

# Newsletter

## Kompetenznetz Schlaganfall



Nr. 20 | September 2015

[www.kompetenznetz-schlaganfall.de](http://www.kompetenznetz-schlaganfall.de)

### Grußwort

#### Liebe Leserinnen und Leser,

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

Der akuten Schlaganfalltherapie steht eine neue Ära bevor. So bewerten zumindest Schlaganfall-Experten die Ergebnisse aktueller Studien zum Thema „Stentriever“. Christian Nolte berichtet in seinem Artikel darüber. Wie sich die Inzidenz und Prävalenz des Schlaganfalls in den letzten Jahren verändert haben und welche Rolle die wirtschaftliche Situation eines Landes dabei spielt, erläutert Bob Siegerink in seinem Beitrag. Weiterhin kommt der Gewinner des Young Scientist Awards des KNS zu Wort. Chi-


un Choe konnte in seiner prämierten Studie Homoarginin als neuen potentiellen Biomarker identifizieren und diskutiert, ob sich die Regulation des Homoarginin-Metabolismus zu einem neuen Therapieansatz für Patienten mit Schlaganfall entwickeln könnte. Ein unabhängiger Prädiktor für ein schlechtes Outcome nach Schlaganfall ist die so genannte Poststroke-Hyperglykämie. Ob diese beim akuten Schlaganfall mit einer bestimmten Läsionslokalisation im Gehirn assoziiert ist, haben Klemens Winder, Frank Seifert und Martin Köhrmann untersucht.


Gerne möchten wir Sie zu unserem 6. Prophylaxe-Seminar am 21. November 2015 nach Berlin einladen. Die Veranstal-

tung widmet sich dem Update zu den wichtigsten Risikofaktoren und deren Prävention. Das Programm mit Anmeldeformular liegt dem Newsletter bei. Aktuelle Informationen finden Sie auch auf der Internetseite des KNS:

[www.kompetenznetz-schlaganfall.de](http://www.kompetenznetz-schlaganfall.de).

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

  
Prof. Dr. Arno Villringer  
Koordinator des  
Kompetenznetzes

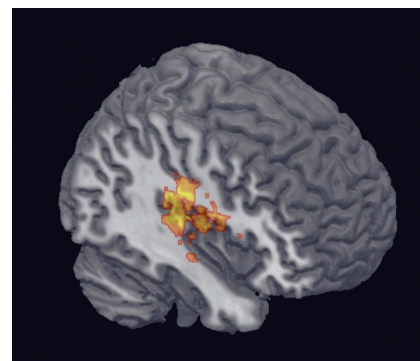
  
Prof. Dr. Karl Einhäupl  
Sprecher des  
Kompetenznetzes

### Pathophysiologie

#### Schlaganfall – Neuroanatomische Korrelate der Poststroke-Hyperglykämie

Akute Schlaganfälle sind häufig mit gestörten Gehirn-Körper-Interaktionen vergesellschaftet. Hierbei können autonome Dysregulationen, Herzmuskelschädigungen, Störungen des Immunsystems und auch Blutzuckerentgleisungen auftreten. Es wird angenommen, dass läsionsbedingte Störungen neurokardialer, neurohumoraler und neuroimmunologischer Interaktionen hierbei wichtige pathophysiologische Komponenten dieser Phänomene sind. Hyperglykämische Entgleisungen kommen

beim akuten Schlaganfall häufig vor, auch in Abwesenheit eines Diabetes mellitus. Diese sogenannte Poststroke-Hyperglykämie (PSH) ist ein unabhängiger Prädiktor für schlechtes klinisches Outcome, größeres Infarktvolumen, verminderten Effekt der intravenösen Thrombolyse und sekundäre intrazerebrale Einblutung. Ob das Auftreten der PSH beim akuten Schlaganfall mit einer bestimmten Läsionslokalisation im Gehirn assoziiert ist, wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Zur Klärung dieser Problemstellung nutzten wir methodisch das „voxel-based lesion symptom mapping“ (VLSM) (Bates E et al. *Nat Neurosci* 2003;6:448-50), also die Voxel-basierte



Die Ergebnisse der VLSM-Analyse erbrachten eine signifikante Assoziation zwischen Läsionen des rechten insulo-operculären Kortex (rot-gelbe Farbcodierung) und dem Auftreten der Poststroke-Hyperglykämie.

Korrelation von zerebraler Läsionslokalisierung und dem Auftreten eines bestimmten Symptoms, in dem Falle die PSH. In der aktuellen Studie (*Winder K et al. Ann Neurol 2015;77:262-8*) wurden prospektiv Patienten mit einem ersten supratentoriellen ischämischen Schlaganfall eingeschlossen. Die ischämischen Läsionen wurden mittels kranialem MRT und CT analysiert. Patienten mit Nachweis bereits älterer ischämischer Infarkte und Diabetes mellitus wurden rigoros aus der Kohorte ausgeschlossen. Es wurden bei Aufnahme Blutglukosewerte und klinische Basisparameter bestimmt. In einer VLSM Analyse wurden dann Blutglukosewerte bei Aufnahme mit der ischämischen Läsionslokalisierung im Gehirn korreliert. Unsere VLSM Analyse zeigt, dass Läsionen des rechten insulo-operculären Kortex mit dem Auftreten der PSH assoziiert sind. Diese Assoziation blieb auch nach Korrektur für andere confounding Faktoren und Läsionsgröße in einer multivariaten

VLSM Analyse robust (Bild). Die direkte Korrelation zwischen Blutglukose und Herzfrequenz bei Aufnahme legt die Vermutung nahe, dass eine sympathische Überaktivierung zur Entstehung der PSH beiträgt. Ergebnisse aus Läsionsstudien zeigten, dass Läsionen der Insel häufig mit einer autonomen Dysregulation, insbesondere mit einer sympathischen Desinhibition einhergehen (*Oppenheimer S. Clin Auton Res 2006;16:6-11*). Ein erhöhter Sympathikotonus führt zu gesteigerter Glykogenolyse und Glukoneogenese und stellt den möglichen Mechanismus für die PSH dar (*Kruyt ND et al. Nat Rev Neurol 2010;6:145-155*).

