



Risiko



Sicherheit

Foto: Fotolia/MK Photo

SEKUNDÄRPROPHYLAXE

Den zweiten Schlaganfall verhindern

Aktuelle Studienergebnisse lassen hoffen, die Rezidivinfarktrate senken zu können.

Jedes Jahr erleiden 260 000 Menschen in Deutschland einen Schlaganfall. Bei 50 000 Patienten handelt es sich um einen Rezidivinfarkt. Die hohe Frequenz zeigt, wie wichtig es ist, durch eine optimale Sekundärprävention das Risiko eines erneuten Infarktes zu minimieren. Ziel des Artikels ist es daher, die Eckpfeiler der Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls und der transitorisch-ischämischen Attacke (TIA) zusammenzufassen und über neue Entwicklungen zu informieren.

Thrombozytenfunktionshemmer

Thrombozytenfunktionshemmer (TFH) – und hier in erster Linie **Acetylsalicylsäure (ASS) und Clopidogrel** – sind die First-Line-Therapie nach einem nicht-kardioembolischen Schlaganfall.

TFH führen zu einer **relativen Risikoreduktion** eines Rezidivschlaganfalls von **15 Prozent** (1). Da

diese moderate Risikoreduktion nicht zufriedenstellen kann, werden derzeit eine Reihe von Studien durchgeführt, um nach besser wirksamen Alternativen zu suchen.

Hierzu zählt die POINT-Studie (Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke trial), die die auf drei Monate befristete **doppelte Thrombozytenfunktionshemmung** mit ASS und Clopidogrel gegen die alleinige ASS-Einnahme mit dem primären Endpunkt „major ischemic vascular events“ (ischämischer Schlaganfall, Myokardinfarkt und vaskulärer Tod) prüft (2).

Der Studieneinschluss erfolgt innerhalb von zwölf Stunden nach Symptombeginn mit einer loading-dose von 600 mg Clopidogrel, um insbesondere auch frühe Rezidive zu verhindern. Motiviert wurde die POINT-Studie von einer chinesischen Studie (CHANCE/Clopidogrel with aspirin in acute minor

stroke or transient ischemic attack), die bei über 5 000 Chinesen die Überlegenheit der doppelten TFH im Hinblick auf eine signifikante Reduktion der Schlaganfallrate (8,2 versus 11,7 Prozent; hazard ratio, 0,68; 95%-Konfidenzintervall: 0,57–0,81; $P < 0,001$) ohne vermehrte Blutungskomplikationen gezeigt hat (3). Ähnlich wie in der POINT-Studie wurde mit einer loading dose von 300 mg begonnen und die Therapiedauer auf 90 Tage begrenzt.

Der Grund für die Limitierung der Kombination auf drei Monate ist die Erfahrung aus der MATCH-Studie, in der die doppelte TFH über eine Zeitdauer von 18 Monaten zu einer signifikant erhöhten Blutungskomplikationsrate führte (4).

Die Wirksamkeit der auf drei Monate begrenzten doppelten TFH ist ein Hinweis darauf, dass es sich bei der Atherosklerose um eine in Phasen auftretende inflammatorische Erkrankung handelt und es daher genügt, für die Dauer der Entzündungsphase aggressiver zu behandeln.

Dass dieses Konzept aufgehen kann, zeigte die SAMMPRIS-Studie (Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent stroke in Intracranial Stenosis trial) mit dem Konzept des „best medical aggressive treatment“ bestehend aus **dreimonatiger doppelter TFH, Blutdruckoptimierung, Statintherapie und einer Lebensstilmodifikation** bei Patienten mit symptomatischen intrakraniellen Gefäßstenosen im Vergleich zur perkutanen Angioplastie mit Stenting (5).

Hier hatte der medikamentöse Ansatz überraschenderweise zu einer Überlegenheit mit signifikant niedrigerer Schlaganfallrezidivrate im medikamentösen Behandlungsarm geführt (19 versus 26 Prozent für jeglichen Schlaganfall). Es bleibt abzuwarten, ob sich die Ergebnisse von CHANCE und SAMMPRIS auch in POINT replizieren lassen.

