

Newsletter

Kompetenznetz Schlaganfall



Nr. 21 | September 2016

www.kompetenznetz-schlaganfall.de

Grußwort

Liebe Leserinnen und Leser,

wir freuen uns, Ihnen die aktuelle Ausgabe des Newsletters überreichen zu dürfen.

Die Therapie mit Stent-Retrievern wird als Durchbruch in der Schlaganfalltherapie gefeiert. Joachim Röther und Bernd Eckert analysieren in ihrem Artikel, wie die Umsetzung im klinischen Alltag bisher gelingt. Nach der Akut- und Rehabilitationsphase, in der oftmals sehr gute Erfolge erzielt werden, finden viele Schlaganfallpatienten oft nur mühsam in den häuslichen Alltag zurück. Wie wichtig es ist, Betroffene in dieser Zeit nicht alleine zu lassen, erläu-

tert Michael Brinkmeier in seinem Beitrag. Neues gibt es auch aus der Grundlagenforschung. Hagen Huttner und Olaf Bergmann untersuchen, ob es nach zerebraler Ischämie zu einer relevanten Neurogenese im Gehirn kommt. Nicht zuletzt gratulieren wir Ulrich Dirnagl zur Verleihung des Thomas Willis Lecture Award und führen ein Interview mit ihm zum Thema Schlaganfallforschung und darüber hinaus.

Gerne möchten wir Sie zu unserem 7. Prophylaxe-Seminar am 3. Dezember 2016 nach Berlin einladen. Das Programm mit Anmeldeformular liegt dem Newsletter bei. Aktuelle Informationen finden Sie auch

auf der Internetseite des KNS:
www.kompetenznetz-schlaganfall.de.

Wir hoffen, dass wir Sie bei der Lektüre des Newsletters mit interessanten Neuigkeiten überraschen konnten. Für Hinweise, Kommentare und Kritik sind wir wie stets dankbar. Wir freuen uns, Sie im Dezember in Berlin zu begrüßen.

Prof. Dr. Arno Villringer
Koordinator des
Kompetenznetzes

Prof. Dr. Karl Einhäupl
Sprecher des
Kompetenznetzes

Akuttherapie

Akute Rekanalisation großer intrakranieller Gefäßverschlüsse mittels der mechanischen Thrombektomie: Wie gut ist die flächendeckende Versorgung?

Bisher bestand die einzige nachweisbar effektive medikamentöse Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls in der systemischen Thrombolyse im 4,5 Stunden-Zeitfenster. Entsprechend dem Slogan „Time is brain“ gelang es vielen Stroke Units, die door-to-needle Zeit auf unter 30 Minuten zu senken. Denn: mit jeder Minute die verstreicht, ohne dass es zu einer Wiedereröffnung des verschlossenen Gefäßes kommt, stirbt Hirngewebe ab. Derzeit wird in Deutschland etwa jeder

zehnte bis fünfzehnte Schlaganfallpatient mittels Thrombolyse behandelt; eine im internationalen Vergleich sehr hohe Thrombolyse-Rate.

Ist eines der größeren Hirngefäße verschlossen (A. cerebri media, A. carotis interna im internen Abschnitt), so führt die medikamentöse Thrombolyse mit Alteplase nur bei etwa 30% (A. cerebri media) bzw. nur 5-10% (A. carotis interna-Endabschnitt) der Patienten zur Wiedereröffnung des verschlossenen Gefäßes. Dies ist der großen Thrombusmasse geschuldet, die von dem intravenös verabreichten Medikament nicht aufgelöst werden kann. Bereits seit vielen Jahren wurde daher bei diesen Patienten in spezialisierten Neuro-

zentren eine intraarterielle Thrombolyse durchgeführt, bei der das Thrombolytikum in hoher Konzentration direkt an den Thrombus verabreicht wird. Allerdings konnte in Studien keine Überlegenheit dieser Katheterlyse gegenüber der systemischen Thrombolyse gezeigt werden.

Stent-Retriever sorgen für den Durchbruch

Eine neuartige Entwicklung, die seit 2009 zum Einsatz kommt und nun in gleich fünf großen randomisierten Studien überzeugte, ist die mechanische Thrombektomie. Mittels eines Mikrokatheters wird ein Stent in den Thrombus eingeführt. Die Stentstreben durchdringen den Thrombus und schließen ihn wie eine Fischreuse ein,

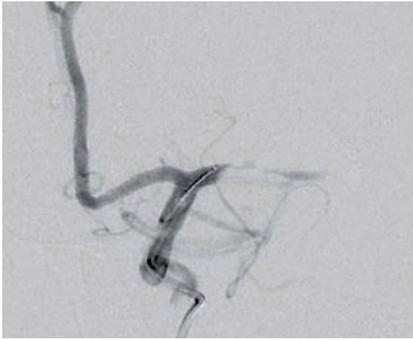


Abb. 1: Der Stentretreiver (nicht sichtbar) liegt im Thrombus, der die Art. cerebri media verschließt. Der Absaugkatheter liegt in der Carotisspitze.

so dass er unter gleichzeitiger Absaugung über einen größeren Katheter aus dem Gefäß herausgezogen werden kann. Die mechanische Thrombektomie mittels Stent-Retriever erreicht eine Rekanalisationsrate von über 80% und führte innerhalb der Studien bei jedem vierten mit dieser Methode behandelten Patienten dazu, dass er statt eines schweren, lebenslang zur Bettlägerigkeit führenden Schlaganfalls allenfalls ein geringgradiges Defizit zurückbehielt.

Angesichts der Schwere des Schlaganfalls mit einer hochgradigen Lähmung einer Körperhälfte sowie einer schweren Sprech- oder Sprachstörung vor der Behandlung, ist dies ein großartiger Erfolg. Kürzlich empfahl eine neue deutsche Leitlinie den Einsatz der mechanischen Thrombektomie bei allen akuten Schlaganfallpatienten mit einem proximalen Gefäßverschluss im 6-Stundenzeitfenster. Die Umsetzung dieser neuen Empfehlung in der Fläche ist eine Herausforderung, auf die die deutschen Stroke Units aufgrund der jahrzehntelangen Optimierung der Akutversorgung jedoch gut vorbereitet sind.

