

# Sekundärprävention des ischämischen Hirnschlags

Schweizerische Hirnschlaggesellschaft (SHG)\*

## Quintessenz

- Bei Patienten mit transientscher ischämischer Attacke oder nichtkardioembolischem Hirnschlag wird eine Langzeittherapie mit Antithrombotika empfohlen. Dabei ist langfristig Azetylsalizylsäure in einer Tagesdosierung von 100 mg ausreichend.
- Die strikte Kontrolle des Blutdrucks (Ziel <140/90 mm Hg) ist auch in der Sekundärprävention des Hirnschlags eine effiziente Massnahme.
- Statine haben einen festen Platz in der Hirnschlag-Sekundärprävention. Dabei ist die Reduktion des Hirnschlagrisiko weitgehend unabhängig von der Höhe des ursprünglichen Cholesterinwerts.
- Bei der symptomatischen Karotisstenose ist die Karotis-Endarterektomie (CEA) die bewährteste Therapie. Die CEA sollte innerhalb von zwei Wochen nach Initialsymptomen durchgeführt werden. Die Stent-Behandlung kann bei Patienten <70 Jahren mit vergleichbarem Risiko wie die CEA durchgeführt werden. Symptomatische Stenosen von intrakraniellen Arterien werden primär konservativ behandelt.
- Bei kryptogenem Hirnschlag und persistierendem Foramen ovale (PFO) ist die optimale Sekundärprävention unklar. Die Entscheidung für oder gegen einen PFO-Verschluss sollte individuell erfolgen.



Hakan Sarikaya

In diesem Artikel werden primär medizinische Massnahmen zur Sekundärprävention des Hirnschlags diskutiert. Aber auch Lebensstilmodifikationen sind für die Sekundärprävention von grosser Bedeutung. Diesbezüglich verweisen wir auf den Artikel «Risikomodifikation durch Lebensstil» in SMF 50/2013. Die Antikoagulation zur Sekundärprävention bei Vorhofflimmern wurde im SMF kürzlich in mehreren Arbeiten diskutiert, so dass wir dieses Thema nicht erneut behandeln.

## Antithrombotika

Wir beschränken uns an dieser Stelle auf den Nutzen der Thrombozytenfunktionshemmer (TFH) in der Sekundärprophylaxe eines nichtkardioembolisch bedingten Hirnschlags.

## Azetylsalizylsäure

Der Nutzen einer Therapie mit Azetylsalizylsäure (ASS) nach ischämischen Hirnschlag hinsichtlich Mortalität, Schlaganfallrezidiv und auch Myokardinfarkt ist unbestritten [1–4]. Der Effekt ist weitgehend dosisunabhängig (Dosen von 50–1500 mg) [5–8]. Empfohlen ist der möglichst frühzeitige Beginn nach Ausschluss einer intrakraniellen Blutung oder 24 Stunden nach Thrombolyse.

Wegen der Zunahme von gastrointestinalen Nebenwirkungen wird langfristig eine niedrige Erhaltungsdosis von 100 mg empfohlen [9]. Zurzeit liegt keine ausreichende Evidenz vor, die einen Funktionstest (ASS-Resistenz) bei Patienten mit wiederholtem Hirnschlag unter ASS rechtfertigen. Das Gleiche gilt auch für eine Dosiserhöhung von ASS oder direkte Umstellung auf orale Antikoagulation. Vielmehr sollten die diagnostischen Abklärungen sowie die Kontrolle der vaskulären Risikofaktoren reevaluiert werden, nebst Gewährleistung der regelmässigen ASS-Einnahme (Compliance).

Bei Patienten mit abgeheiltem gastrointestinalem Ulkus werden unter Kombination von ASS 100 mg und Esomeprazol 20 mg weniger Komplikationen beobachtet als unter Monotherapie mit Clopidogrel [10]. Das Absetzen von TFH (z.B. perioperativ) bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko (hierzu zählt auch Hirnschlag in Vorgeschichte) erhöht das Risiko eines Hirnschlagrezidivs um den Faktor 3 bis 4 – verglichen mit der regelmässigen Einnahme des TFH –, wobei die meisten Ereignisse  $14 \pm 11$  Tage nach Absetzen des TFH auftreten [11, 12]. Gute Alternativen zu ASS sind, wie im Folgenden besprochen, eine Monotherapie mit Clopidogrel (75 mg) oder die Kombination von ASS (2 × 25 mg) und retardiertem Dipyridamol (2 × 200 mg).

