

Plättchenhemmung nach Schlaganfall

Dirk Sander, Tutzing/Feldafing

Der Schlaganfall ist nach wie vor die häufigste zu dauerhafter Behinderung führende Erkrankung. Bei rund 30 bis 40 % aller Schlaganfälle handelt es sich um Rezidiv-Schlaganfälle. Diese gehen mit einem längeren Klinikaufenthalt einher, führen häufiger zu bleibender Behinderung und verursachen dementsprechend auch höhere Folgekosten. Einer optimalen Sekundärprävention kommt daher ein wesentlicher Stellenwert zu. Zur Sekundärprävention des nicht-kardioembolischen Schlaganfalls stehen als Thrombozytenfunktionshemmer (TFH) Acetylsalicylsäure (ASS) und Clopidogrel zur Verfügung. Insbesondere bei Hochrisikopatienten mit fortgeschrittener Arteriosklerose ist die Wirksamkeit dieser Substanzen allerdings begrenzt und effektivere Maßnahmen sind wünschenswert. In der letzten Zeit wurde daher intensiv untersucht, ob die Wirksamkeit einer TFH-Therapie durch die Kombination mit einem weiteren TFH oder einer niedrig dosierten oralen Antikoagulation verbessert werden kann. Als TFH können die Kombination aus ASS und Clopidogrel sowie ASS und Ticagrelor eingesetzt werden. Die aktuellen Empfehlungen zur thrombozytenfunktionshemmenden Therapie nach Schlaganfall wurden in der kürzlich erschienen aktualisierten S2k-Leitlinie zur Sekundärprävention des Schlaganfalls zusammengefasst.

Schlüsselwörter: Schlaganfall, Hirninfarkt, Thrombozytenfunktionshemmung, Sekundärprävention, Intrakranielle Blutung

Psychopharmakotherapie 2023;30:21–9.

Der Schlaganfall ist nach wie vor die häufigste zu dauerhafter Behinderung führende Erkrankung. In Deutschland erleiden jährlich rund 270 000 Menschen einen Schlaganfall. Mit einer Lebenszeitprävalenz von 1,76 Mio. Betroffenen im Alter über 18 Jahren stellt der Schlaganfall eine der führenden gesundheitspolitischen Herausforderungen in Deutschland dar.

Bei rund 30 bis 40 % aller Schlaganfälle handelt es sich um Rezidiv-Schlaganfälle. Diese gehen in aller Regel mit einem längeren Klinikaufenthalt einher, führen häufiger zu bleibender Behinderung und verursachen dementsprechend auch höhere Folgekosten. Einer optimalen Sekundärprävention kommt daher ein wesentlicher Stellenwert zu. Zur Sekundärprävention des nicht-kardioembolischen Schlaganfalls stehen



Antiplatelet therapy after stroke

Stroke remains the most common cause of permanent disability. Approximately 30–40 % of all strokes are recurrent strokes. As a rule, these are associated with a longer stay in the hospital, lead more frequently to permanent disability, and accordingly cause higher follow-up costs. Optimal secondary prevention is therefore of great importance. For secondary prevention of non-cardioembolic strokes, aspirin (ASA) and clopidogrel are mainly available as platelet function inhibitors (TFH). However, the effectiveness of these substances is limited, particularly in high-risk patients with advanced arteriosclerosis, and more effective measures are desirable. In recent times, therefore, intensive research has been carried out into whether the effectiveness of TFH therapy can be improved by combining it with another TFH or low-dose oral anticoagulation (OAC). The combination of ASA & clopidogrel and ASA & ticagrelor can currently be used as TFH. The current recommendations for antiplatelet therapy after stroke were summarized in the recently published updated S2 guideline for secondary prevention of stroke.

Key words: Stroke, brain infarction, antiplatelet therapy, secondary prevention, intracranial bleeding

als Thrombozytenfunktionshemmer (TFH) primär Acetylsalicylsäure (ASS) und Clopidogrel zur Verfügung. Nachdem die Ticagrelor-Monotherapie in der SOCRATES-Studie [10] im Vergleich zu ASS keine signifikanten Vorteile zeigte, kann Ticagrelor – zum Beispiel bei Unverträglichkeit – als Alternative zu ASS oder Clopidogrel eingesetzt werden. Insbesondere bei Hochrisikopatienten mit fortgeschrittener Arteriosklerose ist die Wirksamkeit dieser Substanzen allerdings begrenzt und effektivere Maßnahmen sind wünschenswert. In der letzten Zeit wurde daher untersucht, ob die Wirksamkeit einer TFH-Therapie durch die Kombination mit einem weiteren TFH oder einer niedrig dosierten oralen Antikoagulation (OAK) mit direkten OAK verbessert werden kann. Als TFH können die Kombination aus ASS und Clopidogrel sowie ASS und Ticagrelor eingesetzt werden. Ticagrelor ist ein potenter Plättchenhemmer, der reversibel den P2Y₁₂-Rezeptor der Thrombozyten hemmt und im Gegensatz zu Clopidogrel eine direkte Wirkung entfaltet. Die aktuellen Empfehlungen zur thrombozytenfunktionshemmenden Therapie nach Schlaganfall wurden in der kürzlich

Prof. Dr. med. Dirk Sander, Klinik für Neurologie und Neurologische Frührehabilitation, Thomas-Mann-Straße 6, 82340 Feldafing, E-Mail: Dirk.Sander@artemed.de

publizierten aktualisierten S2k-Leitlinie zur Sekundärprävention des Schlaganfalls zusammengefasst [9].

Ausgewählte Empfehlungen der aktualisierten S2k-Leitlinie zur Plättchenhemmung nach Schlaganfall [9]

- Patienten mit ischämischem Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) sollen mit ASS 100 mg täglich behandelt werden, sofern keine Indikation zur Nutzung eines anderen Thrombozytenaggregationshemmers (TFH) oder zur Antikoagulation vorliegt. Eine TFH soll erst nach sicherem Ausschluss einer intrakraniellen Blutung erfolgen. Eine TFH sollte zum frühestmöglichen Zeitpunkt nach ischämischem Schlaganfall oder TIA begonnen werden, auch wenn die Schlaganfallursachenabklärung noch nicht abgeschlossen ist.
- Eine generelle Umstellung auf einen anderen TFH als Monotherapie kann aufgrund fehlender Studiendaten nicht empfohlen werden. Die Adhärenz sollte überprüft und die Schlaganfallätiologie erneut abgeklärt werden.
- Bei Komedikation von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) sollte die reduzierte Wirksamkeit der ASS berücksichtigt werden. Es wird eine zeitlich versetzte Gabe der NSAR (i. d. R. mindestens 30 Minuten) nach Einnahme von ASS empfohlen.
- Patienten mit ischämischem Schlaganfall oder TIA können alternativ zu ASS mit Clopidogrel behandelt werden. Keine der beiden Substanzen ist der jeweils anderen sicher überlegen. Am ersten Behandlungstag sollten 300 bis 600 mg Clopidogrel, jeweils als Einmaldosis, verabreicht werden. Eine Monotherapie mit Ticagrelor kann – zum Beispiel bei Unverträglichkeit – als Alternative zu einer Monotherapie mit ASS oder Clopidogrel erwogen werden.
- Ausgewählte Patienten mit einem leichten, nicht kardioembolischen, ischämischen Schlaganfall oder einer TIA mit hohem Rezidivrisiko, die nicht mit intravenöser Thrombolyse oder endovaskulärer Schlaganfalltherapie behandelt wurden, können innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn mit einer dualen Plättchenhemmung behandelt werden. Hierfür stehen die Kombination von ASS und Ticagrelor und die von ASS und Clopidogrel zur Verfügung.
- Die Kombination von ASS und Ticagrelor sollte für 30 Tage, die von ASS und Clopidogrel für etwa 21 Tage fortgesetzt werden
- Bei Patienten mit stabiler KHK und/oder stabiler pAVK (inklusive asymptomatischer $\geq 50\%$ iger Karotisstenose oder nach operativ oder interventionell revaskularisierter Karotisstenose) und ohne vorangegangenen, lakunären oder hämorrhagischen Schlaganfall kann eine Kombinationstherapie aus niedrig dosiertem Rivaroxaban 2,5 mg 2×/Tag und ASS 100 mg erwogen werden.

Welche Dosis von ASS?

Die optimale ASS-Dosierung zur effektiven Vermeidung ischämischer Ereignisse und möglichst geringem Blutungsrisiko ist bei Patienten mit arteriosklerotischen Vorerkrankungen nicht gut untersucht. Während in Europa die meisten Patienten eine Dosis von 100 mg ASS erhalten, wird in Nordamerika die Gabe von 325 mg favorisiert.

Die multizentrische ADAPTABLE (Aspirin dosing: a patient-centric trial assessing benefits and long-term effectiveness)-Studie [15] randomisierte 15 076 Patienten mit arteriosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung für die Therapie mit 81 mg oder 325 mg ASS pro Tag. Primärer Effektivitätspunkt war die Kombination aus Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Tod jeglicher Ursache. Der primäre Sicherheitsendpunkt war das Auftreten einer schweren Blutung.

Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 26,2 Monate. Vor der Randomisierung nahm ein Großteil der Patienten bereits ASS (n = 13 537) ein, davon 85,3% die Dosis von 81 mg. Der primäre Effektivitätspunkt trat in beiden Gruppen vergleichbar häufig auf (Hazard-Ratio [HR] 1,02; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,91–1,14). Auch für die Blutungsrate ergab sich kein Unterschied (HR 1,18; 95%-KI 0,79–1,77). Allerdings wechselten signifikant mehr Patienten von der hohen auf die niedrige Dosis als umgekehrt (41,6% vs. 7,1%).

Es ist allerdings möglich, dass die Wirksamkeit von ASS auf kardiovaskuläre Ereignisse vom Körpergewicht beeinflusst wird. Rothwell et al. [21] konnten in einer Metaanalyse von Studien zum Einsatz von ASS in der Primär- und Sekundärprävention zeigen, dass niedrige Dosen von ASS (75–100 mg) nur bei einem Körpergewicht unter 70 kg wirksam sind und von höheren ASS-Dosen nur Patienten mit einem Gewicht von 70 kg und mehr profitieren.

Duale TFH bei TIA oder leichtem Schlaganfall Kombination aus Clopidogrel und ASS

Bisherige Studien belegten den Nutzen einer intensivierten TFH-Therapie zur Sekundärprävention zerebraler Ischämien für ausgewählte Patienten mit hohem Risiko (z. B. symptomatischer intrakranieller Stenose) über einen limitierten Zeitraum. In der CHANCE-Studie (Clopidogrel in high-risk patients with acute non-disabling cerebrovascular events) [28, 29] wurde in einer chinesischen Population gezeigt, dass eine kurzzeitige duale TFH-Therapie mit ASS und Clopidogrel über 21 Tage im Vergleich zu einer ASS-Monotherapie das Rezidivrisiko nach Hochrisiko-TIA oder leichtem Schlaganfall reduziert (8,2% [ASS + Clopidogrel] vs. 11,7% [ASS]; HR 0,68; 95%-KI 0,57–0,81), ohne dass signifikant mehr Blutungen auftraten.

Ob eine duale TFH auch in einer internationalen Population wirksam ist, wurde in der POINT-Studie (Platelet-oriented inhibition in new TIA and minor ischemic stroke) [13] an 4881 Patienten mit Hochrisiko-TIA (ABCD2-Score > 3) oder

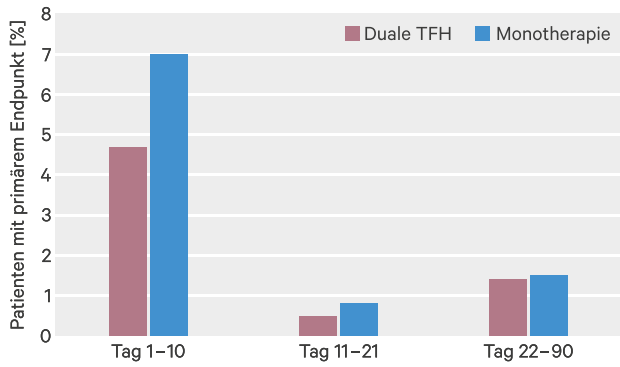


Abb. 1. Effekt einer dualen Thrombozytenfunktionshemmung (TFH; Clopidogrel +ASS) vs. ASS für 90 Tage auf einen kombinierten Endpunkt aus zerebraler Ischämie, Myokardinfarkt oder Tod durch ein ischämisch-vasculäres Ereignis im Vergleich zu einer ASS-Monotherapie. Kombinierte Daten aus POINT und CHANCE (mod. nach [19]).

leichtem Schlaganfall (NIHSS < 4) und einer Nachbeobachtung von 90 Tagen untersucht. Diese erhielten entweder eine duale TFH (Clopidogrel, 600 mg loading, dann 75 mg) und ASS (50–325 mg) oder ASS (50–325 mg) über 90 Tage. Der primäre Endpunkt war eine Kombination aus zerebraler Ischämie, Myokardinfarkt oder Tod durch ein ischämisch-vasculäres Ereignis. Die Studie wurde nach Einschluss von 84 % der geplanten Patienten bei weniger ischämischen Ereignissen (5,0% [ASS + Clopidogrel] vs. 6,5% [ASS]), aber signifikant mehr Blutungen (0,9% [ASS + Clopidogrel] vs. 0,4% [ASS]; HR 2,32, 95%-KI 1,10–4,87) vorzeitig beendet.

In einer weiteren Analyse der POINT-Daten [14] wurde der Zeitverlauf des Nutzen-Risiko-Verhältnisses für die duale TFH

im Vergleich zur Monotherapie untersucht. Es zeigte sich die größte Risikoreduktion für ein Rezidiv in den ersten Wochen, währenddessen die Rate schwerer Blutungen über den gesamten Zeitraum vergleichbar hoch war. Die optimale Dauer einer dualen TFH wurde mit maximal 21 Tagen berechnet (duale TFH vs. Monotherapie: HR 0,65; 95%-KI 0,50–0,85).

Auch in einer kombinierten Analyse der POINT- und CHANCE-Daten [19] mit 10051 Patienten zeigte sich, dass eine duale TFH für 21 Tage im Vergleich zu einer ASS-Monotherapie das Risiko des primären Endpunkts signifikant reduzierte (Dual: 5,2% vs. Mono: 7,8%; HR 0,66; 95%-KI 0,56–0,77), nicht aber im weiteren Verlauf zwischen Tag 22 und Tag 90 (Dual: 1,4% vs. Mono: 1,5%; HR 0,94; 95%-KI 0,67–1,32). Die deutlichste Risikoreduktion fand sich innerhalb der ersten 10 Tage (Abb. 1); von Tag 11 bis Tag 21 zeigte sich lediglich eine geringe Risikoreduktion (Dual: 0,5% vs. Mono: 0,8%; HR 0,72; 95%-KI 0,43–1,22).

In der POINT-Studie wurde die duale TFH innerhalb von 12 Stunden nach dem Indexereignis begonnen. In der Praxis kommt es jedoch immer wieder vor, dass sich Patienten – insbesondere nach einer TIA – erst verzögert vorstellen. Daher wurde in einer weiteren Analyse der POINT-Studie [14] untersucht, ob auch ein späterer Beginn der dualen TFH zu einem reduzierten Risiko führt (Abb. 2). Die Risikoreduktion durch eine duale TFH war bis zu 72 Stunden nach Indexereignis nachweisbar, allerdings deutlich geringer als bei einem Therapiebeginn < 12 Stunden.

Eine Post-hoc-Analyse der POINT-Studie [30] ging der Frage nach, ob Patienten mit symptomatischer Karotisstenose

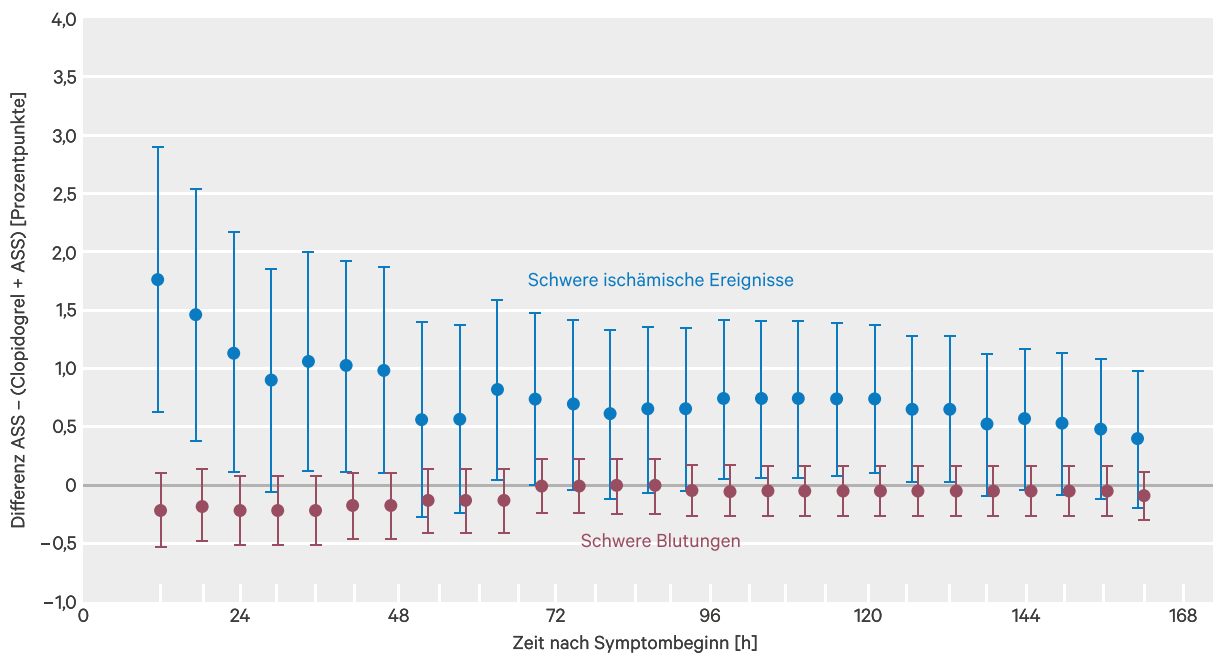


Abb. 2. Effekt einer dualen Thrombozytenfunktionshemmung (Clopidogrel + ASS) vs. ASS auf einen kombinierten Endpunkt aus zerebraler Ischämie, Myokardinfarkt oder Tod durch ein ischämisch-vasculäres Ereignis (blau) und das Auftreten schwerer Blutungen (rot) im Vergleich zu einer ASS-Monotherapie in Abhängigkeit vom Beginn der Therapie nach dem Indexereignis (mod. nach [14]).

(≥ 50%) ein erhöhtes Risiko haben und möglicherweise stärker von der dualen TFH mit Clopidogrel und ASS profitieren. Es wurden 3941 Patienten in die Auswertung einbezogen. In einer adjustierten Analyse war der Nachweis einer mindestens 50%igen Karotisstenose mit einem erhöhten Risiko für eine Rezidiv-Hirnschämie assoziiert (HR 2,45; 95%-KI 1,68–3,57). Die Wirksamkeit der dualen TFH war für die Gruppe mit bzw. ohne ≥ 50%ige Karotisstenose vergleichbar (p für Interaktion nicht signifikant).

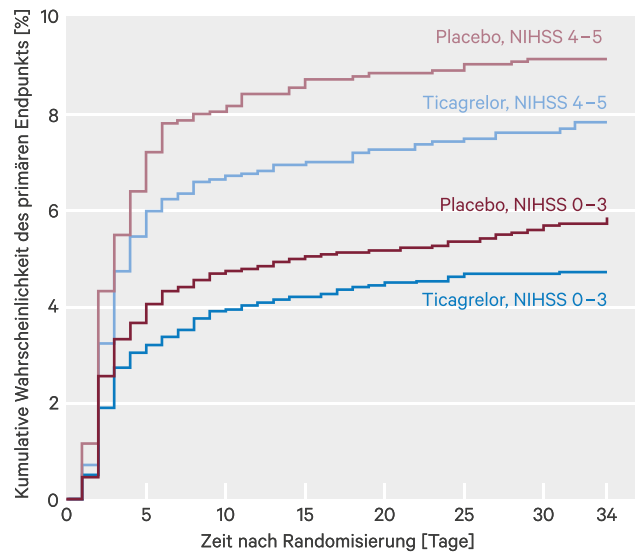
In einer weiteren Subgruppen-Analyse der POINT-Studie [20] wurde untersucht, ob die Wirksamkeit der dualen TFH bei Nachweis eines Infarkts in der Bildgebung größer ist. Von den eingeschlossenen 4876 Patienten mit Bildgebung wiesen 1793 (36,8%) einen Infarkt in der initialen Bildgebung (Computertomographie [CT] oder Magnetresonanztomographie [MRT]) auf. Bei Nachweis eines Infarkts war das Risiko für eine Rezidiv-Ischämie signifikant erhöht (HR 3,68; 95%-KI 2,73–4,95). Patienten mit Infarkt und einer dualen TFH zeigten signifikant seltener ein Rezidiv im Vergleich zur Monotherapie (HR 0,56; 95%-KI 0,41–0,77). Patienten ohne Infarktnachweis profitierten nicht von einer dualen TFH (HR 1,11; 95%-KI 0,74–1,65).

Kombination aus Ticagrelor und ASS

In der THALES-Studie [12] wurde die kombinierte Gabe von ASS und Ticagrelor mit einer ASS-Monotherapie nach leichtem Schlaganfall (NIHSS ≤ 5) oder TIA nicht kardio-embolischer Genese hinsichtlich des Auftretens einer Rezidiv-Ischämie miteinander verglichen. Der primäre Endpunkt war die Kombination aus Schlaganfall oder Tod innerhalb von 30 Tagen. Dieser trat unter der Kombination signifikant seltener auf (5,5 vs. 6,6%; HR 0,83; 95%-KI 0,71–0,96). Auch die Rate an Rezidiv-Hirninfirmen war signifikant vermindert (HR 0,79; 95%-KI 0,68–0,9). Schwere Blutungen traten unter der Kombinationstherapie signifikant häufiger auf (28 Patienten [0,5%] vs. 7 Patienten [0,1%]; HR 3,99; 95%-KI 1,74–9,14).

Bei früheren Studien zur dualen TFH wurden ausschließlich Patienten mit leichtem Schlaganfall oder TIA eingeschlossen. In einer explorativen Analyse der THALES-Studie [27] wurde daher untersucht, ob die Wirksamkeit und Sicherheit auch bei Patienten mit moderatem Schlaganfall (NIHSS 4–5) denen mit leichtem Schlaganfall (NIHSS 0–3) vergleichbar ist.

3312 Patienten wiesen einen moderaten und 6671 Patienten einen leichten Schlaganfall auf. In der Gruppe mit moderatem Schlaganfall trat der primäre Endpunkt bei 7,6% (Ticagrelor) und 9,1% der Kontrollen auf (HR 0,84; 95%-KI 0,66–1,06; Abb. 3). In der Gruppe mit leichtem Schlaganfall zeigte er sich bei 4,7% (Ticagrelor) und 5,7% (Kontrollen) (HR 0,82; 95%-KI 0,66–1,01; Abb. 3). Schwere Blutungen traten in der moderaten Gruppe bei 0,5% (Ticagrelor) vs. 0,2% (Kontrollen) (HR 1,97; 95%-KI 0,59–6,63) und in der leichten Gruppe bei 0,5% (Ticagrelor) vs. 0,1% (Kontrollen) (HR 5,28; 95%-KI 1,54–18,1) auf.



Patienten unter Risiko [n]								
Ticagrelor, NIHSS 0–3	3359	3252	3221	3211	3203	3197	3195	718
Placebo, NIHSS 0–3	3312	3190	3150	3139	3131	3125	3117	718
Ticagrelor, NIHSS 4–5	1671	1578	1557	1552	1547	1543	1540	273
Placebo, NIHSS 4–5	1641	1535	1508	1500	1495	1494	1490	303

Abb. 3. Kumulative Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des primären Endpunktes (Schlaganfall oder Tod) innerhalb von 30 Tagen bei leichtem (NIHSS 0–3) bzw. moderatem (NIHSS 4–5) Hirninfarkt als Indexereignis unter Ticagrelor + ASS (Ticagrelor) bzw. ASS (Placebo) (mod. nach [27]).

Wirksamkeit einer dualen TFH bei vorbestehender Monotherapie?

In einer Post-hoc-Analyse der POINT-Studie [1] wurde der Einfluss einer vorbestehenden TFH auf die Schlaganfallrezidivrate innerhalb von 90 Tagen nach Randomisierung (primärer Endpunkt) untersucht. Von den 4881 Patienten wiesen 41% noch keine vorbestehende TFH auf. Der primäre Endpunkt ereignete sich bei 5% (keine TFH) und bei 6% der Patienten mit vorbestehender TFH. Eine vorbestehende TFH hatte keinen Einfluss auf das Risiko für einen Hirninfarkt (HR 1,05; 95%-KI 0,81–1,37) oder eine schwere Blutung (HR 1,10; 95%-KI 0,55–2,21). Der positive Effekt der dualen Therapie war daher unabhängig vom initialen TFH-Status.

Metaanalysen zur Wirksamkeit einer frühen und kurzzeitigen dualen Thrombozyten-funktionshemmung im Vergleich zur Monotherapie

Im letzten Jahr wurden mehrere Metaanalysen durchgeführt, die eine bessere Wirksamkeit einer kurz dauernden und innerhalb von 24 Stunden nach dem Indexereignis begonnenen dualen TFH im Vergleich zur Monotherapie nachweisen konnten [3, 5, 6, 16, 17].

In einer Metaanalyse [3] wurde Ticagrelor mit anderen P2Y12-Inhibitoren sowie ASS als Monotherapie oder in Kombination bei Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko (vorbestehende kardiovaskuläre Symptomatik: Schlaganfall oder TIA, KHK, MI, pAVK) verglichen. Es wurden 26 randomisierte Studien mit 124 495 Patienten analysiert. Im Vergleich zur Kontrolle reduzierten ASS und Ticagrelor signifikant das Risiko eines Hirninfarkts im Vergleich zur Monotherapie (Risk-Ratio [RR] 0,80; 95%-KI 0,71–0,89), bei höherem Blutungsrisiko und vergleichbarer Mortalität. Für eine Ticagrelor-Monotherapie ergab sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich Hirninfarkt- oder Blutungsrate.

Eine weitere Metaanalyse [5] verglich die Wirksamkeit einer dualen TFH im Vergleich zu einer Monotherapie anhand von vier randomisiert-kontrollierten Studien mit 21 459 Patienten. Der primäre Endpunkt war das Auftreten eines erneuten Schlaganfalls, primärer Sicherheitsendpunkt die Entwicklung einer schweren Blutung. Unter dualer TFH wiesen im Vergleich zu ASS signifikant weniger Patienten eine erneute zerebrale Ischämie (RR 0,76; 95%-KI 0,68–0,83) bei allerdings mehr Blutungen (RR 2,22; 95%-KI 1,14–4,34) auf. Auch schwere kardiovaskuläre Ereignisse und ischämische Komplikationen traten signifikant seltener auf (Abb. 4).

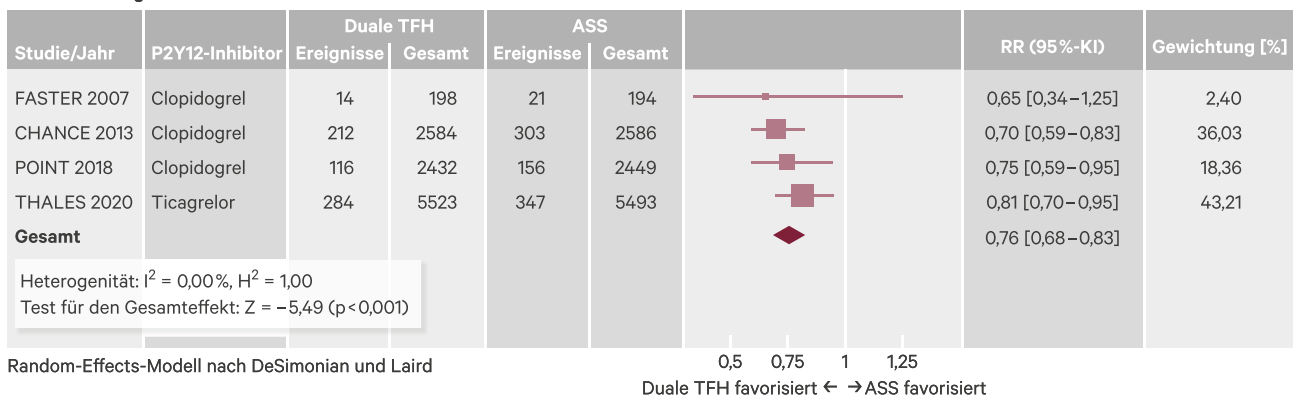
Hinsichtlich der Wirksamkeit von Clopidogrel und ASS im Vergleich zu Ticagrelor und ASS ergab sich kein signifikanter Unterschied (HR 0,94; 95%-KI 0,78–1,13) [17].

Blutungsrisiko unter Ticagrelor und ASS?

In einer weiteren Analyse der THALES-Daten [11] wurde der Nutzen hinsichtlich der Vermeidung von schweren ischämischen Ereignissen (Hirninfarkt oder nicht-blutungsbedingter Tod) und das Risiko für schwere Blutungen (Intrakranielle Blutung oder blutungsbedingter Tod) detaillierter untersucht. In einer Kohorte von 11 016 Patienten trat ein schweres ischämisches Ereignis bei 5,3% in der Ticagrelor-und-ASS-Gruppe und bei 6,5% in der ASS-Gruppe auf (absolute Risikoreduktion 1,19 Prozentpunkte; 95%-KI 0,31–2,07). Eine schwere Blutung ereignete sich bei 0,4% (Ticagrelor + ASS) und 0,1% (ASS) (absolute Risikoerhöhung 0,29 Prozentpunkte; 95%-KI 0,10–0,48). Für die Kombination ließ sich ein Nettonutzen nachweisen (absolute Risikoreduktion 0,97 Prozentpunkte; 95%-KI 0,08–1,87). Dieser Nettonutzen war für unterschiedliche demographische und klinische Subgruppen ähnlich.

Die Empfehlungen zur dualen TFH sind in **Kasten 1** zusammengefasst.

Erneuter Schlaganfall



Schwere Blutung

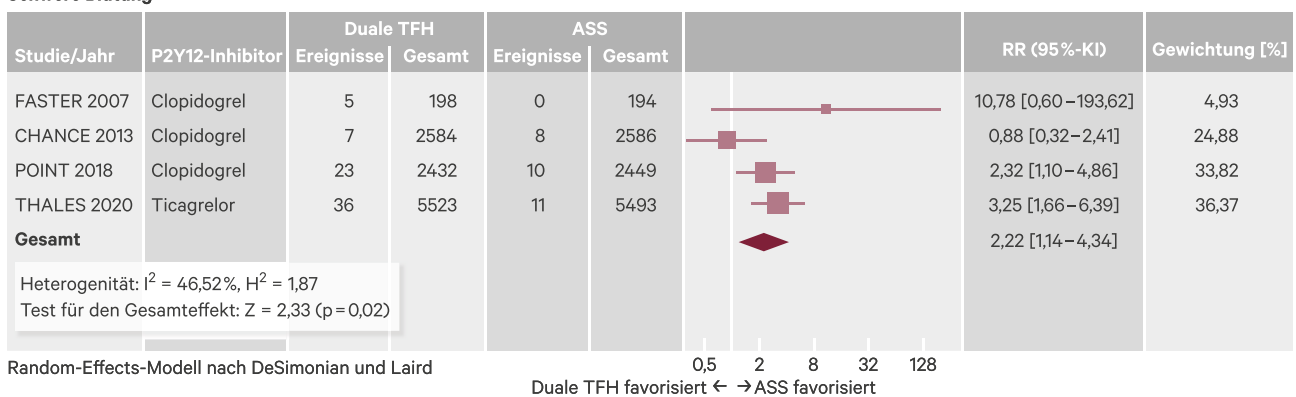


Abb. 4. Metaanalyse zur Wirksamkeit einer dualen Thrombozytenfunktionshemmung (TFH) im Vergleich zur Monotherapie in Bezug auf erneuten Schlaganfall (oben) und schwere Blutung (unten); (mod. nach [5, 17])

ASS: Acetylsalicylsäure; KI: Konfidenzintervall; RR: Risk-Ratio; TFH: Thrombozytenfunktionshemmung

Kasten 1. Empfehlungen zur dualen TFH

- Eine duale TFH mit ASS und Clopidogrel reduziert unabhängig von einer vorbestehenden TFH das Risiko für einen erneuten Hirninfarkt.
- Die kurzzeitige und innerhalb von 24 Stunden begonnene duale TFH aus Clopidogrel und ASS oder Ticagrelor und ASS reduziert erneute zerebrale Ischämien, führt allerdings zu mehr Blutungen.
- Eine Post-hoc-Analyse der THALES-Studie konnte einen Nettonutzen einer dualen TFH mit Ticagrelor und ASS im Vergleich zur Monotherapie aufzeigen: Wenn 1000 Patienten mit akutem leichtem Hirninfarkt oder TIA über 30 Tage behandelt werden, lassen sich 12 schwere ischämische Ereignisse vermeiden und es treten 3 schwere Blutungsereignisse zusätzlich auf.
- Auch Patienten mit moderater zerebraler Ischämie (NIHSS 4–5) profitieren von einer dualen TFH mit Ticagrelor + ASS im Vergleich zur ASS-Monotherapie, ohne ein erhöhtes Blutungsrisiko im Vergleich zu Patienten mit leichter zerebraler Ischämie (NIHSS 0–3) aufzuweisen.
- Mit der Kombination aus Ticagrelor und ASS besteht eine weitere Option zur intensivierten TFH bei Hochrisikopatienten mit TIA oder leichtem oder moderatem Schlaganfall für maximal 21, eher 10 bis 14 Tage. Die Effektivität ist vergleichbar mit der Gabe von Clopidogrel + ASS, sodass zum Beispiel bei Clopidogrel-Unverträglichkeit eine Alternative möglich ist, wobei eine erhöhte Rate leichter Blutungen zu beachten ist. Möglicherweise ist Ticagrelor + ASS im Vergleich zu Clopidogrel + ASS bei atherosklerotisch bedingter zerebraler Ischämie mit Karotisstenose besser wirksam.

Wirksamkeit von Ticagrelor im Vergleich zu Clopidogrel in Abhängigkeit von CYP2C19-Allel-Status

Clopidogrel ist ein Prodrug, das durch insbesondere CYP2C19 in seine aktive Form überführt wird. In der CHANCE-Studie ließ sich ein deutlich erhöhtes Schlaganfallrezidivrisiko unter der dualen TFH mit Clopidogrel und ASS bei Patienten mit „Loss of function“ (LoFA)-Allelstatus des CYP2C19-Gens nachweisen. In der randomisierten, Placebo-kontrollierten und doppelblinden CHANCE-2-Studie [26] aus China wurde daher analysiert, ob es Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen Clopidogrel und Ticagrelor (jeweils zusätzlich zu ASS) bei LoFA-Trägern gibt.

Es wurden 6412 Patienten (mittleres Alter 65 Jahre, 34 % Frauen) fast ausschließlich chinesischer Abstammung (98 %) eingeschlossen. Innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn

erfolgte die Gabe von Ticagrelor (180 mg am ersten Tag, dann 2×90 mg) oder Clopidogrel (300 mg am ersten Tag, dann 75 mg) für 90 Tage und zusätzlich ASS für 21 Tage. Primärer Effektivitätspunkt war das Auftreten eines neuen Schlaganfalls, primärer Sicherheitsendpunkt das Auftreten einer moderaten oder schweren Blutung.

Ein erneuter Schlaganfall trat bei signifikant weniger Patienten unter Ticagrelor im Vergleich zu Clopidogrel auf (6,0 % vs. 7,6 %; HR 0,77; 95%-KI 0,64–0,94). Eine moderate oder schwere Blutung (0,3 % vs. 0,3 %) trat vergleichbar häufig auf, eine milde Blutung allerdings signifikant häufiger in der Ticagrelor-Gruppe (5,0 % vs. 2,2 %; HR 2,41; 95%-KI 1,81–3,20).

Zusammenfassung

In der CHANCE-2-Studie ließ sich in einer chinesischen Population bei Patienten mit einem LoFA-CYP2C19-Allelstatus nach leichtem Hirninfarkt oder TIA eine bessere Wirksamkeit für Ticagrelor im Vergleich zu Clopidogrel zur Verhinderung eines erneuten Schlaganfalls nachweisen. Die absolute Risikoreduktion nach 90 Tagen lag bei 1,6 Prozentpunkten. Allerdings traten unter Ticagrelor mehr leichte Blutungen auf. Ob sich diese Ergebnisse auf eine kaukasische Population übertragen lassen, ist fraglich. So zeigte sich in einer POINT-Substudie keine relevante Interaktion zwischen CYP2C19-Allelstatus und Wirksamkeit der dualen TFH. Allerdings lag die statistische Power zum Nachweis einer signifikanten Interaktion in der Studie bei lediglich 50 %. Von daher wäre es wünschenswert, die Bedeutung des LoFA-CYP2C19-Allelstatus an einer kaukasischen Population zu untersuchen.

Duale TFH bei lakunären Infarkten?

Bei 20 bis 30 % der Patienten mit lakunären Infarkten kommt es in den ersten Tagen zu einer neurologischen Verschlechterung, ohne dass bisher effektive Therapiestrategien existieren, um diese zu vermeiden. In einer retrospektiven Kohortenstudie [4] an 130 (28 %) von 458 Patienten mit bildgebend gesichertem, symptomatischem, lakunärem Infarkt und früher neurologischer Verschlechterung wurde eine duale TFH mit der Monotherapie verglichen. Der primäre Endpunkt war die Verbesserung des klinischen Zustands bei Entlassung auf mindestens den Ausgangswert. Patienten mit dualer TFH erreichten diesen Endpunkt signifikant häufiger (66 [68 %] vs. 12 [36 %] unter Mono-TFH [p=0,002]). Unter dualer Therapie wiesen die Patienten im Verlauf signifikant seltener klinische Fluktuationen auf (79 % vs. 33 %; p<0,001). Symptomatische Blutungen traten nicht auf.

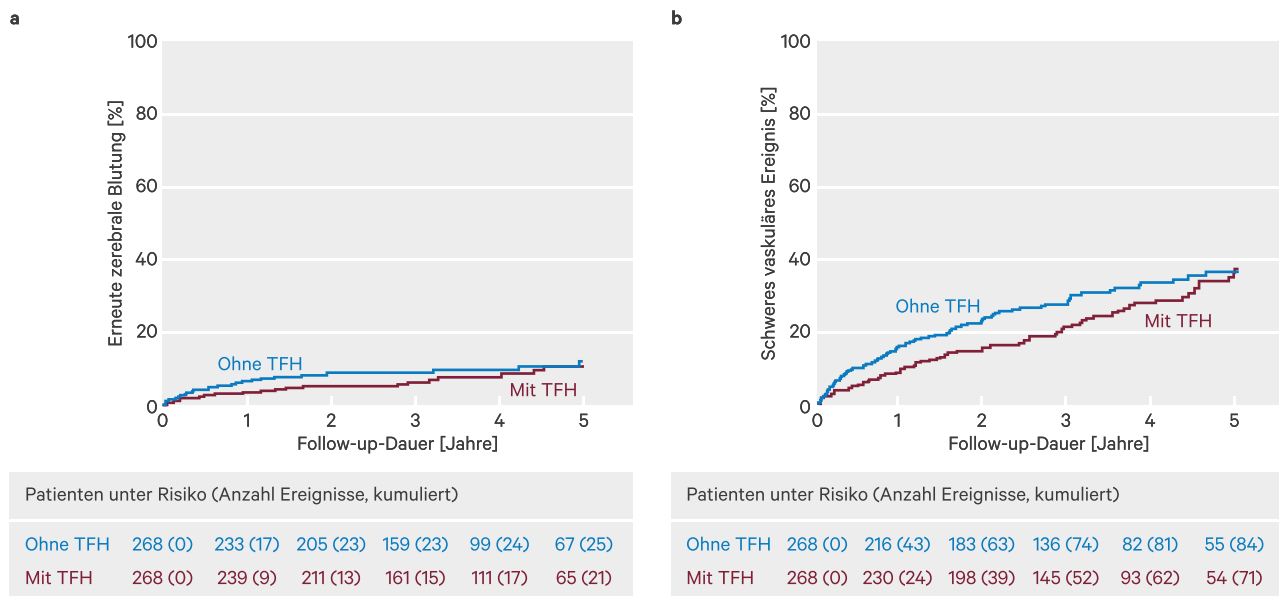


Abb. 5. Kumulative Inzidenz einer erneuten intrazerebralen Blutung (links) bzw. eines ersten schweren vaskulären Ereignisses (rechts) unter TFH bzw. ohne TFH (aus [23])

TFH nach intrazerebraler Blutung (ICB)?

Die RESTART-Studie (Restart or stop antithrombotics randomized trial) [22] konnte zeigen, dass eine TFH nach einer TFH- oder OAK-induzierten intrazerebralen Blutung bis zu fünf Jahre ohne erhöhtes Risiko gegeben werden kann. In der Fortführung der Studie [23] wurde ein längerer Nachbeobachtungszeitraum untersucht und das Risiko für ein ischämisches Ereignis oder eine erneute Blutung detaillierter analysiert. 537 Patienten (medianes Alter 76 Jahre) wurden für bis zu sieben Jahre nachbeobachtet und erhielten nach ihrer Indexblutung im Median nach 76 Tagen entweder eine TFH (n=268) oder keine TFH (n=269). Primärer Endpunkt war das Auftreten einer erneuten ICB, sekundärer Endpunkt das Auftreten eines schweren vaskulären Ereignisses. Der primäre Endpunkt trat bei 8,2% der Patienten mit TFH und bei 9,3% der Patienten ohne TFH auf. Der Unterschied war nicht signifikant (adjustiertes HR 0,87; 95%-KI 0,49–1,55). Ein schweres vaskuläres Ereignis trat bei 26,8% unter TFH und bei 32,5% ohne TFH auf (HR 0,79; 95%-KI 0,58–1,08; ebenfalls n. s. Abb. 5).

Risikostratifizierung mittels MRT?

Der Nachweis von Mikroblutungen mittels einer suszeptibilitätsgewichteten MRT stellt einen Risikofaktor für ein erhöhtes Blutungsrisiko dar. In einer Subgruppen-Analyse der RESTART-Studie [24] an 254 Teilnehmern mit MRT-Diagnostik wurde untersucht, ob es MRT-Kriterien gibt, die das Risiko einer erneuten ICB unter Wiederaufnahme der TFH-Behandlung vorhersagen. Es wurden zahlreiche Parameter analysiert, u. a. Mikroblutungen, lobäre Blutung vs. andere Lokalisation, Ausmaß von „White Matter Lesions“ und Hirnatrophie. Zusammenfassend ließen sich keine Bildgebungsparameter ermitteln, die eine Risikostratifizierung ermöglichten.

TFH-Therapie nach spontaner ICB?

In einer Metaanalyse von drei Kohorten und 2801 Patienten mit spontaner ICB [18] wurde der Frage nachgegangen, ob eine TFH das Risiko für eine erneute ICB erhöht und den Outcome beeinflusst. Primäre Endpunkte waren Gesamtmortalität und eine Kombination aus schwerer Beeinträchtigung oder Tod. Von den 2801 Patienten erhielten 288 (10,3%) im Median zwischen 7 und 39 Tage nach ICB eine TFH. Diese war weder mit einer erhöhten Mortalität (HR 0,85; 95%-KI 0,66–1,09) noch mit einer häufigeren schweren Beeinträchtigung (HR 0,83; 95%-KI 0,59–1,16) unabhängig von der Blutungslokalisierung assoziiert.

Kombination aus ASS und Rivaroxaban

Aus pathophysiologischen Erwägungen heraus ist eine anti-thrombotische Therapie umso wirksamer, je effektiver diese die Atherogenese hemmen kann, ohne dabei das Blutungs-

Abkürzungen

ASS: Acetylsalicylsäure
HR: Hazard-Ratio
ICB: intrazerebrale Blutung
KHK: koronare Herzerkrankung
KI: Konfidenzintervall
Mi: Myokardinfarkt
NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale
OAK: Orale Antikoagulanzen
pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit
RR: Risk-Ratio
TFH: Thrombozytenfunktionshemmer/-hemmung
TIA: transitorische ischämische Attacke

Übersicht Plättchenhemmung nach Schlaganfall

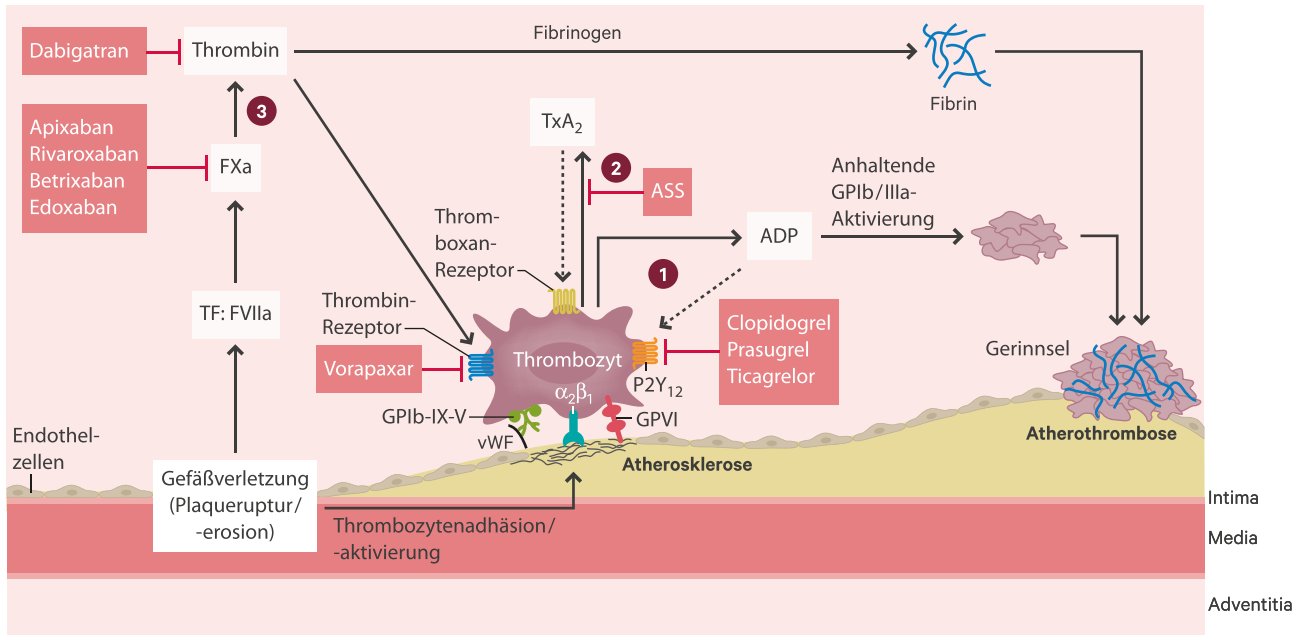
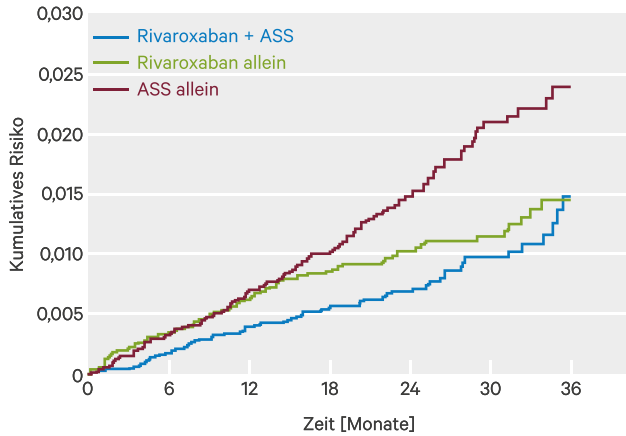


Abb. 6. Synergistische Wirksamkeit verschiedener Substanzgruppen zur Verminderung von Atherosklerose und -thrombose (aus: Gurbel et al. [8]).

risiko deutlich zu erhöhen. Der kombinierte Einsatz niedrig-dosierter Substanzen mit verschiedenen Angriffspunkten (Abb. 6) stellt daher ein vielversprechendes Konzept dar. Dieser Ansatz wurde in der COMPASS-Studie (Cardiovascular outcomes for people using anticoagulation strategies) an 27 395 Teilnehmern mit KHK und/oder pAVK und stabiler arteriosklerotischer Gefäßerkrankung untersucht [7]. Die

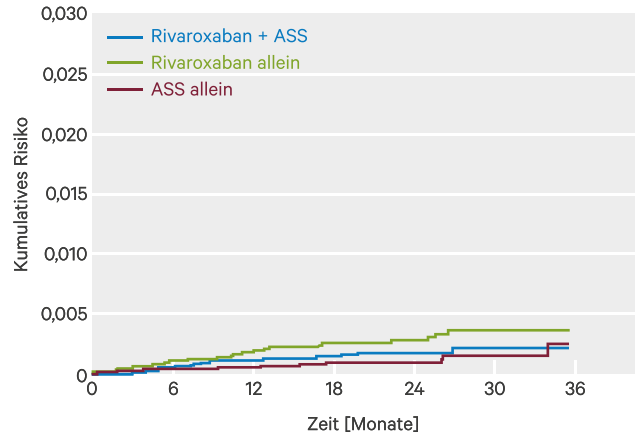
Patienten erhielten entweder 2,5 mg Rivaroxaban 2× täglich plus ASS 100 mg am Tag, Rivaroxaban 5 mg 2× täglich oder ASS 100 mg 1× täglich. Interessanterweise ließ sich die beste Wirksamkeit der Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie mit ASS für den Endpunkt Schlaganfall mit einer Ereignisreduktion um 42 % beobachten (Abb. 7), das jährliche Risiko betrug 0,8 % vs. 0,5 % (HR 0,58; 95%-KI 0,44–0,76) [25].

Zerebrale Ischämie



Patienten unter Risiko [n]							
Rivaroxaban + ASS							
9152	9069	7973	6374	3975	2259	673	
Rivaroxaban allein							
9117	9016	7898	6291	3943	2228	691	
ASS allein							
9126	9022	7874	6251	3951	2231	693	

Zerebrale Blutung



Patienten unter Risiko [n]							
Rivaroxaban + ASS							
9152	9082	7996	6405	3998	2279	679	
Rivaroxaban allein							
9117	9034	7932	6320	3972	2243	692	
ASS allein							
9126	9047	7922	6303	4005	2273	703	

Abb. 7. Kaplan-Meier-Analyse der COMPASS-Studie (ASS + 2,5 mg Rivaroxaban 2 x tgl. vs. ASS) für die Endpunkte zerebrale Ischämie (links) und Blutung (rechts) (mod. nach [25])

1032 Patienten wiesen einen vorbestehenden Schlaganfall auf. In dieser kleinen Subgruppe war das jährliche Schlaganfallrisiko deutlich höher und wurde durch die Kombination um 67 % vermindert (ASS: 3,4 % vs. Rivaroxaban + ASS: 0,7 %; HR 0,33, 95%-KI 0,14–0,77). Es traten allerdings signifikant mehr hämorrhagische Schlaganfälle auf (ASS: 0,09 % vs. Rivaroxaban + ASS: 0,3 %; HR 3,1, 95%-KI 1,22–7,98).

In einer prä-spezifizierten Subgruppenanalyse [2] der COM-PASS-Studie (27 395 Teilnehmer mit stabiler arteriosklerotischer Gefäßerkrankung) wurde bei 7470 Patienten mit pAVK oder einer über 50%igen asymptomatischen Karotisstenose bzw. Operation oder Stent-Versorgung einer symptomatischen Karotisstenose (n = 1919) nachgewiesen, dass die Kombination von Rivaroxaban plus ASS im Vergleich zu ASS allein den primären Endpunkt signifikant um 28 % reduzierte. Für die Gruppe der Karotisstenosen allein ließ sich ein vergleichbarer Effekt ohne erhöhtes Blutungsrisiko beobachten.

Interessenkonflikterklärung

Der Autor erhielt Vortragshonorare der Firmen Pfizer und Bristol-Myers Squibb

Literatur

- Anadani M, Havenon A de, Henninger N, Kuohn L, et al. Antiplatelet use and ischemic stroke risk in minor stroke or transient ischemic attack: A post hoc analysis of the POINT trial. *Stroke* 2021;52:e773–6.
- Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;111.
- Bálint A, Tornyo D, Abdallaoui OEAE, Kupó P, et al. Network meta-analysis of ticagrelor for stroke prevention in patients at high risk for cardiovascular or cerebrovascular events. *Stroke* 2021;52:2809–16.
- Berberich A, Schneider C, Reiff T, Gumbinger C, et al. Dual antiplatelet therapy improves functional outcome in patients with progressive lacunar strokes. *Stroke* 2019;50:1007–9.
- Bhatia K, Jain V, Aggarwal D, Vaduganathan M, et al. Dual antiplatelet therapy versus aspirin in patients with stroke or transient ischemic attack: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2021;52:e217–23.
- Brown DL, Levine DA, Albright K, Kapral MK, et al. Benefits and risks of dual versus single antiplatelet therapy for secondary stroke prevention: A systematic review for the 2021 guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2021;52:e468–79.
- Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *New Engl J Medicine* 2017;377:1319–30.
- Gurbel PA, Fox KAA, Tantry US, Ten Cate H, et al. Combination antiplatelet and oral anticoagulant therapy in patients with coronary and peripheral artery disease. *Circulation* 2019;139:2170–85.
- Hamann GF, Sander D, Grau A, Röther J. S2k-Leitlinie: Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke (TIA) – Teil 1 und Teil 2. *DGNeurologie* 2022;5:369–80.
- Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, Denison H, et al. Ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischemic attack. *New Engl J Medicine* 2016;375:35–43.
- Johnston SC, Amarenco P, Aunes M, Denison H, et al. Ischemic benefit and hemorrhage risk of ticagrelor-Aspirin versus aspirin in patients with acute ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 2021;52:3482–9.
- Johnston SC, Amarenco P, Denison H, Evans SR, et al. Ticagrelor and aspirin or aspirin alone in acute ischemic stroke or TIA. *New Engl J Med* 2020;383:207–17.
- Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, et al. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. *New Engl J Med* 2018;379:215–25.
- Johnston SC, Elm JJ, Easton JD, Farrant M, et al. Time course for benefit and risk of clopidogrel and aspirin after acute transient ischemic attack and minor ischemic stroke. *Circulation* 2019;140:658–64.
- Jones WS, Mulder H, Wruck LM, Pencina MJ, et al. Comparative effectiveness of aspirin dosing in cardiovascular disease. *New Engl J Med* 2021;384:1981–90.
- Li ZX, Xiong Y, Gu HQ, Fisher M, et al. P2Y12 Inhibitors plus aspirin versus aspirin alone in patients with minor stroke or high-risk transient ischemic attack. *Stroke* 2021;52:2250–7.
- Lun R, Dhaliwal S, Zitkyte G, Roy DC, et al. Comparison of ticagrelor vs clopidogrel in addition to aspirin in patients with minor ischemic stroke and transient ischemic attack. *Jama Neurol* 2022;79:141–8.
- Murthy SB, Biffi A, Falcone GJ, Sansing LH, et al. Antiplatelet therapy after spontaneous intracerebral hemorrhage and functional outcomes. *Stroke* 2019;50:3057–63.
- Pan Y, Elm JJ, Li H, Easton JD, et al. Outcomes associated with clopidogrel-aspirin use in minor stroke or transient ischemic attack. *Jama Neurol* 2019;76:1466–73.
- Rostanski SK, Kvernlund A, Liberman AL, Havenon A de, et al. Infarct on brain imaging, subsequent ischemic stroke, and clopidogrel-aspirin efficacy. *Jama Neurol* 2022;79:244–50.
- Rothwell PM, Cook NR, Gaziano JM, Price JF, et al. Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to bodyweight and dose: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2018;392:387–99.
- Salman RAS, Dennis M, Sandercock P, Sudlow C, et al. Effects of antiplatelet therapy after stroke due to intracerebral haemorrhage (RESTART): a randomised, open-label trial. *Lancet* 2019;393:2613–23.
- Salman RAS, Dennis MS, Sandercock PAG, Sudlow CLM, et al. Effects of antiplatelet therapy after stroke caused by intracerebral hemorrhage. *JAMA Neurol* 2021;78:1179–86.
- Salman RAS, Minks DP, Mitra D, Rodrigues MA, et al. Effects of antiplatelet therapy on stroke risk by brain imaging features of intracerebral haemorrhage and cerebral small vessel diseases: subgroup analyses of the RESTART randomised, open-label trial. *Lancet Neurology* 2019;18:643–52.
- Sharma M, Hart RG, Connolly SJ, Bosch J, et al. Stroke outcomes in the COM-PASS Trial. *Circulation* 2019;139:1134–45.
- Wang Y, Meng X, Wang A, Xie X, Pan Y, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in CYP2C19 loss-of-function carriers with stroke or TIA. *New Engl J Med* 2021;385:2520–30.
- Wang Y, Pan Y, Li H, Amarenco P, et al. Efficacy and safety of ticagrelor and aspirin in patients with moderate ischemic stroke. *Jama Neurol* 2021;78:1091–8.
- Wang Y, Pan Y, Zhao X, Li H, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack (CHANCE) Trial: one-year outcomes. *Circulation* 2015;132:40–6.
- Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *New Engl J Medicine* 2013;369:11–9.
- Yaghi S, Havenon A de, Rostanski S, Kvernlund A, et al. Carotid stenosis and recurrent ischemic stroke. *Stroke* 2021;52:2414–7.