

Wie evidenzbasiert ist die Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland?

von Jürgen Fritze*

ABSTRACT

Für das internationale Stroke Unit Konzept mit frührehabilitativer Ausrichtung ist die Wirksamkeit hinreichend belegt. Das deutsche Stroke Unit Konzept weicht hiervon ab, indem es auf Intensivmonitoring von Vitalparametern und auf die Lyse-Therapie fokussiert. Hierfür fehlt weitgehend die Evidenz. Komplizierend kommt hinzu, dass das deutsche Konzept eine gleichmäßige Versorgung gemäß § 70 SGB V nicht gewährleisten kann. Die intravenöse Lyse-Therapie verlangt wegen ihrer Risiken, evidenzbasierte Ein- und Ausschlusskriterien strikt einzuhalten. Soweit die wenigen Daten eine Einschätzung erlauben, kann diese Evidenz in Deutschland besser berücksichtigt werden. Für die intraarterielle Lyse-Therapie reicht die Evidenz nicht aus, um den Einsatz in der Routineversorgung zu rechtfertigen. In Deutschland wird dieses Verfahren in undefinierbarem Umfang in der Routineversorgung eingesetzt. Der Nutzungsgrad der frühen Gerinnungshemmung ist für Deutschland nicht bekannt; die mittelfristige Halterate bei einmal begonnener Nutzung scheint erfreulich hoch zu sein.

Schlüsselworte: Schlaganfall, stroke units, Evidenz, Versorgung

The efficacy of the international stroke unit concept focusing on early rehabilitation is well established. The German stroke unit concept differs by focussing on intensive monitoring and thrombolytic therapy. Evidence, however, is essentially lacking. This draw-back is enhanced in that the German concept scarcely can guarantee an even supply of care. Because of its high risks, intravenous thrombolytic treatment requires strict adherence to inclusion and exclusion criteria. The scarce data available für Germany suggest that there is a potential to improve that adherence. Evidence for intra-arterial thrombolytic treatment is insufficient to justify use in routine care. In Germany, Intra-arterial thrombolytic treatment is routinely used although to an unknown extent. The extent of the utilisation of early aspirin and anticoagulation, respectively, is unknown; yet once initiated, medium-term adherence seems to be encouragingly high.

Keywords: stroke, stroke units, evence, medical care

1. Einleitung

Die Frage, wie evidenzbasiert die Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland ist, setzt implizit voraus, es gebe hier eine systematisch organisierte Versorgung des Schlaganfalls und die Versorgungsprozesse seien transparent. Dabei kann die Fragestellung in doppeltem Sinne verstanden werden: Entsprechen ggf. die Versorgungskonzepte der verfügbaren Evidenz? Oder auch: Entspricht die tatsächliche Versorgung der verfügbaren Evidenz?

Tatsächlich ist es das große Verdienst der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), in den letzten 15 Jahren das öffentli-

che und fachliche Bewusstsein für den Schlaganfall als dritthäufigste Todesursache und als hochprävalentes Gesundheitsproblem geschärft zu haben. Es ist darüber hinaus das Verdienst der DGN, Konzepte – das Konzept der Stroke Units – für die Versorgung des Schlaganfalls formuliert und propagiert und politisch durchgesetzt zu haben.

Ungeachtet dieser Verdienste stellt sich die Frage, wie evidenzbasiert das spezifisch deutsche Konzept der Stroke Units ist. Ergänzend gilt dies auch für die Behandlungsprozesse, speziell bezüglich der intravenösen oder intraarteriellen Lyse-Therapie, der primär- und sekundär-präventiven Carotis-Rekonstruktion und der phar-

*Prof. Dr. med. Jürgen Fritze
Verband der privaten Krankenversicherung e.V.

Bayenthalgürtel 26, 50968 Köln · Tel.: (0221) 37 66 270
Fax: (0221) 37 66 210 · E-Mail: juergen.fritze@pku.de

makologischen Prävention. Die Carotis-Rekonstruktion ist Gegenstand der systematischen Qualitätssicherung nach § 137 SGB V, weshalb hier auf die jährlichen Berichte der Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung (BQS) verwiesen wird (zu finden bei www.bqs-online.de), ohne die Befunde zu diskutieren. Des Weiteren werden auch die weiteren Maßnahmen der Sekundär-Prävention hier außer acht gelassen. Immerhin sei aber darauf hingewiesen, dass in nicht definierbarem Umfang alternativ zur grundsätzlich wissenschaftlich etablierten chirurgischen Carotis-Rekonstruktion perkutan-transluminäre Carotis-Dilatationen mit Stent-Implantation durchgeführt werden. Hierzu fehlt belastbare Evidenz, die dieses Verfahren außerhalb ordentlicher Studien rechtfertigen könnte (Brown *et al.* Hacke 2004).

2. Das Konzept der Stroke Units in Deutschland

In einer jüngsten Pressemeldung (*Ärzte Zeitung* 2004) anlässlich der 13. Europäischen Schlaganfallkonferenz in Mannheim heißt es sinngemäß: Die Daten der Studie zur Qualitätskontrolle beim Schlaganfall in Baden-Württemberg belegten, dass dank der „zunehmenden“ Behandlung von Schlaganfall-Patienten in Stroke Units weniger Komplikationen auftraten und die Mortalitätsraten kurzfristig und langfristig sanken. Während 1998 23 Prozent in einer Stroke Unit behandelt worden seien, habe dieser Anteil 2001 48 Prozent betragen. Die Sterberaten in der Akutphase seien parallel von 9,6 Prozent auf 7,6

