



Konzept der unterstützten Sekundärprävention nach Schlaganfall

CHARITÉ
UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

Dr. Maureen Steinicke/ Dr. Caroline Ferse

Klinik für Neurologie – CBF
Charité Universitätsmedizin Berlin
Center for Stroke Research Berlin

**6. Prophylaxe-Seminar des
Kompetenznetzes Schlaganfall**

6. Prophylaxe
© Maureen Steinicke/Seminar des KNS
Caroline Ferse

Warum ist die Sekundärprävention ein wichtiges
Thema wenn wir von Schlaganfallpatienten
sprechen?

In Deutschland:

→ 420-550 Menschen täglich

→ pro Jahr **262 000** Schlaganfälle, davon **66 000**
Rezidivereignisse

→ Hohe Prävalenz, zweit- bis dritthäufigste Todesursache
mit 63 000 Todesfällen

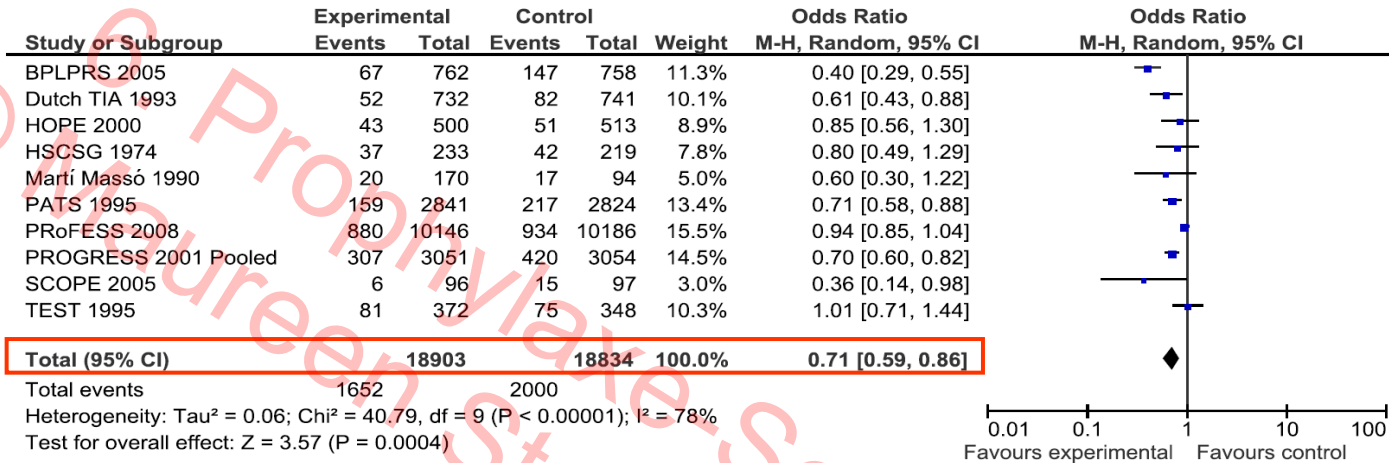
- Patienten mit Stroke oder TIA haben ein erhöhtes Risiko ein erneutes vaskuläres Ereignis zu erleiden (PROGRESS Collaborative Group Lancet 2001, Sacco et al N Eng J Med 2008, Amarenco et al N Eng J Med 2006, Bhatt et al JAMA 2006)
- Rezidivrisiko bei bis zu **3,1%** in den ersten 30 Tagen und **26,4%** in ersten 5 Jahren nach Stroke (Mohan KM et al, Stroke 2011)
- Schlaganfallrisiko bis **25% auf Lebenszeit** bei **VHF ohne OAK** (Glaeder et al Stroke 2010)

1. **aktuelle Leitlinien, Evidenz/Studienlage**
2. **Therapieadhärenz**
3. **strukturierter Programme** → STENO-2 bei **Diabetes mellitus**
4. → Maßnahmenkatalog zur **unterstützten Sekundärprävention**
5. **Aktuelle Studien**

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Blutdruck unter 140/90 mmHg	GCP
Zielkorridor für RR: zwischen 120/70mmHg und 140/90mmHg unter Berücksichtigung der Komorbiditäten und UAW	GCP
Bei Pat. Mit DM2: Zielkorridor 120 bis <140mmHg systol. und 70 bis <90mmHg diastol.	GCP

Definition GCP nach der S3-Leitlinie: entsprechend guter Evidenz und Studienlage

Evidenz Blutdruck



Lakhan SE et al. Int Arc Med 2009

Table 4. Adjusted Risk of Clinical Outcomes by Mean Systolic Blood Pressure Level in 20330 Patients With a Recent Ischemic Stroke