Zusammenfassend zeigen unsere Ergebnisse eindeutige Assoziationen zwischen Läsionen der rechten Insel, einem wichtigen Areal für autonome Regulation, und dem Auftreten der PSH. Ursache dafür scheint eine autonome Dysregulation im Sinne einer sympathischen Desinhibition zu sein.



#### Weitere Informationen:

Dr. Klemens Winder (li), PD Dr. Frank Seifert

**E-Mail:** klemens.winder@uk-erlangen.de

**E-Mail:** frank.seifert@uk-erlangen.de



PD Dr. Martin Köhrmann

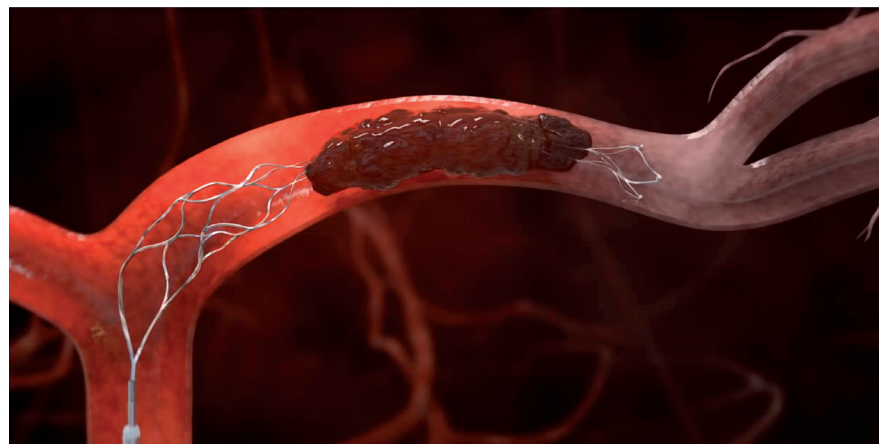
#### **E-Mail:**

[martin.koehrmann@uk-erlangen.de](mailto:martin.koehrmann@uk-erlangen.de)

## Stentretreiver

### Stentretreiver revolutionieren die akute Schlaganfalltherapie

Als den „Beginn einer neuen Ära“ feiern Schlaganfall-Experten die jüngst veröffentlichten Studien zur Rekanalisation eines Gefäßverschlusses in einem großen zerebralen Gefäß durch die neuen sogenannten Stentretreiver. Dabei wird der Thrombus, der das Gefäß verschließt, nicht nur mittels einer medikamentösen Blutverdünnung aufgelöst, sondern zusätzlich mechanisch über einen Katheter aus dem Gefäß entfernt. Gleich sieben Studien haben inzwischen in unterschiedlicher Deutlichkeit die Überlegenheit des neuen interventionellen Verfahrens mittels Katheter gegenüber dem bisherigen Standard gezeigt. Damit hat sich die Aussicht für Patienten, einen Schlaganfall ohne bleibende Schäden zu überstehen, verbessert. Anfang des Jahres wurden zunächst die Ergebnisse von drei Studien im renommierten „New England Journal of Medicine“ veröffentlicht, die Stentretreiver getestet hatten. In allen drei Studien (Mr Clean,



Stentretreiver © Stryker NV

EXTEND-IA, und ESCAPE) erhielten die Patienten die medikamentöse Standardtherapie (inklusive der Thrombolyse, soweit die Patienten sich innerhalb des zugelassenen Zeitfensters von viereinhalb Stunden im Krankenhaus vorstellten). Bei der Hälfte der Patienten kam zusätzlich der Stentretreiver zum Einsatz. Die Studien unterscheiden sich teilweise in

den Einschlusskriterien. Insbesondere das Zeitfenster, in dem Patienten in die randomisierten Studien eingeschlossen wurden, variiert von 6h seit Ereignisbeginn (bei Mr Clean) bis 12h (bei ESCAPE). Auch wurden zum Teil nur Patienten eingeschlossen, bei denen anhand der Bildgebung (CT-Perfusion oder Kollateralestatus) von vornherein ein günstiger Verlauf zu er-

warten war. Dass der Kollateralen-Status ein wichtiges Kriterium für die Prognose und Effektivität der Methode ist, hatte sich u. a. bereits in den Analysen des ENDO-STROKE Registers gezeigt. In allen drei Studien wurde eine signifikante Überlegenheit des interventionellen Verfahrens gegenüber der Standardtherapie deutlich. Die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient nach 3 Monaten kein behinderndes Defizit mehr aufwies, lag bei den mit Stentretreivern behandelten Patienten um absolute 14% (Mr Clean) bis zu 24% (ESCAPE, EXTEND-IA) höher.

Auf der europäischen Schlaganfall-Konferenz Mitte April 2015 in Glasgow wurden nun drei weitere Studien vorgestellt: SWIFT PRIME, REVASCAT und THERAPY. Diese Studien bestätigen die Ergebnisse von EXTEND-IA, ESCAPE und MR CLEAN. Sie bringen nun die endgültige Gewissheit, dass die Methode effektiv ist.