Die strukturellen Voraussetzungen, um diese spezialisierte Therapie durchzuführen, sind groß. So müssen nicht nur technische Voraussetzungen wie eine Zwei-Ebenen digitale Subtraktionsangiographie (DSA) oder aber zumindest eine Rotationsangiographie zur Verfügung stehen, sondern vor allen Dingen muss die personelle Ausstattung mit hoher Kompetenz vorhanden sein, um diesen komplizierten Eingriff an den Hirnarterien durchzuführen. Diese Voraussetzung bringen Neuroradiologen und MTRAs mit, die hierzu speziell ausgebildet sein müssen, um die Komplikations-



Abb. 2: Nach Zurückziehen des Stentretreivers und Aspiration über den Absaugkatheter vollständige Rekanalisation.

rate niedrig zu halten. In Zusammenarbeit mit der Anästhesie muss eine Logistik geschaffen werden, die rund um die Uhr (24/7) verfügbar ist. Dies bedeutet, dass nicht in jeder Stroke Unit die Voraussetzungen bestehen, um eine solche mechanische Thrombektomie durchzuführen.

Die Deutsche Gesellschaft für Neuro-radiologie (DGNR) hat in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Interventionelle Radiologie (DEGIR) seit September 2012 ein Qualitätssystem etabliert, das die Qualifikation zur intrakraniellen Rekanalisation (DEGIR/DGNR, Modul E) zertifiziert. Bislang sind bereits über 240 Zertifikate ausgestellt worden. Eine Erhebung des Bundes der Deutschen Neuroradiologen (BDNR) ergab, dass derzeit an 123 Standorten Neuroradiologen zur Verfügung stehen, die eine ausreichende Erfahrung mitbringen, um den komplizierten Eingriff durchzuführen. Die DSG forderte, die Entwicklung antizipierend, bereits seit 2012, dass jede überregionale Stroke Unit über die neuroradiologische Kompetenz zur Durchführung der mechanischen Thrombektomie verfügen muss. Im Gegensatz zu vielen anderen Industriestaaten kann Deutschland somit bereits auf eine hervorragende Infrastruktur zur raschen Umsetzung der neuen mechanischen Thrombektomie blicken.

Außerdem hat die DSG 2012 ein Pilotprojekt „Interdisziplinäre Neurovaskuläre Netzwerke - INVN“ initiiert, das Anfang 2016 zur Bewerbung freigegeben wird und dann in eine Zertifizierung dieser Netzwerke führen soll. Ein INVN besteht aus einem koordinierenden Zentrum mit überregionaler Stroke Unit, einer



Abb. 3: Stentretreiver mit Thrombus.

Neurochirurgischen, Neuroradiologischen und Gefäßchirurgischen Abteilung sowie weiteren Einrichtungen zur Versorgung komplexer Schlaganfall-Patienten und fest eingebundenen Netzwerkkliniken.

Hoch spezialisierte Zentren mit hohen Patientenzahlen erforderlich

Im Hinblick auf die mechanische Thrombektomie bieten die INVN eine Versorgungsstruktur, die gewährleistet, dass hochkomplexe Eingriffe von erfahrenen (Neuro-)Radiologen durchgeführt werden. Die großartigen Behandlungsergebnisse, wie sie in den Studien kürzlich publiziert wurden, werden nur zu replizieren sein, wenn die erforderliche Erfahrung vorhanden ist. Diese kann nur dann erworben werden, wenn der Eingriff in ausreichender Häufigkeit und unter kompetenter Supervision erfolgt. Da nur etwa 5 bis 10% der Schlaganfallpatienten für eine Thrombektomie in Frage kommen, ist die Vorhaltung einer 24/7 Versorgungsstruktur nur in großen Kliniken mit Zuweisung aus kooperierenden Kliniken ökonomisch und medizinisch sinnvoll. [\(Literatur beim Verfasser\)](#)



Weitere Informationen:

Prof. Dr. Joachim Röther (li)
E-Mail: j.roether@asklepios.com
Prof. Dr. Bernd Eckert
E-Mail: b.eckert@asklepios.com

Versorgungsforschung

Projekt Schlaganfall-Lotse: Neuer Fokus auf die Nachsorge

Der Schlaganfall gilt als chronische Erkrankung. Jeder vierte Schlaganfall in Deutschland ist ein Re-Insult, trotz erweiterter therapeutischer Optionen in der Sekundärprävention in den vergangenen Jahren. Der Anteil der Schlaganfall-Patienten, die eine Post-Stroke-Depression entwickeln, wird auf etwa ein Drittel geschätzt. In einer Online-Umfrage der Deutschen Schlaganfall-Hilfe gaben 37% der Patienten an, innerhalb der ersten zwei Wochen nach ihrer stationären Rehabilitation keine weiteren Verordnungen für Therapien erhalten zu haben.

Als ein wesentlicher Faktor für Mängel in der Nachsorge gelten Informationsdefizite und mangelnde Motivation auf Seiten der Patienten. Mehr als die Hälfte chronisch kranker Patienten verhalten sich nicht therapietreu. Ganz offensichtlich sind aber auch Strukturmängel. Nach einer engen Patientenführung in der Akutversorgung und der stationären Rehabilitation fehlt es Patienten und Angehörigen in der häuslichen Nachsorge an Orientierung. Negative Begleiterscheinungen für das System ergeben sich vor allem durch Schnittstellenproblematiken (z.B. Doppeluntersuchungen).