Ticagrelor ist ein potenter TFH, der beim akuten Koronarsyndrom eingesetzt wird. Da Ticagrelor kein pro-drug ist und nicht metabolisiert werden muss, hat es einen sehr rasch einsetzenden thrombozytenhemmenden Effekt und ist effektiver als ASS oder Clopidogrel.

In der SOCRATES-Studie (Acute Stroke Or Transient Ischaemic Attack Treated With Aspirin or Ticagrelor and Patient Outcomes) wird Ticagrelor gegen ASS über einen Therapiezeitraum von drei Monaten bei Patienten mit leichtem Schlaganfall und TIA getestet (6). Die Ergebnisse werden für Mai 2016 erwartet; dann wird sich zeigen, ob ein effektiverer TFH zu weniger Schlaganfällen – bei nicht erhöhter Blutungsrate führt.

Orale Antikoagulation

Die orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten führt bei Patienten mit kardioembolischem Schlaganfall im Vergleich zu Placebo zu einer **relativen Risikoreduktion von fast 70 Prozent**.

Die orale Antikoagulation ist somit die **effektivste sekundärpräventive Maßnahme**, um einen Rezidivschlaganfall zu verhindern. Allerdings wird allen-

falls die Hälfte der Patienten mit Schlaganfall und Vorhofflimmern oral antikoaguliert, obwohl eine Indikation besteht (7, 8). Hierzu trägt die schlechte Medikamentenadhärenz von Vitamin-K-Antagonisten bedingt durch Interaktionen mit Medikamenten und Nahrungsmitteln, instabile INR-Einstellung und die Notwendigkeit der regelmäßigen INR-Kontrolle bei.

Die **neuen oralen Antikoagulanzen** und die vermehrte Aufmerksamkeit im Hinblick auf Vorhofflimmern haben dazu geführt, dass der Anteil der Patienten, die konsequent antikoaguliert werden, ansteigt und auch die Medikamentenadhärenz zunimmt (9).

Da bei 20 Prozent der Schlaganfallpatienten keine Ursache nachzuweisen ist, wird bei Patienten mit kryptogenen emboligenen Hirninfarkten ASS gegen ein neues orales Antikoagulanzen getestet. Patienten mit kryptogenem Schlaganfall (ESUS – Embolic Stroke of Undetermined Source [10]) werden randomisiert und mit Dabigatran (RESPECT ESUS), Rivaroxaban (NAVIGATE ESUS) oder Apixaban (ATTICUS) behandelt (11–13).

Sollte die Verabreichung von neuen oralen Antikoagulanzen bei diesen Patienten der Einnahme von ASS überlegen sein, so würde dies bedeuten, dass in Zukunft keine großen Anstrengungen mehr unternommen werden müssten, um mittels Langzeit-EKG, Looprekorder oder Eventrekorder nach einem Vorhofflimmern zu suchen. Erste Studienergebnisse werden für 2018 erwartet.

Der Wiederbeginn der Antikoagulation nach einer intrazerebralen Blutung verhindert bei Patienten mit Vorhofflimmern mehr Schlaganfälle als dass erneute Hirnblutungen provoziert werden (14). Zu dieser wichtigen Erkenntnis kam eine große deutsche multizentrische retrospektive Kohortenstudie an 1 176 Patienten von 19 Stroke Units. Die Mortalität durch die intrazerebrale Blutung während des Krankenhausaufenthaltes konnte durch eine Senkung des $INR < 1,3$ und die Reduktion des systolischen Blutdrucks auf Werte unter 160 mmHg innerhalb von vier Stunden nach Symptombeginn signifikant gesenkt werden (26/193 [13,5 Prozent] versus 103/498 [20,7 Prozent]; Odds Ratio, 0,60; 95%-Konfidenzintervall: 0,37–0,95; $P = 0,03$).

Statine

Auch wenn ein kausaler Zusammenhang zwischen Hyperlipidämie, Arteriosklerose und Gefäßerkrankung unzweifelhaft ist, so ist die Bedeutung der Hypercholesterinämie für den Schlaganfall bei weitem nicht so gut belegt wie für den Myokardinfarkt.

Die SPARCL-Studie zeigte, dass eine Therapie mit Atorvastatin 80 mg gegen Placebo zu einer signifikanten **relativen Risikoreduktion von 20 Prozent** für den vaskulären Endpunkt Schlaganfall, Myokardinfarkt und vaskulärer Tod führt (11,2 versus 13,1 Prozent Placebo für jeglichen Schlaganfall; fünf Jahres absolute Risikoreduktion 2,2 Prozent) (15).

Auch jüngere Patienten (15–49 Jahre; mittleres Alter 39,1) mit einem ersten kryptogenen Schlagan-

fall profitierten in einer retrospektiven Analyse von einer Statintherapie (HR 0,23; 95%-KI: 0,08–0,66) (16).

Auch wenn keine direkte Evidenz vorliegt, welche LDL-Zielwerte angestrebt werden sollen, wird in Anlehnung an die Ergebnisse kardiovaskulärer Studien ein **LDL-Cholesterinwert < 100 mg/dL** (< 2,6 mmol/L) empfohlen (17).

Da das plötzliche Absetzen eines Statins das Schlaganfallrisiko erhöhen kann, sollte bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall oder TIA die bereits begonnene Statin-Behandlung – gegebenenfalls auch über eine naso-gastroenterale Sonde – fortgeführt werden (18).

Resümee

- Fortschritte bei der Sekundärprävention nach einem Schlaganfall oder TIA sind vor allem auf dem Gebiet der Thrombozytenfunktionshemmung und der Antikoagulation zu erwarten.
- Die auf drei Monate begrenzte doppelte Thrombozytenfunktionshemmung mit ASS und Clopidogrel beziehungsweise der Einsatz des Thrombozy-

tenfunktionshemmers Ticagrelor trägt dem Umstand Rechnung, dass das Schlaganfallrezidivrisiko innerhalb der ersten Monate am größten ist und längere Behandlungszeiträume vor allem das Blutungskomplikationsrisiko erhöhen.

- Der Einsatz der neuen oralen Antikoagulantien bei Patienten mit ESUS (embolic stroke of unknown source) wird zeigen, ob die Antikoagulation den schmalen Grad zwischen Schlaganfallverhinderung und Blutungskomplikationen einhalten kann. ■

DOI: 10.3238/PersNeuro.2015.12.04.03

Prof. Dr. med. Joachim Röther

*Neurologische Abteilung mit überregionaler Stroke Unit,
Neurophysiologie und Neurologischer Intensivmedizin
Asklepios Klinik Hamburg Altona*

Interessenkonflikt: Der Autor erhielt Honorare für Beratertätigkeiten von den Firmen Boehringer Ingelheim, Bayer, Sanofi und AstraZeneca sowie Vortragshonorare von den Firmen Pfizer, Bristol Myers Squibb, Bayer, Sanofi Aventis und AstraZeneca.

@ **Literatur im Internet:**
www.aerzteblatt.de/lit4915

MIGRÄNEPROPHYLAXE: VALPROINSÄURE

Neues zum Off-Label-Use

Valproinsäure ist in einigen EU-Ländern – nicht aber in Deutschland – zur Prophylaxe der Migräne zugelassen. Hierzulande kann Valproinsäure seit 2010 im Off-Label-Gebrauch ausschließlich bei Erwachsenen eingesetzt werden, wenn eine Unwirksamkeit und/oder Unverträglichkeit der für die Migräneprophylaxe zugelassenen Pharmaka besteht. Ein Resümee für die Anwendungspraxis, das auf der Bewertung der Expertengruppe (1) beruht, wurde im Deutschen Ärzteblatt vom 25. Februar 2011 veröffentlicht (2).

Auf Basis einer Evaluierung sicherheitsrelevanter Fragen bezüglich der Anwendung von Valproinsäure ist von der europäischen Arzneimittelbehörde EMA ein Beschluss (21. November 2014) gefasst worden, der für alle in der EU zugelassenen Indikationen (Anfallsprophylaxe, Migräneprophylaxe, Bipolare Störungen) wichtig ist. Danach darf Valproinsäure Frauen im gebärfähigen Alter nur dann verordnet werden, wenn ihr Einsatz die einzig verbliebene Therapieoption ist und eine wirksame Kontrazeption angewendet wird (Rote-Hand-Brief 12. Dezember 2014).

