

# Medikamentöse Sekundärprävention

**Patienten nach einem Hirninfarkt zeigen ein hohes Rezidivrisiko. Dieses kann durch verschiedene medikamentöse Massnahmen der Sekundärprävention gesenkt werden. Die wichtigsten Medikamente sind Antithrombotika, Antihypertensiva, Antidiabetika sowie Lipidsenker.**



Hakan Sarikaya

von Hakan Sarikaya und Marcel Arnold

## Antithrombotika

**A**cetylsalicylsäure: Der sekundärprophylaktische Nutzen von Acetylsalicylsäure (ASS) nach ischämischen Hirnschlag ist unbestritten. Wegen gastrointestinaler Nebenwirkungen wird langfristig eine niedrige Erhaltungsdosis von 100 mg empfohlen (1). Bei Patienten mit gastrointestinalem Ulkus wurden unter Kombination von ASS 100 mg mit Esomeprazol 20 mg weniger Komplikationen beobachtet als unter Monotherapie mit Clopidogrel (2). Gute Alternativen zu ASS sind eine Monotherapie mit Clopidogrel oder die Kombination von ASS und retardiertem Dipyridamol.

**Clopidogrel:** Clopidogrel (75 mg) wurde gegen ASS (325 mg) in einem Kollektiv von vaskulären Risikopatienten mit ischämischen Hirnschlag, Myokardinfarkt oder peripher arterieller Verschlusskrankheit (PAVK) untersucht (3). Clopidogrel zeigte eine signifikante Reduktion des relativen Risikos für weitere vaskuläre Ereignisse, wobei dieser Effekt vor allem auf Patienten mit PAVK beruhte und die Subgruppe mit ischämischen Hirninfarkt nur eine nicht signifikante Risikoreduktion zeigte. Der Nutzen von Clopidogrel scheint jedoch bei Patienten mit Diabetes mellitus sowie bei Patienten mit Hirnschlag oder Herzinfarkt in der Vorgeschichte höher zu sein. Eine weitere gute Indikation für Clopidogrel ist bei ASS-Intoleranz gegeben.

**Acetylsalicylsäure und Dipyridamol:** Zwei grosse Studien zeigten eine Überlegenheit für die Kombinationstherapie mit Extended Release Dipyridamol (ERDP) und ASS (2 x 200/25 mg/Tag) verglichen zu ASS-Monotherapie in der Sekundärprophylaxe nach Hirnschlag (4, 5). Die PROFESS-Studie verglich die Kombinationstherapie ASS und ERDP vs. Clopidogrel und fand keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich Rezidiv eines ischämischen Hirnschlags, es wurden jedoch signifikant häufiger Hirnblutungen in der Kombinationstherapie beobachtet (6). Eine häufige unerwünschte Wirkung von ERDP sind Kopfschmerzen, welche gelegentlich zu einem Therapieabbruch führen können.

**ASS und Clopidogrel:** Die Kombinationstherapie mit ASS und Clopidogrel in der Sekundärprophylaxe eines nicht kardial bedingten ischämischen Hirnschlags wurde in der MATCH-Studie (ASS + Clopidogrel vs. Clopidogrel) und der CHARISMA-Studie (ASS + Clopidogrel vs. ASS) untersucht, welche keinen signifikanten Vorteil der Kombinationstherapie, jedoch ein erhöhtes Risiko von schweren intrakraniellen Blutungen gegenüber der jeweiligen Monotherapie nachweisen konnten (7, 8). Deshalb wird von einer dauerhaften Kombinationstherapie mit ASS und Clopidogrel zur Hirnschlagsekundärprävention in der Regel prinzipiell abgeraten.

**Vitamin-K-Antagonisten:** Vorhofflimmern ist die häufigste Schlaganfallursache im höheren Alter, oft verbunden mit grossen Infarkten beziehungsweise schweren Behinderungen und hoher Letalität. Der Nutzen der Vitamin-K-Antagonisten (VKA) bei nicht valvulärem Vorhofflimmern überwiegt das Komplikationsrisiko deutlich: Die Behandlung verhindert bei 1000 Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern innerhalb eines Jahres 35 thromboembolische Ereignisse gegenüber einer Major-Blutung (9). Allerdings wird das Blutungsrisiko im Therapieentscheid oft stärker gewichtet als das Thromboembolierisiko, weshalb vielen Patienten diese wirksame Antikoagulation vorenthalten wird. Engmaschige INR-Kontrollen (insbesondere in den ersten 3 Monaten der Antikoagulation) sowie eine strikte Kontrolle des systolischen Blutdrucks (Ziel < 140 mmHg) sind wesentliche Massnahmen zur Reduktion des Blutungsrisikos, wobei das Blutungsrisiko bei einem INR < 3,5 relativ gering bleibt.

**Neue orale Antikoagulanzen:** Der Einsatz von VKA ist limitiert durch das Blutungsrisiko, die zahlreichen Interaktionen mit Medikamenten und Nahrungsmitteln sowie die häufigen INR-Kontrollen. Im Gegensatz zu den VKA wirken die neuen oralen Antikoagulanzen (NOAK) direkt und gezielt in der Gerinnungskaskade, so zum Beispiel durch direkte Hemmung von Faktor Xa (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) oder durch direkte Thrombininhibition (Dabigatran). Ein wesentlicher Vorteil besteht in der fixen Dosierung, ohne dass ein eng-



Marcel Arnold

maschiges Monitoring notwendig ist. Die NOAK unterscheiden sich von VKA durch ein signifikant geringeres Risiko für intrazerebrale Blutungen bei ansonsten mindestens gleicher Wirksamkeit in der Verhinderung von ischämischen Schlaganfällen (10). Es existieren keine direkten Vergleiche zwischen den verschiedenen NOAK, sodass die Indikation für eine bestimmte Substanz individuell und in Abhängigkeit von weiteren Faktoren (Nierenfunktion, Nebenwirkungen, Kontraindikationen, Einnahmefrequenz) erfolgen sollte. Bei schwerer Niereninsuffizienz sind die NOAK kontraindiziert, zu berücksichtigen sind auch gewisse medikamentöse Interaktionen (z.B. mit Carbamazepin oder Phenytoin). Des Weiteren existieren noch keine spezifischen Antidots für die Behandlung von akuten NOAK-induzierten Blutungen, entsprechende Bestrebungen sind jedoch im Gange. Für Schlaganfälle auf dem Boden von Gefäßdissektionen oder einer Hirnvenenthrombose existieren keine randomisierten Studien, sodass NOAK für diese Indikationen nicht zugelassen sind.

### Antihypertensiva

Der Bluthochdruck stellt den mit Abstand wichtigsten, aber behandelbaren Risikofaktor für einen Hirnschlag dar. Es besteht ein linearer und kontinuierlicher Zusammenhang zwischen dem Blutdruck und dem Hirnschlagrisiko. Bei hochgradigen Gefäßstenosen, extra- oder intrakraniell, sind höhere Blutdruckwerte mit einem grösseren Hirnschlagrezidivrisiko assoziiert, sodass auch bei diesen Patienten prinzipiell eine strikte Blutdruckkontrolle anzustreben ist. Eine antihypertensive Behandlung wird bei allen Patienten mit Blutdruckwerten > 140/90 mmHg empfohlen; bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko streben wir idealerweise einen Zielblutdruck < 130/80 mmHg an. Die effektive Blutdrucksenkung ist für die Hirnschlagprävention von viel grösserer Bedeutung als die Wahl des Antihypertensivums selbst. Die Auswahl der Substanzklassen sollte sich primär an den Begleiterkrankungen der Patienten orientieren. Allerdings findet sich in einigen Metaanalysen und Studien ein Trend zur leichten Überlegenheit von Kalziumkanalblockern in der Hirnschlagprimärprävention. Als Ursache für die bessere Wirksamkeit wird eine signifikant stärkere Senkung des zentralen Blutdrucks vermutet. Des Weiteren scheinen Betablocker bei herzgesunden Hypertoniepatienten hinsichtlich Hirnschlagprävention den anderen antihypertensiven Substanzklassen eher unterlegen zu sein. Bei persistierender Hypertonie werden Kombinationstherapien empfohlen (z.B. Thiaziddiuretika mit ACE-Hemmern oder Ca-Antagonisten mit ACE-Hemmern). Neuere Studien weisen darauf hin, dass die Blutdruckvariabilität sowie die maximalen systolischen Blutdruckwerte enger mit dem Hirnschlagrisiko assoziiert sind als der mittlere Blutdruckwert, was wiederum die tendenziell vorteilhafteren Effekte von Kalziumkanalblockern in der Hirnschlagprävention erklären könnte.

### Antidiabetika

Diabetes mellitus begünstigt insbesondere die zerebrale Mikroangiopathie mit lakunären Infarkten. Bezüglich der Hirnschlagprimärprävention bei Diabetes mellitus zeigt die Datenlage einen vorteilhaften Effekt für Metformin (11), während eine Behandlung mit Sul-

fonylharnstoffen oder Insulin eher mikroangiopathische Komplikationen reduziert als das Hirnschlagrisiko (12). Eine intensive Blutzuckerkontrolle reduziert wiederum primär die mikrovaskulären Komplikationen, während der Effekt auf makrovaskuläre Ereignisse (z.B. Hirnschlag) umstritten ist. Im Gegensatz dazu scheint eine intensive Kontrolle der arteriellen Hypertonie und Dyslipidämie das vaskuläre Risiko sehr effizient zu reduzieren. Bei Diabetikern ist auch der Nutzen der Statine für die Hirnschlagprävention gut belegt.

### Lipidsenker

Statine haben einen festen Platz in der Sekundärprävention nach ischämischem Hirnschlag, während Nikotinsäurederivate, Fibrate oder Ezetimib in bis anhin durchgeführten Studien das Hirnschlagrezidivrisiko nicht signifikant reduzieren konnten. Statine reduzieren das Hirnschlagrisiko proportional zur Senkung des LDL-Cholesterin-Spiegels und weitgehend unabhängig von der Höhe des ursprünglichen Ausgangswerts. Die Heart-Protection-Studie zeigte eine signifikante Risikoreduktion für ischämischen Hirnschlag unter Simvastatin 40 mg/Tag (13). Die SPARCL-Studie zeigte, dass Atorvastatin 80 mg/Tag auch bei Patienten ohne koronare Herzkrankheit das Hirnschlagrezidivrisiko signifikant senken kann (14). Die Subgruppenanalyse zeigte ein leichtgradig erhöhtes Blutungsrisiko unter Statinen, insbesondere bei erhöhten Blutdruckwerten, männlichem Geschlecht und höherem Alter; ein Zusammenhang mit den LDL-Cholesterin-Werten konnte nicht nachgewiesen werden. Eine retrospektive Arbeit zeigte, dass auch jüngere Patienten mit erstmaligem kryptogenem Hirninfarkt von einer Statinbehandlung profitieren können (15). ●

*Korrespondenzadresse:*  
 PD Dr. med. Hakan Sarikaya  
 Oberarzt  
 Neurovaskuläres Zentrum,  
 neurovaskuläres Labor  
 Universitätsklinik für Neurologie  
 Inselspital  
 Freiburgstrasse  
 3010 Bern  
 E-Mail: hakan.sarikaya@insel.ch

### Merkpunkte:

- **Verwendete Antithrombotika in der Sekundärprävention des Hirninfarkts sind Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, Dipyridamol, Vitamin-K-Antagonisten sowie neue orale Antikoagulantien (NOAK).**
- **Weitere wichtige Medikamente in der Sekundärprävention des Hirninfarkts sind Antihypertensiva, Antidiabetika sowie Lipidsenker.**

Literatur:

1. Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, Lang ES, Nguyen-Huynh MN, Schwartz NE, Sonnenberg FA, Schulman S, Vandvik PO, Spencer FA et al: Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9<sup>th</sup> ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012, 141(2 Suppl): e601S–636S.
2. Chan FK, Ching JY, Hung LC, Wong VW, Leung VK, Kung NN, Hui AJ, Wu JC, Leung WK, Lee VW et al: Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *The New England journal of medicine* 2005, 352(3): 238–244.
3. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996, 348(9038): 1329–1339.
4. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A: European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *Journal of the neurological sciences* 1996, 143(1–2): 1–13.
5. Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A: Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006, 367(9523): 1665–1673.
6. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, Palesch Y, Martin RH, Albers GW, Bath P et al: Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *The New England journal of medicine* 2008, 359(12): 1238–1251.
7. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ: Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004, 364(9431): 331–337.
8. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD et al: Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *The New England journal of medicine* 2006, 354(16): 1706–1717.
9. Paciaroni M, Bogousslavsky J: Primary and secondary prevention of ischemic stroke. *Eur Neurol* 2010, 63: 267–78.
10. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014; 383: 955–62.
11. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 854–65.
12. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 837–53.
13. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R: Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20 536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004, 363(9411): 757–767.
14. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, 3<sup>rd</sup>, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Sillensen H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM et al: High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *The New England journal of medicine* 2006, 355(6): 549–559.
15. Putaala J, Haapaniemi E, Kaste M, Tatlisumak T: Statins after ischemic stroke of undetermined etiology in young adults. *Neurology* 2011, 77(5): 426–430.