Newsletter Kompetenznetz Schlaganfall

Nr. 26 | September 2021 www.kompetenznetz-schlaganfall.de

Grußwort

Liebe Leser*innen,

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

Obwohl die Pandemie unser Leben in vielen Bereichen noch immer stark einschränkt, haben sich mittlerweile aber auch für viele Herausforderungen innovative und praktikable Lösungen gefunden, die uns auch in Zukunft von großem Nutzen sein werden. Vor allem im technischen Bereich wurden zahlreiche Entwicklungen angestoßen, die Digitalisierung in der Medizin nimmt Fahrt auf. Dieses Thema möchten wir auch im diesjährigen Newsletter aufgreifen.
So geben Ute von Jan und Urs-Vito Albrecht eine Einführung in die Welt der digitalen Gesundheitsanwendungen oder auch „Apps auf Rezept". Welche Indikationen werden abgedeckt und was sollte man beachten?

Heinrich Audebert erforscht seit vielen Jahren, ob sich mit Hilfe mobiler Stroke Units wie z.B. einem Rettungswagen mit integriertem Computertomographen und Lysemöglichkeit die Versorgung von Schlaganfallpatienten verbessern lässt. Neue Ergebnisse dazu stellt er zusammen mit Martin Ebinger in einem weiteren Artikel vor. Einen Kommentar zur TIPS-3 Studie, die sich mit dem wichtigen Thema der Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen auseinandersetzt, hat Karen Gertz verfasst. Last but not least fasst Peter Berlit im ersten Artikel wichtige Erkenntnisse zu zerebrovaskulären Manifestationen von COVID-19 zusammen.

Gerne möchten wir Sie zu unserem 12. Prophylaxe-Seminar am 4. Dezember 2021 einladen. Wie im letzten Jahr bieten wir unsere Veranstaltungen im Online-Format an. 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.

Prof. Dr. Arno Villringer

Aktuelles aus der Klinik

COVID-19-Infektion, COVID-19-Impfung und zerebrovaskuläre Manifestationen

COVID-19 ist eine virale Infektion der Luftwege mit Multiorganbeteiligung. Das Virus kann über den Nervus olfactorius, den Nervus vagus und auf dem Blutweg ins ZNS gelangen. 5 % aller Patienten müssen stationär behandelt werden. Die Prognose hängt von Alter und Geschlecht ab. Eine vermehrte Abgeschlagenheit (Fatigue), Muskel- und Kopfschmerzen treten häufig im Rahmen der Infektion auf, Riech- und Schmeckstörungen sind pathognomonisch und können auch ohne Infektzeichen Erst- und Hauptsymptom der Erkrankung sein. Das Auftreten eine Anosmie ist mit einer insgesamt günstigeren Prognose assoziiert: Betroffene müssen seltener in stationäre Therapie, seltener auf eine Intensivstation und auch die Notwendigkeit einer Intubation ist signifikant reduziert.

Wenn COVID-19-Patienten stationär behandelt werden müssen, ist bei etwa einem Drittel auch mit neurologischen Komplikationen zu rechnen. Neben Anosmie, Ageusie, Fatigue, Kopf- und Muskelschmerzen kommt es dann auch zu schweren neurologischen Komplikationen, zu Enzephalopathien, oft unter dem Bild eines Delirs, zu akuten Enzephalomyelitiden (ADEM), zu peripher neurologischen Manifestationen wie dem Guillain-Barré-Syndrom, sowie zu zerebrovaskulären Manifestationen.

Schlaganfälle treten bei etwa 2 % der Betroffenen auf, dabei sind zerebrale Ischämien sieben- bis achtmal häufiger als intrazerebrale Blutungen. Während

subklinische Durchblutungsstörungen und Mikroblutungen vornehmlich bei beatmungspflichtigen vorerkrankten Betroffenen vorkommen, manifestieren sich die klinischen Schlaganfälle auch bei Jüngeren ohne relevante Gefäßrisikofaktoren und ohne schwere Lungensymptome.

Die ischämischen Schlaganfälle zeigen sich oft als schwere Manifestation mit deutlichen neurologischen Ausfällen durch den Verschluss großer Hirngefäße (large vessel occlusion: LVO). Entscheidend in der Pathogenese der Gefäßverschlüsse scheint eine Infekt-assoziierte Koagulopathie bei COVID-19 zu sein. Diese ähnelt der disseminierten intravaskulären Koagulation mit erhöhten D-Dimeren bei 46 % aller Patienten (43 % bei leichter Erkrankung, 60 % bei Intensivpatienten) und Thrombozytopenie. Hinzu kommen eine Endothelzellschädigung durch Entzündung mit intravaskulärer Thrombusformation, eine erhöhte Plättchen-Gefäßwand-Interaktion durch Multimere des von Willebrand-Faktors bei defizienter ADAMTS13 sowie eine thrombotische Mikroangiopathie.

Bei intrazerebralen Blutungen im Rahmen einer COVID-19 Infektion liegt signifikant seltener ursächlich eine Hypertonie zu Grunde. Die Betroffenen sind jünger und häufig ohne Vorerkrankungen. Eine weitere zerebrovaskuläre Komplikation des Infektes sind Hirn- und Sinusvenenthrombosen, welche auch den oft bilateralen Blutungen zugrunde liegen können.