Diese Verschärfung der Indikationsstellung beruht auf neueren Untersuchungen, nach denen unter Exposition von Valproinsäure in der Schwangerschaft das Risiko für motorische und psychische Entwicklungsstörungen (1, 2) sowie autistische Störungen (3–5) erhöht ist. Bereits bekannt und berücksichtigt war die deutlich erhöhte Missbildungsrate (zum Beispiel für Neuralrohr-Defekte) von 11 Prozent (Referenzwert: 2–3 Pro-

zent). Die Expertengruppe „Off-Label Neurologie und Psychiatrie“ gibt daher folgende Hinweise für die Anwendung von Valproinsäure zur Migräneprophylaxe:

- Valproinsäure ist für die Anwendung zur Migräneprophylaxe bei Kindern und Jugendlichen nicht zugelassen und nicht wirksam.

- Valproinsäure ist kontraindiziert bei schwangenen und stillenden Frauen.

- Die Indikationsstellung und Einleitung einer Therapie mit Valproinsäure zur Migräneprophylaxe soll von einem in der Migränebehandlung erfahrenen Arzt erfolgen.

- Vor Beginn einer Therapie mit Valproinsäure muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen sein.

- Da Valproinsäure eine erhebliche teratogene Wirkung und ein erhöhtes Risiko für Entwicklungsstörungen sowie autistischen Störungen bei Einnahme während einer Schwangerschaft hat, muss darüber umfassend aufgeklärt und die Aufklärung dokumentiert werden. Falls keine wirksame Methode der Kontrazeption angewendet wird, ist der Einsatz von Valproinsäure kontraindiziert. ■

DOI: 10.3238/PersNeuro.2015.12.04.04

*Prof. Dr. med. Rudolf W. C. Janzen, Priv.-Doz. Dr. med. Charly Gaul
für die Expertengruppe Off-Label Neurologie und Psychiatrie*

@ **Literatur im Internet:**
www.aerzteblatt.de/4915

Den zweiten Schlaganfall verhindern

Die Rezidivinfarktrate nach einem Schlaganfall ist hoch – neue Studien lassen hoffen!

LITERATUR

1. Johnson ES, Lanes SF, Wentworth CE, Satterfield MH, Abebe BL, Dicker LW: A meta-regression analysis of the dose-response effect of aspirin on stroke. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1248–53.
2. trial P: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/nct00991029>.
3. Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, et al.: Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013; 369: 11–9.
4. 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; 64: 331–7.
5. Derdeyn CP, Chimowitz MI, Lynn MJ, Fiorella D, Turan TN, et al.: Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): The final results of a randomised trial. *Lancet* 2014; 383: 333–41.
6. trial S: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/nct01994720>.
7. Haeusler KG, Konieczny M, Endres M, Villringer A, Heuschmann PU: Impact of anticoagulation before stroke on stroke severity and long-term survival. *Int J Stroke* 2012; 7: 544–50.
8. Djukic M, Bergmann D, Jacobshagen C, Nau R: Insufficient use of anticoagulants in geriatric in-patients with atrial fibrillation and flutter. *Dtsch Med Wochenschr* 2015; 140: e195–200.
9. Zalesak M, Siu K, Francis K, Yu C, Alvrtsyan H, et al.: Higher persistence in newly diagnosed nonvalvular atrial fibrillation patients treated with dabigatran versus warfarin. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013; 6: 567–74.
10. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, Sacco RL, Connolly SJ: Embolic strokes of undetermined source: The case for a new clinical construct. *Lancet Neurol* 2014; 13: 429–38.
11. ESUS R: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?Term=respect+esus&search=search>.
12. ESUS N: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?Term=navigate+esus&search=search>.
13. ATTICUS: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/nct02427126?Term=apixaban+in+embolic+stroke&rank=1>.
14. Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellinger PD, Glahn J, Endres M, et al.: Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *Jama* 2015; 313: 824–36.
15. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, Goldstein LB, Hennerici M, et al.: High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355: 549–59.
16. Putaala J, Haapaniemi E, Kaste M, Tattisumak T: Statins after ischemic stroke of undetermined etiology in young adults. *Neurology* 2011; 77: 426–30.
17. Diener HC, Endres M, Röther J: Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke. www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-133.html. 2014.
18. Endres M, Laufs U: Discontinuation of statin treatment in stroke patients. *Stroke* 2006; 37: 2640–3.