



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2016

Frühzeitige Aspirin-Behandlung ist sehr wirksam

Wegener, S

Other titles: Le traitement précoce par l'aspirine est très efficace

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-127985>

Scientific Publication in Electronic Form

Published Version

Originally published at:

Wegener, S (2016). Frühzeitige Aspirin-Behandlung ist sehr wirksam. Medizonline: Prime Public Media.



Sekundärprävention nach ischämischem Schlaganfall Prévention secondaire après un accident vasculaire ischémique

Frühzeitige Aspirin-Behandlung ist sehr wirksam

Le traitement précoce par l'aspirine est très efficace

Susanne Wegener, Zürich

- **Nach ischämischem Schlaganfall nicht-kardioembolischer Genese: frühzeitige Aspirin-Behandlung ist äusserst wirksam zur Vermeidung von Rezidiven.**
- **Bei Vorhofflimmern sollte aufgrund des günstigeren Nutzen-Risikoprofils mit einem der neuen oralen Antikoagulantien behandelt werden.**
- **Kontrolle von Blutdruck- und Lipidstatus sind nach wie vor Grundpfeiler der Sekundärprävention. Neue, vielversprechende Lipidsenker der PCSK9-AK Klasse werden derzeit klinisch getestet.**
- **Symptomatische ICA-Stenosen: schnellstmögliche Abklärung und Therapie innerhalb eines interdisziplinären Behandlungssettings.**
- *Après un accident vasculaire ischémique d'étiologie non cardio-embolique: le traitement précoce par l'aspirine est extrêmement efficace pour éviter les récurrences*
- *Un des nouveaux anticoagulants oraux doit être administré en cas de fibrillation auriculaire en raison du profil bénéfice-risque favorable.*
- *Les contrôles de la tension artérielle et du bilan lipidique sont comme auparavant les piliers de la prévention secondaire. De nouveaux hypolipémiants prometteurs de la classe PCSK9-AK sont actuellement en évaluation clinique.*
- *Sténoses symptomatiques de l'ACI: évaluation le plus rapidement possible et traitement dans un cadre thérapeutique interdisciplinaire.*

■ Bleibende Behinderung und Verlust von Selbstständigkeit im Alltag sind katastrophale Folgen eines Schlaganfalles für Betroffene und deren Angehörige. Etwa 150 von 100000 Menschen erleiden pro Jahr in der Schweiz einen Schlaganfall; 20–30% davon sind Rezidive. Glücklicherweise ist die Anzahl der Todesfälle durch Schlaganfall in der Schweiz in den vergangenen Jahren deutlich gesunken; weltweit geht die Inzidenz bei Menschen über 60 Jahren mit kaukasischer Herkunft zurück. Bedeutende Fortschritte in der Akuttherapie von Schlaganfallpatienten und in der Behandlung typischer Komplikationen senken die Mortalität. Weniger Neuerkrankungen wurden durch eine Verbesserung der Sekundärprävention erreicht. Gute und effiziente Sekundärprävention ist nicht für alle Menschen gleichermassen zugänglich, weil Medikamente nicht oder nur schlecht verfügbar sind und es an breiter Aufklärung mangelt. Deshalb nimmt die Schlaganfallrate in manchen Regionen, wie Lateinamerika oder Nahost, zu [1,2].

Die Sekundärprävention nach ischämischem Schlaganfall beruht auf mehreren Grundpfeilern: Risikofaktormodifikation und medikamentöse Sekundärprophylaxe. Im Folgenden werden Massnahmen und wichtige Neuentwicklungen zusammengefasst.

Thrombozytenaggregationshemmer (TAH)

Thrombozytenaggregationshemmer stellen die Basis der medikamentösen Sekundärprävention nicht-kardioembolischer Schlaganfälle dar. Der Nutzen von Aspirin, vor allem in der frühen Sekundärprophylaxe, konnte in einer kürzlich veröffentlichten Metaanalyse (über 15000 Patienten) eindrucksvoll gezeigt werden: das Schlaganfallrezidivrisiko in den ersten sechs Wochen wird durch frühe Aspirin-Gabe um ca. 60% gesenkt [3]. Der Effekt ist nach TIA und milderen Schlaganfällen am stärksten ausgeprägt. Der bekannte langfristige Nutzen von ASS ist allerdings deutlich geringer (ca. 10% Risikoreduktion). Nach einem ischämischen Schlaganfall oder einer transienten ischämischen Attacke (TIA) sollte so schnell wie möglich mit Aspirin in einer Dosis von 100 mg/d begonnen werden. Ist eine orale Aufnahme nicht möglich, sollte dies intravenös oder über eine nasogastrale Sonde erfol-



Credits auf

medizinonline.ch

FACHPORTAL FÜR ÄRZTE

Einloggen, Fragen beantworten und direkt zum Zertifikat gelangen

gen. Für Dipyridamol+ASS und Clopidogrel gibt es weniger Evidenz; man kann aber von einem ähnlichen sekundärpräventiven Effekt ausgehen, so dass diese Substanzen als Mittel der zweiten Wahl nach ASS oder bei Rezidiv unter ASS in Frage kommen. Es gibt allerdings keine Studien die eine Überlegenheit dieses Vorgehens im Vergleich zum Beibehalten von ASS zeigen. Wichtig ist, nach einem Rezidiv erneut gründlich nach der Schlaganfallursache zu suchen und insbesondere ein intermittierendes Vorhofflimmern auszuschliessen [4].

Aufgrund positiver Resultate von CHANCE (in China erhobene Daten bei Patienten mit milder Schlaganfallsymptomatik) und SAMMPRIS (Patienten mit intrakraniellen Gefässstenosen) kann bei bestimmten Patientenpopulationen vorübergehend eine duale Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS 100 mg/d und Clopidogrel 75 mg/d erwogen werden [5,6]. Trotz des guten Effektes während eines kurzen Behandlungszeitraumes in der Akutphase sollte man das erhöhte Blutungsrisiko bei langfristiger Doppel-Therapie nicht aus den Augen verlieren. Bei bestimmten Schlaganfall-Subtypen wie mikroangiopathischen («lakunären») Insulten konnte kein Nutzen der dualen Therapie gezeigt werden; das Blutungsrisiko nahm signifikant zu [7]. Der TAH Ticagrelor wurde kürzlich gegen Aspirin in der frühen Sekundärprophylaxe bei nicht-kardioembolischen, milden Schlaganfällen oder TIA getestet (SOCRATES-Studie), wobei zwar ein Trend zur Verringerung von Schlaganfällen aber keine Überlegenheit gezeigt werden konnte [8].

Antikoagulation

Bisher zeigt keine klinische Studie, dass Antikoagulation in der Akutphase nach einem kardioembolischen Schlaganfall einer Therapie mit Aspirin überlegen ist, da ein potentieller Nutzen von einem erhöhten Blutungsrisiko aufgewogen wird [9]. Entscheidend ist eine genaue Selektion jener Patienten, die davon profitieren könnten. Bei Patienten mit Vorhofflimmern oder einer anderen kardialen Emboliequelle mit hohem Embolie-Risiko kann aber unter Nutzen-Risikoabwägung, abhängig von der Grösse des Insultes und weiteren Komorbiditäten (Alter, vaskuläre Leukenzephalopathie, Diabetes, andere Blutungsquellen), eine Antikoagulation in der Akutphase erwogen werden. Initial ist eine kontinuierliche Heparin-Infusion aufgrund der guten Steuerbarkeit gegenüber anderen Formen der Antikoagulation zu bevorzugen. Wegen ihres günstigen Nutzen-Risikoprofiles werden bei kleineren Läsionen oder TIAs vermehrt direkt die neuen Antikoagulantien (DOAK) wie Dabigatran (direkter Thrombin-Inhibitor), Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban (Faktor Xa-Inhibitoren) eingesetzt. Die DOAKs sind zur Verhinderung systemischer Embolien dem Marcoumar mindestens gleichwertig und haben ein deutlich geringeres Blutungsrisiko, insbesondere für intrakranielle Blutungen. Daher sollten diese Substanzen bei Nachweis von non-valvulärem Vorhofflimmern als Schlaganfallursache primär zum Einsatz kommen. Die vier aktuell in der Schweiz zugelassenen DOAKs haben ein etwas unterschiedliches

pharmakodynamisches Profil. Nierenfunktion, Alter des Patienten, Co-Medikation und gastrointestinale Vorerkrankungen sollten bei der Wahl des DOAKs berücksichtigt werden. TAH sollten bei der Sekundärprävention von Schlaganfall oder TIA mit Vorhofflimmern nur dann verordnet werden, wenn eine alternative (z.B. kardiologische) Indikation vorliegt. In der AVERROES-Studie konnte gezeigt werden, dass auch Patienten bei denen die Blutungskomplikationen als zu hoch für die Verordnung von Vitamin-K Antagonisten erachtet wurden, im Vergleich zu Aspirin deutlich von dem DOAK Apixaban profitierten, ohne signifikant mehr Blutungskomplikationen zu erleiden. Sollte das Blutungsrisiko dennoch als zu hoch eingestuft werden, kann ein Vorhofschrverschluss erwogen werden [10].

Bluthochdruck

Während die optimale Blutdruckeinstellung in der Akutphase derzeit noch umstritten ist, ist der Vorteil von normotonen Blutdruckwerten (systolisch <140 mmHg und diastolisch <90 mmHg) im Verlauf hinreichend belegt. Eine Blutdrucksenkung um durchschnittlich 10 mmHg systolisch und 5 mmHg diastolisch drittelt das Rezidivrisiko für ischämischen Insult. Der Effekt ist unabhängig von vorbekannter arterieller Hypertonie und Schlaganfallursache. Welches Medikament oder welche nicht-medikamentöse Massnahme zum Erreichen des Blutdruckzielwertes führt, spielt keine entscheidende Rolle (**Abb. 1**).

Lipidstatus und Ernährung

Dyslipidämie, insbesondere in der Konstellation hoher LDL-Cholesterin- und Triglyceridwerte, ist mit dem Progress atherosklerotischer Veränderungen der Gefässe verbunden. Bei Patienten <75 Jahren mit ischämischen Schlaganfall und typischer atherosklerotischer Risikokonstellation sollte der LDL-Cholesterinwert auf <50% des Ausgangswertes gesenkt werden, bei anderen Schlaganfallpatienten auf <30%; primär durch Statine. Vorgegebene LDL-Zielwerte sind

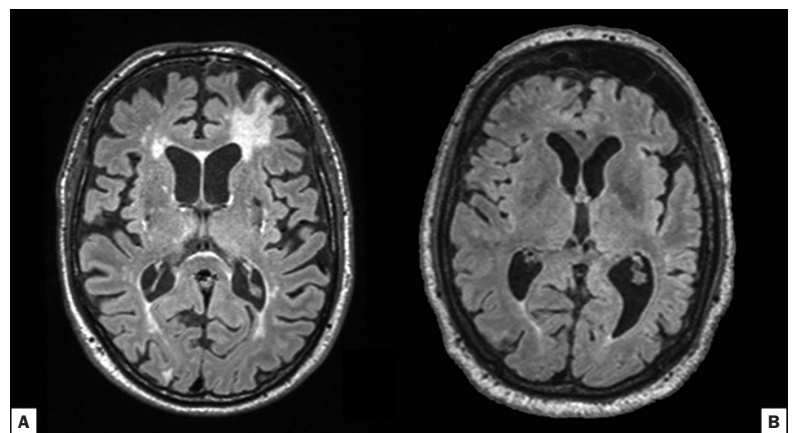


Abb. 1: MRI des Gehirns (FLAIR-Sequenz) bei zwei über 80-jährigen Frauen.

A) deutliche vaskuläre Leukenzephalopathie im Vergleich zu **B)**. Diese sogenannten «White matter lesions» sind mit den typischen vaskulären Risikofaktoren, insbesondere arterieller Hypertonie, assoziiert. Folge kann ein progredienter dementieller Abbau sein. Die Behandlung der arteriellen Hypertonie kann den Progress der strukturellen Veränderungen aufhalten.

umstritten, aktuelle Leitlinien schlagen ein LDL-Cholesterin von unter 2,6 mmol/l vor. Statine senken die Mortalität und die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse. Basierend auf den Resultaten der SPARCL-Studie wird in vielen Zentren bereits in den ersten Tagen nach Schlaganfall hochdosiert mit Atorvastatin begonnen. Neben der Cholesterin-abhängigen Wirkung werden durch frühe Statingabe vermutlich auch Plaque-stabilisierende Effekte erzielt. Statine werden bei Patienten mit hämorrhagischen Infarkten nicht eingesetzt, weil mehrere Studien ein vermehrtes Auftreten von Blutungskomplikationen gezeigt haben. Wichtig ist aber, dass auch bei diesen Patienten eine vorbestehende Behandlung mit Statinen, z.B. aus kardialer Indikation, bei einem Schlaganfall nicht unterbrochen wird. Eine spannende Entwicklung auf dem Gebiet der Lipid-Senkung ist die Einführung von Proproteinconvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9)-Antikörpern wie Evolocumab. Erste Studienresultate demonstrieren eine äusserst effektive Senkung des LDL und, in einem noch kurzen Follow-up, eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse [11]. Neben den medikamentösen Massnahmen wirkt sich eine ausgewogene, mediterrane Diät positiv auf Lipidstatus, Hypertonie und das Gesamtrisiko kardiovaskulärer Erkrankungen aus.

Karotisstenose

Schlaganfallpatienten mit einer hochgradigen, symptomatischen Stenose der Arteria Carotis Interna (ICA) haben ein besonders hohes Rezidivrisiko. Aus den grossen randomisierten Studien NASCET und ECST wird dieses auf ca. 16% pro Jahr geschätzt. Daher wird bei symptomatischen ICA-Stenosen von >70% gemäss NASCET-Kriterien eine Karotis-Endarterektomie (TEA) empfohlen (Fünf-Jahres-Risikoreduktion: 61%). Bei 50–60% Stenosen ist diese bei geringerer Fünf-Jahres-Risikoreduktion von ca. 25% ebenfalls eine sinnvolle Option. Bei asymptomatischen ICA-Stenosen ist der Nutzen einer TEA in selektierten Hoch-Risikofällen gegeben. Seit der Ära von NASCET und ECST (Achtzigerjahre) hat sich allerdings die medikamentöse Behandlung mit TAH, Statinen und Antihypertensiva soweit verbessert, dass wir davon ausgehen können, dass sich nicht nur bei asymptomatischen, sondern auch bei symptomatischen ICA-Stenosen das Risiko für einen erneuten Schlaganfall verringert hat. Stenting der ICA ist eine Alternative zur TEA für jüngere Patienten, bei Re-Stenose einer bereits operierten ICA oder ein durch Herz- oder Lungenerkrankung erhöhtes Operationsrisiko. Die Entscheidung zur Intervention (Carotis-TEA oder Stenting) sollte interdisziplinär getroffen werden. Wenn Infarktgrösse und Komorbiditäten es zulassen, sollte die Intervention möglichst früh erfolgen, denn das Risiko ist in den ersten 14 Tagen deutlich höher als in den Wochen danach [12].



PD Dr. med. Susanne Wegener

Oberärztin
Klinik für Neurologie
UniversitätsSpital Zürich
Frauenklinikstrasse 26
8091 Zürich
susanne.wegener@usz.ch

Literatur:

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al.: Heart disease and stroke statistics–2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2015; 131: e29–322.
2. Andreani T, et al.: Gesundheitsstatistik 2014. Neuchâtel: Bundesamt für Statistik, 2014.
3. Rothwell PM, et al.: Effects of aspirin on risk and severity of early recurrent stroke after transient ischaemic attack and ischaemic stroke: time-course analysis of randomised trials. *Lancet* 2016; May 18. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30468-8 [Epub ahead of print].
4. Diener HC, Frank B, Hajjar K, Weimar C: [New aspects of stroke medicine]. *Nervenarzt* 2014; 85: 939–945.
5. Wang Y, et al.: Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013; 369: 11–19.
6. Chimowitz MI, et al.: Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 993–1003.
7. SPS3 Investigators, Benavente OR, Hart RG, et al.: Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med* 2012; 367: 817–825.
8. Johnston SC, et al.: Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* 2016; May 10 [Epub ahead of print].
9. Paciaroni M, Agnelli G, Micheli S, Caso V: Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2007; 38: 423–430.
10. Holmes DR, et al.: Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2009; 374: 534–542.
11. Sabatine MS, et al.: Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *New Engl J Med* 2015; 372: 1500–1509.
12. Johansson E, et al.: Recurrent stroke in symptomatic carotid stenosis awaiting revascularization A pooled analysis. *Neurology* 2016; 86: 498–504.