Die Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe hat ein Case Management Modell mit einem Schlaganfall-Lotsen zur integrierten

Versorgung entwickelt. Hierbei übernimmt der Lotse die zentrale Funktion der Patientensteuerung. Er nimmt die Patienten bereits auf der Stroke Unit in sein Programm auf und begleitet sie für ca. ein Jahr. Drei persönliche Kontakte sind vorgesehen: auf der Stroke Unit, in der stationären Rehabilitation (inklusive Arztgespräch) sowie ein Hausbesuch in der Nachsorge zur Einschätzung des weiteren Versorgungsbedarfs. Ergänzend sieht das Konzept mindestens einen telefonischen Kontakt pro Quartal vor, weitere nach Bedarf. Durch die verbesserte Beratung, Anleitung und Motivation des Patienten wird eine deutlich höhere Adhärenz erwartet. Effekte sind vor allem in der Sekundärprävention zu erwarten und sollten sich zeigen in einer spürbar sinkenden Rezidiv-Rate, einem verbesserten Langzeit-Outcome und einem deutlichen Gewinn an Lebensqualität.

2012 konnte die Schlaganfall-Hilfe mit Unterstützung der Bürgerstiftung Gütersloh ein Pilotprojekt mit einer Schlaganfall-Lotsin am St. Elisabeth Hospital Gütersloh beginnen. Die Erfahrungen des Piloten flossen in ein Modellprojekt, das die Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe gemeinsam mit Partnern von 2013 bis 2015 in Ostwestfalen-Lippe durchführte. Gefördert wurde es durch das nordrhein-westfälische Ministerium für Gesundheit, Emanzipation, Pflege und Alter.

Innerhalb von 1,5 Jahren betreuten 5 Schlaganfall-Lotsen insgesamt über 300 Patienten. Eingeschlossen wurden Patienten mit Erstinfarkt aus den ICD-10-Ziffern des Hirninfarkts, der Blutungen sowie der TIA, sofern sie vor dem Infarkt selbstversorgend waren und Rehabilitationspotenzial aufwiesen.

Die wissenschaftliche Begleitforschung beschränkte sich weitgehend auf die Erhebung der Patientenzufriedenheit. 90% der Patienten würden die Betreuung durch einen Schlaganfall-Lotsen weiterempfehlen. Die Betrachtung der Einzelergebnisse (s. Graphik) zeigt eine hohe Relevanz hinsichtlich des Kernziels „Verbesserung der Sekundärprävention“. Offen bleibt vorerst, ob sich diese Ergebnisse in der Langzeitbetrachtung wesentlicher Parameter der Sekundärprävention und der Lebensqualität bestätigen lassen.

Um den mittel- und langfristigen Effekt eines Case Management Modells mit Schlaganfall-Lotsen zu validieren, führt die Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe derzeit Gespräche mit den Krankenkassen in der Region Ostwestfalen-Lippe und beabsichtigt eine Antragstellung im Rahmen des Innovationsfonds. Angestrebt wird ein deutlich erweitertes Projekt mit dem Einschluss eines größeren Patientenkollektivs über eine Mindestlaufzeit von drei Jahren mit dem Ziel einer fundierten, wissenschaftlichen Evaluation. [\(Literatur beim Verfasser\)](#)

DURCH DIE BETREUUNG DER SCHLAGANFALL-LOTSIN KONNTEN ...

75 %	der Patienten wichtige Informationen zur Gesundheitssicherung erhalten.
74 %	der Patienten die Sekundärprävention besser verstehen.
73 %	der Patienten Termine beim Hausarzt regelmäßiger wahrnehmen.
71 %	der Patienten ihre Medikamente regelmäßiger nehmen.
70 %	der Patienten besser mit den Folgen des Schlaganfalls umgehen.
69 %	der Patienten die ärztliche Behandlung besser verstehen.
57 %	der Patienten ihr Gesundheitsverhalten ändern.
53 %	der Patienten geeignete therapeutische Hilfsmittel finden.
51 %	der Patienten wertvolle Kontakte zu Selbsthilfegruppen erhalten.
45 %	der Patienten eine Entlastung ihrer Angehörigen feststellen.

Ausgewählte Ergebnisse einer Patientenbefragung des Instituts Arbeit und Technik (IAT) Gelsenkirchen im Rahmen des Projekts „Etablierung einer sektorübergreifenden, optimierten Schlaganfall-Versorgung in der Region Ostwestfalen-Lippe“.



Weitere Informationen:

Dr. Michael Brinkmeier

E-Mail: michael.brinkmeier@schlaganfall-hilfe.de

Interview

Der Thomas Willis Lecture Award ist die höchste Auszeichnung für Wissenschaftler, die zu den grundlegenden Mechanismen des Schlaganfalls forschen. Er wird von der American Stroke Association verliehen. 2016 erhielt Ulrich Dirnagl, Leiter der Experimentellen Neurologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin und Direktor des Centrums für Schlaganfallforschung Berlin, den Preis.

Lieber Herr Dirnagl, auch von uns nochmals Herzlichen Glückwunsch. Was muss man entdeckt haben, um diesen Preis zu bekommen?

Ich denke, der Preis wird nicht für eine einzelne Leistung oder Entdeckung vergeben, sondern vielmehr für den kumulativen Einfluss, den die Arbeiten des Preisträgers auf das Schlaganfallfeld haben. Sozusagen das Integral. Insofern ist es aber auch ein Preis für die Kollegen, mit denen man gemeinsam geforscht hat. Praktisch kann kein Forscher heute behaupten – und ich ganz sicher nicht – irgendetwas alleine erreicht zu haben. In unserem Fall war es vielleicht die scheinbar eklektische Kombination aus Blutflussregulation, Hirnbildgebung, Immunologie des Schlaganfalles, endogen neuroprotektiven Mechanismen, und noch ein paar Dingen, das ganze immer nah an klinischer Umsetzung. Halt all das, was wir gemeinsam in der Neurologischen Klinik, in der Abteilung für Experimentelle Neurologie und im Centrum für Schlaganfallforschung in Berlin machen. Der Vorteil dieses Eklektizismus unserer translationalen Grundlagenforschung ist aber, dass man vermutlich nahe dran ist an dem, was beim Schlaganfall des Menschen passiert. Und damit vielleicht näher an der Entwicklung neuer effektiver Therapien. Zumindest ist das unsere Hoffnung.