Dies ist ein Wendepunkt für die Therapie bei schweren Schlaganfällen und kommt für mindestens 5% der ischämischen Schlaganfallpatienten in Frage. Komplikationen gab es im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie nur sehr wenige. Die Methode gilt im Studiensetting als sicher und gut verträglich.

Aufgrund der überzeugenden Datenlage ist die Therapie mit Stentretreivern bereits in die neuen europäischen Leitlinien zur Schlaganfalltherapie eingegangen. Allerdings gehört die Behandlung zunächst in die Hand spezialisierter Zentren mit Stroke Unit und Neuroradiologie.

Dort entscheidet sich anhand einer CT-Angiographie oder ggf. einer MR-Angiographie für welche Patienten die Therapie in Frage kommt. Neben dem direkten Nachweis eines verschlossenen großen Hirngefäßes mittels der Angiographie ist auch eine schwere Ausfallsymptomatik ein

Hinweis darauf, dass die neue Behandlung für den Patienten infrage kommen könnte. Nun ist wichtig, die bestehenden Versorgungsstrukturen der akuten Schlaganfallbehandlung zu verbessern, um möglichst vielen Patienten diese vielversprechende Behandlung zu ermöglichen.

*(Literatur beim Verfasser)*



**Weitere Informationen:**

PD Dr. Christian Nolte

**E-Mail:** christian.nolte@charite.de

## Young Scientist Award

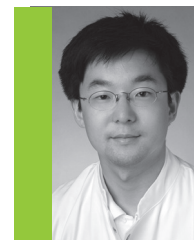
### Neuer Biomarker und potentieller Therapieansatz beim Schlaganfall

Arginin ist das Substrat der Stickstoffmonoxid (NO)-Synthase. NO hemmt die Plättchenaggregation, erweitert Blutgefäße und reguliert die Gefäßhomöostase. Eine Störung dieses Gleichgewichtes ist eine Ursache von vaskulären Erkrankungen wie Schlaganfall. Ein bisher wenig untersuchtes Argininderivat ist die endogene Aminosäure Homoarginin. Im Rahmen eines translationalen Forschungsansatz wurde deshalb untersucht, ob Homoarginin an der Pathogenese des Schlaganfalls beteiligt ist und eine Bedeutung für die Prognose nach Schlaganfall hat. Neben Assoziationsanalysen in klinischen und populationsbasierten Studien wurden hierfür auch Untersuchungen im experimentellen Schlaganfallmodell der Maus durchgeführt [\(Choe et al. Circulation 2013\)](#).

In der Leeds Stroke Studie hatten Patienten nach Schlaganfall eine um 21% höhere Überlebenswahrscheinlichkeit, wenn ihre Homoarginin-Plasmakonzentration um eine Standardabweichung erhöht war (HR 0,79 [95% KI:0,64-0,96], P=0,019,

n=389). Darüber hinaus war Homoarginin mit dem NIH Stroke Score und Alter assoziiert und hatte auch für die ersten 30 Tage nach ischämischen Schlaganfall einen prädiktiven Wert (P<0,05, n=137). Genomweite Assoziationsanalysen (GWAS) in der populationsbasierten Gutenberg-Gesundheits-Studie ergaben eine starke Assoziation zwischen der Homoarginin-Plasmakonzentration und SNPs im Gen der L-Arginin:Glycin-Amidino-transferase (AGAT; z.B. rs10519022 P=6,1x10<sup>-30</sup>, n=2.806). Mit Hilfe von zwei genetisch modifizierten Mausmodellen, i) AGAT-Deletion (AGAT<sup>-/-</sup>) und ii) Guanidinoacetat-N-Methyltransferase-Deletion (GAMT<sup>-/-</sup>), die eine Steigerung der AGAT-Expression zur Folge hat, wurde der Zusammenhang von Homoarginin und der Prognose nach experimentell induziertem ischämischen Schlaganfall untersucht. Entsprechend der Ergebnisse aus der GWAS lag die Homoarginin-Plasmakonzentration in den AGAT<sup>-/-</sup> Mäusen unterhalb der Nachweisgrenze, wohingegen sie in GAMT<sup>-/-</sup> Mäusen erhöht war. Sowohl die zerebrale Schädigung als auch das neurologische Defizit nach experimentellem Schlaganfall

waren in AGAT<sup>-/-</sup> Mäusen ausgeprägter, konnten jedoch durch Homoarginin-Supplementation verringert werden. GAMT<sup>-/-</sup> Mäuse mit AGAT-Überexpression zeigten hingegen kleinere Infarktgrößen als Kontrollmäuse. Letztendlich zeigte sich durch Homoarginin-Supplementation in C57BL6 Wildtyp-Mäusen eine Verringerung des klinischen Defizits und der Infarktgröße. Eine Validierung dieser Ergebnisse in weiteren Studien könnte dazu beitragen, dass sich die Regulation des Homoarginin-Metabolismus zu einem möglichen neuen Therapieansatz für Patienten mit Schlaganfall entwickelt.