Insgesamt sind thrombotische Manifestationen bei der Infektion mit COVID-19 sicher häufiger als nach der Impfung gegen den Erreger. Nach der Impfung mit Vektor-Impfstoffen wurde ein spezifisches autoimmunologisches Syndrom beobachtet, welches der raschen Erkennung und zeitnahen Behandlung bedarf. Die Gerinnungsstörung im Zusammenhang mit COVID-19-Impfung führt dabei nicht nur zu zerebralen Sinus- bzw. Hirnvenenthrombosen, sondern auch zu Pfortaderthrombosen, Lungenembolien und Schlaganfällen. In Deutschland traten Vakzine-assoziierte zerebrovaskuläre Ereignisse nach der Erstimpfung mit dem Vektorimpfstoff ChAdOx1 (AstraZeneca) auf, in den USA gibt es auch Fälle nach

Schlaganfallinzidenz bei Covid-19	Asien Europa USA	3,1 % 1,2 % 1,3 %
Verteilung zerebrovaskulärer Ereignisse	Ischämie Blutung Sinusvenenthrombose	79 - 87 % 11 - 15 % 0,5 - 4,4 %
Großgefäßverschluss Odds Ratio	Im Vergleich zu Covid-negativen Ischämien	2,73
Thrombolyserate	Deutschland 1 - 5/2020: Im Vergleich zu Covid-negativen Ischämien:	16,4 % 16,2 %
Thrombektomierate	Deutschland 1 - 5/2020: Im Vergleich zu Covid-negativen Ischämien:	3,8 % 7,7 %
Krankenhausmortalität	Deutschland 1 - 5/2020	34,6 %

Abb. 1: Schlaganfallkennzahlen (modifiziert nach Veltkamp R, et al: Neurovaskuläre Manifestationen von COVID-19. Nervenarzt 2021; 92:531–539)

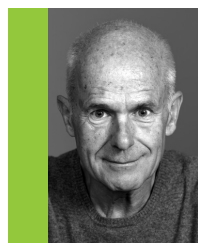
Impfung mit dem Vektorimpfstoff von Johnson & Johnson. Anhand einer webbasierten Befragung im April 2021 aller neurologischen Kliniken in Deutschland bestand bei 62 Patienten ein möglicher Zusammenhang zerebrovaskulärer Ereignisse mit der Impfung – die Rate war hierbei mehr als neunmal höher als bei mRNA-Impfstoffen. Umfassende Gerinnungsanalysen nach ChAdOx1- oder mRNA-Impfung (BioNTech) fanden in Woche 2 nach der ersten Impfdosis keine Hinweise auf eine globale Hyperkoagulabilität

Bei den postvakzinalen Thrombosen wurde hingegen ein spezieller immunologischer Pathomechanismus nachgewiesen, welcher dem Mechanismus der Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT), einer immunologischen Koagulopathie nach Gabe von Heparin, ähnelt. Bei den Betroffenen besteht eine Thrombozytopenie durch Antikörper gegen den Komplex aus Heparin und Plättchenfaktor 4 (PF4). Die PF4-Antikörper aktivieren gleichzeitig die übrigen Thrombozyten, so dass Thrombosen entstehen und eine disseminierte intravasale Gerinnung bei gleichzeitiger Blutungsneigung wegen des Plättchenmangels auftreten kann.

Greinacher et al. konnten zeigen, dass bei dieser Vakzine-induzierten immunogenen thrombotischen Thrombozytopenie (VITT) im Blut PF4-Autoantikörper nachweisbar sind, obwohl Betroffene zuvor kein Heparin erhalten hatten. Für den Nachweis der PF4-Antikörper muss ein ELISA-Test durchgeführt werden – sonstige HIT-Suchtests sind ungeeignet.

Bei Patienten mit VITT wird zur Behandlung die Gabe hochdosierter intravenöser Immunglobuline (IVIG) kombiniert mit einer Antikoagulation geraten. Eine mögliche Alternative zur IVIG-Therapie stellt die Plasmapherese dar, mittels der die Antikörper eliminiert werden.

(Literatur beim Herausgeber)



Weitere Informationen:
Prof. Peter Berlit
E-Mail: berlit@dgn.org

Kommentar

International Polycap Study-3 (TIPS-3)

Die TIPS-3 Studie setzt sich mit dem wichtigen Thema der Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen auseinander. Eingeschlossen wurden insgesamt 5713 Studienteilnehmer*innen ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die jedoch ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko gemessen mit der InterHeart Risikoskala aufwiesen. Die Studienteilnehmer*innen waren durchschnittlich ca. 65 Jahre alt und wurden im Mittel 4,6 Jahre nachverfolgt. Die Studie wurde überwiegend in Indien, den Philippen und Kolumbien durchgeführt.
Als primärer Endpunkt wurde untersucht, ob die einmal tägliche Einnahme einer Kombinationstablette mit einer festen Dosis aus 40 mg Simvastatin, 100 mg Atenolol, 25 mg Hydrochlorothiazid und 10 mg Ramipril zu weniger kardiovaskulären Ereignissen (Tod durch kardiovaskuläre Ereignisse, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Herzinsuffizienz, Reanimation bei Herzstillstand, arterielle Re-vaskularisation) im Vergleich zu Placebo führt. In einem faktoriellen Design wurde dies der einmaltäglichen Einnahme von 75 mg Acetylsalicylsäure (ASS) im Vergleich zu Placebo sowie der einmaltäglichen Einnahme der o.g. Kombinationstablette plus 75 mg ASS im Vergleich zu Doppel-Placebo gegenübergestellt. Alle infrage kommenden Studienteilnehmer*innen erhielten in einer 3- bis 4-wöchigen Eingewöhnungsphase eine niedrigdosierte Kombinationstablette (40 mg Simvastatin, 50 mg Atenolol, 12,5 mg Hydrochlorothiazid und 5mg Ramipril) plus 75 mg ASS und wurden anschließend bei ausreichender Adhärenz in die jeweiligen Studienarme randomisiert.
Die TIPS-3 Studie zeigt, dass die Einnahme der o.g. Kombinationstablette im Vergleich zu Placebo zu einer Reduktion des systolischen Blutdrucks und des LDL-Cholesterins führt. Der primäre Endpunkt trat in der Behandlungsgruppe bei 4,4 % der Studienteilnehmer*innen ein, in der Placebogruppe dagegen bei 5,5 %. In der ASS-Gruppe ergab sich ebenfalls eine Reduktion der primären Endpunktereignisse (4,1 %) im Vergleich zu Placebo (4,7 %), was statistisch nicht signifikant war. Jedoch war das Schlaganfallrisiko in der ASS-Gruppe signifikant reduziert (0,8 % vs. 1,4 %). Den größten Effekt auf den primären Endpunkt zeigte die Gruppe mit Behandlung durch die Kombinationstablette plus 75mg ASS (4,1 %) im Vergleich zu Doppel-Placebo (5,8 %), was einer Reduktion des relativen Risikos von 31 % entspricht.
In den beiden Gruppen mit Behandlung durch die Kombinationstablette wurde die Studie häufiger wegen Hypotonie, Schwindel oder Husten im Vergleich zu Placebo abgebrochen. In der ASS-Gruppe wurde keine Zunahme der Blutungsereignisse im Vergleich zu Placebo beobachtet.