Welche Rolle spielt die Schlaganfallforschung in Ihrem Leben?

Mehr oder weniger zufällig bin ich beim Schlaganfall gelandet. Meine Forschung hätte sich auch um eine andere Erkrankung drehen können, Autoimmunerkrankungen oder Herzinfarkt vielleicht. In jedem Fall

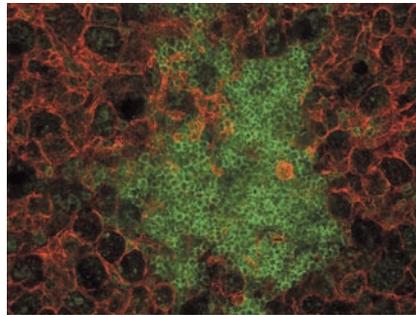


Abb. 1: Untersuchung der Interaktion Hirn-Immunsystem nach experimentellem Schlaganfall. Histologischer Gewebeschnitt Gehirn der Maus: B-Zellen (Grün), Mikroglia /Makrophagen rot). (Ingo Przesdzing und Katarzyn Winek)

aber Forschung an der Schnittstelle von Grundlage und Patient. Das spielt eine wichtige Rolle für mich, aber nur im Berufsleben. Leider – oder zum Glück – habe ich aber noch eine nicht näher bestimmbare Anzahl von anderen Interessen. Deshalb ist Schlaganfallforschung nicht alles für mich, sondern „nur“ mein Beruf. Allerdings einer, der mir sehr viel Spaß macht. In letzter Zeit interessiere ich mich aber beruflich auch für Meta-Research, also Wissenschaft über Wissenschaft. Und da wird dann meine Schlaganfallforschung zum Gegenstand meiner Forschung: „Meta“ eben!

Würden Sie etwas anders machen, wenn Sie mit dem Wissen von heute nochmal am Anfang Ihrer Karriere stünden?

Zum Glück hat keiner von uns das Wissen, das man nach 30 Jahren im Beruf hat. Nicht weil man frustriert wäre, sondern weil man ohne viel Vorwissen viel naiver an etwas herangeht. Sachen ausprobiert, Richtungen einschlägt, welche man später für verrückt, zu riskant oder schlicht für blödsinnig halten wird. Dann würde aber nie was wirklich Neues entdeckt werden. Dazu kommt, dass ich nach 30 Jahren alles in der Biologie für so kompliziert halte, dass ich mich für einzelne oder sehr spezifische Mechanismen nicht mehr so recht begeistern kann. Weil sie eben immer nur einen sehr kleinen Teil des Ganzen erklären. Um sich aber in einen Mechanismus zu verbeißen (was gut ist für die Wissen-

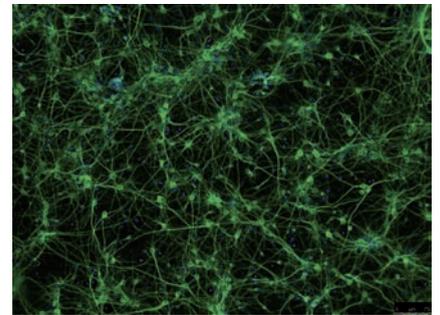


Abb. 2: Untersuchung von Schlaganfall-Schadensmechanismen in der Zellkultur. Primärkultur von Kortexneuronen. Zellkerne blau, Mikrotubuli-assoziiertes Protein grün. (Ingo Przesdzing und Katarzyn Winek)

schaft!), muss man davon überzeugt sein, dass er wahnsinnig wichtig ist und sehr viel erklärt.

Warum sollten sich heute junge Wissenschaftler für die Schlaganfallforschung entscheiden?

Weiß ich nicht. Toll, wenn sie sich dafür entscheiden, es gibt noch viel zu tun. Aber auch toll, wenn sie sich für eine andere Erkrankung entscheiden oder aber für Physiologie oder Kognitionsforschung oder....

Welche Forschungsfelder und Erkenntnisse wären es Ihrer Meinung nach wert, zukünftig mit diesem Preis ausgezeichnet zu werden?

Im Schlaganfallbereich wäre es für mich die Neuroprotektion, wenn es jemandem gelänge zu zeigen, dass sie beim Patienten möglich ist. Totgesagte leben länger!



Weitere Informationen:

Prof. Dr. Ulrich Dirnagl

E-Mail: ulrich.dirnagl@charite.de

Mitteilungen aus der Industrie

Praxbind® (Idarucizumab) deutschlandweit verfügbar: Pradaxa (Dabigatran)-spezifisches Antidot erhöht Sicherheit in Notfallsituationen

- Markteinführung Praxbind®: Erstes und einziges NOAK-spezifisches Antidot für Notfallsituationen hält Einzug in Kliniken
- Umfangreiche bundesweite Verfügbarkeit schafft erhöhte Sicherheit in der antikoagulatorischen Therapie

Nach der Zulassung durch die EMA im November 2015 steht Praxbind®, das Pradaxa®-spezifische Antidot, jetzt deutschlandweit zur Verfügung. Praxbind® ist das erste und einzige spezifische Antidot für einen der modernen Gerinnungshemmer (Nicht-Vitamin-K-Antagonisten orales Antikoagulans, NOAK).¹ Das Interesse seitens der Kliniken ist groß: In den meisten großen Klinikzentren ist Praxbind® bereits in den Notfallambulanzen vorrätig. Das gewährleistet eine sofortige, umfangreiche und bundesweit flächendeckende Verfügbarkeit. Praxbind® wird Ärzten mit einem deutlichen zeitlichen Vorsprung von etwa zwei Jahren vor allen anderen NOAK-spezifischen Antidoten bereitgestellt.²

Erhöhte Sicherheit in seltenen Notfallsituationen

Praxbind® ist für den Einsatz bei Pradaxa®-Patienten vorgesehen, die eine rasche Aufhebung der Gerinnungshemmung benötigen.³ Das betrifft Patienten, bei denen eine Notoperation oder -intervention erforderlich ist sowie Patienten mit nicht beherrschbaren oder lebensbedrohlichen Blutungen. Das spezifische Antidot hob in der zulassungsrelevanten Studie RE-VERSE AD™ die Pradaxa®-induzierte Gerinnungshemmung innerhalb von wenigen Minuten auf.^{4,5}

Das bestehende positive Sicherheitsprofil von Pradaxa® wird dadurch weiter gestärkt. In der Vergangenheit konnte der Antikoagulation bei Patienten, die eine notfallmäßige Operation benötigten, nur

unspezifisch entgegengewirkt werden, z. B. durch die Gabe von FFP (fresh frozen plasma) oder Gerinnungsfaktorenkonzentrat (PPSP). Ebenso wurde in den seltenen Fällen lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer Blutungen vorgegangen. Mit Praxbind® gibt es nun erstmals eine spezifische Möglichkeit, die Pradaxa®-induzierte Antikoagulation schnell und zuverlässig aufzuheben.