	Mean Systolic Blood Pressure Level, mm Hg				
	High-Normal (130-<140; n = 6004)	Very Low-Normal (<120; n = 1919)	Low-Normal (120-<130; n = 3982)	High (140-<150; n = 4520)	Very High (≥150; n = 3905)
AHR (95% CI)					
Stroke ^a	1 [Reference]	1.29 (1.07-1.56)	1.10 (0.95-1.28)	1.23 (1.07-1.41)	2.08 (1.83-2.37)
Stroke, MI, or vascular death ^b	1 [Reference]	1.31 (1.13-1.52)	1.16 (1.03-1.31)	1.24 (1.11-1.39)	1.94 (1.74-2.16)
Fatal stroke ^c	1 [Reference]	0.63 (0.26-1.49)	1.01 (0.64-1.89)	1.50 (0.94-2.40)	2.51 (1.62-3.09)

Abbreviations: AHR, adjusted hazard ratio; MI, myocardial infarction.

^aAdjusted for age, sex, previous stroke, congestive heart failure, diabetes, MI, hypertension, current smoking status, baseline National Institutes of Health Stroke Scale score, qualifying stroke due to small vessel disease, previous transient ischemic attack, and Asian ethnicity.

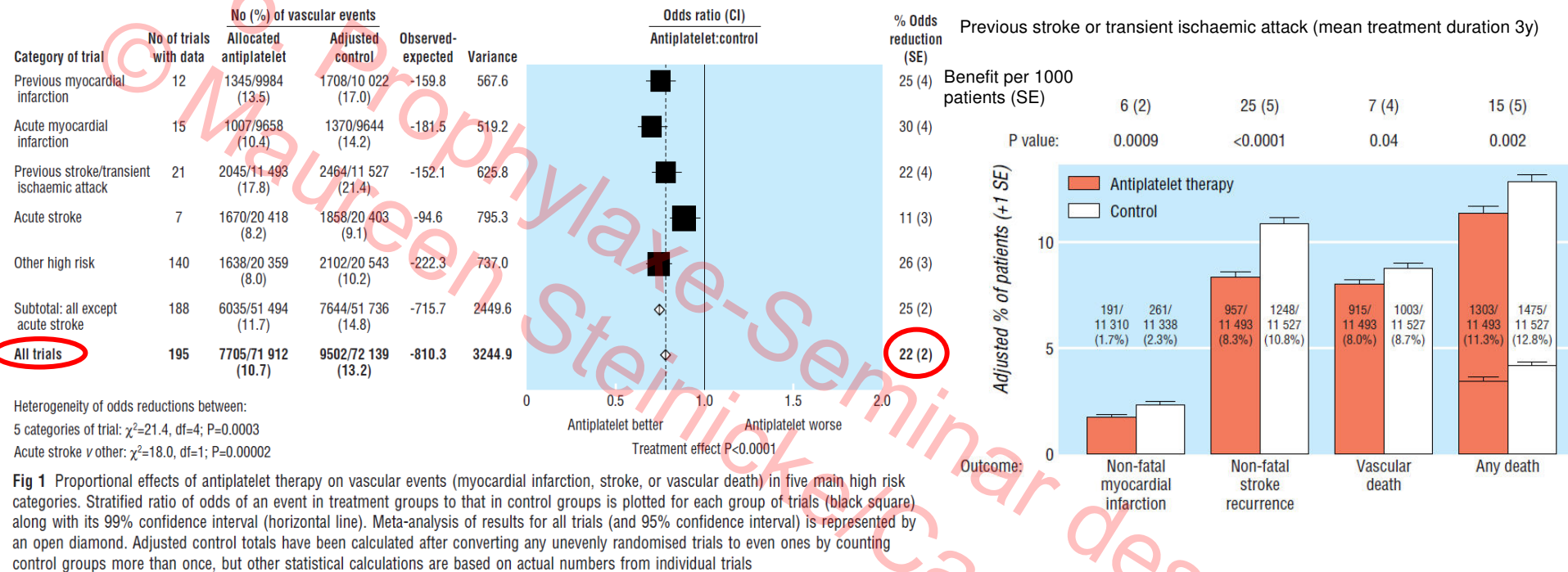
^bAdjusted for age, sex, previous stroke, congestive heart failure, diabetes, MI, hyperlipidemia, coronary artery disease, current smoking status, antihypertensive medication use at baseline, baseline National Institutes of Health Stroke Scale score, qualifying stroke due to small vessel disease, body mass index (calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared), black race, white race, previous transient ischemic attack, and Asian ethnicity.

^cAdjusted for age, sex, previous stroke, congestive heart failure, diabetes, MI, treatment with angiotensin receptor blocker, antiplatelet treatment at baseline, baseline National Institutes of Health Stroke Scale score, body mass index (calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared), and previous transient ischemic attack.

→ Erhöhtes Risiko einen erneuten Schlaganfall zu erleiden

Ovbiagele B et al, JAMA 2011 → eine post hoc Analyse von PROFESS

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>Thrombozytenfunktionshemmer wenn keine Indikation zur OAK</p>	<p>Grad A, Evidenzebene Ia, Leitlinienadaptation (Australia 2010)</p>
<p>ASS (allein oder in Kombination mit freisetzendem Dipyramidamol) oder Clopidogrel Keine der beiden Substanzen ist der jeweils anderen sicher überlegen.</p>	<p>Grad A, Evidenzebene Ib; Leitlinienadaptation (SIGN 2008) Empfehlungsstärke für ASS (100mg) (A) Kombination aus ASS (25mg) und retardiertem Dipyramidamol (200mg) (B) Clopidogrel (75mg) (B)</p>



Relative Risikoreduktion von 22% für den kombinierten Endpunkt Schlaganfall, Myokardinfarkt und Tod!

Unter TAH 25% proportionale Reduktion der nicht fatalen Strokes ($P<0,0001$)

Antithrombotic Trialists' Collaboration, BMJ 2002 Jan. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients.

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Pat. mit permanentem, persistierendem oder paroxysmalen Vorhofflimmern sollen eine OAK erhalten.	Grad A, Evidenzebene Ib; Leitlinienadaptation (Australia 2010)
Thrombozytenfunktionshemmer sollten in der Sekundärprävention nicht mehr verwendet werden, sofern keine kardiologische Indikation für die Gabe vorliegt	GCP
Auch Patienten in höherem Lebensalter sollen antikoaguliert werden.	Grad B, Evidenzebene Ib
Sturzgefahr ist per se keine KI für eine OAK	Evidenzebene III
OAK ist bei Pat. mit kognitiven Einschränkungen oder einer Demenz gerechtfertigt, solange die regelmäßige Medikamenteneinnahme und Kontrolle gewährleistet ist.	Evidenzebene III

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Pat. sollen mit einem Statin behandelt werden	Grad A, Evidenzebene Ia (Australia 2010)
Ziel: LDL-Cholesterinwert <100mg/dl (<2,6mmol/l)	GCP, Leitlinienadaptation (Spain 2009)
Für die Wirksamkeit einer Therapie mit Nikotinsäurederivaten, Fibraten oder Ezetimiben, jeweils allein oder in Kombination mit einem Statin, liegt keine oder keine einheitliche Evidenz vor.	

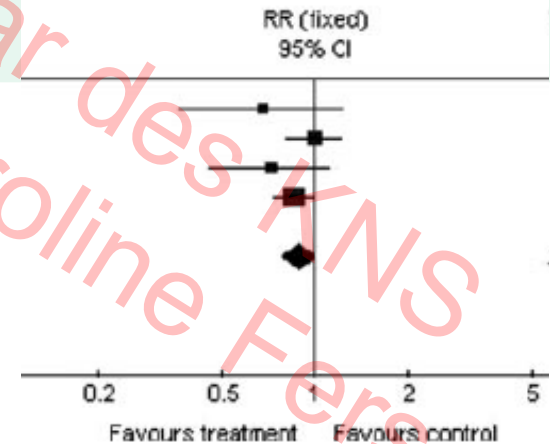
Evidenz Cholesterin

Risikoreduktion für Patienten unter Statintherapie einen Schlaganfall zu erleiden

Schlaganfall	Statin		Kontrolle		Anteil	RR (fixed) (95% CI)
	Ereignisse	Total	Ereignisse	Total		
Studie						
CARE	15	111	20	100	3,88%	0.68 (0.37–1.25)
HPS	169	1643	170	1637	31,38%	0.99 (0.81–1.21)
LIPID	31	325	38	285	7,46%	0.72 (0.46–1.12)
SPARCL	265	2365	311	2366	57,29%	0.85 (0.73–0,99)
Total (95% CI)		4444		4388	100%	0.88 (0.78–0.99)
Total Ereignisse	480		539			
Heterogeneity: $\chi^2 = 3,03$, $df = 3$ ($P = 0.39$); $I^2 = 0,8\%$ Test for overall effect: $Z = 2.19$ ($P = 0.03$)						



Relative Risikoreduktion für den ischämischen Schlaganfall von ca. 20%



Vergouwen MD et al. Stroke 2008. Statin treatment and the occurrence of hemorrhagic stroke in patients with a history of cerebrovascular disease.

- Blutdruck zwischen 120/70mmHg und 140/90mmHg
- Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS, Aggrenox, Clopidogrel
- OAK bei Patienten mit Vorhofflimmern
- Cholesterinsenkung mit dem Ziel LDL < 100mg/dl, bzw. <70mg/dl bei sympt. Stenosen
- Endarteriektomie bei Carotis-Stenosen >50% (n. NASCET)

S3 Leitlinie – Teil 1 Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorisch ischämische Attacke – Stand Januar 2015

Therapieadhärenz nach Stroke

Persistence rates with stroke preventive treatments at discharge and after two years

n=21.077 survivors from Riks-Stroke (Swedish Stroke Register)

Stroke Patienten (gesamt)	1-4 Mo (%)	1-12 Mo (%)	1-24 Mo (%)
Antihypertensive Med.	95,5	86,3	74,2
Pat. mit ischämischem Stroke			
Statin	91,7	73,6	56,1
TAH	96,4	79,3	63,7
Pat. mit ischämischem Stroke + VHF			
OAK	89,1	65,1	45,0

n = 168 Schlaganfallpat. in 2010

	Adhärenz nach 6 Monaten in %
RR innerhalb Empfehlungen	43
LDL < 100 mg/dl	63
Nikotinabstinenz	50
OAK bei VHF	72
VHF: OAK mit INR 2,0-3,0	42
Sportl. Betätigung ≥ 2 x/Woche	64

Motivation und Aufklärung der Patienten

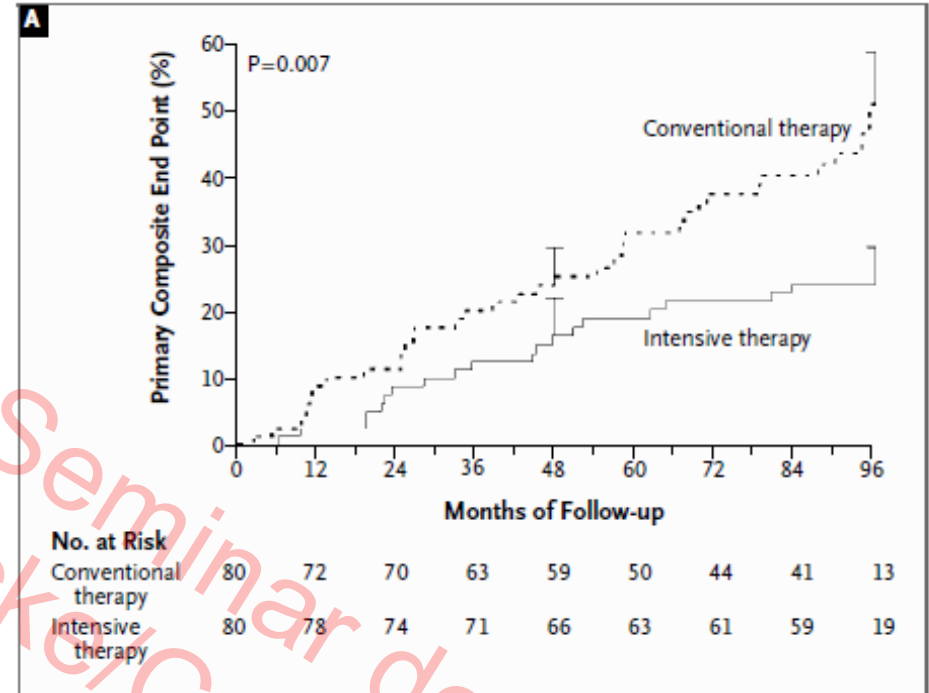
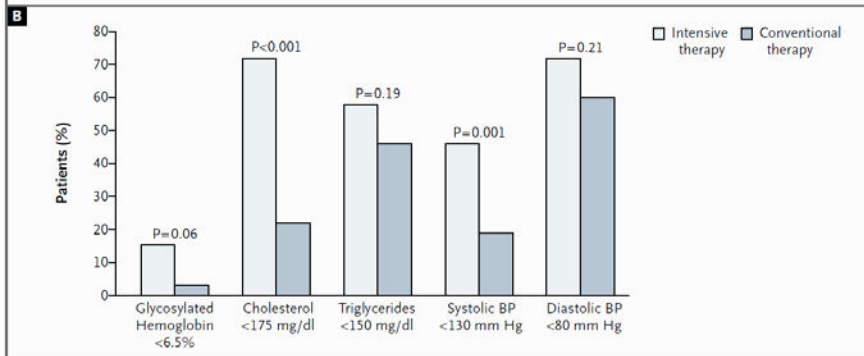
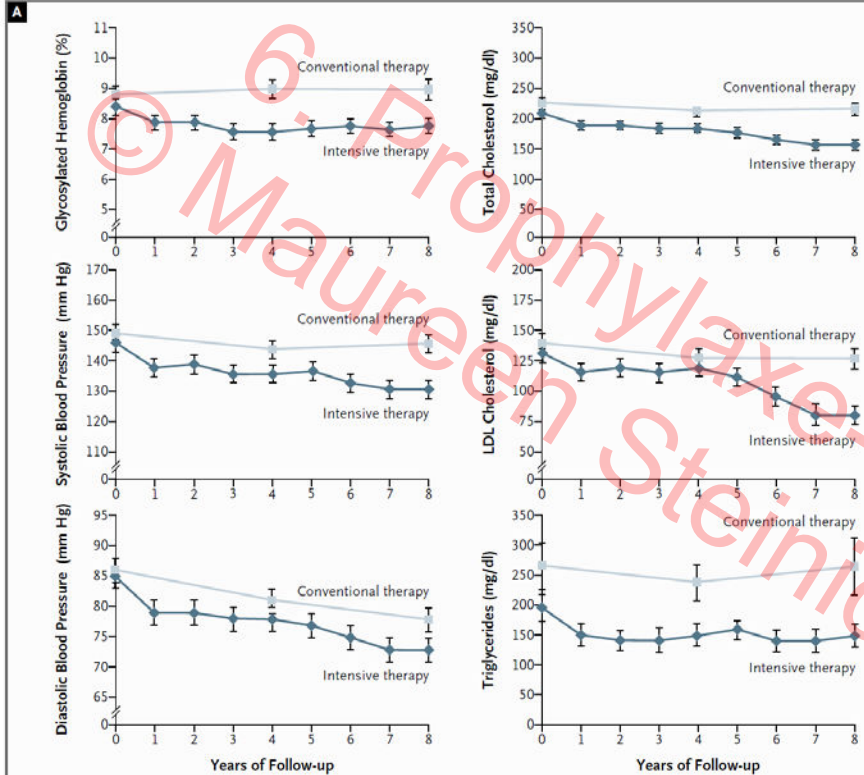
„Drugs don't work
in patients who don't take them.“

– C. Everett Koop

© 6. Prophylaxe-Seminar des KNS
Maureen Stapf/Caroline Ferse

Strukturierte Programme in der Sekundärprävention von Diabetes mellitus, KHK und arteriellem Hypertonus haben positive Ergebnisse mit einer Reduktion von vaskulären Ereignissen erbracht.

(Gaede et al. N Engl J Med 2003, Moreno et al. Med Clin (Barc) 2007, Giannuzzi et al. Arch Intern Med 2008, Green et al. JAMA 2008)



Kaplan-Meier Darstellung der composite Endpunkte Tod durch kardiovaskuläre Ereignisse, nicht fatale Myokardinfarkte, Koronararterien-Bypass-Grafting, perkutane koronare Intervention, nicht fatale Stroke, Amputation, Chirurgie für periphere arteriosklerotische artery disease

Gaede P et al. N Engl J Med, 2003 Jan 30;348(5):383-93.

Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes.

- Oft unveränderte (nicht intensivierete) ambulante Betreuung durch Hausärzte im Vergleich zur Primärprävention
- Kaum Veränderung im Verhalten der Angehörigen (insb. Bewegung und Ernährung → mangelnde Aufklärung)
- Rückfall in alte Verhaltensmuster, Verblissen des Erlebten insb. Bei geringer Einschränkung
- Oder Frustration durch Einschränkung im Alltag (Fatalismus)
- Ev. Post stroke depression
- Mangelnde Compliance
 - durch mangelnde Aufklärung (wiederholen!)
 - Fehlendes Feedback
 - Nebenwirkungen nicht besprochen → Med. werden abgesetzt

Motivation und Aufklärung der Patienten

- Förderung und Stabilisierung der Motivation zur ”lifestyle”-Modifikation
- Förderung der Einnahmecompliance der Medikation
- Förderung der Eigenverantwortlichkeit des Pat.

Monitoring

- Monitoring der Behandlungsziele + Surrogatparameter

Mobilisierung Ressourcen

- Einbeziehen von Angehörigen

Motivation und Aufklärung der Patienten

- Intensivierte und wiederholte **Aufklärung**
- Individuelle **Zielvereinbarungen** (motivational Interviewing)
- **FeedBack**-Strategien (Gesundheitspass, Rückmeldung erhobener Parameter)
- **Vermittlung** der Teilnahme an Gruppenaktivitäten (Raucherentwöhnung, Sportverein, Ernährungsberatung)
- Einbeziehung der nächsten Angehörigen (CoTreat)

Observationsstudie:

Course of **P**atients with **M**inor **S**troke and **T**IA (**COPAMiSTIA**)

Nicht kontrollierte Interventionsstudie:

Modelling of a Supported Secondary Prevention (MODUS)

Leistner S et al. PloS One 2012. Secondary prevention after minor stroke and TIA - usual care and development of a support program.

Leistner et al, PLOS one 2010	Standard-Versorgung	Präventions-Programm	p
	N=168	N=173	
Systol. Blutdruck (MW)	137 ± 19	128 ± 17	<.01
Diastol. Blutdruck (MW)	80 ± 11	73 ± 10	<.01
BD gemäß Empfehlungen	43%	68%	<.01
LDL < 100mg/dl	63%	71%	0.12
Rauchen aufgehört	50%	79%	<.01
VHF-Pat. mit OAC	72%	89%	.09
VHF-Pat. : INR 2-3	42%	56%	.08
Sportl. Bewegung ≥ 2x/w	64%	87%	.02
Rezidivereignis	7 (4%)	8 (5%)	.65

6 Prevalence of treatable risk factors

Baseline (n= 235)	6 month follow-up (n= 193)
69% arterial hypertension	58% with elevated BP
16% diabetes	36%* HbA1c > 7.5%
30% smoking	17% still smoking
61% hyperlipidemia	38% hyperlipidemia
17% atrial fibrillation	41%* INR<2
20% obesity	20% obesity
54% low physical activity	65% low physical activity

Secondary Prevention after Minor Stroke and TIA - Usual Care and Development of a Support Program

Stefanie Leistner^{1,*}, Steffen Benik^{1,9}, Inga Laumeier¹, Annerose Ziegler¹, Gabriele Nieweler¹, Christian H. Nolte¹, Peter U. Heuschmann², Heinrich J. Audebert³

¹ Department of Neurology, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany, ² Institute of Clinical Epidemiology and Biometry, University of Würzburg, Würzburg, Germany, ³ Department of Neurology, Center for Stroke Research, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

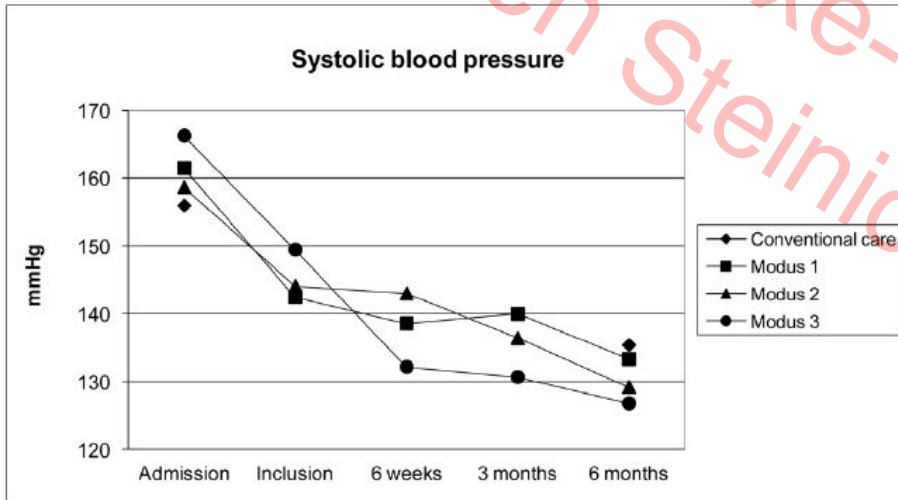


Figure 2. Systolic blood pressure measured during observation period.
doi:10.1371/journal.pone.0049985.g002

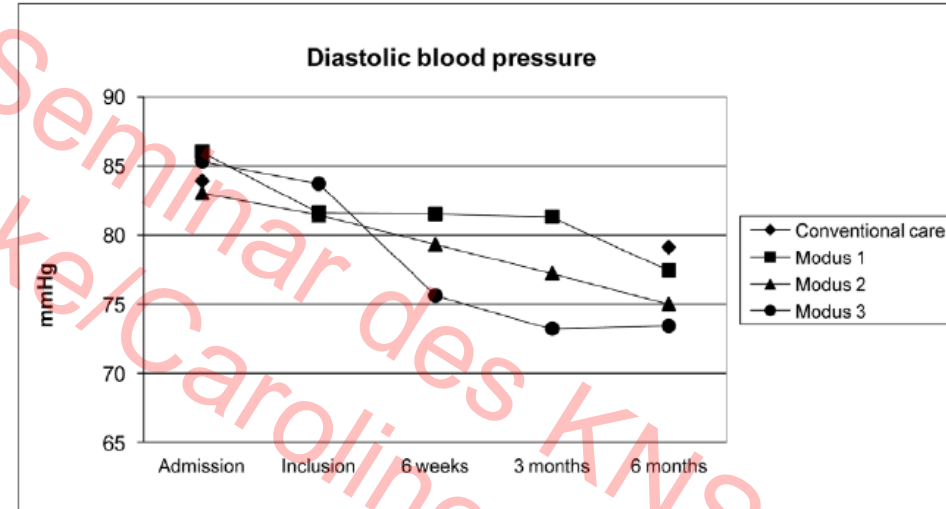


Figure 3. Diastolic blood pressure measured during observation period.
doi:10.1371/journal.pone.0049985.g003

Modus 1: Intervention nach 1 Woche
Modus 2: Intervention nach 1 Wo, 6 Wo
Modus 3: Intervention nach 1 Wo, 6 Wo, 12 Wo

Secondary Prevention after Minor Stroke and TIA - Usual Care and Development of a Support Program

Stefanie Leistner^{1*}, Steffen Benik¹, Inga Laumeier¹, Annerose Ziegler¹, Gabriele Nieweler¹, Christian H. Nolte¹, Peter U. Heuschmann², Heinrich J. Audebert³

¹ Department of Neurology, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany, ² Institute of Clinical Epidemiology and Biometry, University of Würzburg, Würzburg, Germany, ³ Department of Neurology, Center for Stroke Research, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

Qualität der Sekundärprävention

- Ist in der Standardversorgung unbefriedigend
- Kann durch ein intensiviertes Präventionsprogramm verbessert werden
- Ist abhängig von der Intensität des Programms

Limitationen

- Outcome-Unterschiede in konsekutiven Kohorten
- Kein Nachweis eines Effektes auf Rezidivereignisse (Kohorte zu klein?)

Leistner et al. *BMC Neurology* 2013, **13**:11
<http://www.biomedcentral.com/1471-2377/13/11>



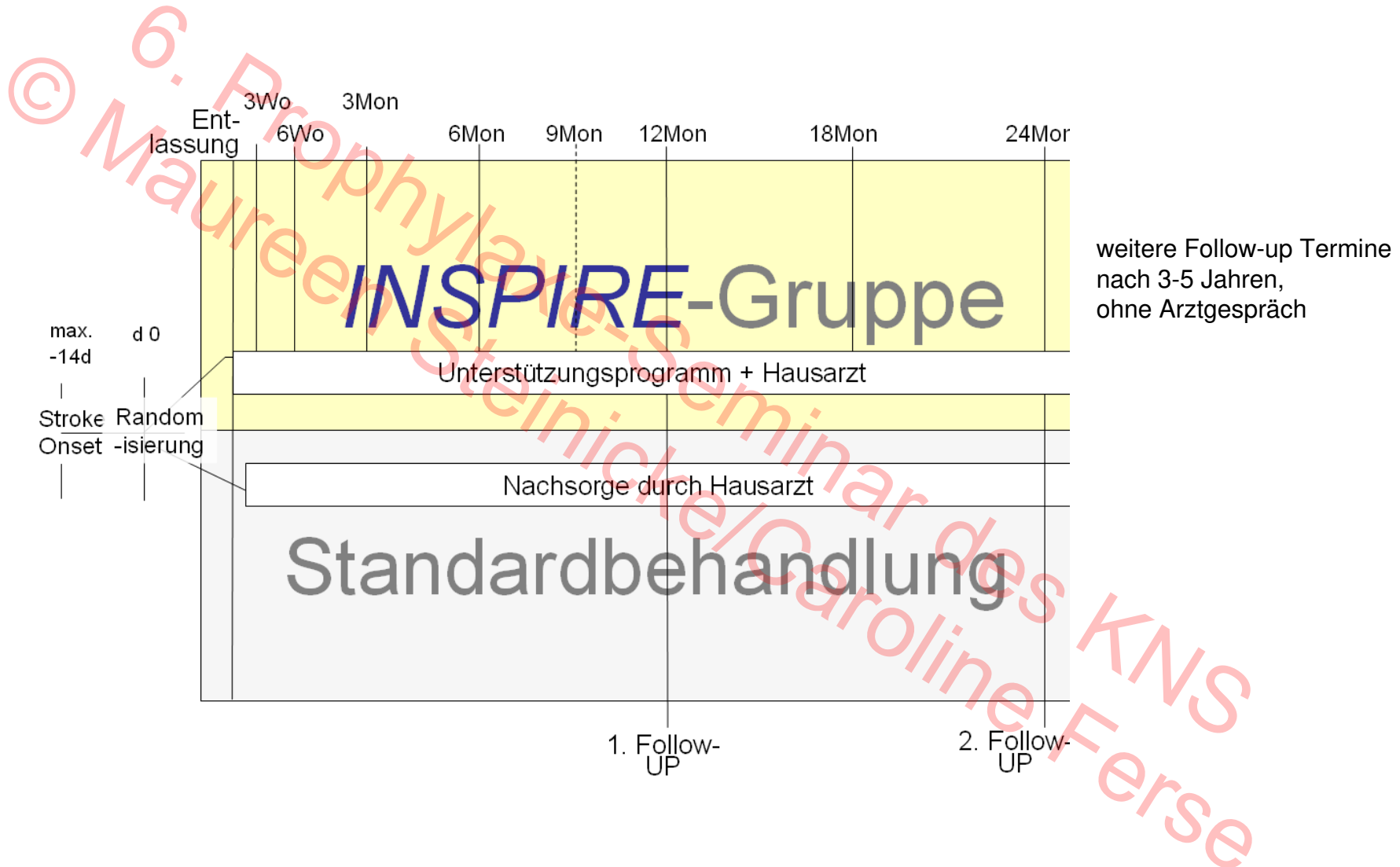
STUDY PROTOCOL

Open Access

Intensified secondary prevention intending a reduction of recurrent events in TIA and minor stroke patients (INSPIRE-TMS): a protocol for a randomised controlled trial

Stefanie Leistner^{1*}, Georg Michelson², Inga Laumeier¹, Michael Ahmadi¹, Maureen Smyth¹, Gabriele Nieweler¹, Wolfram Doehner³, Jan Sobesky⁴, Jochen B Fiebach⁵, Peter Marx¹, Otto Busse⁶, Friedrich Köhler⁷, Holger Poppert⁸, Martin LJ Wimmer⁹, Thomas Knoll⁹, Paul Von Weitzel-Mudersbach¹⁰ and Heinrich J Audebert^{5*}

Intensivierte **S**ekundärprävention mit **I**ntention einer
Reduktion von
Rezidiv-**E**reignissen nach **T**IA und **M**inor **S**troke



Motivation und Aufklärung der Patienten

- Förderung und Stabilisierung der Motivation zur ”lifestyle”-Modifikation
- Förderung der Einnahmecompliance der Medikation
- Förderung der Eigenverantwortlichkeit des Pat.

Monitoring

- Monitoring der Behandlungsziele + Surrogatparameter

Beratende Funktion

- Information und Empfehlung (Arztbrief) an den Hausarzt

- Einschluss von 2082 Pat. geplant
 - aktuell 1621 Patienten (Stand 20.11.2015)
- **multizentrisch:**
 - seit Ende 2011: CBF
 - seit 02/2012: CCM, CVK
 - Klinikum Rechts der Isar, Praxis Wimmer/Knoll, München
 - seit 01/2013 Klinikum Ludwigshafen
 - seit 02/2013 Århus University Hospital, Dänemark
 - seit 11/2013 Auguste-Viktoria-Klinikum Vivantes
 - seit 10/2015 Klinikum Vivantes Neukölln

- Evidenzbasierte Strategien der Sekundärprävention verfügbar
- Adhärenzprobleme in der Standardversorgung
- Aktuelle Studien klären Effekte einer Unterstützung auf Adhärenz und Prognose
- Wir brauchen intensivierete/ unterstützte sekundärpräventive Maßnahmen, um die Motivation und Aufklärung der Patienten und Unterstützung der Hausärzte und damit Therapieadhärenz zu fördern, sowie lifestyle-Veränderungen nachhaltig in den Alltag zu implementieren

6. Prophylaxe-
© Maureen Steinicke
Seminar der Caroline F. KNS
Se
Vielen Dank für die Aufmerksamkeit.



Der Maler Anton Räderscheidt erlitt im September 1967 einen Schlaganfall mit anschließendem Neglect. Die Bilder aus dieser Zeit zeigen, wie er sich und die Welt sah.



Dieses Selbstbildnis entstand im April 1968, etwa 6 Monate nach seinem Schlaganfall.

Copyright: Pascal Räderscheidt



Acht Monate nach seinem Schlaganfall und dem folgenden Neglect malte sich Anton Räderscheidt deutlich anders als kurz nach seiner Erkrankung.