**Weitere Informationen:**

Dr. Chi-un Choe

**E-Mail:** cchoe@uke.de

## Mitteilungen aus der Industrie

### Orale Antikoagulation mit Apixaban: Wirksame und verträgliche Therapieoption zur Behandlung und Rezidivprophylaxe venöser Thromboembolien

Seit Juli 2014 ist der direkte Faktor-Xa-Inhibitor Apixaban (Eliquis®) zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie zur Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen zugelassen.<sup>1</sup> Am 19. Februar 2015 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) einen Hinweis auf geringen Zusatznutzen für Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Enoxaparin/Warfarin) in der initialen Behandlungsphase (6 Monate) festgestellt. Für den Zeitraum über 6 Monate hinaus sieht der

G-BA einen Zusatznutzen für Apixaban gegenüber Vitamin-K-Antagonisten mangels Vergleichsstudie als nicht belegt an.<sup>2</sup>

*Signifikant verringerte Rate schwerer Blutungen bei vergleichbarer Wirksamkeit*

Grundlage für den G-BA-Beschluss<sup>2</sup> waren die Ergebnisse der AMPLIFY-Studie<sup>3</sup>. In dieser war nachgewiesen worden, dass die Behandlung venöser Thromboembolien (VTE) mit Apixaban der Standardtherapie nicht unterlegen war. Von den 5.395 Patienten mit akuter VTE erreichten innerhalb von 6 Monaten 2,3% der Patienten unter Apixaban bzw. 2,7% unter Standardtherapie den primären Endpunkt „rezidivierende symptomatische VTE oder VTE-bedingter Todesfall“ (Relatives Risiko Apixaban

vs. Enoxaparin/Warfarin: 0,84;  $p < 0,001$  für Nicht-Unterlegenheit). Die Rate schwerer Blutungen war unter Apixaban signifikant im Vergleich zur Standardtherapie um 69% reduziert ( $p < 0,001$ ) (Abb. 1).<sup>3</sup>

*Verlängerte Rezidivprophylaxe mit Apixaban*

Die AMPLIFY-EXT-Studie<sup>4</sup> untersuchte über 12 Monate die Rezidivprophylaxe mit Apixaban im Vergleich zu Placebo bei 2.482 Patienten, die nach einer symptomatischen TVT und/oder LE bereits eine 6- bis 12-monatige Antikoagulation erhalten hatten. Die Rate rezidivierender VTE oder Tod jeglicher Ursache (primärer Endpunkt) war unter Apixaban 2,5 mg 2x täglich, der zugelassenen Dosis für die Rezidivprophylaxe, im Vergleich zu Placebo um 76% signifikant reduziert ( $p < 0,001$ )<sup>1</sup>. Das Risiko für schwere Blutungen war vergleichbar niedrig wie unter Placebo. In Abb. 2 sind die kumulativen Ereignisraten für den kombinierten sekundären Endpunkt „rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod“ dargestellt (Relatives Risiko Apixaban 2,5 mg 2x täglich vs. Placebo: 0,19; 95%-KI 0,11-0,33).<sup>4</sup> Daraus hatten die Studienautoren geschlossen: „Für VTE-Patienten, bei denen das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer andauernden Therapie unklar ist, eröffnet diese Studie die Rationale für die Fortsetzung der oralen Antikoagulation über zusätzliche zwölf Monate.“<sup>4</sup>

Die Ergebnisse der beiden VTE-Studien bestätigen die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von Apixaban, die sich bereits in den klinischen Studien ARISTOTLE<sup>5</sup> und AVERROES<sup>6</sup> zur Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern\* im Vergleich zu Warfarin bzw. Acetylsalicylsäure gezeigt hatten.

\* Detaillierte Informationen zu den Indikationen und Dosierungen entnehmen Sie bitte der Fachinformation.

1 Fachinformationen Eliquis®, Stand Juli 2014

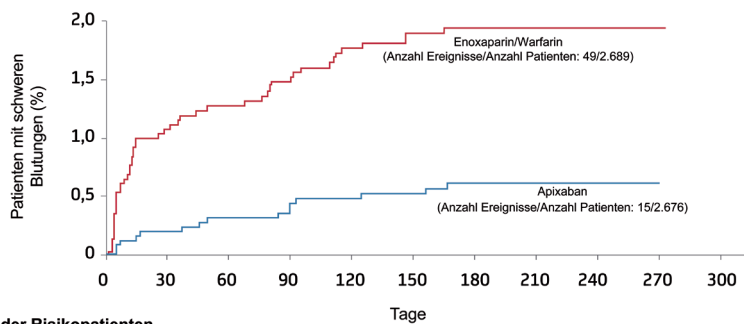
2 Online unter: [www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/)

3 Agnelli G et al. *N Engl J Med* 2013;369:799-808

4 Agnelli G et al. *N Engl J Med* 2013;368:699-708

5 Granger CB et al. *N Engl J Med* 2011;36:981-992

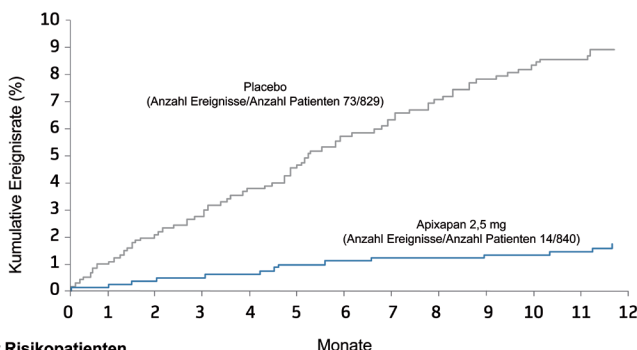
6 Conolly SJ et al. *N Engl J Med* 2011;364:806-817



#### Anzahl der Risikopatienten

Apixaban	2676	2519	2460	2409	2373	2339	61	4	1	0	0
Standardtherapie	2689	2488	2426	2383	2339	2310	43	3	1	1	0

Abb 1: Signifikante Reduktion der Rate schwerer Blutungen unter Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin. Adaptiert nach Agnelli G et al. 2013.<sup>3</sup>