Über das Studienprogramm von Praxbind®

Praxbind® wurde von Forschern des Unternehmens Boehringer Ingelheim entdeckt und entwickelt.⁶ Das Studienprogramm begann 2009, bevor Pradaxa® 2010 in den USA auf den Markt kam.⁶ Boehringer Ingelheim untersucht Praxbind® aktuell in der globalen Phase-3-Studie RE-VERSE AD™.⁴ Die Studie erfasst Pradaxa®-Patienten, bei denen eine schwere oder nicht beherrschbare Blutung auftritt oder die eine Notfalloperation benötigen.^{4,5,7} Daten einer Interimsanalyse zu RE-VERSE AD™ waren Bestandteil des Zulassungsantrags.^{5,6,7}

Über Praxbind®

Praxbind® (Idarucizumab) ist ein humanisiertes Antikörperfragment (Fab), das als spezifisches Antidot für Dabigatran entwickelt wurde.⁴ Das Medikament bindet spezifisch nur an Dabigatran-Moleküle und hebt deren antikoagulatorischen Effekt auf, ohne dabei in die Gerinnungskaskade einzugreifen.⁴

In den USA ist Praxbind® seit Oktober, in der EU seit November 2015 zugelassen für Patienten, die mit Pradaxa® behandelt werden und bei denen eine schnelle Aufhebung der Dabigatran-induzierten Wirkung benötigt wird.^{8,9,10}

- Bei Notoperationen/Noteingriffen
- Bei lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen

Dabigatranetexilat (Pradaxa®)

Der direkte Thrombininhibitor Pradaxa® ist seit mehr als sechs Jahren auf dem Markt und ist in mehr als 100 Ländern

weltweit zugelassen.⁶ Die Erfahrung mit Pradaxa® wächst sowohl im Rahmen klinischer Studien als auch im Behandlungsalltag stetig an und umfasst inzwischen über 5 Millionen Patientenjahre in allen zugelassenen Indikationen.⁶

In Europa ist Pradaxa® zur Prävention von Schlaganfällen, systemischen Embolien, tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien bei erwachsenen Patienten in den Dosierungen 150 mg und 110 mg zweimal täglich zugelassen.⁹

Referenzen

1. Pressemitteilung Boehringer Ingelheim – 26. November 2015. Praxbind® (Idarucizumab) zur Aufhebung der Pradaxa®-induzierten Gerinnungshemmung in der EU zugelassen. Abrufbar unter: http://www.boehringer-ingelheim.de/presse/archiv_pressemitteilungen/press_releases_2015p/26_november_2015_pradaxa.html.
2. Portola Pharmaceuticals Press Release – 16. Oktober 2014. Portola Pharmaceuticals Announces Commercial Supply Agreement for Andexanet Alfa With Lonza. Abrufbar unter: <http://investors.portola.com/phoenix.zhtml?c=198136&p=irol-newsroomArticle&ID=1978716>.
3. Fachinformation Praxbind®, Stand Dezember 2015.
4. Pollack C.V. et al. Design and rationale for RE-VERSE AD: A phase 3 study of idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran. *Thromb Haemost.* 2015 May 28;114(1). <http://dx.doi.org/10.1160/TH15-03-0192>.
5. Pollack C.V., et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *NEJM.* 2015;373:511-520.
6. Boehringer Ingelheim data on file.
7. Boehringer Ingelheim Press Release – 22 May 2015. Antidote for rapid reversal of Pradaxa® (dabigatran etexilate) progresses into next stage of clinical investigation with study in patients. Abrufbar unter: http://www.boehringer-ingelheim.com/news/news_releases/press_releases/2014/22_may_2014_dabigatranetexilate.html.
8. PRAXBIND® US Prescribing Information, 2015
9. Pradaxa® European Summary of Product Characteristics, 2015.
10. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet.* 2008;47(5):285–95.

Mitteilungen aus der Industrie

Apixaban bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern: Gute Studienlage wird ergänzt durch aktuelle Daten aus dem Versorgungsalltag

In der Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (VHF^{*}) hat der Faktor-Xa-Hemmer Apixaban (Eliquis[®]) in der zulassungsrelevanten Studie ARISTOTLE überzeugende Ergebnisse hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit gegenüber Warfarin gezeigt.¹ Nun ergänzen Daten aus dem US-Versorgungsalltag die positiven klinischen Studiendaten zum Sicherheitsprofil von Apixaban in Bezug auf die Blutungsraten[†] vs. Warfarin.²

In der randomisiert-kontrollierten ARISTOTLE-Studie waren 18.201 VHF^{*}-Patienten mit einem oder mehreren Risikofaktoren[‡] eingeschlossen. Apixaban verringerte vs. Warfarin die Rate von Schlaganfällen oder systemischen Embolien (primärer Endpunkt) signifikant um relativ 21% ($p=0,01$ für Überlegenheit). Im wichtigen sekundären Endpunkt schwere Blutungen[§] war Apixaban dem Vitamin-K-Antagonist (VKA) ebenfalls mit einer relativen Risikoreduktion (RRR) von 31% deutlich überlegen ($p<0,001$) (Abb. 1).¹