Um dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse vorzubeugen, ist die Kontrolle von Risikofaktoren essentiell. In Abhängigkeit vom jeweiligen Gesundheitssystem beeinflussen unterschiedliche Faktoren primärpräventive Maßnahmen, wie die reduzierte Compliance bei Patienten mit Polymedikation oder der eingeschränkte Zugang zu medikamentösen Therapien und Gesundheitsfürsorge. So wiesen 83 % der Studienteilnehmer*innen der TIPS-3 Studie bereits eine arterielle Hypertonie auf, jedoch wurden nur ca. 10 % der Patient*innen mit antihypertensiver Medikation behandelt.
Der Vorteil einer primärpräventiven Behandlung mittels Kombinationstablette wäre, dass verschiedene Risikofaktoren mit der einmaligen Einnahme nur einer Tablette pro Tag effektiv sowie kostengünstig behandelt werden können. Nachteilig erscheinen Nebenwirkungen wie Hypertonus und Schwindel, die wiederum zu einem Absetzen der Medikation führen können. Ebenso sollte der generelle Nutzen in weiteren Studienkollektiven in Europa und Amerika reproduziert werden, bevor generelle Empfehlungen auf Leitlinienbasis abgeleitet werden. Der Einsatz einer Kombinationstablette mit dem credo „one size fits all“ sollte auch vor den aktuellen Bestrebungen präzisionsmedizinischer Ansätze bzw. personalisierter Medizin geprüft werden.

Weitere Informationen:
Prof. Karen Gertz
E-Mail: karen.gertz@charite.de

Versorgungsforschung

B_PROUD Studie: Der Einsatz von mobilen Stroke Units verbessert Schlaganfallversorgung

Um den Grad der Behinderung nach einem ischämischen Schlaganfall zu reduzieren, stehen in der Akuttherapie zwei kausale Therapiemöglichkeiten zur Verfügung: die Lysetherapie und die mechanische Rekanalisation. Die Wirksamkeit dieser Therapien ist zeitabhängig: je früher die Behandlung beginnt, umso wirksamer ist sie. Bisherige Studien haben gezeigt, dass mobile Stroke Units (MSUs, Rettungswagen mit integriertem Computertomographen [CT] und Lysemöglichkeit) die Zeit vom Auftreten der ersten Schlaganfallsymptome bis zum Beginn der Lysetherapie um ca. eine halbe Stunde verkürzen und damit ca. ein Drittel der Patienten mit Lysetherapie diese Behandlung

Abb. 1: „Stroke Einsatz-Mobil“, STEMO (mobile Stroke Unit) © Sebastian Dörken

bereits in der ersten „goldenen“ Stunde erhalten. Der Gedanke, dass die MSU auch den Beginn der mechanischen Rekanalisation beschleunigen kann, liegt nahe; in den MSU kann eine CT-Angiographie durchgeführt werden, die Katheterlabore können in Bereitschaft gesetzt werden und die Patient*innen können ohne Zeitverlust durch Übergaben unmittelbar in das Katheterlabor transportiert werden.

Die MSU in Berlin heißt „Stroke Einsatz-Mobil“, kurz: STEMO (Abbildung 1). Im STEMO konnte bereits vor 7 Jahren gezeigt werden, dass die Zeiten vom Alarm in der Leitstelle bis zur Lyse verkürzt werden. Die Triagierung der Patient*innen mit Schlaganfall gelang im STEMO besser als in den herkömmlichen Rettungsmitteln. Erste Kosten-Nutzen-Analysen ließen auf eine akzeptable Kosteneffektivität hoffen. Diese ökonomischen Analysen beruhten jedoch auf Annahmen bzgl. des funktionellen Outcomes, das sich durch die Zeitersparnis ergeben könnte.

Das Ziel der B_PROUD-Studie war es nun nachzuweisen, dass das prähospitale MSU-Konzept tatsächlich zu einer Verbesserung des funktionellen Outcomes, d.h. weniger Fälle von Behinderung oder Tod nach 3 Monaten, führt. Die Studie konzentrierte sich auf Schlaganfallpatient*innen, die für eine der beiden Akuttherapien prinzipiell in Frage kamen. Diese Auswahl war eine der vielen methodischen Leitplanken der nicht-randomisierten Studie um das Risiko einer Verzerrung der Ergebnisse so weit wie möglich zu minimieren. Eine Randomisierung war nicht mehr möglich nachdem die 2014 veröffentlichten Daten zu einer vorläufigen Integration des STEMO in den Routinebetrieb des Rettungssystems in Berlin geführt hatte.