#### Anzahl der Risikopatienten

Apixaban 2,5 mg	840	836	825	818	533
Placebo	826	796	768	743	471

Abb. 2: Überlegenheit von Apixaban vs. Placebo bezüglich der Reduktion von VTE-Rezidiven oder VTE-bedingtem Tod. Adaptiert nach Agnelli G et al. 2013.<sup>4</sup>

## Mitteilungen aus der Industrie

### FDA-Analyse mit 134.000 Vorhofflimmer-Patienten bestätigt das positive Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil von Pradaxa® in der täglichen Praxis

Das Journal *Circulation* veröffentlichte die von der US-Gesundheitsbehörde FDA durchgeführte Medicare-Analyse mit Daten von 134.000 Patienten mit Vorhofflimmern, die im Rahmen ihrer ärztlichen Versorgung entweder mit Dabigatran (Pradaxa®; 150 mg oder 75mg gemäß der US-Zulassung) oder Warfarin behandelt wurden.<sup>1</sup>

Die Autoren schlussfolgern, dass Dabigatran bei älteren Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern im Vergleich zu Warfarin mit einem signifikant verringerten Risiko ischämischer Schlaganfälle und intrakranieller Blutungen, einem signifikant erhöhten Risiko schwerer gastrointestinaler Blutungen und einem signifikanten Überlebensvorteil verbunden war.<sup>1</sup> Die FDA-Medicare-Analyse stützt Ergebnisse der 18.000 Patienten umfassenden RE-LY®-Studie, die weltweit zur Zulassung von Dabigatran in der Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern führte.<sup>1</sup> (Siehe Abb. 1)

Die FDA-Auswertung basiert auf den Daten von Patienten in der US-Krankenversicherung Medicare.<sup>1</sup> Die Beobachtungsstudie umfasste Patienten über 65 Jahre, die aufgrund von nicht-valvulärem Vorhofflimmern eine Behandlung mit Dabigatran oder Warfarin begannen.<sup>1</sup>

Weiterhin gab Boehringer Ingelheim im März die Beantragung der Zulassung für das Dabigatran-spezifische Gegenmittel Idarucizumab in Europa, USA und Kanada bekannt. Die US-Zulassungsbehörde FDA hatte Idarucizumab bereits im Juni 2014 als „bahnbrechende Therapie“ („Breakthrough Therapy“) eingestuft.<sup>2</sup> Boehringer Ingelheim verfolgt bei den drei Zulassungsbehörden EMA, FDA und Health Canada ein beschleunigtes Prüfverfahren. Es wird erwartet, dass Boehringer Ingelheim in Kürze sowohl Hersteller eines direkten oralen Antikoagulans als auch eines speziellen Gegenmittels im Markt ist.

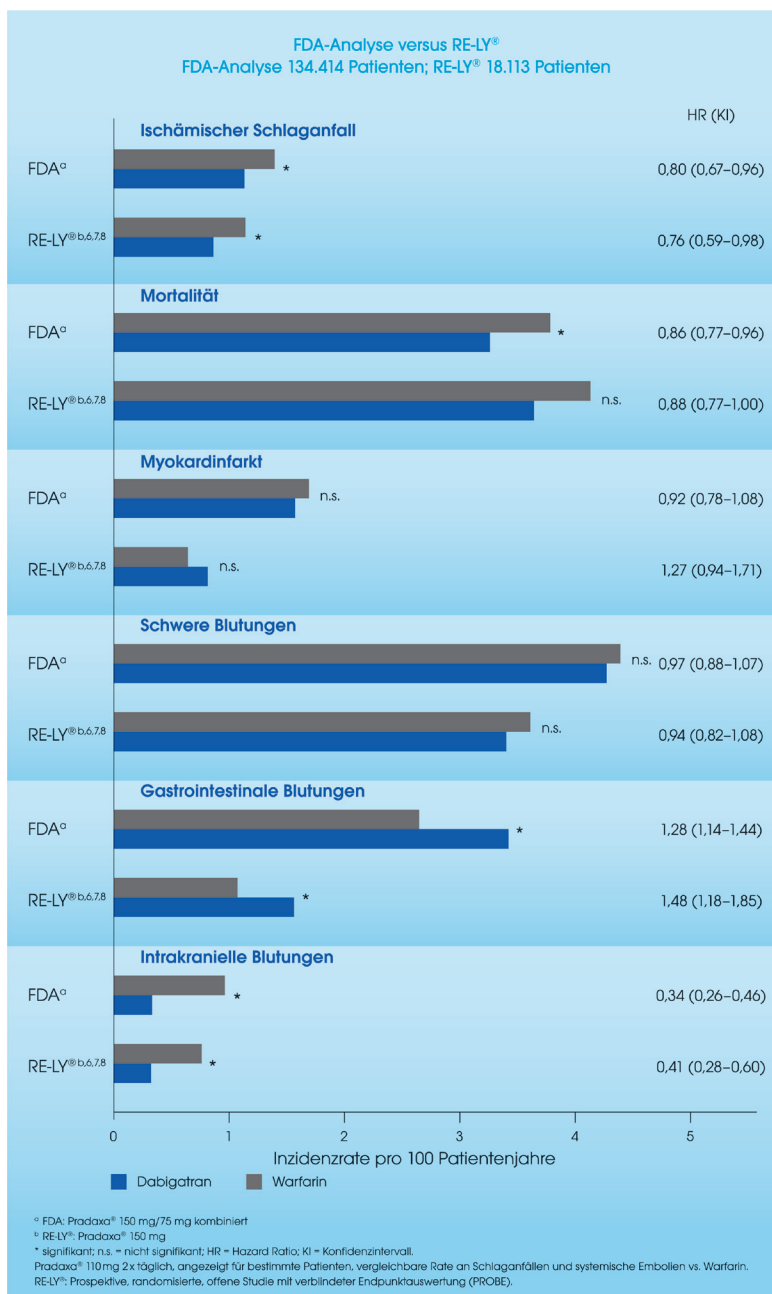


Abb. 1: Medicare-Analyse im Vergleich zu Ergebnissen der RE-LY® Studie

1. Graham DJ et al. Cardiovascular, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Patients Treated with Dabigatran or Warfarin for Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Circulation*, 2014.