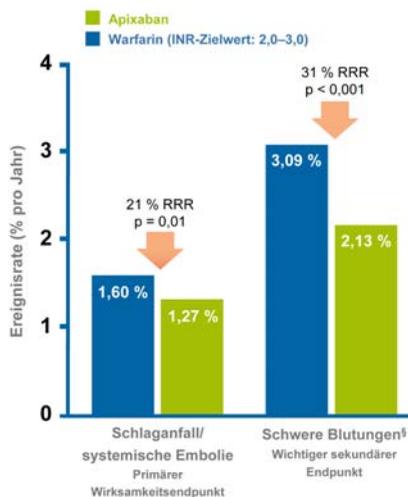


Abb. 1: ARISTOTLE-Studie: Signifikante Überlegenheit von Apixaban vs. Warfarin in zwei wichtigen Endpunkten; RRR = relative Risikoreduktion; modifiz. nach [1].

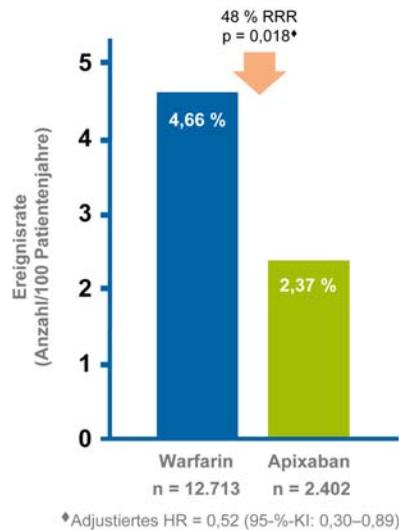


Abb. 2: Die Rate von Blutungen[†] im Versorgungsalltag, die eine erste Hospitalisierung zur Folge hatten, war unter Apixaban vs. Warfarin fast halbiert. HR adjustiert auf Alter, Geschlecht, Baseline-Komorbiditäten, Komedikationen; modifiz. nach [2].

Neue Daten aus dem Versorgungsalltag

Mittlerweile liegen auch Daten aus dem US-Versorgungsalltag^{**} zum Vergleich des Risikos einer ersten Hospitalisierung aufgrund eines Blutungsereignisses unter NOAC bzw. VKA vor. In einer retrospektiven Analyse einer US-amerikanischen Datenbank (Truven Health MarketScan[®] und Medicare) wurden Kohorten von VHF^{*}-Patienten untersucht, die neu auf ein Antikoagulans eingestellt worden waren. Die Daten wurden von Januar bis Dezember 2013 erfasst. Unter Apixaban ($n=2.402$) wurde vs. Warfarin ($n=12.713$) eine nahezu halbierte Rate an Blutungen[†], die eine erste Hospitalisierung zur Folge hatten, beobachtet (2,35 vs. 4,66 pro 100 Patientenjahren) (Abb. 2).² Diese Ergebnisse aus dem Versorgungsalltag ergänzen damit die positiven klinischen Daten der ARISTOTLE-Studie¹ zum Sicherheitsprofil von Apixaban hinsichtlich der Rate an Blutungen[†] vs. Warfarin.

Mit freundlicher Unterstützung von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA, München und Pfizer Pharma GmbH, Berlin.

* VHF: nicht-valvuläres Vorhofflimmern

† Blutungen, die eine erste Hospitalisierung zur Folge hatten. Hinweis: Die in der ARISTOTLE-Studie verwendete Definition einer schweren Blutung unterschied sich von der in der Studie von Lip et al. verwendeten.

‡ wie Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA) in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahre, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse $\geq II$)

§ definiert gemäß ISTH-Kriterien: klinisch akute Blutungen, begleitet von mind. 1 der folgenden Kriterien: Hämoglobinabfall ≥ 2 g/dl, Transfusion von ≥ 2 Erythrozytenkonzentraten, Blutungen, die in einem kritischen Organsystem auftraten oder tödliche Blutungen

**Limitierungen

- Wie in jeder retrospektiven Analyse kann nur ein Zusammenhang zwischen dokumentierten Diagnosen untersucht werden
- Es wurde eine Stichprobe einer US-amerikanischen Population analysiert; die Ergebnisse sind u.U. nicht vollständig auf die deutsche Bevölkerung übertragbar
- Bestehende Begleiterkrankungen (z.B. Niereninsuffizienz) werden zu Beginn der Studie anhand vorhandener Diagnoseschlüssel erfasst und nicht anhand von Laborwerten oder klinischen Untersuchungen
- Ein Kriterium für die Einleitung einer Behandlung mit oralen Antikoagulanzen war: ein Zeitraum von 1 Jahr vor Baseline ohne gerinnungshemmende Therapie. Es war möglich, dass Patienten vor dem Baseline-Zeitraum Antikoagulanzen angewendet haben
- Die Datenquelle enthält nicht alle spezifischen Patienteninformationen (z.B. Körpergewicht, INR, TTR, Ethnizität, Raucherstatus)
- Die Anzahl der Patienten und die Patientenmerkmale unterscheiden sich je nach Substanz und manche Patientenmerkmale unterscheiden sich je nach Therapiegruppe. Statistische Verfahren wurden angewendet, um für diese Unterschiede zu adjustieren; allerdings können weitere Störeinflüsse nicht vollends ausgeschlossen werden
- Es stehen keine Wirksamkeitsdaten aus dieser Datenbankanalyse zur Verfügung

Literatur:

1. Granger CB et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:981-992
2. Lip GY et al. Real world comparison of major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients newly initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban or warfarin. *Eur Heart J* 2015, 36 (Suppl):1085, Abstract P6217

Grundlagenforschung

Die Radiocarbonmethode zur Untersuchung von Neurogenese nach Schlaganfall

Über Jahrzehnte hinweg galt das Dogma, dass das menschliche Gehirn keine Regenerationskapazität hätte und keine Nervenzellneubildung (Neurogenese) existiere. Experimentelle Studien hatten in der Vergangenheit jedoch eine kontinuierliche Neurogenese in gesunden adulten Nagetiergehirnen in mindestens zwei Bereichen (im Gyrus dentatus des Hippokampus sowie in der subventrikulären Zone) nachweisen können. Nach experimenteller zerebraler Ischämie konnte ferner eine Steigerung von Neurogenese – sowohl innerhalb des Hippokampus als auch periläsionell – verifiziert werden. Inwiefern im adulten menschlichen Gehirn eine Neurogenese in der gesunden Situation wie auch nach Schlaganfall existiert, war über Jahre hinweg nicht sicher geklärt. In humanen Gewebeproben ließen sich immunohistochemisch zwar neurale Vorläuferzellen finden – ob es sich dabei aber lediglich um eine transiente Neurogenese handelt, lässt sich mit diesem indirekten Verfahren nicht mit Gewissheit feststellen.