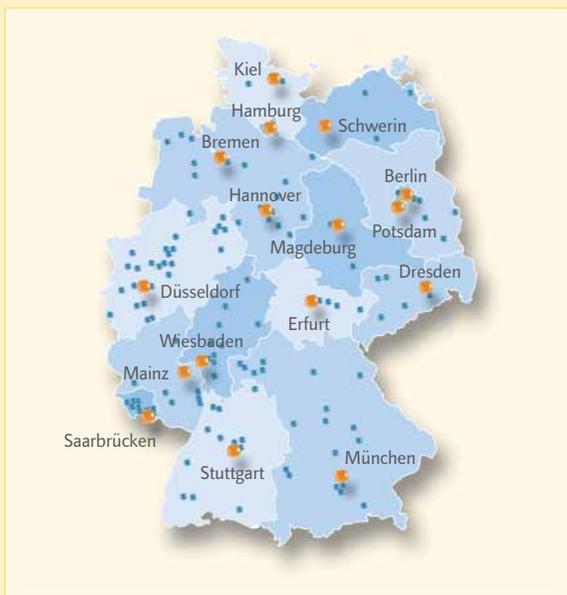
Prozent gesunken, die Sterberate in den ersten sechs Monaten von 19 Prozent auf 14 Prozent, die Rate neurologischer und internistischer Komplikationen von 39 Prozent auf 27 Prozent. Der Anteil der Lyse-Therapien sei von 0,9 Prozent auf zwei Prozent gestiegen (wobei allerdings fraglich ist, wie er im Jahr 1998 überhaupt bei 0,9 Prozent liegen konnte, es sei denn im Rahmen ordentlicher Studien, denn die Lyse-Therapie wurde erst Ende 2000 für diese Indikation zugelassen). In Baden-Württemberg haben die Planungsbehörden ein dreistufiges Konzept „nahezu flächendeckend umgesetzt“.

Das sind eindrucksvolle Erfolge. Aber: Die wiedergegebenen Daten entstammen Pressemeldungen und keinen ordentlichen wissenschaftlichen Publikationen. Also ist ihre Validität nicht nachprüfbar. Prä-Post-Vergleiche sind wenig aussagefähig, denn die Effekte unterliegen zahlreichen, nicht kontrollierbaren Einflüssen.

Und wie sieht es in den anderen Bundesländern aus? Eine umfassende Übersicht über die Versorgungsstrukturen fehlt und es kann nicht Aufgabe dieser Stellungnahme sein, diese Lücke zu füllen. Immerhin: Die Schlaganfallhilfe pflegt eine Liste der in Deutschland zertifizierten Stroke Units. Diese weist derzeit 135 Stroke Units aus (siehe *Abbildung 1*). Es ist erkennbar, dass sie ungleichmäßig mit Bevorzugung der Ballungszentren verteilt sind, also nicht für jeden Betroffenen gleichermaßen erreichbar. Den niedrigsten Versorgungsgrad weist Sachsen-Anhalt auf, den höchsten das Saarland (siehe *Abbildung 2*). Zwischen den Bundesländern

ABBILDUNG 1

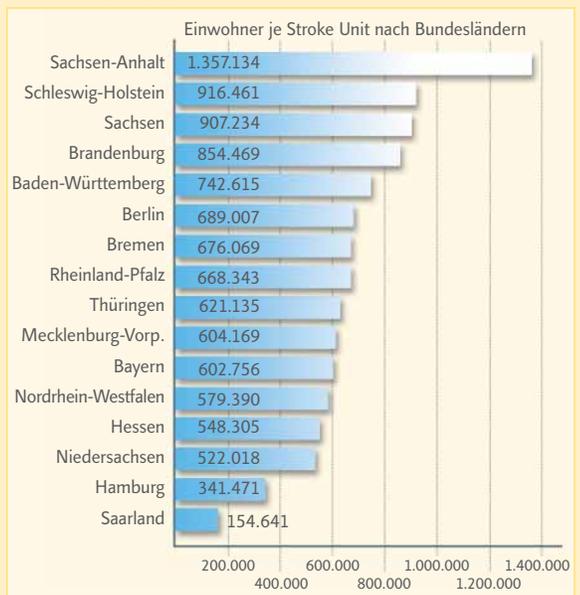
Lokalisation der Stroke Units in Deutschland



Quelle: Eigene Darstellung

ABBILDUNG 2

Versorgungsgrad mit Stroke Units in Deutschland



Quelle: Eigene Darstellung

variiert der Versorgungsgrad (Einwohner je Stroke Unit) mit einem Variationskoeffizienten von CV = 40 Prozent. Das bedeutet eine deutlich geringere Variation als noch im Jahr 2000 (CV= 61 Prozent; *Fritze 2001*). Der Vergleich der Bundesländer ist unfair, indem er regionale Unterschiede der Bevölkerungsdichte innerhalb der Länder ignoriert. Andererseits ist bei kaum einem Krankheitsbild die Frist bis zum Erreichen sachgerechter Therapie so wichtig wie beim Schlaganfall.

Die DGN beklagt seit 2003, die im DRG-System erzielbaren Entgelte würden den Fortbestand und weiteren Ausbau der Versorgung durch Stroke Units gefährden. Es kann nicht Gegenstand dieser Stellungnahme sein, die Berechtigung dieser Klage zu prüfen. Immerhin sei darauf hingewiesen, dass einerseits diese Klage die Prinzipien der Kalkulation der Bewertungsrelationen im DRG-System und andererseits die gesetzlichen Vorgaben (Budgetneutralität, Sicherstellungszuschlag, ggf. Regelungen für sog. besondere Einrichtungen, u.a.m.) ignoriert.

Das von der DGN entwickelte Stroke Unit-Konzept ist sinngemäß – die Formulierungen sind im Weiteren der Selbstbeschreibung (*Berlit et al. 1996; Kommission Stroke Units der deutschen Gesellschaft für Neurologie 1998*) entnommen – durch folgende Merkmale charakterisiert: Die Stroke Unit entspricht im medizinischen Standard einer Intensivstation. Sie ist „im Idealfall“ einer neurologischen Abteilung angegliedert und bietet die Möglichkeit einer sofortigen schlaganfall-spezifischen Diagnostik und Therapieeinleitung. In den ersten Tagen nach dem Schlaganfall wird intensiv klinisch und apparativ überwacht, insbesondere Blutdruck, Herzrhythmus, Blutzucker, Sauerstoffsättigung, Temperatur und Flüssigkeitshaushalt; dabei festgestellte Abweichungen werden – soweit indiziert – ausgeglichen. Gleichzeitig erfolgt bereits die Sekundärprävention z.B. durch frühzeitigen Einsatz gerinnungshemmender Substanzen. Darüber hinaus erfolgt optimale Pflege und Lagerung, Thrombose- und Pneumonieprophylaxe sowie das frühzeitige Einsetzen der reaktivierenden Pflege, wie Krankengymnastik, Sprach- und Ergotherapie (multiprofessionelles Team). Eine Beatmung auf der Stroke Unit ist nicht die Regel. Deshalb müsse eine neurologische Intensivstation oder eine interdisziplinäre Intensivstation mit Beatmungsmöglichkeit am Haus existieren und aufnahmebereit sein.

Die diagnostischen Ressourcen bestehen aus: Computertomographie (CT) bzw. Magnetresonanztomographie (MRT) in 24-Stunden-Bereitschaft, cerebrale Angiographie in 24-Stunden-Bereitschaft, extrakranielle Dopplersonographie und transkraniale Dopplersonographie in 24-Stunden Bereitschaft, Farbduplex-Sonographie auf Abruf, EKG, transösophageale Echokardiographie, Blutgasanalyse, Blutzuckerbestimmung, Elektrolytbestimmung, Präsenzlabor mit 24-Stunden-Bereitschaft. Eine stationäre bzw. eine ambulante Rehabilitationseinrichtung ist in räumlicher Nähe zur ei-

gentlichen Stroke Unit vorhanden. Die meisten Patienten werden wahrscheinlich nur wenige Tage auf der Schlaganfall-Station behandelt werden müssen. Dann ist oft die instabile Phase beendet. Ein Teil der Patienten kann auf eine normale neurologische oder internistische Station verlegt werden. Für andere Patienten ist es günstiger, wenn sie von der Stroke Unit in eine Rehabilitationseinrichtung überwiesen werden.

Das Konzept wurde 1999 revidiert (*Ringelstein et al. 2000*), da „in strukturschwachen Gebieten die erforderliche Versorgungsqualität in absehbarer Zeit noch nicht realisierbar sein wird“. Das modifizierte Konzept ist auch als Reaktion auf Kritik (*Fritze 2000, 2001, Ringelstein et al. 2001*) zu verstehen, dass eine flächendeckende Versorgung nicht erreichbar sein würde. In welchem Umfang das modifizierte Konzept umgesetzt ist, lässt sich nicht beurteilen. Für eine Massenkrankheit wie den Schlaganfall ist eine flächendeckende Versorgung unverzichtbar, auch um den berechtigten Forderungen von § 70 SGB V zu genügen.

Das oben zusammengefasste Konzept gilt nun für so genannte Überregionale Stroke Units. Eine Regionale Stroke Unit ist demgegenüber durch Beschränkungen in den apparativen und technischen Voraussetzungen (CT, CT-Angiographie, Notfalllabor, einschließlich Liquordiagnostik, extra- und intrakranielle Dopplersonographie, EKG, konventionelle Röntgendiagnostik; Farb-Duplexsonographie der Hirngefäße, transösophageale und transthorakale Echokardiographie sowie Elektroenzephalographie innerhalb von 24 Stunden) gekennzeichnet, so dass sie auch für Krankenhäuser der mittleren Versorgungsstufe (= Regelversorgung) realisierbar wird. Diese Abstriche in der Strukturqualität sollen durch erhöhte Anforderungen in der Prozessqualität kompensiert werden, was durch die spezielle Qualifikation der Ärzte sichergestellt werden soll. Als apparative Mindestvoraussetzungen werden gefordert: EKG-Monitoring, automatisierte Blutdruckmessung in kurzen Zeitintervallen, Atmungsmonitoring, Temperaturmessung, Pulsoxymetrie. Für beatmungspflichtige und bewusstseinsgestörte Patienten wird eine Intensivstation im Haus gefordert. Patienten, die von spezifischen Therapiemaßnahmen (z.B. lokale Thrombolyse, andere neuroradiologische Interventionen, Entlastungstrepanationen, Thrombendarterektomie) profitieren könnten, oder Patienten mit diagnostischen Unklarheiten sollen in die assoziierte Überregionale Stroke Unit weiterverlegt werden.

Regionale Stroke Units sollen dort errichtet werden, wo eine Überregionale Stroke Unit nicht innerhalb von höchstens 60 Minuten erreichbar ist. Regionale Stroke Units sollen strukturiert mit der nächstgelegenen Überregionalen Stroke Unit vernetzt sein. Maßnahmen zur Qualitätssicherung seien obligat mit verpflichtender koordinierender Rolle der Überregionalen Stroke Unit. Die Überregionale Stroke Unit habe ein Zuweisungskonzept in enger Koope-

ration mit den zuständigen Behörden, den Rettungsdiensten und dem ärztlichen Notdienst zu entwickeln. Regionale Stroke Units zielten damit langfristig in ihren organisatorischen und strukturellen Aktivitäten auf ein „stroke disease management“, mit Errichtung zusätzlicher Versorgungsstrukturen für die Risikoerkennung, Sekundärprophylaxe und Krankheitsbewältigung. Die Sicherstellung der Weiterversorgung der Schlaganfall-Patienten nach der Stroke Unit solle in einem Weiterbehandlungsnetzwerk erfolgen, das auch Möglichkeiten der zeitnahen stationären und ambulanten Rehabilitation und Nachsorge beinhalte.

Inwieweit sind diese Konzepte evidenzbasiert? Ein Health Technology Assessment (HTA) Report (Fritze 2000) kam auf der Basis einer systematischen Literaturrecherche mit zwei Cochrane-Meta-Analysen von insgesamt 20 randomisierten kontrollierten Studien (RCTs), einer darauf aufbauenden meta-analytischen Sekundäranalyse der Cochrane-Collaboration (*Stroke Unit Trialists' Collaboration 1997*) sowie von 18 weiteren Studien und drei HTA-Reports (Schweden: SBU, USA: AHCPR, Schottland: SIGN) zu folgendem Ergebnis: Die Frührehabilitation in spezialisierten Stroke Units mit speziell geschulten und dadurch besonders motivierten und trainierten Mitarbeitern beeinflusst die Überlebensrate, den Behinderungsgrad und die Fähigkeit zu selbständigem Leben im Vergleich zur Behandlung auf Allgemeinstationen günstig. Das Update der Cochrane Collaboration (*Stroke Unit Trialists' Collaboration 2004*) schließt drei weitere Studien ein. Ein Update des deutschen HTA-Reports wird derzeit im Auftrag der Deutschen Agentur für HTA des Deutschen Institutes für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) erarbeitet. Als Wirkprinzipien wurden identifiziert: i) systematisches Assessment, ii) frühe Mobilisierung, Vermeiden des Harnwegskatheterismus, Behandeln von Hypoxie, Hyperglykämie und Infektionen, iii) nachhaltige rehabilitative Aktivitäten (Langhorne & Pollock 2002).

Unverändert berufen sich einige – auch führende – Protagonisten des deutschen Stroke Unit Konzeptes auf diese Evidenz, obwohl das deutsche Konzept nicht auf die frühe Rehabilitation fokussiert, sondern auf Diagnostik auch zwecks Indikationsstellung zur Lyse-Therapie und Intensivmonitoring, und ausdrücklich die frühe Rehabilitation nachgeordneten Einrichtungen zuweist. Vor diesem Irrtum sind gelegentlich auch Krankenkassen nicht gefeit (Kugler et al. 2001). Ausdrücklich soll sich die Verweildauer auf diesen intensivmedizinisch ausgerichteten Stroke Units auf drei bis fünf Tage beschränken.

■ Zur Evidenz des Intensivmonitorings

Die ein intensivmedizinisches Konzept wie das der DGN prüfen- de Studie in Tampere (Finnland) konnte keinen Wirksamkeitsnachweis erbringen. Die randomisierte Studie von Sulter et al.

(2003) untersuchte erstmals explizit an einem allerdings kleinen Kollektiv (n=54) den Nutzen von Intensivmonitoring (Temperatur, Sauerstoffsättigung des Blutes, Blutdruck, Rhythmusstörungen i.W. entsprechend dem DGN-Konzept) über 48 Stunden gefolgt von Behandlung auf einer frührehabilitativ ausgerichteten Stroke Unit im Vergleich zur primären Behandlung auf der frührehabilitativen Stroke Unit. Das Intensivmonitoring verbesserte signifikant die Outcomes nach drei Monaten, die Wirkung auf die Mortalität (3,7 Prozent vs. 25,9 Prozent) verfehlte Signifikanz. Diese Studie entsprach grundsätzlich einem Design, das auch für den Wirksamkeitsbeleg des deutschen Konzeptes gefordert worden ist (Fritze 2001) und das von der DGN (Ringelstein et al. 2001) als ethisch nicht vertretbar abgewiesen wurde. Die Studie weist aber methodische Mängel (z.B. fehlende Fallzahl-schätzung) auf, weshalb die Autoren selbst von einer Pilotstudie sprechen und eine größere Replikationsstudie fordern. Die Studie weicht insofern vom deutschen Konzept ab, als das Intensivmonitoring adjuvant zur frührehabilitativen Behandlung im selben Hause über 14 Tage erfolgte.

Darüber hinaus stehen die tentativ positiven Ergebnisse dieser Studie bisher allein, denn zwei Meta-Analysen (*Blood pressure in Acute Stroke Collaboration 2004, Correia et al. 2004*) konnten keinen Nutzen von gezielter Blutdruckänderung bzw. Temperatursenkung finden – allerdings angesichts sehr dürrtiger Datenlage. Jedenfalls kann Blutdrucksenkung nachteilig wirken; wahrscheinlich muss ein individualisiert optimaler Blutdruck gewährleistet sein (Adams et al. 2003).

Widersprüchlich sind auch die Befunde zur Therapie mit Sauerstoff (Ronning & Guldvog 1999); nachteilige Effekte (Rusyniak et al. 2003) werden mit der vermehrten Bildung freier Radikale erklärt. Jedenfalls gilt, normobaren Sauerstoff nicht oberhalb einer Sauerstoffsättigung des Blutes von 95 Prozent zu geben. Hyperthermie (Zaremba 2004) und Hyperglykämie (Capes et al. 2001) können Risikofaktoren für einen ungünstigen Ausgang nach Schlaganfall darstellen, was als indirekte Evidenz angesehen werden kann. Allerdings zeigte eine randomisierte Studie keinen klinisch relevanten Effekt einer antipyretischen Routinetherapie (Kasner et al. 2002).

Die Evidenz für das deutsche Konzept grundsätzlich mit räumlicher Trennung von Intensivmonitoring und Frührehabilitation ist also begrenzt. Auch die Empfehlungen der European Stroke Initiative (2003) sehen Wirksamkeitsbelege nur für rehabilitativ orientierte Stroke Units und solche mit einem umfassenden Konzept. Wahrscheinlich für die Mehrzahl der Patienten ist die Überführung in die Frührehabilitation mit einer Verlegung verbunden. Daraus ergeben sich Schnittstellenprobleme, so dass die Kontinuität der Frührehabilitation nicht immer gewährleistet sein muss.