2. Boehringer Ingelheim Press Release – 30 June 2014. U.S. FDA grants Breakthrough Therapy Designation to Pradaxa® (dabigatran etexilate) specific investigational antidote. Abrufbar unter: [http://www.boehringer-ingelheim.com/news/news\\_releases/press\\_releases/2014/30\\_june\\_2014\\_dabigatranetexilate.html](http://www.boehringer-ingelheim.com/news/news_releases/press_releases/2014/30_june_2014_dabigatranetexilate.html)

## Mitteilungen aus der Industrie

### Neue orale Antikoagulanzen (NOAK) auf dem Vormarsch

Die Antikoagulation hat einen hohen Stellenwert in der Medizin. Sie kann Patienten vor Schlaganfall, Thrombose oder Lungenembolie schützen. Früher standen nur Vitamin K-Antagonisten (VKA) zur Verfügung, die viele Probleme in sich bergen. Dazu zählen die schwierige Steuerbarkeit, lange Halbwertszeiten sowie zahlreiche Wechselwirkungen mit anderen Arznei- und Nahrungsmitteln. Deshalb wurde der Ruf nach zuverlässigen wirksamen Substanzen immer stärker und entsprechend stark geforscht. Im Interview stellt sich Dr. Markus Mundhenke, Medizinischer Leiter Herz-Kreislauf bei Bayer HealthCare Deutschland, kritischen Fragen zu NOAK.

*Sind NOAK und VKA in der klinischen Wirksamkeit vergleichbar?*

Eine Auswertung der Zulassungsstudien mit über 70.000 Patienten hat für die NOAK in der Indikation des nicht valvulären Vorhofflimmerns gezeigt, dass diese Substanzen in den Einzelstudien mit Warfarin vergleichbar sind. Insbesondere zeigte sich in den Zulassungsstudien gegenüber Warfarin eine geringere Zahl der gefürchteten intrakraniellen und fatalen Blutungen sowie Blutungen in ein kritisches Organ.<sup>1</sup>

*Welche Rolle spielt das Blutungsrisiko bei der Therapieentscheidung?*

Alle Substanzen, die die Blutgerinnung herabsetzen, haben aufgrund ihrer Arzneimittelwirkung ein Blutungsrisiko, wenn unter der Therapie Gewebedefekte auftreten. Dabei stellen neben den häufigeren, leichteren Blutungen die schwerwiegenden, teilweise lebensbedrohlichen Blutungen eine Herausforderung im Umgang mit diesen Substanzen dar. Die Daten aus den NOAK-Studien zeigen für diese Substanzklasse im Vergleich zu VKA ein geringeres Risiko für tödlich verlaufende Blutungskomplikationen und für die besonders gefürchteten Hirnblutungen. Dennoch ist es besser, Blutungen unter Antikoagulation zu vermeiden, als diese behandeln zu

müssen. Dazu ist es wichtig, schon bei der Therapieplanung eine individuelle Risikoabschätzung vorzunehmen und diese auch unter der Therapie beizubehalten. Dazu sind Risiken wie z. B. vorangegangene Blutungsereignisse zu erfragen und es muss entsprechend gehandelt werden.

*Wie sieht das Management einer Blutung unter Antikoagulation aus?*

Als Erstmaßnahme ist der Gerinnungshemmer sofort abzusetzen. Nach Absetzen von zum Beispiel Rivaroxaban kann man innerhalb von 24 Stunden wieder von einer weitgehend normalisierten Blutgerinnung ausgehen. Sollte im Notfall eine schnellere Normalisierung der Blutgerinnung erforderlich sein, greifen ähnliche Maßnahmen (mechanische, chirurgische Blutstillung) wie bei VKA – mit Ausnahme der Substratgabe von Vitamin K. Um die Blutgerinnung zu normalisieren, können bei NOAK ebenfalls Prothrombin-Komplex-Konzentrat (PPSB), aktiviertes Prothrombin Komplex Konzentrat (aPCC) oder ein rekombinanter Faktor VIIa (r-FVIIa) eingesetzt werden.<sup>2</sup> Volumenzufuhr und Bluttransfusionen sind begleitende Maßnahmen, die je nach klinischem Bild anzuwenden sind.

*Sind VKA wegen des regelmäßigen Gerinnungsmonitorings sicherer als NOAK?*

Bei den VKA ist das regelmäßige Gerinnungsmonitoring zur Einstellung auf den INR-Wert 2-3 ein notwendiges Vorgehen, um die Wirksamkeit dieser Substanzklasse sicherzustellen und Nebenwirkungen zu minimieren. Höhere Werte als 3 zeigen eine Überdosierung an, die bei VKA leicht auftritt, da zahlreiche Interaktionen zum Beispiel mit Nahrungsmitteln oder anderen Medikamenten die Einstellung der Antikoagulation erschweren. Selbst ein vermeintlich sicherer Wert zwischen 2-3 schließt Blutungen unter VKA-Therapie nicht aus. Für die NOAK konnte gezeigt werden, dass die Wirkspiegel vorhersehbar sind. Werden dazu noch die Anwendungshinweise (beispielsweise die Anpassung der Dosis bei Patienten mit Einschränkungen

der Nierenfunktion) berücksichtigt, kann man für die Antikoagulationsroutine bei den NOAK auf ein Gerinnungsmonitoring verzichten.