## 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 [13]. 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 nichtsignifikante Risikoreduktion zeigte. Die errechnete «number needed to treat» (NNT), um ein vaskuläres Ereignis pro Jahr zu verhindern, beträgt 166 (Clopidogrel vs. ASS). Der sekundärprophylaktische 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

\* Für die Schweizerische Hirnschlaggesellschaft:

Hakan Sarikaya<sup>a</sup>, Heinrich Mattle<sup>a</sup>, Patrik Michel<sup>b</sup>, Krassen Nedeltchev<sup>c</sup>, Georg Kägi<sup>d</sup>, Marie-Luise Mono<sup>e</sup>, Carlo Cereda<sup>e</sup>, Roman Sztajzel<sup>f</sup>, Javier Fandino<sup>g</sup>, Thomas Nyffeler<sup>g</sup>, Andreas Luft<sup>h</sup>, Barbara Tettenborn<sup>g</sup>, Leo Bonati<sup>i</sup>, Philippe Lyrer<sup>i</sup>, Marcel Arnold<sup>g</sup>

<sup>a</sup>Inselspital Bern; <sup>b</sup>Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne; <sup>c</sup>Kantonsspital Aarau; <sup>d</sup>Kantonsspital St. Gallen; <sup>e</sup>Ospedale Civico di Lugano; <sup>f</sup>Hôpitaux Universitaires de Genève; <sup>g</sup>Kantonsspital Luzern; <sup>h</sup>UniversitätsSpital Zürich; <sup>i</sup>Universitätsspital Basel

P. Michel: Speaker für Bayer, Boehringer-Ingelheim. Advisory Boards: Bayer, Pfizer. L. Bonati: Koordinator der Carotid Stenosis Trialists Collaboration. Die anderen Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

gute Indikation für Clopidogrel ist bei ASS-Intoleranz gegeben.

### ASS und Dipyridamol

Zwei grosse Studien zeigten eine Überlegenheit für die Kombinationstherapie mit Extended-release-Dipyridamol (ERDP) und ASS ( $2 \times 200/25$  mg/d) verglichen zu ASS-Monotherapie in der Sekundärprophylaxe nach Hirnschlag [14, 15]. Die errechnete NNT, um ein vaskuläres Ereignis pro Jahr zu verhindern, beträgt 104 (ASS + ERDP vs. ASS). Für eine Monotherapie mit Dipyridamol konnte kein Nutzen nachgewiesen werden.

Die gross angelegte 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 (1,4 vs 1,0%) [16]. Eine häufige unerwünschte Wirkung von ERDP sind Kopfschmerzen, die 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 durch die MATCH-Studie (ASS + Clopidogrel vs. Clopidogrel) und die CHARISMA-Studie (ASS + Clopidogrel vs. ASS) untersucht, die keinen signifikanten Vorteil der Kombinationstherapie, jedoch ein erhöhtes Risiko von schweren intrakraniellen Blutungen gegenüber der jeweiligen Monotherapie nachweisen konnten [17, 18]. Deshalb wird von einer dauerhaften Kombinationstherapie mit ASS und Clopidogrel zur Hirnschlag-Sekundärprävention prinzipiell abgeraten.

### Neue Thrombozytenfunktionshemmer

Neue Thrombozytenfunktionshemmer wie Ticagrelor oder Prasugrel reduzieren im Vergleich zu Clopidogrel als Zusatzbehandlung zu ASS das Risiko kardial ischämischer Ereignisse nach perkutanen koronaren Interventionen signifikant. Insgesamt sind sie aber mit einem höheren Risiko für Blutungskomplikationen vergesellschaftet und im Rahmen der Hirnschlag-Sekundärprävention noch nicht ausreichend untersucht.

### Arterielle Hypertonie

Eine optimale Blutdruckkontrolle ist zur Sekundärprävention nach erlittenem Hirnschlag essentiell. Bezüglich Therapie und Zielwerte sei die Leserschaft auf den Artikel «Primärprävention des ischämischen Hirnschlags, Teil 1» (SMF 49/2013) verwiesen. Eine antihypertensive Therapie nach ischämischen Hirnschlag reduziert ausser dem Risiko für einen Rezidiv-Hirnschlag (OR 0,71; 95% KI 0,59–0,86) auch das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (OR 0,69; 95% KI 0,57–0,85) [19]. Bei Patienten mit hohem vaskulärem Risikoprofil, jedoch ohne arterielle Hypertonie in der Anamnese (BD  $\leq 140/90$  mm Hg), zeigte eine antihypertensive Behandlung eine signifikante Risikoreduktion zur Verhinderung von weiteren vaskulären Ereignissen wie Myokardinfarkt oder Hirnschlag (RR 23%; 95% KI 0,61–0,98) [20].