Folgt man der These, Intensivmonitoring wäre nützlich, so stellt sich die Frage, ob der Aufbau von Stroke Units gemäß deutschem Konzept der effizienteste Weg ist, möglichst alle Schlaganfallpatienten davon profitieren zu lassen. Unverändert wird wahrscheinlich die Mehrzahl der Patienten nicht in Stroke Units behandelt, schlicht weil diese nicht zeitgerecht erreicht werden können. Wie diese Patienten tatsächlich behandelt werden, ist nicht ermittelbar. Eine kleine Analyse von n=95 Fällen in vier deutschen Krankenhäusern der Grundversorgung kam zu traurigen Resultaten (*Handschu et al. 2001*), die aber nicht generalisiert werden können.

■ Zur Evidenz der intravenösen Lyse-Therapie

Das deutsche Konzept ist wesentlich von dem Ziel geprägt, geeignete Patienten der Lyse-Therapie zuzuführen. Diese setzt ein minimales Zeitfenster von grundsätzlich drei Stunden voraus. Das ist mit dem deutschen Konzept nicht flächendeckend zu gewährleisten, weshalb die DGN ihr Konzept modifiziert und erweitert hat. Alternativ wurde im Interesse flächendeckender Versorgung vorgeschlagen (*Fritze 2000, 2001*), das für die Behandlung u.a. des Herzinfarktes in den letzten 40 Jahren aufgebaute, flächendeckende Netz von Intensivstationen zu nutzen. Allerdings müsste in diesen Intensivstationen ergänzend spezifische neurologische Kompetenz aufgebaut werden. Dies ist ohnehin notwendig, z.B. um den Anforderungen der Transplantationsmedizin entsprechen zu können. Der Schlaganfall ist ein Notfall und muss strukturell (wie auch im Wissen der Allgemeinbevölkerung) als Notfall anerkannt und behandelt werden.

Seit 1997 ist in den USA, seit Oktober 2000 in Deutschland, seit 2002 in Europa die intravenöse Lyse mit rekombinantem Tissue Plasminogen Activator (rt-PA) zugelassen, sofern ein Zeitfenster von drei Stunden und weitere Sicherheitsvorgaben beachtet werden. Laut Zulassungsbescheid des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte darf rt-PA nur in Ausnahmefällen in Stroke Units eingesetzt werden; in der Regel ist der Einsatz auf Intensivstationen beschränkt. Die Gefahren der systemischen Lysetherapie liegen in der Umwandlung des ischämischen Infarktes in einen hämorrhagischen, woran Streptokinase oder Urokinase im Carotis-Stromgebiet gescheitert sind (*Wardlaw et al. 2004*). Die europäische Zulassung wurde an die Auflage gebunden, die Anwendung von rt-PA in der klinischen Routine über drei Jahre (bis Ende 2005) multinational mit einem durch die europäische Zulassungsbehörde (EMA) genehmigten Protokoll zu dokumentieren. Entsprechend wurde vom Karolinska Institut (Stockholm) das SITS-MOST (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke – Monitoring Study) Register entwickelt. Bisher ist es in Deutschland nicht gelungen, die Mehrheit der mit rt-PA behandelten Patienten in diesem Register zu erfassen. Damit steht die Verlängerung der Zulassung grundsätzlich in Frage.

Die Zulassung erfolgte aufgrund nur einer einzigen positiven Studie (*NINDS 1995*). Entsprechend wurde auferlegt, in einer weiteren Studie (ECASS III) die Wirksamkeit und (relative) Unbedenklichkeit zu belegen. ECASS III (*European Cooperative Acute Stroke Study*) untersucht die Sicherheit und Wirksamkeit von rt-PA, wenn die Therapie zwischen drei und vier Stunden nach Beginn einer akuten supratentoriellen Ischämie beginnt. Die Cochrane Meta-Analyse (*Wardlaw et al. 2004*) sieht Wirksamkeit in einem Zeitfenster bis zu sechs Stunden. Mit zunehmender Latenz bis Beginn der Lyse-Therapie nimmt das Risiko der Umwandlung in einen hämorrhagischen Infarkt (als Folge der Lyse) und damit schlechteren Ausgangs zu (*Ringleb et al. 2002, Schellinger et al. 2004*). Der Startpunkt des ischämischen Schlaganfalls ist im Einzelfall schwer definierbar, insbesondere bei nächtlichem Insult. Das Zeitfenster ist ausgesprochen schmal und stellt hohe Ansprüche an die Logistik im Management der Kranken.

Eine Meta-Analyse von 15 internationalen, offenen, nach der Zulassung durchgeführten Studien (n=2.639) mit Lyse innerhalb drei Stunden zeigte eine Häufigkeit symptomatischer hämorrhagischer Infarkte (als Komplikation der Lyse) vergleichbar zur NINDS-Studie (5,2 vs. 6,4 Prozent in NINDS), ebenso der günstigen Outcomes (37,1 vs. 39 Prozent in NINDS) (*Graham 2003*). In der wohl einzig verfügbaren Analyse (*Heuschmann et al. 2003*) von n=13.440 Patienten mit ischämischem Schlaganfall des Jahres 2000 aus 104 deutschen Krankenhäusern wurden drei Prozent intravenös mit rt-PA behandelt. Im Vergleich zu einer parallelisierten Kontrollgruppe war die Krankenhausmortalität unter rt-PA signifikant höher. Dies erklärte sich i.W. aus einem erhöhten Risiko in Krankenhäusern, in denen ≤ 5 Lyse-Therapien pro Jahr durchgeführt wurden. Erfahrung im Umgang mit diesem Verfahren scheint also prognostische Bedeutung zu haben. Das ließe sich unter eine Mindestmengenregelung gemäß § 137 SGB V subsumieren. Dagegen aber spricht, dass es sich nicht um elektive Eingriffe handelt, die auf spezialisierte Zentren konzentriert werden könnten. Immerhin 8,5 Prozent der Lyse-Therapien erfolgten jenseits der 3-Stunden-Frist; in dieser Subgruppe fand sich mit 18,8 Prozent die höchste Mortalität. Das unterstreicht wohl die Notwendigkeit, sich in der Indikationsstellung nach der Evidenz zu richten. Es zeigt darüber hinaus, wie wichtig die unmittelbare Krankenseinweisung als Notfall ist, um das schmale Zeitfenster nutzen zu können. Dieses Ergebnis unterstreicht schließlich, wie wichtig im Interesse der gleichmäßigen, flächendeckenden Versorgung ein dichtes Netz kompetenter Einrichtungen ist.

■ Zur Evidenz der intraarteriellen Lyse-Therapie

Chancen für eine Erweiterung des Zeitfensters für die Lyse-Therapie und besserer Outcomes auch bei Patienten mit initial schwerwiegenden neurologischen Defiziten bietet vielleicht die intraarte-

rielle Lyse. PROACT I (Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism; *del Zoppo et al. 1998*) untersuchte doppelblind intraarterielle Prourokinase (n=26) gegen Placebo (n=14) im Carotis-Stromgebiet (Media-Infarkt). Der primäre Zielparame-ter war die Rekanalisierungsrate (also ein Surrogatparameter) nach zwei Stunden. Sie betrug 58 Prozent unter Prourokinase (plus Heparin) gegenüber 14 Prozent unter Placebo (plus Heparin). Im Verlauf der Studie musste die Heparindosis wegen häufiger hämorrhagischer Transformation reduziert werden. Die absolute Risikoreduktion bezüglich des neurologischen Outcome nach drei Monaten lag bei zehn Prozent (nicht signifikant). In PROACT II (*Furlan et al. 1999*) wurde intraarterielle Prourokinase plus Heparin (n = 121) im Vergleich zu Heparin allein (n = 59) in einem Zeitfenster bis zu sechs Stunden eingesetzt unter zwar randomisierten, aber offenen Bedingungen, wenn auch mit verblindeter Nachuntersuchung. Zwar schnitt Prourokinase plus Heparin bei der Hauptzielvariable (geringe oder keine neurologischen Defizite nach drei Monaten) signifikant günstiger als Heparin allein ab (40 Prozent vs. 25 Prozent, p=0,04). Jedoch unterschied sich die Mortalität (25 Prozent vs. 27 Prozent) nicht signifikant. Die Inzidenz klinisch-symptomatischer Blutungen war unter Prourokinase höher (zehn Prozent versus zwei Prozent). Bevor diese – vielversprechenden – Ergebnisse generalisiert werden können im Sinne eines Therapiestandards, bedarf es einer positiven Replikationsstudie durch unabhängige Untersucher – so auch die Forderung der FDA als Voraussetzung für eine Zulassung. Darüber hinaus bedürfte es eines Vergleichs mit der intravenösen Applikation von rt-PA. Bis dahin wäre der Einsatz der intraarteriellen Thrombolyse nur im Rahmen ordentlicher Studien vertretbar. Dennoch wird dieses Verfahren in Deutschland in nicht definierbarem Umfang in der Routinebehandlung eingesetzt.

Für das vertebrobasiläre Stromgebiet existieren keine Placebo-kontrollierten Studien (*Brandt 2002*). In unkontrollierten Fallserien mit intraarterieller Thrombolyse ergaben sich Rekanalisierungsra-ten um 60 Prozent und die Mortalität lag niedriger als vom Spon-tanverlauf bekannt. Kontrollierte, randomisierte Studien dürften schwer durchführbar sein, auch wegen der relativ geringen Inzi-denz. Vor diesem Hintergrund findet die intraarterielle Thromboly-se im Vertabralis-Stromgebiet in Deutschland auch in der Routine-versorgung statt. Ob sie für die Betroffenen erreichbar ist, hängt von den Schwerpunkten der Kliniken in der jeweiligen Region ab.

■ Zur Evidenz der frühen Sekundärprävention

Eine Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls mit Acetylsalicyl-säure (*International Stroke Trial Collaborative Group 1997*) bietet eine absolute Reduktion des Risikos von Tod oder Behinderung um 1,2 Prozent, die Behandlung in einer frührehabilitativen Stroke Unit um vier Prozent, die intravenöse Lyse-Therapie mit rt-PA um 12 Prozent (*NINDS 1995*). Die jeweilige Number needed to treat

(NNT), d.h. die Anzahl Patienten, die behandelt werden müssen, um bei einem Patienten einen der Therapie zuzuschreibenden Er-folg zu erreichen, liegt bei 83, 25 bzw. acht. Das weist rt-PA als hochwirksame Intervention aus – sofern die Ein- und Ausschluss-kriterien eingehalten werden. Mit Acetylsalicylsäure (Aspirin) und frührehabilitativen Stroke Units ließe sich bei geringen Risiken ein großer Teil der Patienten mit ischämischem Schlaganfall erreichen, mit rt-PA allenfalls ein Anteil von 15 Prozent. Vor diesem Hinter-grund wurde gefragt, wie aus Perspektive der öffentlichen Gesund-heit die therapeutischen Akzente zu setzen wären (*Donnan et al. 2003*).

Aspirin gehört auch entsprechend internationaler Leitlinien zum Standard in der Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls. Si-chere Daten, wie hoch der Versorgungsgrad mit Aspirin in dieser akuten Indikation in Deutschland tatsächlich ist, sind nicht verfü-gbar. Immerhin nahmen aber in einer Gesamtgruppe von 2.640 Pa-tienten aus 12 deutschen Kliniken unter denen, die primär auf Aspirin eingestellt waren, nach einem Jahr noch 84 Prozent das Medikament ein (*Hamann et al. 2003*).

Etwa 25 Prozent aller ischämischen Schlaganfälle sind durch kar-diale Embolien bedingt (*Ferro 2003, Kolominsky-Rabas et al. 2001*), davon ca. 50 Prozent infolge Vorhofflimmerns. Anhand der Daten des WHO-MONICA-Projektes (*Heinemann et al. 1998*) lässt sich für Deutschland eine jährliche Inzidenz von ca. 35.000 Fällen schätzen. Soweit keine kurative Therapie der Ursache mög-lich ist, muss eine gerinnungshemmende Rezidivprophylaxe mit Kumarinen erfolgen. Die Wirksamkeit ist hoch: Eine Meta-Analyse (*Hart et al. 1999*) fand eine relative Risikoreduktion von 60-70 Pro-zent (Antikoagulation mit INR=2-3). Kumarine sind hier wirksamer als Acetylsalicylsäure (*van Walraven et al. 2003*).

Für die USA wurde beklagt, dass nur ca. 50 Prozent der in Frage kommenden Patienten tatsächlich antikoaguliert werden (*Hart & Halperin 2001*). Dieser Anteil ist für Deutschland anscheinend un-bekannt. Immerhin nahmen aber in einer Gesamtgruppe von 2.640 Patienten aus 12 deutschen Kliniken unter denen, die primär auf Antikoagulantien eingestellt waren, nach einem Jahr noch 77,4 Prozent das Medikament ein (*Hamann et al. 2003*). ♦

Literatur

- Adams HP Jr/Adams RJ/Brott T/del Zoppo GJ/Furlan A/Goldstein LB/Grubb RL/Higashida R/Kidwell C/Kwiatkowski TG/Marler JR/Hademenos GJ (2003):** Stroke Council of the American Stroke Association: Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke*; 34, 1056-1083.
- Ärzte Zeitung, Pressemitteilung vom 14.5.2004:** „Der Nutzen von Stroke Units ist erneut bestätigt“.
- Berlit P/Busse O/Diener HC (1996):** Guidelines for the implementation of stroke units from the Committee on Stroke Units of the Deutsche Gesellschaft für Neurologie. *Aktuel Neurol*, 23, 171-175.
- Blood pressure in Acute Stroke Collaboration (BASC) (2004) Interventions for deliberately altering blood pressure in acute stroke (Cochrane Review).** In: The Cochrane Library, Issue 2. Oxford: Update Software.
- Brandt T (2002):** Diagnosis and thrombolytic therapy of acute basilar artery occlusion: a review. *Clin Exp Hypertens*. 2002; 24, 611-612.
- Broderick JP, Hacke W:** Treatment of acute ischemic stroke: Part I: recanalization strategies. *Circulation*. 106, 1563-1569.
- Brown MM/Hacke W (2004):** Carotid Artery Stenting: The Need for Randomised Trials. *Cerebrovasc Dis.*; 18, 57-61.
- Capes SE/Hunt D/Malmberg K/Pathak P/Gerstein HC (2001):** Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke*. 32, 2426-2432.
- Correia M/Silva M/Veloso M (2004):** Cooling therapy for acute stroke (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2. Oxford: Update Software.
- del Zoppo GJ/Higashida RT/Furlan AJ/Pessin MS/Rowley HA/Gent M (1998):** PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. *Stroke*, 29, 4-11.
- Donnan GA/Davis SM/Levi CR (2003):** Strategies to improve outcomes after acute stroke. *Med J Aust.*, 178, 309-310.
- European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee:** European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management – Update 2003. *Cerebrovasc Dis* 2003, 16, 311-337.
- Ferro JM (2003):** Brain embolism – Answers to practical questions. *J Neurol.*; 250, 139-147.
- Fritze J (2000):** Evaluation von Stroke Units als medizinische Technologie. Nomos-Verlag, Baden-Baden, ISBN 3789065277, www.dimdi.de.
- Fritze J (2001):** Erwiderung zur Stellungnahme der Kommission 1.6 „Stroke Units und akute Schlaganfallbehandlung“ (E.B. Ringelstein, P. Berlit, O. Busse, C. Diener, K.H. Grottemeyer, R.L. Haberl, W. Hacke, L. Harms, M. Kaps, C. Kessler) der Deutschen Gesellschaft für Neurologie zum Gutachten „Die Evaluation von Stroke Units als medizinische Technologie“; *Nervenarzt* 72, 317-319; *Nervenarzt*, 72, 968-971.
- Fritze J (2001):** Schlaganfallbehandlung in Deutschland - sind die internationalen Erfahrungen übertragbar? *Psycho*, 27, 45-52.
- Fritze J (2001):** Schlaganfall-Behandlung in Deutschland. *Versicherungsmedizin*, 53, 173-176.
- Furlan A/Higashida R/Wechsler L/Gent M/Rowley H/Kase C/Pessin M/Ahuja A/Callahan F/Clark WM/Silver F/Rivera F (1999):** Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke: the PROACT II study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 282, 2003-2011.
- Graham GD (2003):** Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice: a meta-analysis of safety data. *Stroke*, 34, 2847-2850.
- Hamann GF/Weimar C/Glahn J/Busse O/Diener HC (2003):** German Stroke Data Bank: Adherence to secondary stroke prevention strategies - results from the German Stroke Data Bank. *Cerebrovasc Dis.*, 15, 282-288.
- Handschu R/Garling A/Heuschmann PU/Kolominsky-Rabas PL/Erbguth F/Neundoerfer B (2001):** Acute stroke management in the local general hospital. *Stroke*, 32, 866-870.
- Hart RG/Benavente O/McBride R/Pearce LA (1999):** Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med*, 131, 492-501.
- Hart RG/Halperin JL (2001):** Atrial fibrillation and stroke : concepts and controversies. *Stroke*, 32, 803-808.
- Heinemann LA/Barth W/Garbe E/Willich SN/Kunze K und die Forschungsgruppe MONICA Ostdeutschland (1998):** Epidemiologische Daten zur Schlaganfallerkrankung. Daten des WHO-MONICA-Projektes in Deutschland. *Nervenarzt*, 69, 1091-1099.
- Heuschmann PU/Berger K/Misselwitz B/Hermanek P/Leffmann C/Adelmann M/Buecker-Nott HJ/Rother J/Neundoerfer B/Kolominsky-Rabas PL/German Stroke Registers Study Group/Competence Net Stroke (2003):** Frequency of thrombolytic therapy in patients with acute ischemic stroke and the risk of in-hospital mortality: the German Stroke Registers Study Group. *Stroke*, 34, 1106-1113.
- International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST) (1997):** a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet*, 349, 1569-1581.
- Kasner SE/Wein T/Piriyawat P/Villar-Cordova CE/Chalela JA/Krieger DW/Morgenstern LB/Kimmel SE/Grotta JC (2002):** Acetaminophen for altering body temperature in acute stroke: a randomized clinical trial. *Stroke*, 33, 130-134.
- Kommision Stroke Units der deutschen Gesellschaft für Neurologie (1998):** Empfehlungen für die Einrichtung von Schlaganfallspezialstationen (Stroke Units). *Nervenarzt*, 69, 180-185.
- Kolominsky-Rabas PL/Weber M/Gefeller O/Neundoerfer B/Heuschmann PU (2001):** Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke*, 32, 2735-2740.
- Kugler C/Sünkeler I/Huff W/Misselwitz B/Pape H/Baumann W/Gleixner S/Medenbach J (2001):** Herausforderung Schlaganfall – TK-Rehabilitationsberatung und initiale Stroke Unit Versorgung in Hessen – Eine prospektive Studie an hessischen Stroke Units im Auftrag der Techniker Krankenkasse.
- Langhorne P/Pollock A (2002):** What are the components of effective stroke unit care? *Age Ageing*, 31, 365-371.
- NINDS - National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group (1995):** Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *New Engl J Med*, 333,1581-1587,
- Ringelstein E B/Berlit P/Busse O et al. (2000):** Konzept der regionalen und überregionalen Schlaganfallversorgung in Deutschland. *Akt. Neurologie*, 27, 101-103.
- Ringelstein EB (2000):** Concept of interregional and regional stroke treatment in Germany. Report of the recommendation of Commission

1.06 „Stroke Units and Acute Stroke Therapy“ of the German Society for Neurology. *Nervenarzt*. 71, 322-324.

Ringelstein EB/Berlit P/Busse O/Diener C/Grotemeyer KH/Haberl RL/Hacke W/Harms L/Kaps M/Kessler C (2001): Stellungnahme der Kommission 1.6 „Stroke Units und akute Schlaganfallbehandlung“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie zum Gutachten „Die Evaluation von Stroke Units als medizinische Technologie“. *Nervenarzt*, 72, 317-319.

Ringleb PA/Schellinger PD/Schranz C/Hacke W (2002): Thrombolytic therapy within 3 to 6 hours after onset of ischemic stroke: useful or harmful? *Stroke*, 33, 1437-1441.

Ronning OM/Guldvog B (1999): Should stroke victims routinely receive supplemental oxygen? A quasi-randomized controlled trial. *Stroke*, 30, 2033-2037.

Rusyniak DE/Kirk MA/May JD/Kao LW/Brizendine EJ/Welch JL/Cordell WH/Alonso RJ (2003): Hyperbaric Oxygen in Acute Ischemic Stroke Trial Pilot Study: Hyperbaric oxygen therapy in acute ischemic stroke: results of the Hyperbaric Oxygen in Acute Ischemic Stroke Trial Pilot Study. *Stroke*, 34, 571-574.

Schellinger PD/Kaste M/Hacke W (2004): An update on thrombolytic therapy for acute stroke. *Curr Opin Neurol*, 17, 69-77.

Stroke Unit Trialists' Collaboration (1997): Collaborative systematic review of the randomised trials of organised inpatient (stroke unit) care after stroke. *Br Med J*, 314, 1151-1159.

Stroke Unit Trialists' Collaboration (2004): Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev*.

Sulter G/Elting JW/Langedijk M/Maurits NM/De Keyser J (2003): Admitting acute ischemic stroke patients to a stroke care monitoring unit versus a conventional stroke unit: a randomized pilot study. *Stroke*, 34, 101-104.

van Walraven C/Hart RG/Singer DE/Koudstaal PJ/Connolly S (2003): Oral anticoagulants vs. aspirin for stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation: the verdict is in. *Card Electrophysiol Rev*, 7, 374-378.

Wardlaw JM/del Zoppo G/Yamaguchi T/Berge E (2004): Thrombolysis for acute ischaemic stroke (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2., Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

Zaremba J (2004): Hyperthermia in ischemic stroke. *Med Sci Monit*, 10, 148-153.

DER AUTOR



Prof. Dr. med. Jürgen Fritze, Staatsexamen 1975 in Heidelberg. Amerikanisches Staatsexamen 1975. Assistent am Institut für Physiologische Chemie der Ruhr-Universität Bochum 1976-1979, Promotion 1978 (Neurochemie). Arzt für Neurologie und Psychiatrie 1984. Zusatztitel „Psychotherapie“ 1994. Habilitation für das

Fach Psychiatrie 1991. Außerplanmäßiger Professor für Psychiatrie seit 1997. Oberarzt der Psychiatrischen Universitätsklinik in Würzburg 1985-1991; Strahlenschutzbeauftragter 1986-1991. Leiter der klinischen Forschung Troponwerke/Bayer 1991-1994. Leitender Oberarzt Zentrum der Psychiatrie der Universität Frankfurt am Main 1994-1996. Leiter stationäre Versorgung des Medizinischen Dienstes der

Spitzenverbände der Krankenkassen 1996-1997. Stellvertretender Vorsitzender der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) 1993-1997. Geschäftsführer bzw. Gesundheitspolitischer Sprecher der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) seit 2000. Seit 1995 Herausgeber der Fachzeitschrift „Psycho-/neuro“. Mitglied des Advisory Board nationaler und internationaler Journale. 1996 bis 2000 Mitglied der Zulassungskommission A des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). 2002 Geschäftsführer der Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus gGmbH. Seit 1997 Leitender Arzt des Verbandes der privaten Krankenversicherung, Köln.