In die Studie wurden 1543 Patienten eingeschlossen, bei denen der Notruf den Verdacht auf akuten Schlaganfall weckte. Die Diagnose eines ischämischen Schlaganfalls musste später in der Klinik bestätigt werden und die Patienten mussten die grundsätzlichen Kriterien für die Lysetherapie oder eine mechanische Rekanalisation erfüllen. Die Verfügbarkeit einer MSU entschied darüber, ob eine MSU zusätzlich zum normalen Rettungswagen oder nur ein konventioneller Rettungs-/Notarztwagen zum Patienten geschickt wurde. War zum Zeitpunkt des Notrufs kein STEMO abkömmlich, schickte die Einsatzzentrale ausschließlich den konventionellen Rettungsdienst, der die betroffene Person in ein Krankenhaus mit Stroke Unit brachte. Das war bei 51 Prozent der Patient*innen der Fall. Drei Monate nach dem Schlaganfall wurde der modified Rankin Scale erhoben. Hierzu wurden die Patient*innen telefonisch kontaktiert. Die standardisierten Interviews wurden aufgenommen, Hinweise auf die Gruppenzugehörigkeit (STEMO vs. nicht-STEMO) wurden entfernt und dann „geblindeten“ Prüfern zur Beurteilung vorgespielt. Patient*innen hatten ebenfalls die Möglichkeit die Fragen zum mRS schriftlich zu beantworten. Wenn Patient*innen nach 3 Monaten nicht erreicht werden konnten, wurden Vitalstatus und ggf. Wohnort über das Meldeamt abgefragt. Die so eruierte Wohnsituation (zu Hause versus Heimversorgung) wurde zur Näherung an den funktionellen Zustand verwendet, wenn kein mRS vorlag.

In der STEMO-Gruppe konnten deutlich mehr Patienten eine Lysetherapie erhalten (60 statt 48 %) und diese wurde zudem durchschnittlich 20 min früher verabreicht. Während von den mit STEMO-Einsatz versorgten Schlaganfallpatienten 7,1 % verstarben, waren es bei den Betroffenen mit konventioneller Rettungsdienstversorgung 8,8 %. In der adjustierten Regressionsanalyse zeigte sich, dass eine STEMO-Disponierung signifikant seltener mit Behinderung oder Tod nach drei Monaten assoziiert war. Eine Odds Ratio von 0,71 entsprach dabei einer 29 % geringeren relativen Wahrscheinlichkeit für ein schlechteres Behandlungsergebnis ($p < 0.001$). Auch die Angaben zur Lebensqualität gemessen anhand des EQ-5D fielen in der Gruppe, für die das STEMO zur Verfügung stand, signifikant besser aus. Einzig die Hoffnung auf eine Beschleunigung der mechanischen Rekanalisation bei Einsatz der STEMOs konnte nicht erfüllt werden. Hier wurden von vielen Krankenhäusern eine erneute Bildgebung vor Beginn der Rekanalisation verlangt, was zu zusätzlichem Zeitverlust geführt hat. (Dieses Vorgehen wurde mittlerweile im Alltag der Berliner Kliniken korrigiert.)

Im Ergebnis zeigte sich dennoch durch die Verwendung der aktuell drei MSUs in Berlin eine hochrelevante Verbesserung der Patientenversorgung hinsichtlich des funktionellen Ergebnisses. Aufgrund der weltweit unterschiedlichen Gegebenheiten in der Schlaganfallrettung bleiben ergänzende Untersuchungen in anderen Gesundheitssystemen wünschenswert. Die Kosten-Nutzen-Analysen auf Basis der aktuellen Outcome-Daten sind angelaufen.

(Literatur beim Herausgeber)

Weitere Informationen:
Prof. Heinrich Audebert (li)
E-Mail: heinrich.audebert@charite.de
Prof. Martin Ebinger
E-Mail: M.Ebinger@medicalpark.de

Mitteilungen aus der Industrie

Praxbind®: das erste spezifische Antidot für ein Antikoagulanz (Pradaxa®, Dabigatran) aus der Gruppe der NOAKs ist im klinischen Alltag angekommen

Praxbind® wird seit seiner Markteinführung in Deutschland kontinuierlich als wertvolle Ergänzung des Sicherheitsprofils eines modernen Antikoagulans Pradaxa® im klinischen Alltag wahrgenommen. Genau für die seltenen, jedoch klinisch herausfordernden Situationen, wie zum Beispiel eine lebensbedrohliche Blutung oder eine dringliche, nicht aufschiebbare Intervention unter Pradaxa®-Therapie wurde Praxbind® entwickelt. Die einfache Bolusgabe von 5 g Idarucizumab (Praxbind®) bewirkt eine minutenschnelle und über Stunden anhaltende Aufhebung des antikoagulatorischen Effekts von Pradaxa®.[1] Patienten unter effektiver oraler Antikoagulation, die einen ischämischen Schlaganfall erleiden, sind üblicherweise keine Kandidaten für eine systemische Thrombolyse. Hierdurch sind ihnen die Chancen auf klinische Verbesserung durch die Thrombolyse verwehrt. Anders nun für Patienten, die unter effektiver Antikoagulation mit Pradaxa® einen ischämischen Schlaganfall erleiden.

Die so behandelten Patienten konnten im Allgemeinen dann durch die Thrombolysetherapie eine klinische Verbesserung erfahren. Die Ergebnisse einer bundesweiten Fallsammlung wurden hierzu publiziert.[2] Die Anwendung von Idarucizumab und Alteplase erfolgt innerhalb der jeweiligen Zulassung und wird auch durch internationale Empfehlungen gestützt.[3]
Auch bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen wurde das spezifische Antidot erfolgreich eingesetzt. Ein Hämatomwachstum konnte in der Mehrzahl der Fälle durch rasche Gabe des Antidots erfolgreich verhindert werden.[2] Insgesamt haben die Patienten mit einer intrakraniellen Blutung von der Anwendung des Antidots auf Basis der publizierten Fälle klinisch profitiert. Die aktuelle Leitlinie der europäischen Schlaganfallorganisation hat für diese Anwendung eine Empfehlung auf genommen.[4] Insofern ist Idarucizumab im fünften Jahr nach Markteinführung fest im klinischen Alltag angekommen und eröffnet neue therapeutische Ebenen für Arzt und Patient. Es bleibt abzuwarten, in wie weit das kürzlich durch die europäische Kommission mit Auflagen zugelassene Andexanet alfa (Ondexxya®) das Management von lebensbedrohlichen Blutungssituationen unter Faktor-Xa-Hemmung vereinfachen wird.

Hinweis:
Die Anwendung von Alteplase außerhalb der Zulassung kann herstellerseitig nicht empfohlen werden. Die hier genannten Informationen dienen ausschließlich der wissenschaftlichen Information.
Alteplase darf gemäß Zulassung zur Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls nur innerhalb von 4,5 Stunden nach Symptombeginn verabreicht werden.[8]

Actilyse® (Alteplase) zur Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls

Die Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls mit Actilyse® gehört in Deutschland seit der Zulassung in 2001 zur Standardbehandlung einer Vielzahl von ischämischen Schlaganfalltypen, auch bei großen proximalen Gefäßverschlüssen, die nach Thrombolyse mittels einer mechanischen Thrombektomie weiter behandelt werden können.[5] Die Fachinformation von Actilyse® hat einige wichtige Änderungen erfahren: die obere Altersbeschränkung auf 80 Jahre ist weggefallen, ebenso sind Jugendliche ≥ 16 Jahre durch das Label abgedeckt. Insbesondere sollten Jugendliche durch adäquate Bildgebungsverfahren vor der Behandlung untersucht werden. Bei älteren Patienten sollte eine sorgfältige Nutzen-Risikoabwägung erfolgen.

Studien zur Anwendung von Alteplase außerhalb des zugelassenen Zeitfensters ≥ 4,5 Stunden nach Symptombeginn

Die Frage, ob durch geeignete Perfusions-Bildgebung ein bislang starres Zeitfenster durch ein individuelles, Parenchymschaden-basiertes Selektionskriterium zur Thrombolyse ersetzt werden kann, wurde in den vergangenen Jahren durch einige Investigator-iniziierte Studien (IIS) untersucht.[6] Die kürzliche Überarbeitung der Leitlinie „Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (AWMF-Registernummer: 030/046) bildet den gegenwärtigen Stand der Wissenschaft sowie die Empfehlungen der Leitlinienkommission ab.[7] Hierbei werden insbesondere die folgenden Fragestellungen evidenzbasiert und richtungsgebend beleuchtet:

1. Welche multimodale Bildgebung ist geeignet zur Therapieentscheidung bei Patienten außerhalb des zugelassenen Zeitfensters inkl. bei Wake-up strokes?

2. Welche gefäßrekanalisierende Therapie (medikamentös durch Lyse; mechanisch durch Thrombektomie; die Kombination beider Verfahren) ist aus Sicht der Leitlinienkommission indiziert für die jeweiligen Schlaganfallpopulationen?

Quellenangabe:
1. Pollack CV, Jr., Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal – Full Cohort Analysis. N Engl J Med 2017; 377: 431–41.
2. Kermer P, Eschenfelder CC, Diener H, et. al.: Antagonizing Dabigatran by Idarucizumab in Cases of Ischemic Stroke or Intracranial Hemorrhage in Germany – Updated Series of 120 Cases. Int J Stroke 2020; 15 (6): 609–18.
3. Steffel J, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. ESC European Society of Cardiology, Europace 2021; 00, 1–65. doi:10.1093/europace/euab065.
4. Berge E, Whiteley W, et al. European Stroke Organisation (ESO) guideline on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke; European Stroke Journal 2021; https://doi.org/10.1177/2396987321989865.
5. Turc G, Bhogal P, Fischer U, et al. European Stroke Organisation (ESO) – European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) guidelines on mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke. J Neurointerv Surg 2019; 11: 535–8.
6. Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA, et al. Extending thrombolysis to 4·5–9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. The Lancet 2019, 394: 139–147. doi:10.1016/S0140-6736(19)31053-0.
7. Ringleb P, Köhrmann M, Jansen O, et al.: Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls, S2e-Leitlinie, 2021, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien(abgerufen am 25.06.2021)
8. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformation Actilyse. Februar 2020.

Mitteilungen aus der Industrie

Aktuelle Studie zu Apixaban vs. Dalteparin bei Krebspatienten mit venösen Thromboembolien (VTE)

Bei Patienten mit Krebserkrankungen treten Thromboembolien als zusätzliche Komplikation häufig auf und können die Prognose der Patienten verschlechtern – stellen sogar die zweithäufigste Todesursache bei diesen Patienten dar.[2–6] Die aktuelle Standardtherapie bei krebsassoziierten VTE sind parental verabreichte NMH.[2,9]

Als mögliche orale Option wurden in den ESC-Leitlinien zu Diagnose und Management der Lungenembolie 2019 die NOACs Edoxaban (Klasse IIa, Level B) und Rivaroxaban (Klasse IIa, Level C) für krebsassoziierte VTE aufgenommen – allerdings mit Einschränkungen für Patienten mit Krebserkrankungen im Magen-Darm-Trakt.[2] Die Einschränkungen basieren auf den Ergebnissen klinischer Studien bei Tumorpatienten mit VTE, in denen diese beiden NOACs im Vergleich zu NMH mit einem erhöhten Risiko für schwere GI-Blutungen assoziiert waren. [7,8]

Die prospektive randomisierte Phase-III-Studie CARAVAGGIO verglich die orale Gabe von Apixaban im VTE-Standard-Dosierungsregime (10 mg 2 x tgl. für 7 Tage, gefolgt von 5 mg 2 x tgl.) mit subkutan verabreichtem Dalteparin (200 I.E./kg 1 x tgl. für 30 Tage, gefolgt von 150 I.E./kg 1 x tgl.) über 6 Monate. Mit 1.170 randomisierten Patienten ist CARAVAGGIO die bislang größte Studie zu einem NOAC zur Behandlung krebsassoziierter VTE. [1,7,8] Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit aktiver oder früherer Krebserkrankung, bei denen eine VTE neu diagnostiziert wurde.[1]

Der primäre Endpunkt war die Rate an rezidivierenden VTE nach 6 Monaten in der modified-intention-to-treat Population. Diese traten unter Apixaban numerisch seltener auf als unter Dalteparin (5,6 % versus 7,9 %; HR 0,63; 95 %-KI: 0,37–1,07; p < 0,001 für Nicht-Unterlegenheit; p = 0,09 für Überlegenheit). Damit war Apixaban gegenüber Dalteparin im primären Endpunkt nicht unterlegen.[1] Für Patienten mit einer Tumorlokalisation im Magen-Darm-Trakt wird von den Leitlinien bevorzugt NMH empfohlen.[2,9] Besonders interessant sind daher die Erkenntnisse zu schweren Blutungsereignissen aus der CARAVAGGIO-Studie: Die Raten an schweren Blutungen[§] (Haupt-Sicherheitsendpunkt) waren unter beiden Behandlungen vergleichbar (Apixaban: 3,8 %; Dalteparin: 4,0 %; HR 0,82; 95 %-KI: 0,40–1,69; p = 0,6). Eine Detailbetrachtung der verschiedenen Blutungsarten legt zudem nahe, dass auch die Raten für schwere GI-Blutungen unter Apixaban und Dalteparin vergleichbar waren (1,9 % vs. 1,7 %, HR 1,05; 95 %-KI: 0,44–2,5). [1]

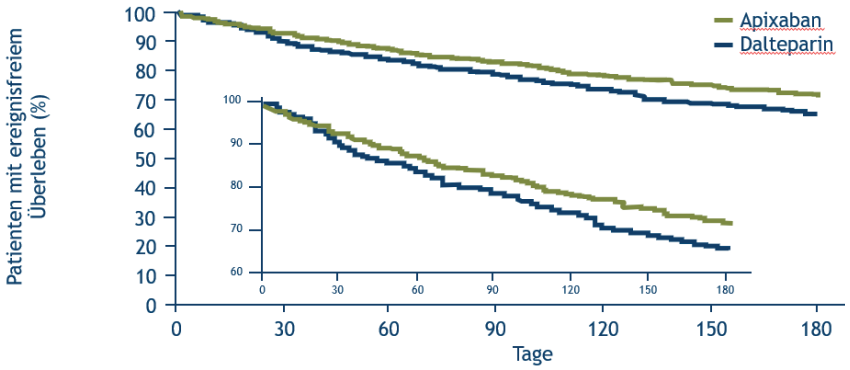


Abb. 1: CARAVAGGIO-Studie: Patienten mit ereignisfreiem Überleben (in %) über den Studienzeitraum von 6 Monaten

Als eine wichtige Kenngröße onkologischer Studien wurde in der CARAVAGGIO-Studie auch das ereignisfreie Überleben, hier definiert als das Nichtauftreten von VTE-Rezidiven, schweren Blutungen oder Tod, erfasst. Am Ende des Beobachtungszeitraums, lag das ereignisfreie Überleben unter Apixaban bei 73,3 % und unter Dalteparin bei 68,6 % (HR 1,36; 95 %-KI 1,05–1,76). Damit waren unter Apixaban zumindest numerisch mehr Patienten frei von schwerwiegenden Ereignissen[£] als unter Dalteparin.[1]

Fazit: In der CARAVAGGIO-Studie war Apixaban gegenüber Dalteparin in der Behandlung krebsassoziierter VTE nicht unterlegen, bei vergleichbaren Raten für schwere Blutungen. Nach Einschätzung der Studienautoren könnten die Ergebnisse den Anteil an Patienten mit krebsassoziierter VTE erweitern, für die eine Therapie mit Apixaban geeignet sein kann. Da die Rate an schweren GI-Blutungen unter Apixaban verglichen mit Dalteparin nicht erhöht war, könnte dies auch Patienten mit Tumorerkrankungen des Magen-Darm-Trakts einschließen.[1]

In den Onkopedia Leitlinien [10] von 2020 kann zusammenfassend die Initialtherapie von – symptomatischer und inzidenteller – VTE bei Tumorpatienten mit NMH, NMH gefolgt von Edoxaban oder primär beginnend mit Apixaban oder Rivaroxaban erfolgen.

[§] Schwere Blutungen nach den Kriterien der International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) sowie Blutungen, die einen akuten chirurgischen Eingriff erforderten.
[£] VTE-Rezidiv, schwere Blutungen oder Tod

Literatur:
1. Agnelli G et al. 2020. N Engl J Med Apr 23;382(17):1599-1607. doi:10.1056/NEJMoa1915103
2. Konstantinides SV et al. 2020. Eur Heart J 41(4):543-603. doi:10.1093/eurheartj/ehz405
3. Khorana AA et al. 2007. J Thromb Haemost 5(3):632–634. doi:10.1111/j.1538-7836.2007.02374.x
4. Prandoni P et al. 2005. The Lancet Oncology 6(6):401–410. doi:10.1016/S1470-2045(05)70207-2
5. Noble S et al. 2010. Br J Cancer 102(S1):S2-S9. doi:10.1038/sj.bjc.6605599
6. Sørensen HT et al. 2000. N Engl J Med 343(25):1846–1850. doi:10.1056/NEJM200012213432504
7. Raskob GE et al. 2018. N Engl J Med 378(7):615–624. doi:10.1056/NEJMoa1711948
8. Young AM et al. 2018. J Clin Oncol 36(20):2017–2023. doi:10.1200/JCO.2018.78.8034
9. Farge D et al. 2019. Lancet Oncol 20(10):e566-e581. doi:10.1016/S1470-2045(19)30336-5
10. Onkopedia Leitlinie 2020 Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V.

Digitalisierung in der Medizin

Digitale Gesundheitsanwendungen und Gesundheits-Apps in der Versorgung

Digitale Gesundheitsanwendungen, kurz „DiGas" oder auch „Apps auf Rezept" sind in aller Munde beziehungsweise haben die meisten zumindest schon einmal davon gehört. Die rechtliche Grundlage wurde hierfür in Deutschland mit dem sog. Digitale-Versorgung-Gesetz (DVG) geschaffen (Deutscher Bundestag, Gesetz für eine bessere Versorgung durch Digitalisierung und Innovation. Fassung vom 08.11.2019, verabschiedet im Bundesrat am 29.11.2019, Bundesrat, 2019). Ende 2019 in Kraft getreten, schafft das Digitale Versorgungsgesetz zumindest für die gesetzlich Versicherten einen Leistungsanspruch für solche Anwendungen.

Definition von „DiGas"

„DiGas" sind definiert als digitale, zertifizierte Medizinprodukte niedriger Risikoklasse, die dazu dienen, "[...] die Erkennung, Überwachung, Behandlung oder Linderung von Krankheiten oder die Erkennung, Behandlung, Linderung oder Kompensierung von Verletzungen oder Behinderungen zu unterstützen [...]". Neben mobilen Apps können dies z.B. auch browserbasierte Anwendungen sein. Ein Anspruch auf Versorgung besteht aber nur, wenn die Anwendungen im Verzeichnis für digitale Gesundheitsanwendungen des BfArM gelistet sind (https://diga.bfarm.de/de/verzeichnis) und entweder eine (ärztliche oder psychotherapeutische) Verordnung oder die Genehmigung durch die Krankenkasse (bei bereits bekannter Erkrankung) vorliegt. Eine dauerhafte Aufnahme in das Verzeichnis kann erst nach erfolgreicher Prüfung durch das BfArM erfolgen. Dazu müssen die nötigen Anforderungen als Medizinprodukt erfüllt (Sicherheit, Funktion, Qualität) sowie Datenschutz und Datensicherheit nach dem Stand der Technik berücksichtigt sein. Zudem ist ein "positiver Versorgungseffekt" nachzuweisen. Fehlt letzterer anfänglich, ist zunächst nur eine vorläufige, zeitlich beschränkte Aufnahme möglich.

„DiGas" und Gesundheits-Apps und deren Anwendungsbereiche

DiGas werden häufig Potenziale in Bezug auf die Gestaltung neuer Versorgungsformen zugeschrieben. Sie sollen für Versicherten dabei z.B. zeitliche und örtliche

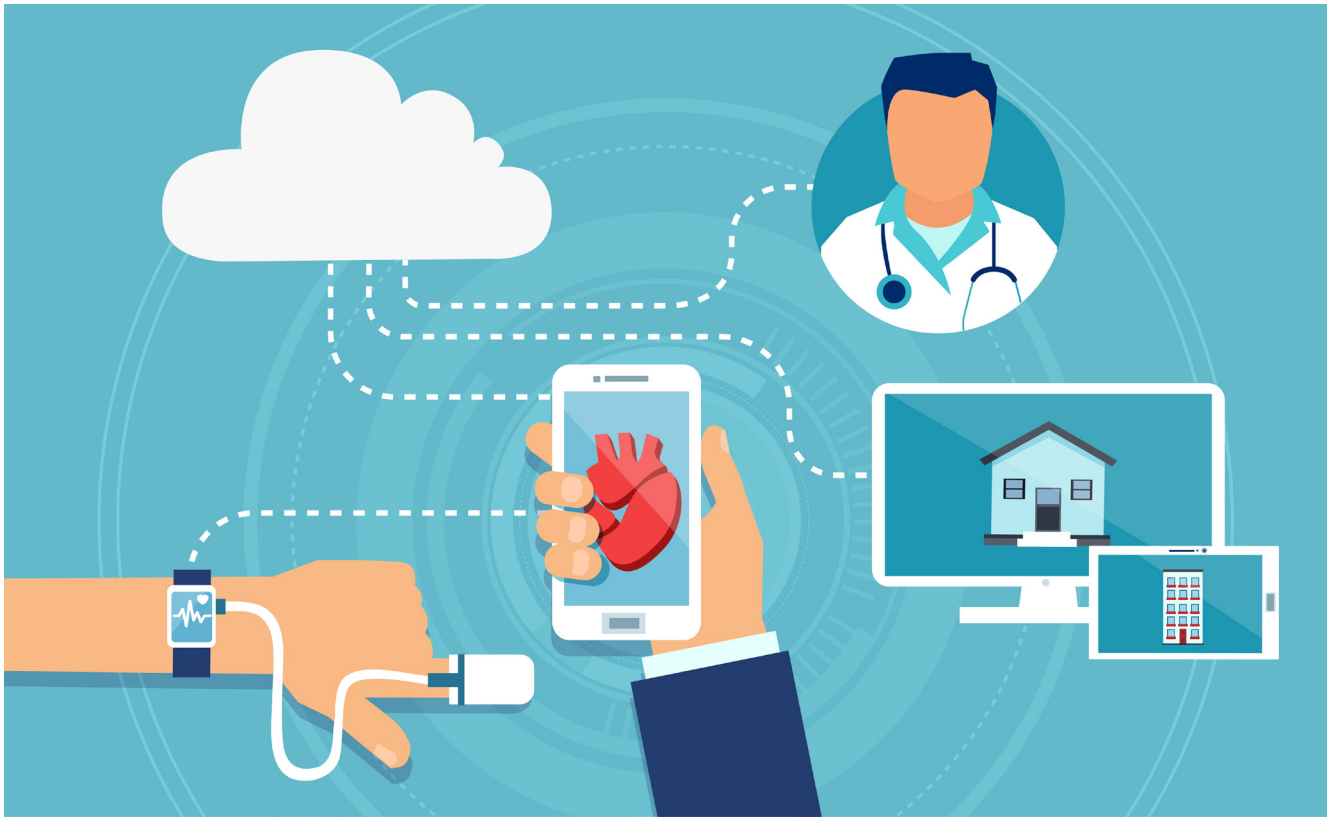


Abb. 1: Symboldbild ©Feodora /Adobe Stock

Digitalisierung in der Medizin

Unabhängigkeit, verbesserten Komfort und generell eine effizientere Versorgung ermöglichen. Diesem Anspruch steht bislang eine überschaubare Anzahl an verschreibungsfähigen Apps gegenüber. Ende Juli 2021 waren erst 19 Produkte im Verzeichnis des BfArM aufgeführt, davon nur 5 mit dauerhafter Aufnahme, also nachgewiesenen Versorgungseffekten.

Mit 10 Anwendungen besonders häufig vertreten war dabei der Bereich Psychotherapie (u.a. mit Anwendungen zu Depressionen, Phobien, Panikstörungen, Tabakabhängigkeit). Gelistet waren zudem onkologische Anwendungen und solche für Stoffwechselerkrankungen (Diabetes, Adipositas), das Nervensystem (z.B. Migräne, MS), Erkrankungen des Ohres (Tinnitus) oder des Bewegungsapparates (Koxarthrose). Die geringe Zahl mag u.a. durch den erheblichen Aufwand begründet sein, den die Aufnahme einer App für die Hersteller bedeuten kann.

Auch werden Apps, die der (Primär-) Prävention dienen, nicht von den Vorgaben des DVG erfasst, selbst wenn sie ein Medizinprodukt sind und vielleicht ein positiver Effekt in Studien gezeigt werden konnte. In den Stores der großen Mobilplattformen finden sich aber viele Apps mit Gesundheitsbezug, die die vom Verzeichnis bzw. dem Fehlen präventiv einsetzbarer Anwendungen offen gelassenen Lücken füllen helfen können.

Qualität erkennen

Problematisch kann dabei sein, dass nur in den seltensten Fällen belastbare Informationen zur Qualität solcher Apps (z.B. Beurteilungen durch geeignete Experten oder Organisationen) bereitstehen. Es ist jedoch sowohl bei eigenem Einsatz als auch bei Empfehlungen von Apps an Patient*innen ein eigener Check auf Basis verfügbarer Informationen anzuraten. Dazu gehört, sich mit den Angaben zu Zweck und Zielgruppe auseinanderzusetzen um eine Eignung für bestimmte Anwenderkreise zu erkennen. Transparente Informationen zum Hersteller und den Qualifikationen der Beteiligten sowie der wissenschaftlichen Grundlagen, auf deren Basis entwickelt wurde, helfen bei der Beurteilung der inhaltlichen Güte bzw. möglicher Interessenkonflikte. Darüber hinaus spricht eine erkennbare und regelmäßige (technische wie inhaltliche) Aktualisierung für eine App. Im Idealfall existieren zudem wissenschaftliche Belege für die Wirksamkeit der Anwendung in Form von Studien, wie sie bspw. auch für die „DiGas“ vom Gesetzgeber gefordert werden. Auf dieser Basis sowie der Bewertung weiterer Qualitätsaspekte (z.B. Albrecht 2019, Einheitlicher Kriterienkatalog zur Selbstdeklaration der Qualität von Gesundheits-Apps, eHealth Suisse) lässt sich ein erstes eigenes Bild einer App erstellen.

Zwar wird dies naturgemäß subjektiv sein. Andererseits kann eine solche erste Bewertung nach diesem Muster angesichts des Mangels an verfügbaren offiziellen Prüfergebnissen bzw. Expertenbeurteilungen relativ rasch und mit geringem Aufwand schnell durchgeführt werden und eine erste Orientierung geben.

(Literatur beim Herausgeber)

Weitere Informationen:
Dr. Ute von Jan (li)
E-Mail: Jan.Ute.von@mh-hannover.de
Dr. Urs-Vito Albrecht
E-Mail: urs-vito.albrecht@uni-bielefeld.de

Termine

3. November – 6. November 2021
94. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), Digital
www.dgnkongress.org

4. Dezember 2021
12. Prophylaxe-Seminar des Kompetenznetzes Schlaganfall, Digital
www.kompetenznetz-schlaganfall.de

8. Dezember – 11. Dezember 2021
European Congress of NeuroRehabilitation 2021 jointly with 27. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurorehabilitation. Digital
www.efnr-congress.org/

20. Januar – 22. Januar 2022
Arbeitstagung NeuroIntensivmedizin ANIM 2022; 39 Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für NeuroIntensiv- und Notfallmedizin und der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft, Ludwigsburg
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:
Dr. med. Ulrike Lachmann, Berlin

Gestaltung KNS-Newslettertemplate:
www.danielheppe.de

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

Der Newsletter wird unterstützt von:

Bristol Myers Squibb™ Pfizer
Boehringer Ingelheim