*Welche Empfehlungen sprechen die Fachgesellschaften aus?*

Fachgesellschaften wie die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)<sup>3</sup>, die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und die Europäische Kardiologische Gesellschaft (ESC)<sup>4</sup> empfehlen aufgrund des günstigeren Nutzen-Risiko-Verhältnisses die NOAK als bevorzugte Alternative zu VKA für die Mehrheit der Patienten mit Vorhofflimmern zum Schutz vor Schlaganfällen. Ärzte folgen diesen Empfehlungen zunehmend und verordnen NOAK wie Rivaroxaban bei der Neueinstellung. Wir beobachten das sehr aufmerksam. Mit der Verbreitung der NOAK entstehen zusätzliche Fragen, die es zu beantworten gilt. Klinische Erfahrungen und Studienergebnisse werden in den nächsten drei Jahren dazu beitragen, die NOAK neben der Routinetherapie mit VKA zu etablieren.

1. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2013; published online Dec 4. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0)

2. Fachinformation Xarelto®; Stand Dezember 2014

3. Diener HC et al. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; 5. Aufl. Stuttgart 2012, S. 324ff

4. Camm AJ et al. *Eur Heart J* (2012) 33: 2719-2747

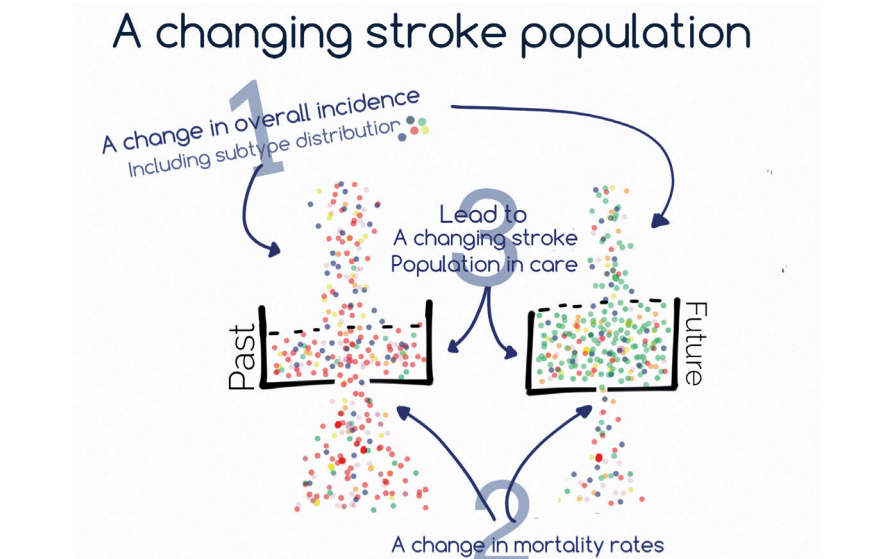
## Epidemiology

### Stroke in decline?

A recent systematic review of 56 studies from all over the world shows that the stroke incidence and early case fatality change over time. They indicate a fall in high-income countries by 42%, but an increase in low-middle income countries by as much as 100%. This contrasting trend leads to the situation that the estimated overall incidence of stroke is currently higher in the low-middle income countries compared to high-income countries. However, these aggregated data from studies with different methodologies do not show time trends within the same populations and we have to dive into the literature. There are several studies that show incidence of stroke over the years, and they all confirm that the incidence of stroke is declining in western countries during the past decades. For example, data from the UK OXVASC study show that the incidence of stroke is declining, from 2.27/1000 person-years in 1981 to 1.62/1000 person-years in 2004. This decline continues after that time period, as was shown in a study on data from the General Practice Research Database which showed an overall stroke incidence rate of 1.04/1000 person-years in 2008. Most remarkable result from these data is the stark drop in stroke incidence in the elderly age group, which is supported by the notion that stroke incidence might be on the rise for the young. Data from the Erlangen stroke project corroborate these trends. The crude absolute risk, as well as age and sex adjusted incidence rate ratios show a small but certain decline over the years. This decline is however different between men and women. Stroke incidence was 28% lower for men in 2009-2010 compared to 1995-1996 whereas the incidence in women was, if anything, only slightly decreased by 10%.

#### *A more detailed look at declining incidences*

This difference shows that we need to consider not only the overall incidence, but also the incidence of particular patient groups and different types of stroke. For



A changing stroke population: how changing incidence and mortality rates for the different stroke subtypes can result in a different patient population in the future. CC BY-NC-ND 3.0: Bob Siegerink ([www.bobsiegerink.com](http://www.bobsiegerink.com))

example, the Erlangen stroke project also tells us that the decline amongst men is similar for all types of stroke, i.e. ischemic stroke, primary intracerebral hemorrhage and sub arachnoid hemorrhage. However, the decline differs among the subtypes of ischemic stroke. For example, the incidence of large artery occlusion has dropped by 73% in men. On the other hand, women showed a 2 fold increase in the incidence of small artery occlusion over time (Incidence rate ratio or IRR 2.33 95%CI 1.39-3.90). The OXVASC study tells a similar story, albeit with different details: although there is no clear sex specific decline, the decline is less outspoken in women (IRR 0.76 95%CI 0.61-0.94) compared to men (0.66 95%CI 0.53-0.82). Different in these data is that there decline is different for the different types of stroke: IS incidence dropped 27% (IRR 0.73, 95%CI 0.62-0.86) while ICH dropped more than half (IRR 0.47 95%CI 0.27-0.83) over the period of investigation.

#### *Incidence vs prevalence*

Assessing the stroke incidences is not sufficient to paint the complete picture about the stroke patient of the future, as we also have to consider matters like

case fatality rate and stroke severity. There is evidence that short term mortality of stroke, but also stroke recurrence, is in decline over time, especially for men. This is reflected in stroke severity: severe strokes are in decline, leading to higher proportion of minor stroke. However, these observations might not be true for all types of strokes, for example, intra cerebral hemorrhage incidence might have decreased, but here the case fatality and long-term mortality seem to be stable, suggesting that treatment and secondary prevention is not equally successful in all types of stroke. With lower incidence and fatality, as well as an expected improved long term outcome through a decline of severe stroke does not necessarily mean less stroke patients. For Germany, the life-time prevalence of stroke did not change in the last 12 years. Other data show that the combination of low mortality and declining incidence can even lead to an increase in stroke prevalence over time up to 12.5% (from 6.4/1000 persons in 1999 to 7.2/1000 persons in 2008).

#### *The stroke patient of the future*

What lesson can we learn from all the evidence about time trends in stroke

## Epidemiology

incidence and prevalence? To what extent can we extrapolate these data in order to obtain an idea about the type of patients that develop in the future? The conclusion is that it is difficult to draw a detailed conclusion from these studies, as there is a plethora of differences in methodology and patient populations. How can we for example draw solid conclusions from the comparison of the OXVASC and Erlangen Stroke project when ischaemic stroke subtype distribution is so different – with 19% of the strokes in the OXVASC study is of cardio embolic nature, whereas the Erlangen stroke project shows this number to be 27%. However, the general picture is clear. Stroke incidence has been in decline during the last decades in high income countries, probably due to better primary prevention. But this does not result in fewer stroke patients: a decline in stroke severity and mortality leads to more stroke survivors, which makes that stroke prevalence is likely to rise in coming decades. Given that the decline is different for the different subgroups, it also becomes clear that the type of stroke patient will change. Patients of the future might be younger at first manifestation, but with a wide age distribution for those who survive. This comes with an increase in patients who have multiple comorbidities, thus complicating treatment and care. The patient population of the future necessitates an open mind to different treatment options, and different care demands to handle the different clinical dilemmas in the future. It is up to us, stroke physicians, nurses and researchers, to rise up to this challenge. *(Literatur beim Verfasser)*



### Weitere Informationen:

Bob Siegerink, PhD

**E-Mail:** bob.siegerink@charite.de

## News

### Ausschreibung des Young Scientist Awards 2015 des KNS

Zum neunten Mal verleiht das Kompetenznetz den Young Scientist Award für eine herausragende wissenschaftliche Arbeit für Nachwuchswissenschaftler aus dem deutschsprachigen Raum. Die Arbeit sollte ein Thema aus den Bereichen Klinische oder Experimentelle Schlaganfallforschung behandeln. Einzelpersonen und Arbeitsgruppen können eine publizierte sowie eine zu Druck angenommene Arbeit aus den Jahren 2014 und 2015 in deutscher und englischer Sprache einreichen. Der Preis ist mit 2000 Euro dotiert. Bitte senden Sie Ihre Bewerbungsunterlagen (Originalarbeit in Kopie, Lebenslauf und formloses Bewerbungsschreiben) bis zum 29. 02. 2016 per E-Mail an: [info@schlaganfallnetz.de](mailto:info@schlaganfallnetz.de)

### 6. Internationales Schlaganfallsymposium im März 2015 in Berlin

Am 6. und 7. März hatten das Kompetenznetz und das Centrum für Schlaganfallforschung Berlin zum 6. Internationalen Schlaganfallsymposium nach Berlin geladen. In den Sessions *What's wrong with stroke research?*, *Never ending breakthroughs and Brain-body interaction in stroke* diskutierten führende Experten spannende Fragen zur Schlaganfallforschung. Die Fortbildungsakademie am 2. Tag widmete sich traditionell Problemen aus dem klinischem Alltag und stieß ebenfalls auf großes Interesse. Bilder von der Konferenz finden Sie unter: [www.kompetenznetz-schlaganfall.de/symposium2015/service/downloads](http://www.kompetenznetz-schlaganfall.de/symposium2015/service/downloads).



## Termine

### 23. – 26. September 2015

88. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) mit Fortbildungsakademie, Dresden  
[www.dgnkongress.org](http://www.dgnkongress.org)

### 15. – 17. Oktober 2015

50. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie, Köln  
[www.neurorad.de](http://www.neurorad.de)

### 21. November 2015

6. Prophylaxe-Seminar des Kompetenznetzes Schlaganfall: »Update zu den wichtigsten Risikofaktoren«, Berlin  
[www.kompetenznetz-schlaganfall.de](http://www.kompetenznetz-schlaganfall.de)

### 28. – 30. Januar 2016

33. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurointensiv- und Notfallmedizin und der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft, Berlin  
[www.anim.de](http://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](mailto:info@schlaganfallnetz.de)  
Internet: [www.kompetenznetz-schlaganfall.de](http://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  
Dipl. Biol. Linda Faye Tidwell, Berlin  
Presse- und Öffentlichkeitsarbeit

### Gestaltung KNS-Newslettertemplate:

[www.danielheppe.de](http://www.danielheppe.de)

### Bezug:

Der Newsletter ist als pdf-Datei unter [www.kompetenznetz-schlaganfall.de](http://www.kompetenznetz-schlaganfall.de) erhältlich.

Der Newsletter wird unterstützt von:

