Kreisklinik Biberach
Medizinische Klinik

Leiter: Prof. Dr. med. Christian von Tirpitz

Medikamentöse Sekundärprävention in Form einer Thrombozytenaggregationshemmung des ischämischen Schlaganfalls nach vorausgegangener Stroke-Unit-Behandlung an der Kreisklinik Biberach im Beobachtungszeitraum 2004-2007 „**Leitliniengetreue Behandlung auf allen Ebenen?**“

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von Ira Goos
geboren in Coburg

2014

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Christian von Tirpitz

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Roman Huber

Tag der Promotion: 18. Dezember 2014

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis III

1. Einleitung 1

2. Material und Methoden 3

2.1. Patienten 3

2.1.1. Auswahl der Patienten 3

2.1.2. Auswahl der Untersuchungsparameter 4

2.2. Ermittlung des Rezidivrisikos anhand des Essener Risiko Score 4

2.3. Statistischer Analyseplan 6

2.3.1. Basispopulation und Selektion der Studienpopulation 6

2.3.2. Statistische Methoden 7

3. Ergebnisse: 8

3.1. Deskription der Studienpopulation 8

3.1.1. Dropouts 8

3.1.2. Basisvariablen 9

3.1.3. Zielvariablen 11

3.1.3.1. Leitlinientreue 1. stationärer Aufenthalt 12

3.1.3.2. Leitlinientreue 2. stationärer Aufenthalt 12

3.1.3.3. Wechselwahrscheinlichkeiten 13

3.1.3.4. Leitlinentreue in Abhängigkeit der Zeitdauer 14

3.1.3.5. Wechselverhalten in Abhängigkeit der Zeitdauer 16

3.1.4. Medikamentenverteilung 17

3.1.4.1. Medikamentenverteilung nach 1. stationärem Aufenthalt 17

3.1.4.2. Medikamentenverteilung beim 2. stationärem Aufenthalt 17

3.1.4.3. Wechselverhalten der medikamentösen Therapie 18

4. Diskussion 20

5. Zusammenfassung..... 30

6. Literaturverzeichnis 32

7. Danksagung 37

8. Lebenslauf..... 38

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ASS	Acetylsalicylsäure
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
Dip+ASS	Dipyridamol/Acetylsalicylsäure
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DMP	Disease Management Programm
DSG	Deutsche Schlaganfallgesellschaft
pAVK	periphere Arterielle Verschlusskrankheit
PRIND	Prolongiertes reversibles ischämisch neurologisches Defizit
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
TIA	Transitorisch ischämische Attacke
TTK	Tagestherapiekosten

1. Einleitung

Der ischämische Schlaganfall ist mit einer Inzidenz von 182/ 100.000 Einwohner in Deutschland eine häufige und ernste Erkrankung, die für den Betroffenen nicht selten zu lebenslanger Behinderung oder Verlust der Selbständigkeit führt [2]. Neben der persönlichen Schicksalshaftigkeit ist diese Erkrankung auch aufgrund ihrer Folgekosten von nicht unerheblicher wirtschaftlicher Bedeutung [38]. Somit liegt die Notwendigkeit nahe, nach einer stattgehabten ersten zerebralen Ischämie ein erneutes Ereignis durch eine wirksame Sekundärprävention zu vermeiden.

Die im Jahr 2005 veröffentlichten (und im Jahr 2007 aktualisierten) gemeinsam von der deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der Deutschen Schlaganfallgesellschaft (DSG) erarbeiteten Leitlinien [11] befassen sich mit aktuellen Empfehlungen der Schlaganfallbehandlung.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der medikamentösen Therapie des Schlaganfalls sowie mit dem Ziel einer Überprüfung einer leitliniengerechten medikamentösen Sekundärprävention mit den derzeit am Markt befindlichen Thrombozytenaggregationshemmern am Beispiel eines ausgewählten Krankenkollektivs. Dieses wurde aus der Kreisklinik Biberach rekrutiert, welche als akademisches Lehrkrankenhaus der Universitätsklinik Ulm über eine lokale, im Jahre 2002 gegründete Schlaganfall-Einheit mit 4 Betten verfügt. Das Konzept einer solchen Einheit zielt auf die Akutbehandlung von Schlaganfallpatienten sowie auf eine rasche Klärung der Pathogenese zur umgehenden Einleitung einer strukturierten Sekundärprävention ab [33, 25, 34, 6]. Ischämische Reinsulte sind bereits während des Akutaufenthaltes mit einer Häufigkeit von 3-5% belastet, für die Zeit bis zu einem Jahr nach dem initialen Ereignis besteht eine Rezidivrate von immerhin 8-15%, in den ersten fünf Jahren sind es bereits 15- 40% [7, 22, 24, 26, 36, 31, 9]. Aus diesen Zahlen wird begreiflich, dass einer konsequenten Sekundärprävention eine überragende Bedeutung innerhalb der fortführenden Behandlung zukommt. Das Ziel der Sekundärprävention liegt in der Verhinderung eines erneuten Schlaganfalls. Ein entscheidender Faktor der sekundärpräventiven Behandlung besteht neben der Modifikation bestehender Risikofaktoren in der zügigen Einleitung einer medikamentösen Thrombozytenaggregationshemmung [39].

In dieser Arbeit wurde anhand von Patientendaten aus der oben genannten Einrichtung eine Überprüfung der exakten Einhaltung der diesbezüglich vorgegebenen Behandlungsrichtlinien hinsichtlich der Anwendung von Plättchenhemmern zur Sekundärprophylaxe vorgenommen. Hierbei wurden die Patienten zwischen 2004 und 2007 auf die Durchführung einer leitliniengerechten Vorgehensweise untersucht.

2. Material und Methoden

2.1. Patienten

2.1.1. Auswahl der Patienten

Die lokale Schlaganfall-Einheit Biberach besteht mit einer Kapazität von 4 Betten seit dem Jahr 2002. Mit Hilfe der verwendeten Klinik-Sofware Medico® (Firma Siemens) wurden im Zeitraum vom 01.01.2004 bis 31.12.2007 insgesamt 641 Patienten mit der Primär- bzw. Verdachtsdiagnose Schlaganfall gescreent.

Um eine vergleichende Prüfung der medikamentösen Therapie im Verlauf auch auf der niedergelassenen Ebene vorzunehmen, wurde neben dem 1. stationären Klinikaufenthalt eines Schlaganfallpatienten der Zeitpunkt der *ersten Wiederaufnahme,* sowie die *letzte stationäre Aufnahme* bis zum Jahr 2007 herausgefiltert. Da sich einige Patienten bis zum 31.12.2007 zwischenzeitlich mehrmals in klinischer Behandlung befanden, wurde aus Gründen der Einheitlichkeit nur die *letzte* Aufnahme betrachtet.

Lediglich der erste Klinikaufenthalt erfolgte aufgrund eines Schlaganfalls, für den zweiten Aufenthalt gab es keine Diagnosebedingung.

Somit ergibt sich eine Patientenbeobachtung im Sinne einer longitudinalen Studie mit den zeitlichen Eckdaten der Erstaufnahme ab 01.01.2004, und der Wiederaufnahme bis zum 31.12.2007.

Diese 641 Patienten wurden nun anhand der gespeicherten Arztdokumentationen und Entlassbriefen untersucht.

2.1.2. Auswahl der Untersuchungsparameter

Anhand der im Computersystem der Kreisklinik Biberach gespeicherten Arztbriefe konnten die Patienten anhand der Aufnahmenummern identifiziert und die zu untersuchenden Informationen in eine Excel-Datei tabellarisch gelistet werden.

Hierbei wurden folgende Parameter betrachtet:

1 Aufnahmenummer des Patienten
2 Dropout
3 Geschlecht
4 Alter des Patienten bei Erstaufnahme
5 Apoplex als Erstereignis oder Reapoplex
6 Essener Risiko-Score Einteilung nach Erstaufnahme (Hoch-/ Niedrigrisiko)
7 Entlassmedikation nach Erstaufnahme
8 Leitliniengerechte Behandlung bei Entlassung nach Erstaufnahme (ja/nein)
9 Medikation bei erster Wiederaufnahme
10 Leitliniengerechte Behandlung nach erster Wiederaufnahme (ja/nein)
11 Komplikationen bei gerinnungshemmender Therapie
12 Zeitraum bis erste Wiederaufnahme in Monaten
13 Medikation bei letzter Wiederaufnahme
14 Leitliniengerechte Behandlung nach letzter Wiederaufnahme (ja/nein)
15 Kassenstatus des Patienten (Privatkasse/Gesetzliche Kasse)
16 Hausarzt des Patienten (Internist/Allgemeinmediziner)
17 Häusliche Versorgung (zu Hause/Pflegeheim)
18 Schweregrad des Insultes (TIA/PRIND/manifester Insult)
19 Dauer bis zum Tod nach Insultereignis

2.2. Ermittlung des Rezidivrisikos anhand des Essener Risiko Score

Für die medikamentöse Sekundärprävention gibt es regelmäßig aktualisierte Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DNG) und der Deutschen Schlaganfall Gesellschaft (DSG) [11] . Entscheidend hierfür ist das Risiko, nach stattgehabtem Schlaganfall ein Rezidiv zu erleiden, welches durch die medikamentöse Therapie

verhindert werden soll. Dieses Rezidivrisiko lässt sich anhand der Zusammenschau bereits bestehender Risikofaktoren mit Hilfe des sogenannten **Essener Risikoscores** abschätzen. Bei bis zu 2 Risikopunkten besteht hiernach ein geringes Rezidivrisiko von unter 4 % pro Jahr; ab 3 Risikopunkten handelt es sich um ein hohes Rezidivrisiko (Hochrisiko) [11].

Tabelle 1: Risikobewertung nach dem Essener Risikoscore [11]

Risikofaktor	**Risikopunkte**
< 65 Jahre	0
65 - 75 Jahre	1
> 75 Jahre	2
Arterielle Hypertonie	1
Diabetes mellitus	1
Myokardinfarkt	1
Andere kardiovaskuläre Ereignisse (außer Myokardinfarkt und Vorhofflimmern)	1
Periphere Arterielle Verschlusskrankheit	1
Raucher	1
Zusätzliche Transitorisch ischämische Attacke oder Insult zum qualifizierenden Ereignis	1

Bis zu 2 Risikopunkte:	Rezidivrisiko < 4 % / Jahr (Niedrigrisiko)
Ab 3 Risikopunkte:	Rezidivrisiko ≥ 4 % / Jahr (Hochrisiko)

Je nach bestehendem Rezidivrisiko empfehlen die Leitlinien der Gesellschaften nun eine Therapie mit den auf dem Markt befindlichen Thrombozytenaggregationshemmern ASS (Acetylsalicyläure), Aggrenox® (25 mg ASS plus 200 mg retardiertem Dipyridamol 2x/Tag) oder Clopidogrel.
Die evidenzbasierten Empfehlungsstärken der Therapien verhalten sich wie folgt:

Tabelle 2: Therapieempfehlung gemäß dem Essener Risikoscore [11]

Rezidivrisiko	**Therapie**	**Empfehlungsstärke**
Geringes Rezidivrisiko ***<4%/Jahr*** ***(0-2 Risikopunkte)***	50-150 mg Acetylsalicylsäure	(**B**)
Hohes Rezidivrisiko ***≥ 4%/Jahr*** ***(≥ 3 Risikopunkte)***	25 mg Acetylsalicylsäure plus 200 mg retardiertes Dipyridamol 2x/Tag	(**B**)
Hohes Rezidivrisiko und periphere arterielle Verschlusskrankheit	75 mg Clopidogrel	(**C**)
Transitorisch ischämische Attacke/ Schlaganfall und akutes Koronarsyndrom	75mg Clopidogrel plus 75mg Acetylsalicylsäure über 3 Monate (⇑)	(**C**)

2.3. Statistischer Analyseplan

2.3.1. Basispopulation und Selektion der Studienpopulation

Für die statistische Analyse wurden die Originaldaten aus dem Excel-Format in eine SAS-Datei transformiert und gemäß einem statistischen Analyseplan ausgewertet.
Basis der statistischen Analyse bilden alle 641 Patienten, die in der Kreisklinik Biberach im Zeitraum 2004-2007 aufgrund der Diagnose „Schlaganfall“ mindestens einen stationären Aufenthalt hatten. Für alle Patienten liegen Basisvariablen wie Alter, Geschlecht, Kalenderjahr zum Zeitpunkt der ersten stationären Aufnahme vor. Für jeden Patienten wurde der erste stationäre Aufenthalt und, wenn vorhanden, der zweite stationäre Aufenthalt ausgewertet. Lediglich der erste Klinikaufenthalt erfolgte immer aufgrund eines Schlaganfalls.
Für die Hauptanalyse zum Zeitverlauf der Medikation wurden nur die Patienten berücksichtigt, für die im Beobachtungszeitraum 2004-2007 eine Wiederaufnahme, also ein 2. stationärer Aufenthalt in diesem Krankenhaus dokumentiert wurde. Diese Patienten bilden die eigentliche **Studienpopulation (226 Patienten).**

Als Zielvariable wurde die leitliniengerechte Behandlung im Sinne der spezifischen Medikation zur Sekundärprophylaxe zum Zeitpunkt der ersten Aufnahme und zum Zeitpunkt der Wiederaufnahme erfasst. Dafür wurden 8 Medikamentenklassen gebildet. Anhand des Essener Risikoscores wurde beurteilt, ob der einzelne Patient zur Hochrisikogruppe für einen erneuten Schlaganfall gehörte und dementsprechend eine leitliniengerechte medikamentöse Behandlung durchgeführt wurde.

2.3.2. Statistische Methoden

Sowohl für die Studienpopulation, als auch für die Teilpopulation der ausgeschiedenen Patienten wurden *Häufigkeitstabellen* oder *Mittelwerte* und *Standardabweichungen* berechnet.
Hauptaugenmerk dieser Arbeit und damit Zielvariablen waren die Wahrscheinlichkeiten für eine Behandlung entsprechend der Leitlinie durch jeweilige Medikamente zur Sekundärprophylaxe. Diese wurden durch *relative Häufigkeiten und 95%-Konfidenzintervalle (nach Pearson-Clopper)* sowohl zum Zeitpunkt der ersten stationären Aufnahme als auch zum Zeitpunkt der Wiederaufnahme beschrieben. Hier interessierte besonders die Veränderung der Medikation zwischen den beiden Zeitpunkten, zu deren Beurteilung wurden entsprechende *Wechselwahrscheinlichkeiten* geschätzt.
Diese Wahrscheinlichkeiten wurden einerseits für die gesamte Studienpopulation, andererseits stratifiziert nach Zeitdauer, Risiko und Apoplexklassierung berechnet.

Es handelte sich um eine explorative Analyse für nicht kontrollierte Beobachtungsdaten. Die Analyse wurde mit dem statistischen Programmpaket SAS (derzeit aktuelle Version 9.2TS2M0) durchgeführt. Das Signifikanzniveau betrug 5% ($p<0,05$), alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt. Als statistische Tests fanden der Chiquadrattest und der t-Test ihre Anwendung.

3. Ergebnisse:

3.1. Deskription der Studienpopulation

3.1.1. Dropouts

Von den 641 Patienten mit der primären Aufnahme und Verdachtsdiagnose „Schlaganfall“ wurden insgesamt 415 (64,7%) Patienten aus der zu betrachtenden Studienpopulation ausgesondert (Dropout), sodass sich die Gesamtzahl der Basispopulation auf 226 Patienten (35,3%) reduzierte.

Die Dropout-Merkmale wurden nach folgenden Kriterien definiert:

a) *keine Wiederaufnahme des Patienten*
b) *Patient nach Insult während des Aufenthalts oder aufgrund anderer Ursache später verstorben*
c) *hämorrhagischer und kardioembolischer Insult*
d) *andere neurologische Krankheitsbilder als Aufenthaltsdiagnose*

a) Keine Wiederaufnahme des Patienten

Patienten, über die keine Daten zur Wiederaufnahme vorlagen, konnten im jeweiligen Verlauf nicht verglichen werden und zählen somit offiziell nicht zur Studienpopulation. Dies betrifft 158 Patienten (38,1%).

b) Verstorbene Patienten

40 Patienten (9,6%) erlagen während des Erstaufenthaltes bereits den schweren Folgen ihres Apoplexes, 23 Patienten (5,5%) konnten das Krankenhaus zwar verlassen, verstarben aber im Verlauf (Schlaganfall nicht als vorausgesetzte Todesursache).

c) Hämorrhagischer und kardioembolischer Insult

Da in dieser Arbeit nur der ischämische Schlaganfall im Sinne eines Minor oder Major Stroke betrachtet wurde, reduzierte sich die Zahl des zu betrachtenden Patientengutes nach Abzug aller hämorrhagischen Insulte und genuiner Blutungen um 31 Patienten (7,5%). Eine Evidenz für die nutzbringende Behandlung mit einem Thrombozytenaggregationshemmer ist lediglich für die arteriosklerotisch bedingten Ischämien belegt, damit ergab sich die Notwendigkeit, Schlaganfälle embolischer Ursache ebenfalls abzuziehen. Zudem liegt der Therapieplan nach kardioembolischem Insult unumstritten in der oralen Antikoagulation, sodass die 72 Fälle (17,35%) mit

Vorhofflimmern oder persistierendem Foramen ovale ebenfalls aus der Studienbetrachtung ausscheiden.

d) Andere neurologische Krankheitsbilder

Das klinische Bild eines Schlaganfalls ist vielfältig und bedarf einer ausgiebigen Diagnostik. 89 Patienten (21,45%) wurden unter dem Verdacht auf Apoplex auf die Stroke Unit aufgenommen, im weiteren Verlauf stellte sich jedoch eine andere tatsächliche Diagnose heraus. Damit wurden andere neurologische Störungsbilder wie zerebraler Krampfanfall, entzündliche Erkrankungen, metabolische Alterationen, psychische Ursachen sowie komplizierte Migräne herausgefiltert.

Zusammengefasst ließ sich schließlich bei 226 Patienten (35,3%) die ursprüngliche Diagnose „ischämischer Schlaganfall“ auch im Verlauf bestätigen.

3.1.2. Basisvariablen

Insgesamt erfüllten **226 (35,3%)** der 641 Patienten die Ein- und Ausschlusskriterien und wurden in die Studienpopulation aufgenommen.
Über die einzelnen Jahre verteilten sich die Patienten wie folgt:

Tabelle 3: Verteilung der in die Studie eingeschlossenen Patienten der Kreisklinik Biberach nach Kalenderjahr

Jahr	Patientenzahl	Prozent
2004	61	26,99
2005	57	25,22
2006	59	26,11
2007	49	21,68

Die Geschlechterverteilung verhielt sich mit 124 (54,9%) männlichen und 102 (45,1%) weiblichen Patienten in etwas so verteilt, wie dies bei kardiovaskulären Erkrankungen in den vergangenen Jahren zu beobachten war.
Das Patientenalter betrug im Mittel 74 ± 10,6 Jahre (Minimum 31 Jahre, Maximum 97 Jahre).

Bei 180 Patienten (79,6 %) handelte es sich um ein Apoplex-Erstereignis, 46 Patienten (20,4%) hatten mit der Aufnahme bereits ein Rezidiv erlitten.

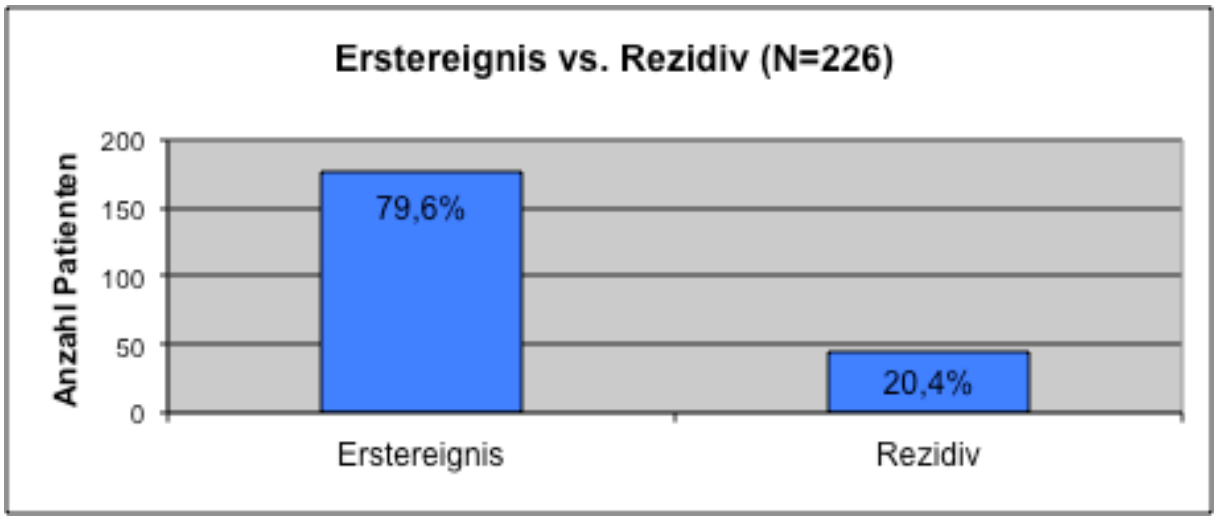

Abbildung 1: Apoplexrate: Erstereignis versus Rezidiv der Patienten (N=226) bei Erstaufnahme

161 (71,2%) Patienten erlitten einen manifesten Insult mit bleibendem neurologischen Defizit, bei 48 (21,2%) handelte es ich um eine Transitorisch ischämische Attacke (TIA) und bei 17 (7,5%) um ein Prolongiertes reversibles neurologisches Defizit (PRIND).

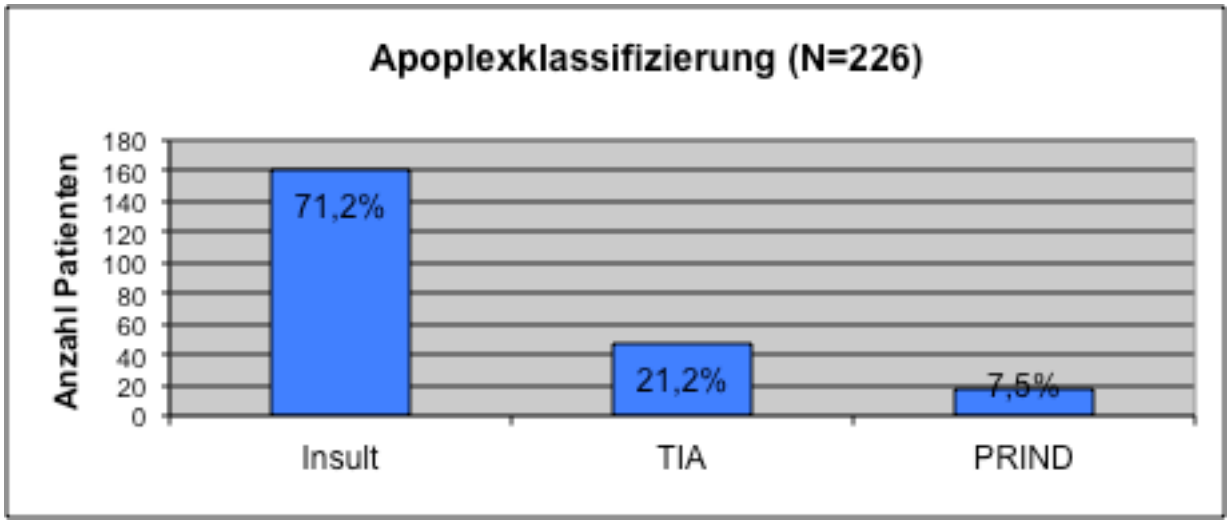

Abbildung 2: Apoplexklassifizierung: Anteil der Patienten mit Insult, TIA (Transitorisch ischämische Attacke) bzw. PRIND (Prolongiertes reversibles ischämisch neurologisches Defizit). Gesamtzahl N=226.

151 (66,8%) Patienten ließen sich nach dem Essener-Risikoscore mit einem Rezidivrisiko von ≥ 4%/Jahr als Hochrisiko-Patienten ermitteln, im Gegensatz zu 75 (33,2%) Patienten mit geringem Risiko.

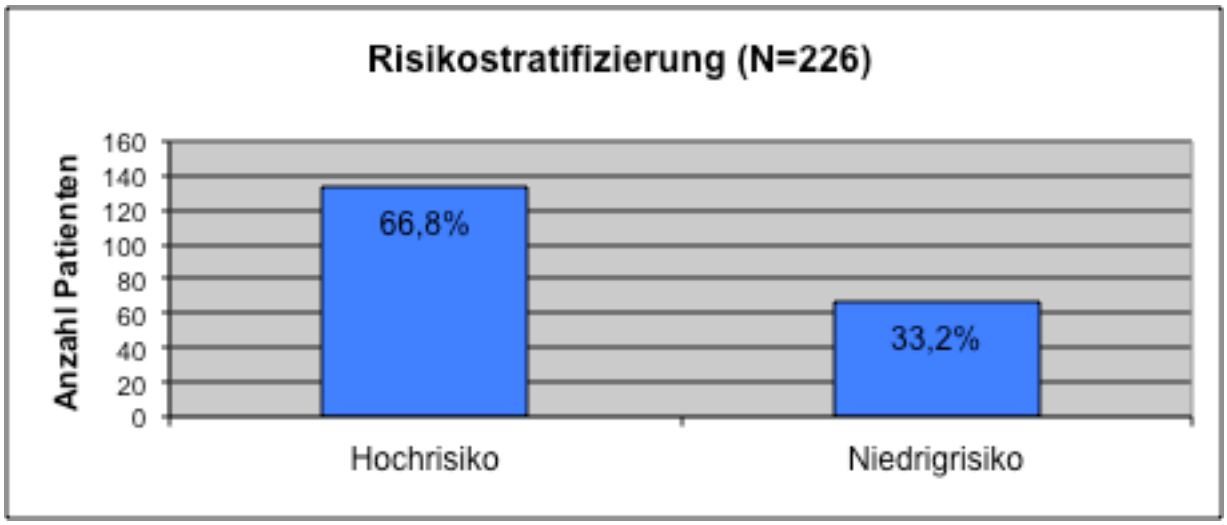

Abbildung 3: Risikostratifizierung nach dem Essener Risikoscore (Hochrisiko > 2 Punkte, Niedrigrisiko ≤ 2 Punkte). Gesamtzahl der Patienten N=226.

Von den 226 Patienten waren 30 (13,3%) privat versichert und 196 (86,7%) gesetzlich versichert. 58 Patienten (25,7%) wurden hausärztlich von einem Internisten, 168 (74,3%) von einem Allgemeinmediziner/praktischen Arzt betreut. 192 (85%) konnten nach dem stationären Aufenthalt in die häusliche Versorgung entlassen werden, 34 Patienten (15%) mussten in ein Pflegeheim.

3.1.3. Zielvariablen

Die Zielvariablen sind die Wahrscheinlichkeiten für die Behandlung nach Leitlinie durch spezifische Medikamente zur Sekundärprophylaxe des ischämischen Schlaganfalls. Sie werden durch *relative Häufigkeiten* und *95%-Konfidenzintervalle (nach Pearson-Clopper)* zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme und der Wiederaufnahme beschrieben. Zur Beurteilung der Veränderung zwischen den beiden Zeitpunkten werden entsprechende Wechselwahrscheinlichkeiten geschätzt.

3.1.3.1. Leitlinientreue 1. stationärer Aufenthalt

Bei Entlassung aus der Klinik nach dem Schlaganfallereignis (1. stationärer Aufenthalt) wurden 111 (49,1%) Patienten leitliniengetreu therapiert (95%-Konfindenzintervall von 42,4-55,8%). Im Gegensatz dazu entsprachen 115 (50,9%) Patientenbehandlungen nicht der vorgegebenen Leitlinie (95%-Konfindenzintervall von 44,2-57,6%).

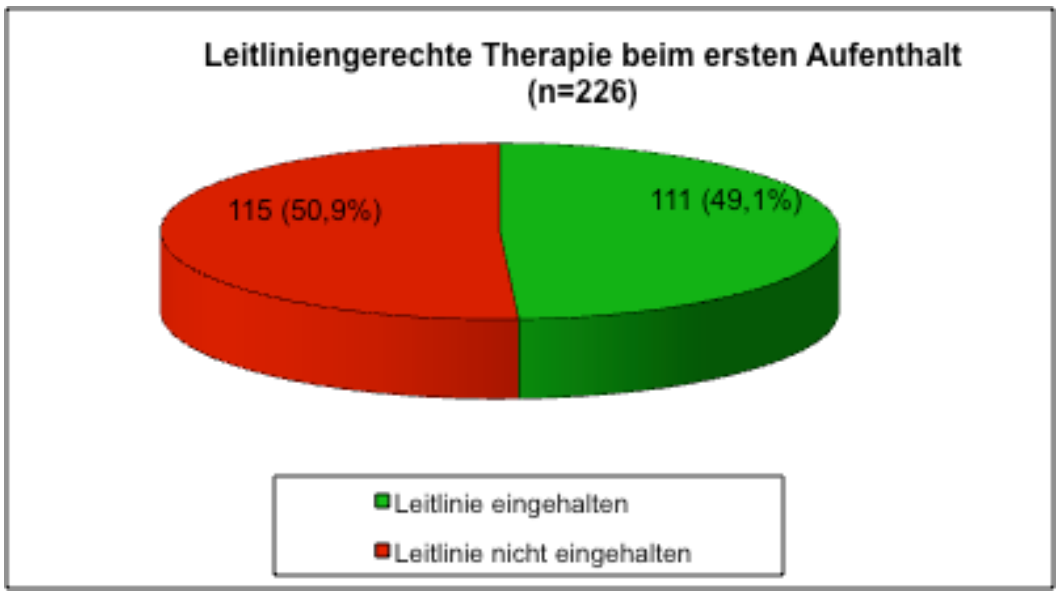

Abbildung 4: Leitliniengerechte Therapie der Patienten (n=226) nach Schlaganfall zum Zeitpunkt der Entlassung aus dem Krankenhaus

3.1.3.2. Leitlinientreue 2. stationärer Aufenthalt

Wenn man nun die Häufigkeitsverteilung der leitliniengerechten Behandlung nach Wiederaufnahme (2. stationärer Aufenthalt) betrachtet, zeigt sich, dass sich der Anteil der leitliniengerechten Therapie mit 46,0% nur wenig geändert hat.

Hieraus ergibt sich eine Prävalenz von 46,0% (95%-Konfidenzintervall von 39,4-52,8%) für die eingehaltene Leitlinie bei Wiederaufnahme, sowie 54,0% (95%-Konfidenzintervall von 47,2-60,6%) für die nicht leitliniengerechte Therapie.

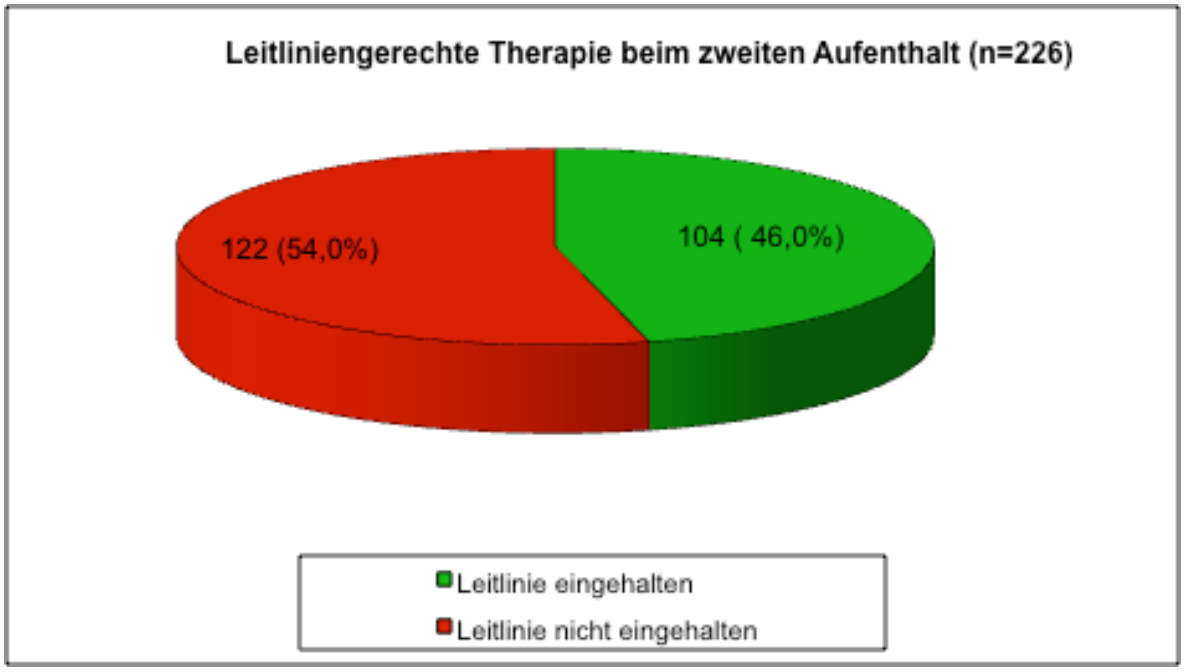

Abbildung 5: Leitliniengerechte Therapie der Patienten (n=226) nach Schlaganfall bei Wiederaufnahme (zweiter Aufenthalt) in der Kreisklinik Biberach in den Jahren 2004-2007

3.1.3.3. Wechselwahrscheinlichkeiten

Betrachtet man nun jeweils die Leitlinientreue aus dem ersten und zweiten Aufenthalt, so zeigt sich vergleichend, dass sich für deutlich mehr Patienten die Leitlinientreue zwischen 1. und 2. stationären Aufenthalt verändert hat, und zwar in beiden Richtungen:

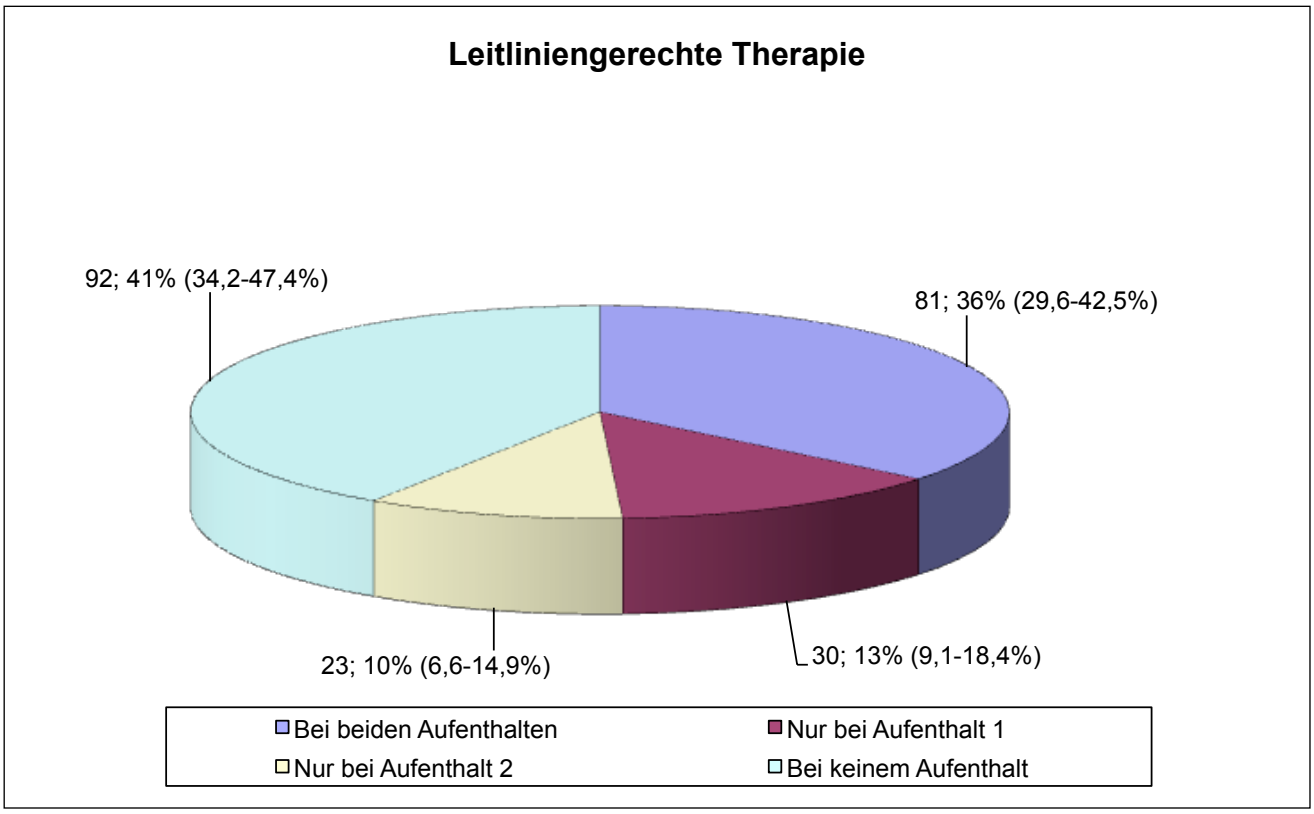

Abbildung 6: Leitliniengerechte Therapie bei Aufenthalt 1 bzw. 2 (in Klammern jeweils das 95%-Konfidenzintervall).

Es wurden 81 (35,8%) Patienten bei beiden stationären Aufenthalten leitliniengerecht behandelt, 30 (13,3%) Patienten nur beim 1. Aufenthalt, 23 (10,2%) nur beim 2. Aufenthalt und 92 Patienten (40,7%) beide Male nicht. Der *Symmetrietest von McNemar* zeigt keinen signifikanten Unterschied (p=0,336).

Anders ausgedrückt zeigt sich ein Wechselverhalten in der Medikamentenbehandlung bei insgesamt 53 Patienten (23,5%): bei 30 Patienten (13,3%) wird die vom Krankenhausarzt während des 1. stationären Aufenthaltes begonnene Leitlinie im Verlauf nicht eingehalten, und bei erneuter Aufnahme entspricht die Medikation nicht mehr den Leitlinien **(„Minuswechsler“).** Andererseits werden 23 Patienten (10,2%) vom Krankenhaus nicht mit leitliniengerechter Medikation entlassen und finden sich bei Wiederaufnahme medikamentös leitliniengerecht versorgt **(„Pluswechsler“).**

3.1.3.4. Leitlinientreue in Abhängigkeit der Zeitdauer

Von den 226 Patienten fand im Mittel nach dem stattgehabten Insult nach 12,2 (± 12,1) Monaten eine Wiederaufnahme statt (Minimum 0,5 Monate, Maximum 51 Monate). Der Median liegt hierbei bei 7 Monaten.

Aus den Monaten zwischen dem 1. und 2. stationären Aufenthalt wurden 3 Klassen gebildet, sodass sich die Studienpopulation zu 3 vergleichbar großen Anteilen darüber verteilt (0-4 Monate, >4-12 Monate, mehr als 12 Monate).

Tabelle 4: Patientenanzahl im jeweiligen Zeitintervall bis zur stationären Wiederaufnahme in die Kreisklinik Biberach

Monate bis Wiederaufnahme	**Patientenanzahl**	**Prozent**
0-4	81	35,8
>4-12	68	30,1
>12	77	34,1

Es interessiert nun die Frage, ob es einen Zusammenhang zwischen der Zeitdauer bis zur Wiederaufnahme und der Leitlinientreue der Patientenbehandlung gibt.

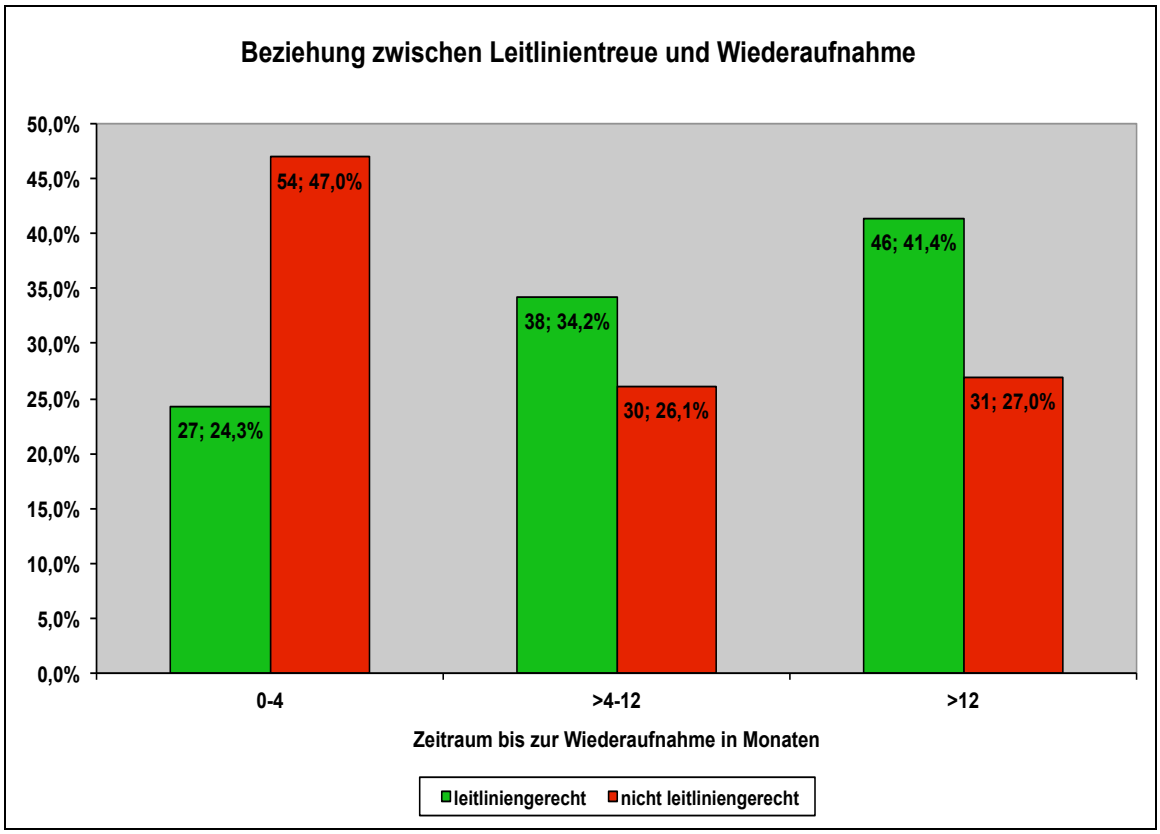

Abbildung 7: Zusammenhang zwischen Leitlinientreue und dem Zeitraum bis zur Wiederaufnahme in die Kreisklink Biberach in Monaten .
Grün = relativer Patientenanteil, der mit leitliniengetreuer Therapie entlassen wurde (N=111) . Rot= relativer Anteil der Patienten, der mit *nicht* leitliniengetreuer Therapie entlassen wurde (N=115).

111 von 226 Patienten wurden nach dem 1. stationären Aufenthalt mit einem leitliniengerechten Medikamentenplan entlassen. Davon hatten 27 von 111 (24,3%) in den ersten 4 Monaten eine Wiederaufnahme, 38 Patienten (34,2%) wurden nach >4-12 Monaten erneut stationär behandelt, und 46 Patienten (41,4%) wurden erst nach >12 Monaten oder mehr wieder aufgenommen.

115 von 226 Patienten wurden bereits nach dem 1. stationären Aufenthalt nicht leitliniengerecht behandelt und entlassen, davon hatten 54 von 115 (47,0%) bereits in den ersten 4 Monaten eine Wiederaufnahme, 30 Patienten (26,1%) später als 4 Monate bis maximal 12 Monate, und 31 (27,0%) erst nach mehr als 12 Monaten.

3.1.3.5. Wechselverhalten in Abhängigkeit der Zeitdauer

Von den 81 Patienten mit einer Zeitdifferenz von 0-4 Monaten zwischen den Aufnahmen wurden 21 (25,9%, 95%-Konfidenzintervall 16,8%-36,9%) zu beiden Zeitpunkten leitliniengerecht behandelt, 6 (7,4%, 2,8%-15,4%) zuerst leitliniengerecht und dann nicht mehr **(„Minuswechsler"),** 15 (18,5%, 10,8% -28,7%) umgekehrt **(„Pluswechsler")** und 39 (48,2%, 36,9% - 59,5%) beide Male nicht leitliniengerecht.

Bei den 68 Patienten, die zwischen mehr als 4 bis maximal 12 Monaten wieder aufgenommen wurden, waren 24 von 68 (35,3%, Konfidenzintervall 24,1%-47,8%) bei beiden Aufenthalten leitliniengerecht behandelt, 14 Patienten (20,6%, 11,7%-32,1%) waren „Minuswechsler", 3 Patienten (4,4%, 0,9%-12,4%) „Pluswechsler" und 27 (39,7%, 28,0-52,3%) wurden bei beiden Aufenthalten nicht leitliniengerecht behandelt.

Schließlich waren von den 77 Patienten, die nach mehr als 12 Monaten wieder aufgenommen wurden, 36 Patienten (46,8%, 35,3%-58,5%) bei beiden Aufenthalten leitliniengerecht behandelt, 10 Patienten (13,0%, 6,4%-22,6%) waren „Minuswechsler", 5 (6,5%, 2,1%-14,5%) „Pluswechsler" und 26 Patienten (33,8%, 23,4%-45,4%) bei beiden Aufenthalten nicht leitliniengerecht behandelt.

Diese Unterschiede zwischen den verschiedenen Zeitdifferenzen waren im χ^2-Test signifikant (p=0.002).

3.1.4. Medikamentenverteilung

3.1.4.1. Medikamentenverteilung nach 1. stationärem Aufenthalt

Bezüglich der Medikamentenverteilung im Einzelnen ergeben sich für den 1. stationären Aufenthalt, also nach Entlassung des Patienten aus der Stroke Unit Behandlung, folgende detaillierte Ergebnisse:

Tabelle 5: Medikamentöse Therapie nach dem 1. Aufenthalt in der Kreisklinik Biberach

	Anzahl Patienten (N=226)	
	absolut	in Prozent
kein Thrombozytenaggregationshemmer	2	0,9%
Acetylsalicylsäure	100	44,3%
Clopidogrel	56	24,8%
Acetylsalicylsäure + Dipyridamol	54	23,9%
Orale Antikoagulation mit Phenprocoumon	9	4,0%
Heparin	1	0,4%
Acetylsalicylsäure + Clopidogrel	3	1,3%
Phenprocoumon + Clopidogrel	1	0,4%

Hier sieht man deutlich, welche Medikamentenklassen am häufigsten nach Stroke Unit Behandlung verordnet wurden, nämlich mit 100 Verordnungen (44,3%) an erster Stelle Acetylsalicylsäure, und dann in jeweils etwa gleicher Verteilung Clopidogrel mit 56 Fällen (24,8%) und ASS+Dipyridamol mit 54 Fällen (23,9%). Die übrigen 14 (6,2%) Patienten erhielten eine andere medikamentöse Therapie, wie sie aus Tabelle 5 hervorgeht.

3.1.4.2. Medikamentenverteilung beim 2. stationärem Aufenthalt

Bei erneuter Wiederaufnahme und stationärer Behandlung der Patienten fanden sich nun folgende Verteilungen der einzelnen Medikamente:

Tabelle 6: Bestehende medikamentöse Therapie bei der Aufnahme zum 2. Aufenthalt in die Kreisklinik Biberach

	Anzahl Patienten (N=226)	
	absolut	in Prozent
kein Thrombozytenaggregationshemmer	6	2,7%
Acetylsalicylsäure	88	38,9%
Clopidogrel	57	25,2%
Acetylsalicylsäure + Dipyridamol	44	19,5%
Orale Antikoagulation mit Phenprocoumon	24	10,6%
Heparin	1	0,4%
Acetylsalicylsäure + Clopidogrel	6	2,7%
Phenprocoumon + Clopidogrel	0	0,0%

Auch hier liegt Acetylsalicylsäure mit 88 (38,9%) an der Spitze der Verschreibungen, ebenso gefolgt von Clopidogrel mit 57 (25,2%) und ASS+Dipyridamol mit 44 Patienten (19,5%). Hier fällt noch das häufige Vorkommen von oraler Antikoagulation mit 24 Fällen (10,6%), die im Vergleich mit der Entlassmedikatin nach Stroke Unit Behandlung mit 9 Fällen (4%) einen deutlich geringen Stellenwert einnahm.

3.1.4.3. Wechselverhalten der medikamentösen Therapie

Um das Wechselverhalten der Medikamentenklassen nach dem 1. stationären Aufenthalt im Vergleich zur Wiederaufnahme darzustellen, eignet sich folgende Tabelle:

Tabelle 7: Wechselverhalten der medikamentösen Therapie zwischen 1. und 2. stationärem Aufenthalt in der Kreisklinik Biberach
(jeweils Anzahl der Patienten, Gesamtzahl N=226)
Kursive Zahlen: 0= kein TAH, 1= Acetylsalicylsäure, 2=Clopidogrel, 3=Acetylsalicylsäure+Dipyridamol, 4= Phenprocoumon, 5=Heparin, 6=Acetylsalicylsäure+Clopidogrel, 7=Phenprocoumon+Clopidogrel

		Medikamentöse Therapie nach 1. Aufenthalt							
Medikamentöse Therapie bei Aufnahme zum 2. Aufenthalt		***0***	***1***	***2***	***3***	***4***	***5***	***6***	***7***
	0	1	2	1	1	1	0	0	0
	1	0	69	8	10	0	0	1	0
	2	0	10	40	7	0	0	0	0
	3	1	10	1	32	0	0	0	0
	4	0	7	4	4	8	0	0	1
	5	0	1	0	0	0	0	0	0
	6	0	1	2	0	0	1	2	0

Anhand der Tabelle lässt sich ablesen, dass sich ein großer Anteil der Medikamente bei Wiederaufnahme unverändert wie nach Entlassung aus dem 1. stationären Aufenthalt wiederfindet. Am meisten wurde die Therapie mit ASS übernommen, nämlich bei 69 Patientenfällen (30,5%), an zweiter Stelle wurde Clopidogrel bei 40 Patienten (17,7%) weiterverordnet, und an dritter Stelle fand sich ASS+Dipyridamol bei 32 Patienten (14,2%) auf dem Medikamentenblatt.

4. Diskussion

Der sogenannte „Plättchenhemmer-Streit“ findet seinen Ursprung Mitte der 90er Jahre und gründet sich überwiegend auf die bis dahin vorliegenden Daten über die Koronare Herzkrankheit. Medizinhistorisch betrachtet, gehen die heute verwendeten Thrombozytenaggregationshemmstoffe (TAH) auf die Salicylate zurück – eine Substanz die bereits 1534 v.Chr. als Heilmittel in Ägypten Verwendung fand [15]. Für den monotherapeutischen Gebrauch von Acetylsalicylsäure (ASS) liegt eine unbestritten robuste Datenlage vor, darüber hinaus ist die Substanz bis heute unschlagbar kostengünstig. ASS hemmt auf irreversible Weise sowohl die Cyclooxygenase als auch die Thromboxan A2-Produktion der Thrombozyten.

Zahlreiche randomisiert kontrollierte Studien konnten für die Verwendung von ASS bei über 9000 Patienten mit vorausgegangenem ischämischem Schlaganfall eine Risikoreduktion von 13% im Vergleich zur Kontrollgruppe bezüglich aller schweren vaskulären Ereignisse nachweisen [28]. Ungeachtet der eingangs erwähnten Stärken dieser Substanzklasse, war der Wunsch nach effektiverer Wirkung wissenschaftlicher Antrieb für den Einsatz und die Entwicklung weiterer Stoffe zur Verhinderung von Rezidivereignissen.

Thienopyridinderivate hemmen die adenosindiphosphatvermittelte Plättchenaggregation und befinden sich in Form der Wirkstoffe Ticlopidin und Clopidogrel auf dem Markt. Bezüglich Ticlopidin existiert eine eher unheinheitliche Datenlage. Während sowohl die *Canadian American Ticlopidin Study (**CATS**),* als auch die *Ticlopidin Aspirin Stroke Study (**TASS**)* eine Überlegenheit für die Substanz im Vergleich mit ASS bezüglich des kombinierten Endpunktes Schlaganfall, Myokardinfarkt und vaskulärer Tod mit einer relativen Risikoreduktion von 30,2% bzw. 21% zeigen konnte, bescheinigte die *African-American Antiplatelet Stroke Prevention Study (**AAASPS**)* Ticlopidin keine signifikante Überlegenheit [16, 21, 18]. Diese inkonsistenten Ergebnisse einerseits, sowie zum Teil schwere Nebenwirkungen (Neutropenie, thrombozytopenische Purpura) andererseits, führten dazu, dass dieser Wirkstoff in der medikamentösen Sekundärprävention eine zumindest bislang untergeordnete Rolle spielt.

Mit der Substanz Clopidogrel befindet sich ein weiteres Thienopyridin-Derivat am Markt. Die 1996 initiierte ***CAPRIE**-Studie* untersuchte bei 19.185 Patienten mit einer mittleren Beobachtungsdauer von 1,9 Jahren Therapie mit der Fragestellung, inwiefern dieser Wirkstoff bei der Sekundärprävention ischämischer Ereignisse wirksamer ist als ASS. Als qualifizierende Ereignisse wurden Schlaganfall, Myokardinfarkt oder pAVK festgelegt.

Primäre Prüfvariable war der zusammengesetzte Endpunkt aus ischämischem Schlaganfall, Myokardinfarkt oder vaskulärem Tod. Zwar kam es bezogen auf die Grundgesamtheit aller randomisierten Patienten unter Clopidogrel tatsächlich seltener als unter ASS zum Auftreten eines primären Endpunktes, die Subgruppenanalyse nach qualifizierendem Ereignis erbrachte allerdings, dass der signifikante Behandlungsunterschied zugunsten von Clopidogrel nur auf die Behandlungsgruppe mit pAVK zurückzuführen war. Anders ausgedrückt konnte also in den Patientengruppen mit Schlaganfall oder Myokardinfarkt eine generelle Überlegenheit von Clopidogrel nicht gezeigt werden [5].
In Anlehnung an die ***CAPRIE****-Studie* sollte in der ***MATCH****-Studie* eine Überlegenheit der kombinierten Therapie von ASS und Clopidogrel versus einer Clopidogrel-Monotherapie an einem Hochrisiko-Patientenkollektiv untersucht werden. Das Ergebnis in der 18-monatigen Beobachtungsdauer zeigte keine signifikante Reduktion der Ereignisraten für die Prüfvariablen Schlaganfall, Myokardinfarkt, vaskulärer Tod und Rehospitalisierung. Hingegen kam es zu einer Zunahme von ernsten Blutungskomplikationen unter der Kombinationstherapie [10].
Zu einem ähnlichen Resultat führte schließlich auch die sogenannte ***CHARISMA****-Studie*: hier sollte bei 15.603 Patienten mit Vorliegen kardiovaskulärer Vorerkrankungen oder multipler Risikofaktoren eine Überlegenheit in der kombinierten Anwendung von Clopidogrel plus ASS im Vergleich mit der alleinigen ASS-Applikation gezeigt werden. Zusammengefasst kann auch für diese Arbeit, unter Berücksichtigung der Prüfvariablen sowie der aufgetretenen Blutungsereignisse, kein Netto-Benefit für die kombinierte Therapie manifestiert werden [4].
Ungeachtet dieser ernüchternden Ergebnisse hielt die pharmazeutische Forschung weiter am Konzept der dualen Plättchenhemmung fest. Mit der fixen Kombination aus den Substanzen Acetylsalicylsäure und Dipyridamol soll ein synergistisches Zusammenwirken mehrerer Mechanismen erreicht werden:
Neben der eingangs beschriebenen ASS-vermittelten Hemmung auf die thrombozytäre Cyclooxygenase und Thromboxan A2-Produktion, wirkt Dipyridamol hemmend auf das Enzym Phosphodiesterase. Dadurch kommt es in den Thrombozyten zu einem Anstieg von cAMP, was schließlich die Konzentration freier Calcium-Ionen im Cytosol senkt und damit einen aggregationshemmenden Effekt vermittelt.
In der ***ESPS-2*** *(European Stroke Prevention Study 2)* ergab sich in der Kombinationsbehandlung mit Dipyridamol (2 x 200 mg in retardierter Form) und ASS (2 x 25 mg) für den untersuchten Endpunkt Schlaganfall eine relative Risikoreduktion von

37% im Vergleich mit Plazebo, sowie eine 23% -Risikoreduktion im Vergleich mit der ASS-Monotherapie. Dipyridamol alleine führte zu einer Risikoreduktion von 16% im Vergleich mit Plazebo [9].

Die Subgruppenanalyse dieser ebenfalls groß angelegten Studie (6.602 inkludierte Patienten, zweijähriges Follow-up) ergab eine besonders eindrucksvolle Wirksamkeit beim Vorliegen von Risikofaktoren.

Die später (erste veröffentlichte Daten 2006) durchgeführte ***ESPRIT****-Studie* [20] konnte diese Ergebnisse bestätigen. Aufgrund dieser beiden Landmark-Studien etablierte sich die fixe Kombination aus ASS und Dipyridamol in der medikamentösen Sekundärprävention bis heute.

Mit den im August 2008 publizierten Daten der ***PRoFESS***-Studie wurden die Ergebnisse der bislang größten Sekundärpräventionsstudie zum Thema Schlaganfall präsentiert. Die in 4 Gruppen (ASS mit retardiertem Dipyridamol, Clopidogrel, ASS mit retardiertem Dipyridamol mit Telmisartan und Clopidogrel mit Telmisartan) randomisierten 20.300 Patienten wurden im Mittel 2,5 Jahre weiterverfolgt. Damit konnten rund 50.000 Patientenjahre betrachtet werden. Dieses Volumen ist vergleichbar mit den großen kardiologischen Studien. Das Ergebnis fiel neutral aus, es gab keinen Vorteil für Acetylsalicylsäure mit retardiertem Dipyridamol gegenüber Clopidogrel (und auch keinen zusätzlichen Effekt des Sartanpräparates) [12].

Unter Berücksichtigung dieser Meilensteinstudie kann gegenwärtig behauptet werden, dass Acetylsalicylsäure in Kombination mit retardiertem Dipyridamol und Clopidogrel gleichwertige Thrombozytenaggregationshemmer für die Sekundärprophylaxe nach ischämischem Schlaganfall darstellen. Damit ist der Einsatz neben ASS gerechtfertigt.

Diese Ausführungen verdeutlichen ein immer umfangreicher werdendes Datenmaterial aus einer Reihe von Subgruppenanalysen. Hinzu kommt die gelegentlich in die Irre führende kommerzielle Werbung, so dass zuletzt bei Arzt und Patient nach wie vor Unklarheit darüber herrscht, welches Medikament in welcher Dosierung bei welchem individuellen Patienten zum Einsatz kommen sollte. Einen Lösungsansatz bietet ein prädiktives Modell, welches auf einer Post-hoc-Subgruppenanlyse der ***CAPRIE***-Studie beruht und mittels logistischer Regressionsanalyse jene Risikofaktoren und Begleiterkrankungen identifiziert, die einen Schlaganfall voraussagen. Damit unterscheidet dieses auch als **Essener Modell** bezeichnete Score-System [Tabelle 1] letztlich zwei Patientengruppen: ein Hochrisikokollektiv, sowie eine Gruppe mit niedrigem Rezidivrisiko. Die Teilung erfolgt bei einem Rezidivrisiko von 4% pro Jahr. Die im Score maximal erreichbare Punktzahl

beträgt 10. Bis zu einer Punktzahl von 7 kommt es unter der Gabe von ASS zu einem linearen Anstieg der Häufigkeit von Rezidivinsulten. Bei niedrigem Rezidivrisiko (0 – 2 Punkte) besteht kein Wirksamkeitsunterschied zwischen ASS und Clopidogrel bzw. der Kombination von ASS und Dipyridamol. Bei hohem Risiko, also größer 4% pro Jahr sind hingegen beide Substanzen signifikant wirksamer als ASS alleine [11].
Dieses Modell stellt eine Empfehlung dar und hat seit 2005 Eingang in die aktuellen Leitlinien der DGN und DSG gefunden. Die Empfehlungsstärke ist aufgrund der unterschiedlichen Bewertung insbesondere der Esprit sowie der ESPS2 Studie in Laufe der Jahre gewissen Schwankungen unterworfen worden. Aktuell wird die fixe Kombination von ASS und Dipyridamol mit einer Empfehlungsstärke (B) versehen [13].
Die genannten Fakten werfen nun aber zwangsläufig die Frage nach der Alltagstauglichkeit einer solchen Fachempfehlung auf. Neben den nicht unerheblichen Kosten dieser Substanz macht sich ein weitaus allgemeineres Problem bemerkbar: sekundärpräventive Therapien werden zahlreichen Schlaganfallpatienten noch immer vorenthalten [32]. Die gegenwärtig verfügbare Literatur bietet wenig Information in Bezug auf Untersuchungen zur Umsetzung von Leitlinien; mit der Arbeit von Micieli et al wird 2001 zumindest der Nachweis aufgeführt, dass eine evidenzbasierte und somit leitlinientreue sekundärpräventive Therapie die Behandlungserfolge entscheidend beeinflusst und signifikant das Mortalitätrisiko senkt [27]. Allerdings muss hier eingeräumt werden, dass die Studie nicht randomisiert war.
Die italienische Forschungsgruppe um Volpato aus Parma konnte 2004 eindruckvoll zeigen, dass bei 946 Schlaganfallpatienten in mehr als 40% der Fälle eine Entlassung gänzlich ohne nachfolgende antithrombotische oder antikoagulative Therapieempfehlung stattgefunden hatte. Damit war man in 4 von 10 Fällen der Leitlinie nicht gefolgt [35]. Zwei andere Studien zeigen ähnliche Resultate, konnten aber analog zu der Arbeit von Volpato et al. ebenfalls nicht klären, ob die niedrige Verordnungsrate eher auf Entscheidungen in der Akut-Klinik zurückzuführen war oder aber in der Verantwortung des nachbetreuenden Hausarztes lag [23, 14]. So konnte in einer großen US-amerikanischen Studie gezeigt werden, dass 67 % der Schlaganfallüberlebenden keine medikamentöse Sekundärprävention erhielten. Andere systematische Analysen aus der stationären Behandlung Entlassener ergeben eine breite Varianz in der Behandlungstreue mit Thrombozytenaggregationshemmern. Demzufolge werden in den USA minimal 53 % und maximal 80 % der Patienten nach Schlaganfall mit einem Wirkstoff der angesprochenen Substanzklassen behandelt

Die in diesem Zusammenhang aussagefähigste und unter Berücksichtigung einer Anzahl von 14.529 untersuchten Patienten größte Kohortenstudie stammt aus Schweden. Die Daten liegen seit 2010 vor und zeigen das unterschiedliche Verordnungsverhalten für sekundärpräventive Medikamente bei der Klinikentlassung nach erstmaligem ischämischem Schlaganfall [3]. Altersunabhängig wurden TAH in mehr als 87% der Fälle bei Schlaganfall (ohne gleichzeitiges Vorliegen von Vorhofflimmern) rezeptiert. Insgesamt konnte in dieser Arbeit für die Verordnung anderer ebenfalls notwendiger Entlassmedikamente eine ausgesprochene Zurückhaltung insbesondere bei älteren Patienten beobachtet werden. Damit konnten die Ergebnisse aus England, Wales und Nordirland aus dem Jahr 2004 bestätigt werden [30]. Einer 2010 veröffentlichten Studie zufolge, ebenfalls aus Schweden, mit 21077 Schlaganfallüberlebenden, scheinen insbesondere die ersten beiden Behandlungsjahre nach dem Ereignis für die Behandlungstreue entscheidend zu sein. Vor allem für die Wirkstoffgruppen der Statine sowie der oralen Antikoagulantien konnte ein rapider Rückgang in der dauerhaften Verordnung dieser Substanzen gefunden werden [17].

Zu etwas besseren Ergebnissen gelangt die hier vorliegende Arbeit: hier wurden lediglich 2,7% der erstmalig betroffenen Schlaganfallpatienten ohne Thrombozytenaggregationshemmer entlassen. Ein Grund für dieses etwas bessere Abschneiden im Vergleich zu den oben genannten Studien könnte darin zu finden sein, dass der Schlaganfall als Volkserkrankung über die Jahre zunehmend in den Fokus der Mediziner rückt und die postischämische Behandlung mit einem Thrombozytenfunktionsinhibitor als obligate Minimaltherapie weitgehend etabliert ist. Allerdings beinhaltet dies noch nicht in letzter Konsequenz, dass für den jeweiligen Patienten auch die nach Leitlinienvorgabe entsprechende Substanz Verwendung findet.

Wo sind nun aber die Gründe für diese fehlende Übereinstimmung ärztlichen Handelns mit den gültigen Leitlinien der Fachgesellschaften zu suchen ?

Als zunächst überraschendes Ergebnis erscheint die Tatsache, dass lediglich die Hälfte (49,1%) der behandelten Patienten bei Entlassung aus der ersten stationären Behandlung leitliniengerecht therapiert wurden.

Dafür lassen sich folgende Gründe diskutieren: zuvorderst muss angenommen werden, dass die Leitlinie aufgrund von Unwissenheit noch nicht in den ärztlichen Handlungsablauf implementiert wurde. Aus eigener ärztlicher Erfahrung kann im übrigen darüber berichtet werden, dass auch lange nach der Markteinführung der Fixkombination aus ASS+Dipyridamol als vermeintlich richtiger Umgang mit dieser Substanz propagiert

worden war, sie lediglich als Reservemedikation im Rezidivfall einzusetzen. Ein weiterer Grund für die vielleicht noch geringe Popularität des Essener Risiko Scores liesse sich dadurch erklären, dass sich Leitlinien stets erst mit einer gewissen zeitlichen Latenz durchsetzen. Dabei spielen Fachpresse und Produktwerbung die größte Rolle. Die eingangs dieses Kapitels vorgestellten wegweisenden Studien erreichten die klinischen Anwender ab dem Jahr 1993. In den folgenden Jahren war eine Zunahme der Verordnungen von Thrombozytenaggregationshemmern zu verzeichnen. Dies dürfte auch der seit ca 5 Jahren geltenden Aufwertung der evidenzbasierten Empfehlungsstärke (A statt B)[1] in der aktuellen Leitlinie für die zweimalige Gabe der fixen Kombination aus 25 mg Acetylsalicylsäure plus 200 mg retardiertem Dipyridamol für Patienten mit hohem Rezidivrisiko geschuldet sein. Somit ist auch nicht verwunderlich, dass sich die über die Jahre mehr und mehr in den Fokus gerückte Leitlinie auch in der hier vorliegenden Arbeit insofern widerspiegelt, dass sich eine Zunahme der leitliniengetreuen Behandlung mit zunehmender Zeitdauer zwischen den Klinikaufenthalten belegen lässt (siehe Abb 7). Konkret zeigt sich hier also ein Einfluss der Zeitdifferenz auf die Leitlinientherapie: es konnte gezeigt werden, je mehr Zeit zwischen den Wiederaufnahmen vergangen war, umso eher wurde leitliniengerecht behandelt. Dies galt im Besonderen bei einer Zeitspanne von mehr als 12 Monaten bis zur Wiederaufnahme.

Aber selbst bei Kenntnis der entsprechenden Leitlinien lässt es sich, nicht zuletzt aufgrund der inzwischen üblichen Polypharmazie im höheren Alter, nicht in jedem Fall vermeiden, dass der „falsche“ Thrombozytenaggregationshemmer Verwendung findet. Zumindest gegen das Vergessen einer entsprechenden Entlassmedikation aus der Klinik könnte sich als hilfreiches Instrument ein obligat elektronisch auszufüllender Entlassbogen erweisen, wie er beispielsweise im Konzept der niedergelassenen Ärzte in entsprechenden Modulen der DMPs (Disease Management Programme im Bereich Diabetologie, Pulmologie und Kardiologie) Verwendung findet. Hierzu ist anzumerken, dass es auch für die Kliniken in Baden-Württemberg zwar verpflichtende elektronische Qualitätsbögen gibt. Die alltägliche Praxis zeigt jedoch, dass aus verschiedenen Gründen ein Ausfüllen des Bogens erst weit nach Entlassung des Patienten erfolgt und damit als Kontrollinstrument für die jeweils richtige Enlassmedikation nicht mehr zur Verfügung steht. Im Gegensatz zum regelmässigen Arzt-Patienten-Kontakt in der Niederlassung beruht die Beziehung zwischen Krankenhausarzt und Behandeltem in vielen Fällen auf einer einmaligen

[1] Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und der Deutschen Schlaganfallgesellschaft zur Primär- und Sekundärprävention des Schlaganfalls: Aktualisierung 2007.

Begegnung, somit können Unzulänglichkeiten bei Therapieentscheidungen nach Entlassung nicht mehr korrigiert werden.
Was passiert aber nun mit dem nicht leitliniengerecht aus der Klinik entlassenen Patienten? Wie wird die antithrombotische Therapie fortgeführt? In der vorgelegten Arbeit zeigt sich die vom niedergelassenen Arzt realisierte Therapie in der Aufnahmemedikation des Patienten beim erneuten stationären Aufenthalt. Auch dieses Ergebnis ist gemessen am Anspruch der Leitlinie eher ernüchternd. Lediglich 46% der aufgenommenen Patienten können eine leitliniengerechte Therapie aufweisen. Dies ist zuerst nicht verwunderlich, da der niedergelassene Arzt eventuell auf die Therapierichtigkeit des Klinikers vertraut und die Medikation ungeprüft übernimmt. Bei genauerer Beobachtung der vorgelegten Untersuchung lässt sich allerdings keine starre Therapieübernahme, sondern eine Bewegung im Wechselverhalten des therapeutischen Regimes aufdecken, und zwar in beide Richtungen: 13,3% der korrekt entlassenen Patienten weisen bei erneuter Aufnahme nicht mehr den leitliniengerechten Standard auf und wurden vom Hausarzt (aus budgetären Gründen?) unzureichend sekundärpräventiv medikamentiert (*Minuswechsler*). Umgekehrt wurden 10,2% der Patientenmedikationen vom Hausarzt als untertherapiert identifiziert und der Leitlinie angepasst (*Pluswechsler*). Die landläufige Annahme, der Krankenhausarzt verpflichte sich rückhaltlos der oft teuren Leitlinie, währenddessen der streng budgetierte Hausarzt das kostengünstige Medikament weiterverordnet, bestätigte sich damit nicht. Dieser Eindruck erhärtet sich auch bei Betrachtung jener Patienten, die privat versichert waren.
Aufgrund der geringen Anzahl an privat behandelten Patienten in dieser Arbeit (13,3%) wurde in dieser Subgruppe auf eine statistische Auswertung zwar verzichtet. In der Tendenz lässt sich aber sagen, dass der Kassenstatus offenbar keinen entscheidenden Einfluss auf einen leitlinientreuen Umgang mit der Medikation hatte.
Auch wenn eine budgetorientierte Zurückhaltung bei der Verordnung teurer Thrombozytenaggregationshemmer im Einzelfall nachvollziehbar ist, gibt es in der Literatur eindeutige Hinweise auf eine sozioökonomische Kosteneffektivität für Dipyridamol und Acetylsalicylsäure: in einer 2008 publizierten deutschen Arbeit aus Hannover [7] konnte mittels eines Rechenmodells mit zugrunde gelegten demographischen Daten des Jahres 2005 in einer Querschnittsbetrachtung gezeigt werden, dass Dipyridamol und ASS den größten Effekt im ersten Jahr nach Schlaganfall erzielt, da in dieser Zeit die Rezidivrate besonders hoch ist. Auch wenn im weiteren Verlauf die rückläufige Rezidivrate die Effekte der Sekundärprävention nivellieren, ergibt sich dennoch eine

kosteneffektive Behandlungsstrategie zumindest für die ersten zwölf Monate nach Schlaganfall. In finanziellen Beträgen ausgedrückt muss für Männer für die Dauertherapie mit Dip+ASS je gerettetes Lebensjahr 33.243 € und für Frauen 32.854 € aufgewendet werden. In der Literatur wird vielfach von einem Schwellenwert von 50.000 € ausgegangen, somit liegen die genannten Beträge im Rahmen der gesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft [7]. Ebenfalls im Jahr 2005 wurde eine Arbeit veröffentlicht, die zu einer ähnlichen Ansicht gelangt ist: auch hier wurden der Kombination aus Dip+ASS bei Hochrisiko-Patienten eine höhere Kosteneffektivität im Vergleich zur ASS Monotherapie zugebilligt [31].

Ohnehin muss unter Würdigung der derzeitigen Marktbeschaffenheit bezüglich des Kostendrucks folgendes angemerkt werden: Mit Ausnahme der Fixkombination Dip+ASS (hier besteht noch Patentschutz) liegen die übrigen TAH inzwischen als Generika vor. Die bestehenden Tagestherapiekosten von Aggrenox® stehen mit 1,88 € TTK einem deutlich attraktiverem Konkurrenten von Clopidogrel als Generikum (in diesem Fall der Firma STADA®) von 0,44 € gegenüber [2].Wenn man nun bedenkt, dass angesichts der PRoFESS Studie für Dip+Ass keine Überlegenheit gegenüber Clopidogrel bewiesen werden konnte, ergibt sich hieraus eine durchaus beachtenswerte budgetfreundliche Konsequenz in der Wahl eines zukünftigen TAH. Nichtsdestotrotz soll darauf hingewiesen werden, dass sich diese Überlegung natürlich nicht mit den Leitlinien deckt.

Doch sind es nicht allein Ärzte und Versorgungsstrukturen die zu einer Unterbehandlung der betreffenden Patienten beitragen. Auch die Kranken selbst quittieren in beträchtlichem Ausmaß die pharmakologische Leitlinie und entziehen sich dadurch einer angemessenen Therapie: so konnte beispielhaft eine italienische Arbeitsgruppe der Universität Rom zeigen, dass 38,9 % der Schlaganfallpatienten die ihnen als notwendig empfohlene Therapie mit Statinen innerhalb von 12 Monaten nach dem Ereignis abgebrochen hatten [8]. Dabei konnte überraschenderweise festgestellt werden, dass Gründe wie Kosten durch Zuzahlung oder unerwünschte Arzneimittelwirkungen dabei eine eher untergeordnete Rolle spielten. In einer anderen bereits vor einigen Jahren veröffentlichten Arbeit wurde eine ebenfalls hohe Ablehnung (17,4%) bezüglich der Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern nach Schlaganfall berichtet [33]. Zu einer etwas modifizierten Ansicht gelangt eine Studiengruppe aus Stockholm, Schweden. In der 2008 veröffentlichten Untersuchung zeigte sich eine prinzipiell starke Compliance für die bei

[2] *Rote Liste® Service GmbH Stand 2012*

der Entlassung verordneten Medikamente mit sekundärpräventivem Wirkansatz [37]. Bei genauer Analyse der Datensätze zeigen sich jedoch Unterschiede bei den verschiedenen Präparaten. Während für die Monosubstanz ASS eine hohe Therapietreue dokumentiert wird (zwischen 52% und 72%), liegt diese für Dipyridamol alleine bei nur noch 9% bis maximal 18% und sinkt für die fixe Kombination beider Wirkstoffe sogar auf 3% bis 13 %. Ein Vergleich unter allen untersuchten Medikamenten konnte eine noch schwächere Compliance lediglich für die fixe Kombination aus ACE-Hemmer und Diuretikum zeigen. Bei dieser Betrachtung muss berücksichtigt werden, dass die Medikamenten-Compliance von Seiten der Patienten nicht Gegenstand der hier vorgelegten Arbeit war.
Gerade der Schlaganfallpatient sieht sich aufgrund des multidisziplinären Therapieansatzes (Neurologe, Internist, Geriater, Rehabiliationsmediziner) mitunter mit einer Vielzahl an Fachärzten konfrontiert. Es erscheint nur logisch, dass eine kontinuierliche pharmakologische Therapie an mehreren Stellen der Behandlungskette gefährdet ist. Dies steht im Widerspruch zu den von Volpato et al. gemachten Beobachtungen. Auch wenn das jeweilige Verordnungsverhalten nicht geprüft worden war, kommt die Gruppe doch zu der Annahme, dass die rare antithrombotische Entlassmedikation auf die wenigen Patienten aus den neurologischen Abteilungen entfallen. Die in der Arbeit getätigte Aussage, Neurologen fühlten sich einer antithrombotischen Therapiemodalität strenger verpflichtet als Internisten oder Geriater, ist allerdings nur eine Annahme und entbehrt dem wissenschaftlichen Beweis [35]. Eine Übertragung dieser Daten auf unsere Datenerhebung ist allerdings nicht statthaft, da die lokale Schlaganfall Einheit in Biberach in erster Linie unter internistischer Leitung steht.
Eine wichtige Rolle mag vielleicht auch das Lebensalter spielen. Der ischämische Schlaganfall ist in seiner vaskulär-arteriosklerotischen Genese eher eine Erkrankung des höheren Lebensalters, was sich im untersuchten Patientenkollektiv in einem Patientenalter von im Mittel 74 ±10,6 Jahren widerspiegelt. Hochbetagte werden, auch eigenen Beobachtungen zufolge, oftmals keiner derartig teuren Dauermedikation mehr zugeführt, zumal wenn sie in präventiver Absicht erfolgt. In diesen Kontext fällt möglicherweise auch der Patient mit residuellem schweren Defektsyndrom [29]. Immerhin 15,4 % der Schlaganfallpatienten waren in der vorgelegten Arbeit so schwer betroffen, dass eine häusliche Versorgung nicht mehr gewährleistet werden konnte und eine Entlassung in ein Pflegeheim erfolgte.
Aus der Zusammenschau der hier vorgelegten Daten und der umfangreichen Analysen bisheriger Studien ergibt sich in der Tat ein nicht unerhebliches therapeutisches Dilemma

bezüglich der Langzeitversorgung von Schlaganfallpatienten: ASS als unschlagbar kostengünstige Substanz ist von der Ärzteschaft zwar landläufig anerkannt, auf der anderen Seite haben sämtliche zitierte Meilensteinstudien für die ASS-Monotherapie eine klare Unterlegenheit gezeigt. Inzwischen ist allgemein akzeptiert, dass im Verlauf des ersten Jahres nach Schlaganfall ca. ein Drittel der Patienten verstirbt. Darüberhinaus liegt die Rezidivrate in dieser Zeitspanne für ein weiteres Ereignis bei immerhin 16% [41].
Ein Lösungsansatz unter Abwägung wirtschaftlicher und medizinischer Interessen könnte darin liegen, innerhalb dieser vulnerablen Zeitspanne des ersten Jahres die kombinierte Gabe von Dipyridamol und ASS zu belassen, um danach im Folgenden auf eine kostengünstigere Sekundärprävention umzustellen.
Alternativ und vielleicht auch etwas provokativ könnte man sich auch folgender Argumentation verpflichtet fühlen: unter Beachtung der derzeitigen Generika-Situation wäre gerade vor dem Hintergrundergebnis der ProFESS Studie mit der nicht Unterlegenheit vom kostengünstigeren Clopidogrel-Generikum eine Abkehr von Dip+ASS verständlich. Damit gerät die Validität der aktuellen Leitlinie ins Wanken und wird erst wieder relevant, wenn ebenfalls der Patentschutz für das derzeitige im Handel befindliche Aggrenox® fällt.
Diese Arbeit beschäftigt sich mit der effektiven Vermeidung eines Schlaganfallrezidivs anhand der leitliniengetreuen Umsetzung einer Plättchentherapie. Neben der Thrombozytenaggregationshemmung als unbestritten grundlegende Therapiemaßnahme gibt es aber auch andere Optionen, welche die Prognose eines ischämischen Defizits und somit die Lebensqualität des Patienten verbessern. In einer Arbeit aus dem Jahr 2008 [40] liegt das Augenmerk auf einer medikamentösen Neuroprotektion auf zellulärer Ebene; somit rückt die Nervenzelle selbst in den Mittelpunkt der Betrachtungen und der zukünftigen forschenden Bemühungen. Eine solche neuroprotektive Wirkung wird hier zwar den CSE-Hemmern ansatzweise nachgesagt, welche neuen Medikamente diesen Vorgang des Gehirnzellenerhalts unterstützen oder sogar herbeiführen können, stellt eine Herausforderung für weitere Untersuchungen dar. Somit wird dem wissenschaftlichen Ehrgeiz nach verbesserten Therapiemöglichkeiten eine neue forschungsintensive Tür geöffnet, um den Menschen mit der lebensverändernden Diagnose Schlaganfall neuen Mut auf zukünftig noch effektivere Therapiestrategien zusprechen zu können.

5. Zusammenfassung:

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Fragestellung, inwieweit im Landkreis Biberach auf *stationärer* und *niedergelassener* Ebene nach ischämischem Schlaganfall eine leitliniengerechte medikamentöse Sekundärprophylaxe durchgeführt wurde. Anhand der Patientendaten aus Entlassbriefen der Jahre 2004 bis 2007 aus der Schlaganfall-Einheit Biberach wurde die medikamentöse Plättchenhemmertherapie gemäß der bekannten Leitlinien überprüft und bei einer Wiederaufnahme mit der vom niedergelassenen Arzt weitergeführten Therapie verglichen. Von zunächst 641 Patienten wurden lediglich Patienten mit ischämischem Schlaganfall analysiert, sodass sich nach Abzug anderer Auschlusskriterien (kardioembolischer/hämorrhagischer Insult, verstorbene oder nicht wiederaufgenommene Patienten, andere neurologische Krankheitsbilder) eine Studienpopulation von 226 Patienten ergab.
Die zentrale Information dieser Arbeit lag in der Bestimmung des Rezidiv-Risikos der Patienten nach dem Essener Risiko-Score und dem Vergleich der sich daraus ergebenden leitlinienkonformen Medikation auf stationärer und niedergelassener Ebene. 2/3 des Patientengutes waren demnach Hochrisikopatienten und hätten laut Leitlinie mit Dipyridamol+ASS (Dip+ASS) behandelt werden müssen. Von diesen Patienten wurden 49,1% mit dem jeweils leitliniengerecht empfohlenen Thrombozytenaggregationshemmer aus der Biberacher Schlaganfall-Einheit entlassen (1. stationärer Aufenthalt). Demgegenüber konnte bei der Wiederaufnahme des Patienten (2. stationärer Aufenthalt) auf hausärztlicher Ebene eine Leitlinientreue von 46% festgestellt werden. Die meisten Patienten erhielten sowohl nach dem Erstereignis in der Klinik, als auch weiterhin vom Hausarzt eine ASS-Monotherapie. An zweiter Stelle findet sich auf beiden Ebenen die Verordnung von Clopidogrel, erst an dritter Stelle wird der leitlinienkonformen Verordnung von Dip+ASS entsprochen.
Obwohl Acetylsalicylsäure der bekannteste und kostengünstigste Thrombozytenaggregationshemmer ist, hat die bestehende Datenlage eine eindeutige Unterlegenheit der ASS-Monotherapie in der Rezidivprophylaxe bei ischämischem Insult nachgewiesen. Als Leitlinienempfehlung mit höchster Empfehlungsstärke (A) steht dem Arzt im klinischen Alltag mit dem Essener Risiko-Score ein Hilfsmittel zur Seite, demzufolge ein Hochrisikopatient Dip+ASS erhalten soll.
Obwohl Leitlinien als allgemein sinnvoll erachtet werden, zeigt die Datenlage dennoch eine große Varianz in ihrer Umsetzung, zum Teil sogar ein gänzliches Fehlen einer

sekundärpräventiven Plättchenhemmung. Auf welcher Ebene (Hausarzt oder Klinik) der Schwerpunkt dieser Leitlinienuntreue liegt, wurde bisher nicht untersucht. In dieser Arbeit erhielten zwar nur 2,7% der Patienten überhaupt keine Plättenhemmung (im Vergleich gibt es Daten von über 67%), dafür wurde aber die Hälfte der Patienten nicht mit dem „richtigen“ leitlinienkonformen Thrombozytenaggregationshemmer entlassen.
Als Gründe für eine solche Leitlinienuntreue ließe sich Unwissenheit, aufgrund der zeitlichen Latenz, mit der sich solche Empfehlungen durchsetzen, nur schwach rechtfertigen. Aufgrund des hohen Patientenalters birgt die häufig bestehende Polypharmazie, sowohl durch fehlende Patientencompliance, als auch durch eine lange ärztliche Behandlungskette verschiedener Fachrichtungen, die Gefahr eines Medikamentenverlustes mit sich. Dem Hausarzt wird gerne vorgeworfen, er übernehme die aus der Klinik empfohlene (leitlinienuntreue) Medikation ungeprüft- dies ließ sich aber am regen Wechselverhalten auf hausärztlicher Ebene einmal zugunsten der Leitlinie (Pluswechsler), allerdings leider auch zu ihren Ungunsten (Minuswechsler) widerlegen.
Der Forderung des niedergelassenen Arztes nach kostengünstiger Therapie bei hochbetagtem und teilweise schwer betroffenen Patientenklientel steht die sozioökonomische Kosteneffektivität einer wirksamen Sekundärprävention entgegen: aufgrund der hohen Rezidivrate gerade im ersten Jahr nach ischämischem Insult ist aufgrund der krankheitsbedingen Folgekosten Dip+ASS kosteneffektiver als eine günstigere ASS-Monotherapie.
Gerade der nicht unerhebliche, immer wiederkehrende Diskussionspunkt der Kosten im Gesundheitswesen gipfelt auch hier in einem therapeutischen Dilemma: Acetylsalicylsäure ist unschlagbar kostengünstig und auch in dieser Arbeit erste Wahl sowohl auf stationärer als auch auf niedergelassener Ebene, wird aber bei Hochrisikopatienten von der Leitlinie nicht empfohlen. Als möglicher Lösungsansatz ließe sich propagieren, im ersten Jahr nach ischämischem Apoplex aufgrund der bewiesenen hohen Rezidivrate auf jeden Fall Dip+ASS leitliniengetreu zu verwenden, um dann zur sparsameren ASS-Monotherapie überzugehen. Eine andere Überlegung bringt die bestehende Leitlinie mit ihrer Evidenz für diese Substanz ins Wanken: da Clopidogrel durch die PRoFESS-Studie gegenüber Dip+ASS eine Nicht-Unterlegenheit nachgewiesen wurde, steht dem Arzt aufgrund des Generikamarktes nun eine kostengünstige Alternative zur Verfügung. Vielleicht liegt die Zukunft der Behandlung des ischämischen Schlaganfalls und die Hoffnung des Patienten woanders, zum Beispiel in der Nervenzelle selbst und nicht am zuführenden Gefäßsystem, wie Untersuchungen auf dem Gebiet der Neuroprotektion bereits nachzuweisen versuchen.

6. Literaturverzeichnis

1. Algra A, van Gijn J: Cumulative meta-analylysis of aspirin efficacy after cerebral ischaemia of arterial origin. J Neurol Neurosurg Psychiatry 66: 255 (1999)

2. Anhaltszahlen zum Schlaganfall aus dem bevölkerungsbasierten Erlanger Schlaganfall-Register im Rahmen der Gesundheitsberichterstattung (GBE) des Bundes (2004)

3. Asberg S, Henriksson KM, Farahmand B, Asplund K, Norrving B, Appelros P, Stegmayr B, Hulter Asberg K, Terént A: Ischemic Stroke and Secondary Prevention in Clinical Practice: A Cohort Study of 14529 Patients in the Swedish Stroke Register. Stroke 41: 1338-1342 (2010)

4. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB: Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med. 354: 1706-1717 (2006)

5. CAPRIE Steering Committee: A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 348: 1329-1339 (1996)

6. Cavallini A, Micieli G, Marcheselli S, Quaglini S: Role of monitoring in a management of acute ischemic stroke patients. Stroke 34: 2599-2603 (2003)

7. Claes C, Mittendorf T, Grond M, Graf von der Schulenburg JM: Inkrementelle Kosteneffektivität von Dipyridamol+Acetylsalicylsäure in der Sekundärprävention bei ischämischem nichtkardioembolischem Schlaganfall. Med Klin 103: 778-787 (2008)

8. Colivicchi F, Bassi A, Santini M, Caltagirone C: Discontinuation of statin therapy and clinical outcome after ischemic stroke. Stroke 38: 2652-2657 (2007)

9. Diener HC, Cuhna L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A: European Stroke Prevention Study 2: Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. J Neurol Sci 143: 1-13 (1996)

10. Diener HC, Boggousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C: Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 364: 331-337 (2004)

11. Diener HC, Allenberg JR, Bode C, Busse O, Forsting F, Grau AJ, Haberl RL, Hacke W, Hamann GF, Hennerici M, Grond M, Ringelstein B, Ringleb PA: Leitlinie Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie. Thieme, Stuttgart New York, S.27-29 (2005)

12. Diener HC, Sacco RL, Yusuf S Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, Palesch Y, Martin RH, Albers GW, Bath P, Bornstein N, Chan BP, Chen ST, Cunha L, Dahlöf B, De Keyser J, Donnan GA, Estol C, Gorelick P, Gu V, Hermansson K, Hilbrich L, Kaste M, Lu C, Machnig T, Pais P, Roberts R, Skvortsova V, Teal P, Toni D, VanderMaelen C, Voigt T, Weber M, Yoon BW: Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PRoFESS) trial : a double-blind, active and placebo-controlled study. Lancet Neurol 7: 875-884 (2008)

13. Diener HC, Weimar C, Berlit P, Deuschl G, Elger C, Gold R, Hacke W, Hufschmidt A, Mattle H, Meier U, Oertel WH, Reichmann H, Schmutzhard E, Wallesch CW, Weller M: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 5.Auflage. Thieme, Stuttgart New York, S. 324 (2012)

14. Filippi A, Bignamini AA, Sessa E: Secondary prevention of stroke in Italy: a cross-sectional survey in family practice. Stroke 34: 1010-1014 (2003)

15. Fuster V, Sweeny JM: Aspirin – A Historical and Contemporary therapeutic overview. Circulation 123: 768-778 (2011)

16. Gent M, Blakely JA, Easton JD, Ellis DJ: The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. Lancet 1: 1215-1220 (1989)

17. Glader E, Sjölander M, Eriksson M, Lundberg M: Persistent Use of Secondary Preventive Drugs Declines Rapidly During the First 2 Years After Stroke. Stroke 41: 397-401 (2010)

18. Gorelick PB, Richardson D, Kely M: Aspirin and ticlopidine for prevention of recurrent stroke in black patients: a randomized trial. JAMA 289: 2947-2957 (2003)

19. Grau AJ, Weimar C, Buggle F: Risk factors, outcome and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. Stroke 32: 2559-2566 (2001)

20. Halkes PH, van Gijin J, Kapelle LJ: Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. Lancet 367: 1665-1673 (2006)

21. Hass WK, Eaton JD, Adams HP: A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. N Engl. J. Med 321: 501-507 (1989)

22. Hill MD, Yiannakoulias N, Jeerakathil T, Tu JV, Svenson LW, Schopflocher DP: The high risk of stroke immediately after transient ischemic attack: a population-based study. Neurology 62: 2015-2020 (2004)

23. Hillen T, Dundas R, Lawrence E: Antithrombotic and antihypertensive management 3 months after ischaemic stroke: a prospective study in an inner city population. Stroke 3: 469-475 (2000)

24. Johnston SC, Gress DR, Browner WS, Sidney S: Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. JAMA 284: 2901-2906 (2000)

25. Langhorne P, Dennis MS: Stroke units: the next 10 years. Lancet 363: 834-835 (2004)

26. Lovett JK, Coull AJ, Rothwell PM: Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. Neurology 62: 569-573 (2004)

27. Micieli G, Cavallini A, Quaglini S: Guideline Compliance Improves Stroke Outcome. Stroke 33: 1341-1347 (2002)

28. O´Donnell MJ, Hankey GJ, Eikelboom JW: Antiplatelet therapy for secondary prevention of noncardiac ischaemic stroke. Stroke 39: 1638-1646 (2008)

29. Quilliam BJ, Lapane KL: Clinical correlates and drug treatment of residents with stroke in long-term care. Stroke 32: 1385-1393 (2001)

30. Rudd AG, Hoffmann A, Down C, Pearson M, Lowe D: Access to stroke care in England, Wales an Northern Ireland: the effect of age, gender and weekend admission. Age Aging 36: 247-255 (2007)

31. Ringleb PA, Schwark C, Schwaninger M, Schellinger PD: Efficacy and costs of secondary prevention with antiplatelets after ischemic stroke. Expert Opinion of Pharmacotherapy 6: 359-367 (2005)

32. Ross JS, Halm EA, Bravata DM: Use of stroke secondary prevention services: Are there disparities in care? Stroke 40: 1811-1819 (2009)

33. Sappok T, Faulstrich A, Stuckert E, Kruck H, Marx P, Koennecke HC: Compliance with secondary prevention of ischemic stroke: a prospective evaluation. Stroke 32: 1884-1889 (2001)

34. Sulter G: Niederländische Pilotstudie. Stroke 34: 101-104 (2003)

35. Volpato S, Maraldi C, Blé A, Ranzini M: Prescription of antithrombotic therapy in older patients hospitalized for transient ischemic attack and ischemic stroke: the GIFA Study. Stroke 35: 913- 917 (2004)

36. Weimar C, Roth MP, Zillessen G: Complications following acute ischemic stroke. Eur Neurol 48: 133-140 (2002)

37. Wettermark B, Persson A, von Euler M: Secondary Prevention in a large stroke population. A study of patients purchase of recommended drugs. Stroke 39: 2880-2885 (2008)

38. Wirtschaftliche Bedeutung des Schlaganfalls in Deutschland. Quellen: Erlanger Schlaganfall Register, Interdisziplinäres Zentrum für Public Health (IZPH) der Universität Erlangen-Nürnberg. Stroke 27: 1459-66 (1996); Cerebrovasc Dis 17: 134 (2004)

39. Wolf PA, Cobb JL, D'Agostino RB: Epidemiology of stroke. In: Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM, editors. Stroke: pathophysiology, diagnosis and management. New York: Churchill Livingstone, 3-27 (1992)

40. Riepe MW, Huber R: Secondary Stroke Prevention. CNS Drugs: 22: 113-121 (2008)

41. Hardie K, Hankey GJ, Jamrozik K: Ten-year risk of first recurrent stroke and disability after first-ever stroke in the Perth. Communitiy Stroke Study. Stroke 35: 731-735 (2004)

7. Danksagung

Mein erster Dank gebührt meinem Doktorvater und ehemaligem Chef Herrn Prof. Dr. Christian von Tirpitz für die Ermöglichung und wissenschaftliche Betreuung der Dissertation und insbesondere für seine immerwährende motivierende und ausdauernde Unterstützung in der Umschiffung aller aufkommenden Probleme und Hindernisse.
Meinem Kollegen und Freund Michael gilt meine unendliche Dankbarkeit für die stoische Umsetzung aller computertechnischen und graphischen Probleme, ohne ihn wäre diese Arbeit durch Mangel an weiblicher Technikbegabung niemals fertiggestellt worden.
Von ganzem Herzen danke ich meinem einzigartigen Mann für seine liebevolle Geduld und unendliche Ausdauer sowohl in der fachlichen Auseinandersetzung als auch bezüglich der privaten Härteproben während der Entwicklung und Fertigstellung dieser Dissertation.

8. Lebenslauf

Lebenslauf aus Gründen des Datenschutzes entfernt.