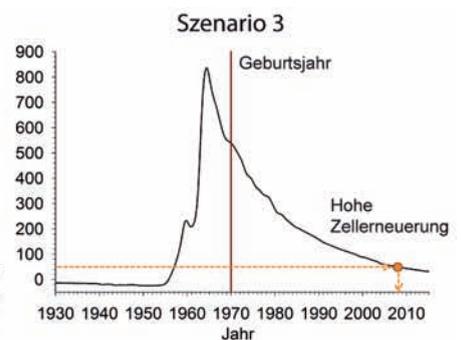
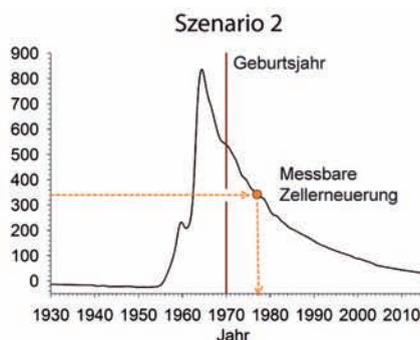
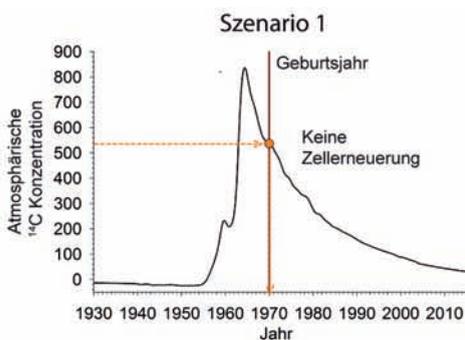
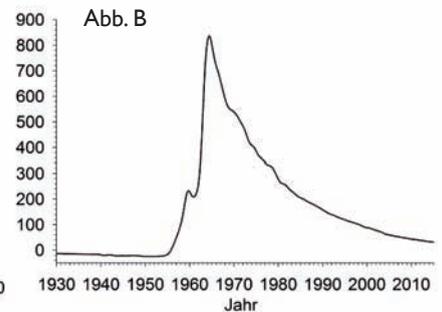
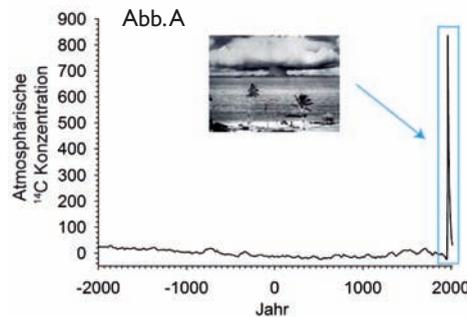
Die Stärke der experimentellen Studien lag auf einer – zusätzlich zur Aussage immunohistochemischer Verfahren – Analyse von Neurogenese auf genomischer Basis. Dieses genomische Verfahren steht nun mit der Etablierung der Radiocarbonmethode auch für wissenschaftliche Untersuchungen zur Neurogenese im Menschen zu Verfügung (s. Abbildungen).

Die Basis der Radiocarbonmethode ist die Analyse des Verhältnisses von Kohlenstoffisotopen – eine Methode die auch in der Archäologie zur Altersdatierung von Fundstücken angewendet wird. Kohlenstoff existiert in der Atmosphäre eigentlich als Isotop C^{12} , allerdings kommt auch in ganz geringen Mengen das Isotop C^{14} vor (welches durch kosmische Strahlung aus Stickstoffatomen entsteht). Über Jahrzehnte hinweg war dieses atmosphärische Verhältnis von C^{14} zu C^{12} relativ stabil, jedoch haben die oberirdischen Atombombentests zu Zeiten des Kalten Kriegs massiv C^{14} in die Atmosphäre freigesetzt, wodurch die zeitliche Auflösung dieser Methode sehr präzise wurde (siehe unten). Dieses C^{14} hat sich gleichmäßig in der gesamten Atmosphäre verteilt und gelangt auf natürlichem Wege (Photosynthese von $C^{14}-O_2$) in Pflanzen, somit in die Nahrungskette und auch in uns Menschen.

Wenn nun im Menschen Zellen neu gebildet werden (z.B. Neurogenese) dann wird DNA synthetisiert, welche zu rund 30% aus Kohlenstoff besteht. Exakt dasjenige Verhältnis von C^{12} zu C^{14} , welches im

„Geburtsjahr“ der Zelle in der Atmosphäre vorlag, wird entsprechend in die DNA inkorporiert. Isoliert man nun die DNA von Neuronen und analysiert massenspektrometrisch das C^{12}/C^{14} Verhältnis, kann sehr präzise abgeschätzt werden, wann diese Zellen gebildet wurden. Anhand der Radiocarbonmethode wurde in den letzten Jahren u.a. nachgewiesen, dass (i) der gesunde menschliche Kortex keine adulte Neurogenese aufweist, da das Alter der Neurone exakt so alt war wie die jeweiligen Individuen, (ii) im menschlichen Hippokampus lebenslang Neurogenese existiert in einem ähnlichen Ausmaß wie im Nagetier und (iii) im menschlichen Bulbus olfactorius – im Gegensatz zum Nagetier – keine Neurogenese im Menschen auftritt.

