Betreuung mit PEG versorgt.

6 Maßnahmen bei sekundärer klinischer Verschlechterung

Bei klinischer Verschlechterung - Zunahme der Fokalneurologie, neu hinzutretende Fokalneurologie, Vigilanzverschlechterung - erfolgt eine sofortige Reevaluation durch

- Wiederholung des Initialprogramms entsprechend Ischämiepfad
- insbesondere sofortige CCT-Wiederholung

Das weitere Procedere richtet sich nach den Ergebnissen der Diagnostik. In solchen Fällen ist regelmäßig die Hinzuziehung des diensthabenden Facharztes ("Hintergrunddienst") erforderlich.

7 Sekundärprävention

7.1 Frühe Sekundärprävention

ANTIKOAGULATION

Die PTT-wirksame Heparinisierung ist zur Behandlung des Schlaganfalls nicht indiziert. Dies gilt auch für Patienten mit nichtrheumatischem Vorhofflimmern. Ein therapeutisch positiver Effekt konnte in keiner Studie belegt werden. Auch

bei Vorhofflimmern ist keine Überlegenheit der Heparintherapie gegenüber ASS in der Akutphase belegt. Auch zur Überbrückung des Zeitraums bis zur invasiven Intervention (Op. oder PTA) bei hochgradigen extra- / intrakraniellen Stenosen wird eine Full-dose-Heparinisierung nicht empfohlen, ebensowenig zur frühen Sekundärprävention bei intrakraniellen Stenosen. Grundsätzlich gehört die Antikoagulation daher in den Bereich der Langzeit-Sekundärprävention (siehe 7.2).

Ausnahmen:

7.1.1 PTT-gesteuerte i.v. Fulldose-Heparinisierung

- Nachgewiesene oder hochwahrscheinliche Dissektionen von A.carotis oder A.vertebralis erhalten eine PTT-gesteuerte i.v.-Vollheparinisierung
 - bei TIA oder kleinen, lakunären Infarkten = geringes neurologisches Defizit: Heparinisierung **mit** vorauslaufendem Heparin-Bolus (hier weichen wir bewusst von der Lehrmeinung ab, da nach unserer Einschätzung das Blutungsrisiko sehr gering, der Nutzen einer forcierten Antikoagulation angesichts des hohen Risikos embolischer Komplikationen jedoch hoch ist)
 - bei großen Infarkten, z.B. Territorialinfarkten = ausgeprägtes neurologisches Defizit: Heparinisierung ohne vorauslaufenden Heparin-Bolus
- Sinusvenenthrombose (mit und ohne Infarzierungen oder Einblutungen)

Zur Überbrückung bis zu einer geplanten Carotis-TEA oder -PTA siehe 7.2.1.3.

PRAKTISCHES VORGEHEN:

Falls Bolus (Ausnahme !): 5.000 IE Heparin i.v., anschließend bzw. andernfalls 30.000 IE Heparin in 500ml Elektrolytlösung, Verabreichung über Infusomat mit 19 - 21 ml/h (entsprechend 1200 +/- 60 IE Heparin stündlich). PTT-Verlängerung auf 1 1/2- bis 2-fachen Ausgangswert angestrebt. ATIII normal (> 70%) ? 3 x wöchentlich Blutbild mit Thrombozytenzahl zur Erfassung einer HIT oder Hb-Relevanten Blutung.

7.1.2 Gewichtsadaptierte subcutane Fulldose-Heparinisierung mit Enoxaparin

- Vorhofflimmern / Absoluta dann, wenn eine Kardioversion oder spätere orale Antikoagulation angestrebt werden und keine Kontraindikationen vorliegen. **Großer Infarkt (> 50% des Gefäßterritoriums, NIHSS > 25) oder RR > 220/110 sind Kontraindikationen.** Bei stabilen Patienten, bei denen keine weitere Intervention wie z.B. Kardioversion angezeigt ist, kann ab Tag 4 - 5 (bei großen Infarkten später) die orale Antikoagulation mittels Phenprocoumon / Warfarin begonnen werden.

Kontraindikationen (intrazerebrale Blutung, aktive Blutungsquelle wie z.B. Ulcus, HIT II, frische Contusio cerebri, großer frischer Hirninfarkt, RR > 220/110 und nicht darunter absenkbar, ausgeprägte zerebrale Mikroangiopathie) sind zu beachten. **Im Zweifelsfall gilt grundsätzlich: KEIN HEPARIN !**

7.1.3 Thrombozytenfunktionshemmer

Alle Patienten ohne ASS-Vormedikation, die nicht lysiert werden und nicht antikoaguliert werden und die keine Kontraindikationen / Unverträglichkeit gegenüber ASS aufweisen, erhalten initial 500mg ASS i.v., ab Tag Nr. 2 100mg ASS oral. Nicht lysierte / antikoagulierte Pat., die bereits eine ASS-Vormedikation hatten oder bei Kontraindikationen / Unverträglichkeit von ASS, erhalten 225mg Clopidogrel Loading-dose am Tag Nr. 1, ab Tag Nr. 2 75mg Clopidogrel als vorläufige Sekundärprophylaxe bis zu einer endgültigen Entscheidung über die langfristige Prophylaxe.

7.2 Langfristige Sekundärprävention

7.2.1 Intervention bei hochgradigen Karotisstenosen ($\geq 70\%$)

7.2.1.1 Symptomatische Stenosen

Diese werden einer Intervention (Op. / PTA) zugeführt, wenn ein Schutz des Gefäßterritoriums noch sinnvoll erscheint (keine Totalinfarkte) und der AZ des Pat. dies zulässt. Die Intervention kann frühestens 1 Woche nach dem Ereignis erfolgen, bei TIA's ohne Infarktdemarkierung oder kleinen Infarkten auch früher.

7.2.1.2 Asymptomatische Stenosen

Asymptomatische Karotisstenosen $\geq 70\%$ insbesondere bei Männern können nach Einzelfallabwägung ebenfalls einer Intervention zugeführt werden.

7.2.1.3 Überbrückende Medikation bis zur Intervention

Die Thrombozytenfunktionshemmung mit ASS sollte vor, während und nach einer Operation fortgeführt werden. Clopidogrel sollte spätestens 5 Tage vor Op. durch ASS 100mg ersetzt werden. Vor, während und nach Stenting erfolgt eine Prophylaxe mit Clopidogrel (75 mg) plus ASS (100 mg) für 1-3 Monate. Heparin wird für diese Indikationen *nicht weiter empfohlen*.

7.2.2 Langfristige Antikoagulation

Pat. mit Vorhofflimmern oder anderen Gründen zur mittel-/langfristigen Antikoagulation können ab Tag Nr. 4 - 5 (TIA oder kleine Infarkte) bzw. später (großer Infarkt, individuelle Entscheidung) nach Insultereignis oral antikoaguliert werden.

Ggf. ASS absetzen, Marcumar Tag Nr. 1 9mg, Tag Nr. 2 6mg und Tag Nr. 3 6mg, dann weiter nach INR, Zielwert INR 2 - 3.

7.2.3 Neue Antikoagulantien (NOAK)

Die NOAK Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban sind bei Beachtung ihrer Indikationen (Hirnfarktprophylaxe bei nicht valvulärem Vorhofflimmern) und Kontraindikationen (Nierenfunktion !) einer OAK mit Vitamin-K-Antagonisten

(Phenprocoumon, Warfarin) mindestens ebenbürtig. Aufgrund eines verringerten Risikos lebensbedrohlicher, fataler und insbesondere intrakranieller Blutungen sind die NOAK den Vitamin-K-Antagonisten in der Prophylaxe ischämischer Schlaganfälle bei nicht valvulärem Vorhofflimmern wahrscheinlich sogar überlegen.

Es ist nicht klar, inwieweit das geringere Blutungsrisiko unter NOAK mit Steuerungsproblemen bei der Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten zusammenhängt.

Wir stellen daher gut mit Vitamin-K-Antagonisten eingestellte Patienten vorerst nicht auf NOAK um, ziehen dies jedoch bei erkennbaren Problemen der INR-Einstellung zunehmend in Betracht, erst Recht wenn ischämische Ereignisse oder eine ICB auf Steuerungsprobleme bzw. entgleiste INR-Werte zurückzuführen sind.

Wir nehmen dabei folgende Nachteile der NOAK in Kauf:

1. Es ist noch nicht klar, ob die fehlende Notwendigkeit eines Monitorings mittels Quick- / INR-Bestimmung tatsächlich ein Vorteil ist. Denn außer der fehlenden Notwendigkeit haben wir es bei den neuen Antikoagulantien nun auch mit der fehlenden Möglichkeit des Monitoring zu tun. Es gibt bisher kein praktikables Monitoring der Antikoagulation mit Pradaxa oder Xarelto / Eliquis.
2. Die Vitamin-K-Antagonisten können zur Not antagonisiert werden, z.B. mittels PPSB. Die neuen Antikoagulantien können nicht oder nur unsicher mit PPSB antagonisiert werden, dafür führen sie die wesentlich kürzere Halbwertszeit für sich ins Feld.
3. Wir haben fast keine Möglichkeit, im Falle eines ischämischen Ereignisses bei Verwendung der neuen Antikoagulantien deren Wirkung laborchemisch zu überprüfen. Auch die neuen Antikoagulantien beeinflussen die Quick- / INR-Werte, jedoch in unvorhersehbarer Weise. Für Pradaxa (**nicht für Xarelto / Eliquis !**) gilt: Am ehesten gibt noch die Thrombinzeit (TZ) Auskunft über eine vorliegende Antikoagulation. Bei normaler TZ kann davon ausgegangen werden, dass keine relevante Antikoagulation durch Pradaxa vorliegt und somit eine systemische Thrombolyse nach **Einzelfallabwägung** durchgeführt werden kann. Deshalb haben wir die TZ in das Notfalllabor beim Schlaganfallverdacht aufgenommen. **Xarelto / Eliquis hingegen lassen die Thrombinzeit unbeeinflusst. Bei einer Xarelto-Einnahme-Anamnese oder Einnahme-Anamnese eines anderen Faktor-Xa-Antagonisten darf eine Thrombolyse nur erfolgen, wenn die letzte Einnahme gesichert mindestens 48 Stunden zurückliegt und die Gerinnungswerte normal sind !** Bei Xarelto- oder Eliquis-Einnahme kann nur ein Anti-Faktor-Xa-Aktivitätstest zuverlässige Aussagen zur Möglichkeit einer Thrombolyse liefern. Ein solcher Test ist bislang bei uns nicht verfügbar.

Fazit:

1. Wir ziehen zunehmend die Anwendung der NOAK anstelle der Vitamin-K-Antagonisten in Betracht unter strenger Beachtung der Indikationen und Kontraindikationen.

2. Bei Patienten mit ischämischem Ereignis unter Pradaxa (**nicht Xarelto oder anderen Faktor-Xa-Antagonisten !**) kann trotz offizieller Kontraindikation eine systemische Thrombolyse erwogen werden, wenn die TZ und die übrigen Gerinnungswerte normal sind (**Facharztentscheidung !**).
3. Ansonsten kann bei Einnahme-Anamnese neuer OAK eine Thrombolyse nur erfolgen, wenn die letzte Einnahme gesichert mindestens 48 Stunden zurückliegt und die Gerinnungswerte normal sind.

7.2.4 Akute und langfristige Thrombozytenfunktionshemmung (TFH)

Bei fehlender Indikation zur OAK wird eine Sekundärprophylaxe nach dem Prinzip der Thrombozytenfunktionshemmung folgendermaßen eingesetzt:

- Die Patienten erhalten grundsätzlich ASS 100mg /die. Die initiale Dosis kann i.v. gegeben werden (z.B. 1 Amp. Aspisol = 500mg ASS).
- Alternativ können ASS + Dipyridamol (Aggrenox®) 2 x 1 oder Clopidogrel 75mg /die gegeben werden. Bei einer Entscheidung für Clopidogrel kann eine "Loading-Dose" von 225mg erfolgen.
- Es existiert kein anerkannter Algorithmus für einen Wechsel / eine Eskalation der TFH-Medikation nach Eintritt einer Ischämie unter bereits bestehender TFH-Medikation z.B. mit ASS. Wir können trotzdem bei ASS-vorbehandelten Patienten initial Clopidogrel mit "Loading-Dose" von 225mg einsetzen. Die Entscheidung, mit welcher Substanz die TFH langfristig fortgesetzt wird, kann später erfolgen.
- Bei Patienten, die unter ASS-Prophylaxe ein Magen- oder Duodenalulkus entwickeln oder entwickelt haben: Karenzzeit bis zur Abheilung, evtl. überbrückend Clopidogrel, anschließend Fortsetzung der ASS-Gabe in Kombination mit einem Protonenpumpen-Blocker.
- Eskalationsmöglichkeit in Einzelfällen nach individueller Abwägung
 - Aggrenox 2 x 1 + ASS 50mg (**UNGEPRÜFT !**),
z.B. Aggrenox 1 - 0 - 1 + ASS 100mg 0 - 1/2 - 0
 - Umstellung von Thrombozytenfunktionshemmung (ASS / Clopidogrel / Aggrenox) auf Antikoagulation mit Phenprocoumon / Warfarin, z.B. bei hochgradigen intrakraniellen Stenosen und weiteren ischämischen Ereignissen trotz maximaler Thrombozytenfunktionshemmung
 - In seltenen Einzelfällen Antikoagulation + 100mg ASS zu erwägen
 - Die bis 6/2004 häufig verwendete Eskalation mit ASS 100mg + Clopidogrel 75mg ist nach Vorliegen der MATCH-Studie nicht mehr allgemein zu empfehlen, sondern allenfalls für Einzelfälle mit besonderer Indikation zu vertreten, z.B. für einen begrenzten Zeitraum nach interventionellen Maßnahmen !

7.2.5 Gründe für Ischämie-Rezidive trotz TFH / Antikoagulation und diagnostisches / therapeutisches Vorgehen

Hauptursache für Ischämie-Rezidive trotz adäquater Medikation ist natürlich die Persistenz, ggf. Progredienz einer zugrundeliegenden atheromatös-arteriosklerotischen Gefäßerkrankung bzw. die Persistenz eines z.B. zugrundeliegenden Vorhofflimmerns. Eine Karotisstenose kann zugenommen haben. Ein Vorhofflimmern kann neu aufgetreten sein oder erstmals entdeckt und dokumentiert werden. Daher ist bei jedem nachfolgenden ischämischen Ereignis die Ursache neu zu evaluieren. Auch ohne ein neues ischämisches Ereignis sollten die Patienten in regelmäßigen Abständen hinsichtlich ihres Risikoprofils reevaluiert werden, wobei der Detektierung progredienter extrakranieller Stenosen und eines bisher nicht bekannten Vorhofflimmerns besondere Bedeutung zukommt, da sich die therapeutischen / sekundärprophylaktischen Optionen dadurch grundlegend ändern können.

Wir können das Schlaganfall-Rezidiv-Risiko trotz aller Anstrengungen nicht ausschalten, sondern nur graduell reduzieren. Daher sind Ischämie-Rezidive trotz adäquater / leitliniengerechter Therapie nicht etwa die Ausnahme sondern eher die Regel.

Bei Patienten mit stattgehabten Dissektionen ist zu bedenken, dass Dissektionen rezidivieren können bzw. in anderen Gefäßterritorien - z.B. kontralateral - auftreten können. Kopf- und Nackenschmerzen meist ipsilateral, HORNER-Syndrom und TIA-ähnliche Ereignisse sind in solchen Fällen die "Red flags".

Überdies zeigen Studien, dass mangelnde Therapieadhärenz ein wesentlicher Faktor für Ischämie-Rezidive ist. In der RESQUE-Studie (2008) nahmen nur 79% der Pat. mit einem ischämischen Reinfarkt einen TFH ein und gar nur 21% der Pat. mit einem kardioembolgigen Reinfarkt waren adäquat antikoaguliert.

Wir sind also verpflichtet, bei jedem Ischämie-Rezidiv die Ursachen völlig neu zu evaluieren und die adäquate Therapie und Rezidivprohylaxe neu zu etablieren. Ein einfacher Mechanismus in dem Sinne Rezidiv unter ASS -> Aggrenox bzw. Rezidiv unter Aggrenox -> Clopidogrel existiert nicht.

7.2.6 Blutdruckbehandlung

Die Kontrolle einer Hypertonie stellt einen sehr wichtigen Teil der Hirninfarkt-(Rezidiv-) Prophylaxe dar.

Grundsätzlich soll der Blutdruck unter 140/90 mmHg gesenkt werden. Da der Blutdruck nicht auf einen exakten Wert titriert werden kann, wird ein Zielkorridor von 120/70 bis 140/90 mmHg empfohlen. Werte unterhalb von 120/70 mmHg sollen nicht angestrebt werden. Diese Regeln gelten fast ausnahmslos auch für Pat. mit höher- und hochgradigen extra- und intrakraniellen Stenosen.

Auf welche Weise bzw. mit welcher Substanz bzw. Substanzkombination die RR-Kontrolle erreicht wird, ist unerheblich. Die Auswahl richtet sich nach Wirksamkeit, Verträglichkeit und Akzeptanz.

7.2.7 Statine

Leitsätze: Patienten mit einem ischämischen Hirninfarkt sollen mit einem Statin behandelt werden. Patienten mit einer Hirnblutung sollten nur unter Nutzen-Risiko-Abwägung mit einem Statin behandelt werden, wenn eine andere eigenständige Indikation vorliegt.

D.h. konkret: Alle Pat. mit einer Ischämie erhalten nach Ausschluss einer Blutung 80mg Atorvastatin ggf. auch per Magensonde. Bei Pat. mit einer Hirnblutung wird eine evtl. vorbestehende Statin-Medikation vorerst nicht fortgeführt.

In der Langzeittherapie können bisher keine methodisch abgesicherten LDL-Zielwerte angegeben werden. Es läuft aber darauf hinaus, dass jedenfalls LDL-Werte < 100 mg/dl, besser < 70 mg/dl angestrebt werden sollen. Danach richtet sich die langfristige Dosis des favorisierten Atorvastatins.

Statine sind effektive Medikamente zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin- und (z.T.) Triglyzeridkonzentrationen. Zudem werden ihnen unabhängig von der LDL-Senkung pleiotrope Effekte (entzündungshemmend, antiproliferativ, plaquestabilierend) zugesprochen. Auf diesen Effekten beruht die Empfehlung eines großzügigen Einsatzes von Statinen beim Hirninfarkt unabhängig von den vorgefundenen LDL-Werten.

Simvastatin senkt den LDL-Wert etwas weniger effektiv und scheint etwas häufiger Myopathien auch in Monotherapie zu verursachen, kann jedoch bis zu einer Tagesdosis von 40mg weiterhin verwendet werden, sofern ein Zielwert von < 100 mg/dl damit erreicht werden kann. Andernfalls und bei erwünschtem stärkerem Effekt Atorvastatin bis 80mg /die.

8 Weiterführende Diagnostik

8.1 Langzeitblutdruckmessung

Eine LZ-RR-Messung ist obligater Bestandteil in der Evaluation der Risikofaktoren und deren optimaler Minimierung. Entsprechend ist diese Diagnostik im Klinischen Pfad "Schlaganfall" hinterlegt.

8.2 OFO- ("Bubbles"-) Test, LZ-EKG und TEE

Alle Patienten mit unklarer Ätiologie ihres Schlaganfalls / ihrer TIA müssen einer intensiven Diagnostik in Richtung einer kardialen Emboliequelle unterzogen werden. Dazu gehören:

8.2.1 OFO-Test

zum Ausschluss / Nachweis eines Rechts-links-Shunts

8.2.2 LZ-EKG

evtl. erweitert auf 48 oder 72 Stunden zur Frage eines paroxysmalen Vorhofflimmerns. Die Möglichkeiten einer verbesserten Detektion von VHF durch spezielle Recordersysteme oder interne / externe Analysen der EKG-Aufzeichnungen während des SU-Monitorings werden geprüft.

8.2.3 TEE

zum Nachweis eines PFO / Rechts-links-Shunts auf Vorhofebene ggf. in Verbindung mit einem Vorhofseptumaneurysma bzw. zum direkten Nachweis einer kardialen Emboliequelle wie z.B. Thromben im Herzohr, emboligene Klappenveränderungen oder Vorhofmyxom. Entsprechend den neuen Richtlinien zur SU-Zertifizierung streben wir an, dass 15% aller Patienten mit cerebraler Ischämie ein TEE erhalten. Wir merken allerdings an, dass die TEE-Indikation immer eine Einzelfallentscheidung bleiben muss. Wir werden nicht fehlindizierte TEE's veranlassen, nur um eine bestimmte Quote zu erreichen. Wir geben zu bedenken, dass der TEE-Anteil je nach Patientenkontext einer SU erheblich variieren kann. Wir geben ebenso zu bedenken, dass es auch ein Qualitätsmerkmal einer SU sein kann, unnötige TEE's - z.B. bei absehbar fehlender therapeutischer Konsequenz - zu vermeiden.

9 To do

Erweiterung dieses Konzepts auf Patienten mit ICB

Sulzbach, den 15.01.2015

Dr. M. Gawlitza