Bei hochgradigen Gefässstenosen extra- oder intrakraniell sind höhere Blutdruckwerte mit einem grösseren Hirnschlag-Rezidivrisiko assoziiert, so dass auch bei diesen Patienten prinzipiell eine strikte Blutdruckkontrolle anzustreben ist. Je nach Patientenalter, intrakranieller Hämodynamik und unerwünschten Wirkungen kann eine individuelle Anpassung des Ziel-Blutdrucks notwendig sein.

### Dyslipidämie

Statine haben nebst Antihypertensiva und Antithrombotika einen festen Platz in der Sekundärprävention nach ischämischen Hirnschlag. Die Reduktion des Hirnschlagrisikos ist dabei proportional zur Senkung des LDL-Cholesterinspiegels und weitgehend unabhängig von der Höhe des ursprünglichen Ausgangswerts. Eine Metaanalyse mit über 8000 Hirnschlag- oder TIA-Patienten zeigte eine relative Risikoreduktion von 12% für alle Schlaganfalltypen (ischämisch und hämorrhagisch) (95% KI 0,78–0,99) und Risikoreduktion von 20% für ischämische Hirninfarkte (95% KI 0,70–0,92), während das Risiko für hämorrhagische Schlaganfälle leicht erhöht war (Hazard ratio 1,73; 95% KI 1,19–2,5) [21].

Die Heart Protection Study (HPS) untersuchte über 20000 Patienten mit hohem vaskulärem Risikoprofil (inklusive Hirnschlag oder TIA in der Vorgeschichte) und Gesamtcholesterin  $>3,4$  mmol/l und zeigte eine signifikante Risikoreduktion für ischämischen Hirnschlag unter Simvastatin 40 mg/d [22]. Die SPARCL-Studie untersuchte knapp 5000 Patienten mit Hirnschlag/TIA und LDL-Cholesterin 2,6–4,9 mmol/l und zeigte, dass Atorvastatin 80 mg/d auch bei Patienten ohne koronare Herzkrankheit das Hirnschlag-Rezidivrisiko signifikant senken kann [23]. Die Subgruppenanalyse zeigte auch hier ein erhöhtes Blutungsrisiko unter Statinen, insbesondere bei erhöhten Blutdruckwerten, männlichem Geschlecht und höherem Alter; ein Zusammenhang mit den LDL-Cholesterinwerten konnte nicht nachgewiesen werden. Aus diesem Grund sollte bei Patienten mit Hirnblutung in der Vorgeschichte die Indikation für eine Statintherapie nur nach Abwägen von Risiko und Nutzen erfolgen. Eine retrospektive Arbeit zeigte, dass auch jüngere Patienten (15–49 Jahre) mit erstmaligem kryptogenen Hirninfarkt von einer Statin-Behandlung profitieren (HR 0,23; 95% KI 0,08–0,66) [24].

Für die Zielwerte liegt keine direkte randomisierte Evidenz vor, basierend auf früheren kardiovaskulären Studien wird in der Regel ein LDL-Cholesterin  $<2,6$  mmol/l angestrebt, wobei in den aktuellen kardiologischen Guidelines je nach Risikoprofil noch tiefere Zielwerte (LDL-Cholesterin  $<1,8$  mmol) empfohlen werden.

Eine weitere Studie zeigte, dass ein Pausieren der Statine  $\geq 3$  Tage in den ersten drei Monaten nach Hirnschlag mit einem schlechteren Ergebnis assoziiert ist (Zunahme des Infarktolumens, neurologische Verschlechterung, erhöhtes Risiko für Tod oder Behinderung mit Abhängigkeit) [25]. Aus diesem Grund sollte bei Patienten mit akutem Hirninfarkt die Statinbehandlung nach Möglichkeit nicht unterbrochen werden.

Nikotinsäurederivate, Fibrate oder Ezetimib (allein oder in Kombination mit Statin) konnten in bisherigen Studien

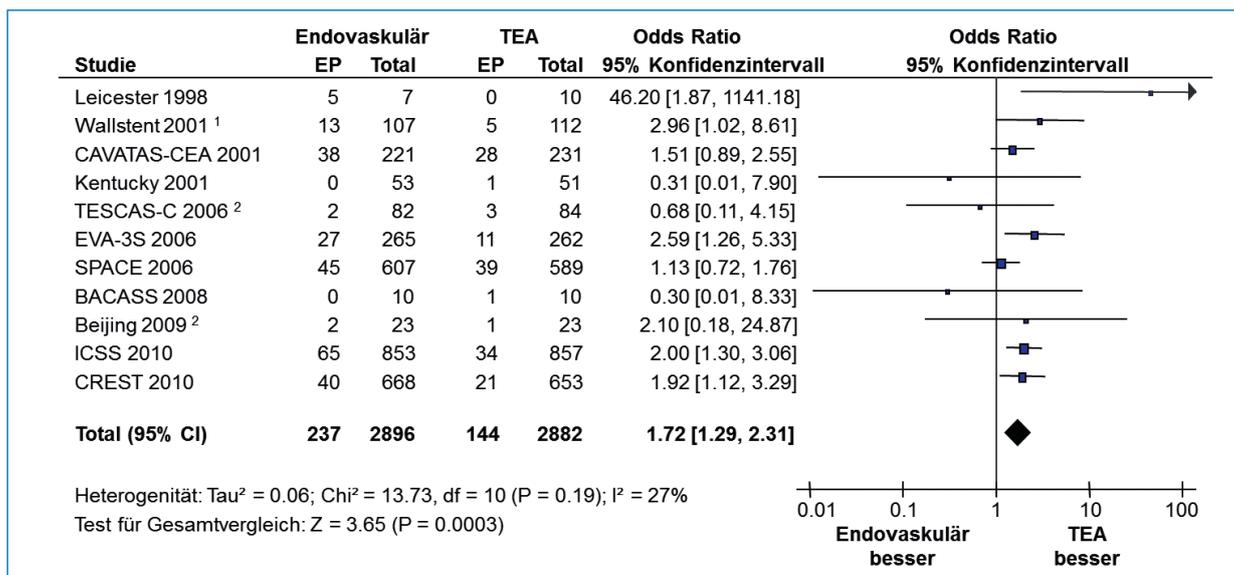


Abbildung 1

Metaanalyse von randomisierten Studien, welche die endovaskuläre Behandlung mit der Thrombendarterektomie bei symptomatischen Karotisstenosen verglichen (Endpunkt = periprozeduraler Hirnschlag oder Tod). Adaptiert nach [28].

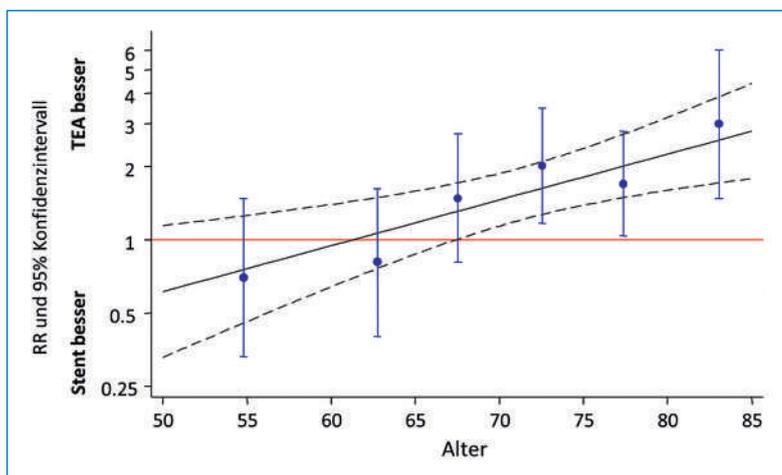


Abbildung 2

Relatives Risiko für Hirnschlag oder Tod innerhalb von 120 Tagen nach Randomisierung zwischen Stent-Behandlung und TEA bei symptomatischen Karotisstenosen in Abhängigkeit des Alters. Adaptiert nach [30].

das Hirnschlag-Rezidivrisiko nicht signifikant reduzieren, so dass deren routinemässiger Einsatz bei Patienten nach Hirnschlag prinzipiell nicht empfohlen werden kann.

### Stenosen hirnzuführender Gefässe

Etwa 20% der ischämischen Hirnschläge werden durch eine Atheromatose hirnzuführender Gefässe verursacht, wobei am häufigsten die A. carotis interna im Abgangsbereich betroffen ist. Im vorletzten Jahrzehnt zeigten zwei grosse randomisierte Studien, dass bei Patienten mit symptomatischen hochgradigen extrakraniellen Karotisstenosen das Risiko eines Hirnschlag-Rezidivs durch eine Thrombendarterektomie (TEA) deutlich gesenkt werden kann [26, 27]. Die endovaskuläre Behandlung der symptomatischen Karotisstenose mittels Stent-Einlage wurde in mehreren mehrheitlich randomisierten

Studien untersucht. Eine systematische Metaanalyse mit insgesamt 5778 Patienten zeigte ein signifikant höheres Risiko für periprozeduralen Hirnschlag oder Tod durch die Stent-Behandlung (8,2%) im Vergleich zur TEA (5,0%; 95% KI 1,29–2,31) (Abb. 1) [28]. Subgruppenanalysen ergaben jedoch, dass das periprozedurale Hirnschlagrisiko vorwiegend bei Patienten über 70 Jahre erhöht war, während in der jüngeren Patientengruppe die Stent-Behandlung gleich sicher wie die TEA war (Abb. 2) [29, 30]. Vorteile der endovaskulären Behandlung in diesen Studien waren ein geringeres Risiko für periprozedurale Myokardinfarkte (0,4 vs. 1,0%) sowie die weitgehende Vermeidung von Hirnnervenpareesen (0,3 vs. 5,5%) [28]. Im mittelfristigen Verlauf bis vier Jahre nach Behandlung zeigen die bisherigen Studiendaten keinen Unterschied zwischen den beiden Verfahren im Auftreten von Rezidiv-Hirnschlägen oder hochgradigen Rezidiv-Stenosen [29, 31–34]. Für symptomatische intrakranielle Gefässstenosen ergab eine kürzlich veröffentlichte Studie, dass die Stent-Dilatation mit einem hohen periprozeduralen Hirnschlagrisiko von 15% verbunden war, das höher lag als das 1-Jahres-Hirnschlagrisiko unter einer rein medikamentösen Therapie, bestehend aus doppelter Thrombozytenaggregationshemmung (ASS und Clopidogrel), Blutdrucksenkung, Einsatz von Statinen und Modifikation des Lebensstils [35]. Laufende Studien prüfen, ob die Stent-Behandlung von symptomatischen Stenosen der Vertebralarterien gegenüber einer medikamentösen Behandlung einen Vorteil ergibt.

### Persistierendes Foramen ovale

Bei bis zu 25% aller Patienten mit ischämischem Hirnschlag bleibt die Infarkursache trotz einer umfangreichen diagnostischen Abklärung unklar (kryptogen). Bei jüngeren Patienten ist dieser Anteil noch höher, und in fast 50% dieser Fälle wird in der transösophagealen

Echokardiographie (TEE) ein persistierendes Foramen ovale (PFO) gefunden (Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung ca. 25%) [36, 37]. Allerdings ist das PFO bei Patienten mit einem kryptogenen Hirnschlag in 30% ein Zufallsbefund, der nicht in Zusammenhang mit dem aktuellen Ereignis steht [38]. Dies bedeutet, dass bei jedem Hirnschlag mit einem PFO zunächst geklärt werden sollte, ob das aktuelle Ereignis in kausalem Zusammenhang mit dem PFO zu sehen ist. Hierzu kann es hilfreich sein, nach Bedingungen zu suchen, die eine paradoxe Embolie begünstigen können (längere Immobilisation; gleichzeitig vorhandene tiefe Beinvenenthrombose/Lungenembolie; Valsalva-Manöver, das dem aktuellen Ereignis vorausging). Weiter hilft die Beurteilung des kardiovaskulären Risikofaktorprofils inklusive bereits stattgehabter zerebrovaskulärer Ereignisse in Kombination mit dem Alter des Patienten. Es konnte gezeigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit eines pathogenen PFO bei jüngeren Patienten ohne vaskuläre Risikofaktoren bis auf 90% steigt, während diese Risiko bei älteren Patienten (>60 Jahre) mit mehreren Risikofaktoren bis auf 0% sinkt [39].

Die einzige randomisierte Studie, die die Wirksamkeit einer Sekundärprävention mit ASS mit der einer oralen Antikoagulation (OAK) verglich, erbrachte keinen signifikanten Unterschied der Rezidivhäufigkeit unter ASS im Vergleich zur OAK [40]. Hingegen zeigen mehrere Metaanalysen eine Überlegenheit der Sekundärprävention mit OAK gegenüber ASS [41–43]. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass Patienten mit einem kryptogenen Hirnschlag unter paroxysmalem Vorhofflimmern leiden, das im Rahmen der Routine-Abklärung nicht entdeckt wird. Langzeit-EKG-Ableitungen über bis zu 30 Tagen weisen bei 11–17% der Patienten mit kryptogenem Hirnschlag ein paroxysmales Vorhofflimmern nach [44, 45]. Die intensivierete Suche nach einem paroxysmalen Vorhofflimmern sollte daher einen festen Platz in der Abklärung eines kryptogenen Hirnschlags haben.

Metaanalysen zeigten übereinstimmend eine Überlegenheit des endovaskulären PFO-Verschusses im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Sekundärprävention [42, 43]. Hingegen fand sich in der ersten randomisierten Studie (CLOSURE I) zu diesem Thema keine signifikante Reduktion der Rezidivhäufigkeit nach PFO-Verschuss [46].

Kürzlich wurden nun auch die Ergebnisse der zweiten und dritten randomisierten Studie zu diesem Thema veröffentlicht: Weder die RESPECT- noch die PC-Studie zeigte eine signifikante Reduktion des Rezidivrisikos für die Verschlussgruppe in der Intention-to-treat-Analyse [47, 48]. Allerdings fand sich in der «Per-protocol-Analyse» und der «As-treated-Analyse» der RESPECT-Studie ein signifikanter Benefit in der Verschlussgruppe. Gemäss Subgruppenanalysen profitierten besonders Patienten mit einem zusätzlich vorhandenen Vorhofseptum-Aneurysma bzw. einem grossen Rechts-Links-Shunt [47]. Die Rate an schwerwiegenden Komplikatio-

nen (Thrombusbildung, Embolien, Perikardtamponade etc.) bei PFO-Verschuss sollte berücksichtigt werden. Die häufigsten Komplikationen sind Vorhoffarrhythmien (2–19% der Fälle).

Auch nach den genannten randomisierten Studien bleiben weiterhin Fragen nach der besten Sekundärprävention bei kryptogenem Hirnschlag und PFO offen, so dass die Entscheidung für oder gegen einen PFO-Verschuss individuell getroffen werden sollte, unter Berücksichtigung von begünstigenden Faktoren für paradoxe Embolien, Alter des Patienten, kardiovaskulären Risikofaktoren und Morphologie des PFO. Bei Hirnschlagrezidiv und PFO sollten die Hirnschlagdiagnostik und die optimale Kontrolle vaskulärer Risikofaktoren reevaluiert werden. So konnten in 40–90% der Rezidivereignisse Ursachen nachgewiesen werden, die mit einem höheren Rezidivrisiko als das PFO behaftet waren [46, 49]. Daher sollte auch nach einem erfolgreichen PFO-Verschuss die medikamentöse Sekundärprävention nicht gestoppt werden.

## Übergewicht

Während Übergewicht ein etablierter Risikofaktor für das erstmalige Auftreten eines ischämischen Hirnschlags ist, zeigen mehrere Kohortenstudien ein signifikant geringeres Langzeit-Mortalitätsrisiko für übergewichtige Hirnschlagpatienten verglichen zur normal- oder untergewichtigen Vergleichsgruppe («obesity paradox») [50–53]. Besonders in hohem Alter scheint Übergewicht einen relevanten Überlebensvorteil darzustellen, während Untergewicht in mehreren Studien als Risikofaktor für Mortalität nachgewiesen wurde. In Post-hoc-Analysen von zwei grossen randomisierten Sekundärpräventionsstudien mit ca. 20 000 bzw. 15 000 Hirnschlagpatienten war die Rate von Hirnschlagrezidiven in allen drei Gewichtsklassen vergleichbar, während Myokardinfarkt und kardiovaskulärer Tod in der Gruppe mit Übergewicht seltener auftraten [54, 55]. Randomisierte Studien, die den Effekt einer gezielten Gewichtsabnahme auf das Hirnschlagrisiko belegen, sind ausstehend [56].

Die Ursachen für das Adipositas-Paradoxon werden kontrovers diskutiert. Aus Platzgründen kann hier nicht näher darauf eingegangen werden; interessierte Leser verweisen wir auf eine entsprechende Übersichtsarbeit [57].

---

### Korrespondenz:

Schweizerische Hirnschlaggesellschaft  
PD Dr. med. Hakan Sarikaya  
Universitätsklinik für Neurologie  
Inselspital  
CH-3010 Bern  
c/o NeuroPraxis Birseck  
CH-4153 Reinach BL  
[hakan.sarikaya\[at\]insel.ch](mailto:hakan.sarikaya[at]insel.ch)

---

### Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie unter [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).