Eine ganz wesentliche Fragestellung, die derzeit durch die Autoren bearbeitet werden, ist, ob im menschlichen Gehirn nach Schlaganfall eine Neurogenese induziert wird; und zwar sowohl lokal um die Ischämie als auch ob die hippokampale Neurogeneraterate alteriert wird. Die Autoren konnten letztens nachweisen, dass in dem menschlichen Kortex nach zerebraler



Grundlagenforschung News

Ischämie keine detektierbare Neurogenese auftritt, ein Befund, der sich mit tierexperimentellen Daten deckte. Eine wesentliche Frage, ob sich innerhalb der Basalganglien nach Schlaganfall Neurogenese zeigt – ähnlich wie im Tier beschrieben – bzw. ob sich die hippocampale Neurogeneserate nach Ischämie ändert, wird derzeit unter Projektförderung durch die DFG untersucht. *(Literatur beim Verfasser)*

Legende zur Abbildung:

Die Radiocarbonmethode zur Altersdatierung von Zellen bedient sich eines Nebeneffektes der oberirdischen Atombombentests zu Zeiten des Kalten Krieges, durch die große Mengen des radioaktiven Isotops Kohlenstoff-14 (^{14}C) in die Erdatmosphäre freigesetzt wurden (Abbildung A), welches sich gleichmäßig in der Atmosphäre verteilt und deren Konzentration seit den Atomwaffensperrverträgen wieder abfällt (Abbildung B). Bei jeder Neubildung einer Zelle wird ^{14}C in die DNA eingebaut, welches mit dem atmosphärischen Verhältnis aus dem Jahr der Zellbildung korreliert. Ist also die ^{14}C -Konzentration in der DNA von Neuronen exakt so alt wie das Individuum selber (Szenario 1) so sind diese analysierten Neurone schon bei Geburt des Patienten angelegt gewesen, ein Beweis, dass es zu keiner Neurogenese (zumindest zu keiner adulten Genese von langfristig überlebenden Neuronen) gekommen ist. Unterscheidet sich die gemessene ^{14}C -Konzentration der Neurone vom Atmosphärenwert zum Zeitpunkt der Geburt des Patienten, so wurden Nervenzellen später während des Lebens gebildet (Szenario 2), ein Befund wie er beispielsweise bei der Analyse hippocampaler Neurone angetroffen wird. Ist die ^{14}C -Konzentration von analysierten Zellen sehr ähnlich der ^{14}C -Konzentration wie in der heutigen Atmosphäre, müssen die Zellen sehr jung sein (Szenario 3), ein Befund wie er sich z. B. bei Leukozyten findet, die im Laufe des Lebens ständig durch neue ersetzt werden.



Weitere Informationen:

Prof. Dr. Hagen B. Huttner (li)

E-Mail: hagen.huttner@uk-erlangen.de

Prof. Dr. Olaf Bergmann, PhD

E-Mail: Olaf.Bergmann@ki.se

Das Kompetenznetz Schlaganfall auf der ANIM 2017

Am 18. Februar 2017 gestaltet das Kompetenznetz auf der *Arbeitstagung NeuroIntensivmedizin* eine Session mit der Überschrift „Was können wir von neurologischen Patienten über das Bewusstsein lernen“. Es sind Vorträge zu folgenden Themen geplant: *Is there consciousness in vegetative state? Neglect beim akuten und chronischen Schlaganfall und "Blindsight" and "Unconscious Touch" – was wissen wir über unbewusste Vorgänge im Gehirn? Und was sagt uns das über das Bewusstsein?* Wir würden uns freuen, Sie in Wien zu begrüßen.

Save the Date: Gemeinsame Fortbildungsakademie des Kompetenznetzes und des Centrums für Schlaganfallforschung Berlin

Am 1. April 2017 veranstalten das Kompetenznetz und das Centrum für Schlaganfallforschung Berlin eine gemeinsame Fortbildungsakademie zu den Themen Akuttherapie, Komplikationen, Sekundärprävention und Rehabilitation des Schlaganfalls. Die Veranstaltung entspricht dem zweiten Tag des Internationalen Schlaganfallsymposiums, welches alle zwei Jahre vom KNS und CSB organisiert wird, sich im Frühling 2017 jedoch mit dem Symposium *Berlin BRAIN & BRAIN PET 2017* überschneiden würde. Veranstaltungsort ist das Kaiserin Friedrich-Haus am Robert-Koch-Platz 7 in Berlin-Mitte.



Fortbildungsakademie 2015, 6. Internationales Schlaganfallsymposium des KNS und CSB

Termine

21. – 24. September 2016

89. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) mit Fortbildungsakademie, Mannheim
www.dgnkongress.org

5 – 8. Oktober 2016

51. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie, Köln
www.neurorad.de

3. Dezember 2016

7. Prophylaxe-Seminar des Kompetenznetzes Schlaganfall, Berlin
www.kompetenznetz-schlaganfall.de

16. – 18. Februar 2017

Arbeitstagung NeuroIntensivmedizin der Deutschen Gesellschaft für NeuroIntensiv- und Notfallmedizin und der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft, Wien
www.anim.de

Impressum

Herausgeber und Netzwerkzentrale:

Kompetenznetz Schlaganfall
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Mitte
Charitéplatz 1, 10117 Berlin
Telefon: +49 (0)30/450 560 145
Fax: +49 (0)30/450 560 945
E-Mail: info@schlaganfallnetz.de
Internet: www.kompetenznetz-schlaganfall.de

Verantwortlich:

Prof. Dr. med. Arno Villringer, Berlin/Leipzig
Leitender Koordinator

Redaktion:

Dipl. Biol. Liane Clevert, Berlin
Dr. med. Ulrike Lachmann, Berlin
Presse- und Öffentlichkeitsarbeit

Gestaltung KNS-Newslettertemplate:

www.danielheppe.de

Bezug:

Der Newsletter ist als pdf-Datei unter www.kompetenznetz-schlaganfall.de erhältlich.

Der Newsletter wird unterstützt von:

