

Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls

Stellenwert von
Thrombozytenaggregationshemmern
in der Sekundärprävention des ischämischen
Schlaganfalls

Dr. med. M. Jakubowska
Caritas-Krankenhaus Dillingen

Thrombozytenaggregationshemmer

287 Studien, N = 135.000 (TAH vs. Placebo),
N = 77.000 (TAH untereinander)

⇒ 22% RRR nicht-tödlicher Schlaganfall
(EP = 25/1000/3Jahre)

⇒ 16% RRR Myokardinfarkt
(EP = 6/1000/3Jahre)

Kombinierter Endpunkt „Serious Vascular Event“:
Myokardinfarkt, Schlaganfall, vaskulärer Tod

TAH: Acetylsalizylsäure (ASS), Dipyridamol (DP),
ASS + Dipyridamol ret., Ticlopidin (T), Clopidogrel (C)

Thrombozytenaggregationshemmer

Acetylsalicylsäure (ASS)

Metaanalyse mit insgesamt 9.173 Patienten

UK-TIA (1988; 2.435 Pat. ASS 1200 mg/d, 300 mg/d, Placebo)

SALT (1991; 1.360 Pat. ASS 75 mg/d, Placebo)

ESPS 2 (1999; 3.298 Pat. ASS 50 mg / ASS 50 mg + 400 mg
Dipyridamol ret. / Placebo)

⇒ 3%ige ARR und 13%ige RRR (ca. 16% OR) für den kombinierten vaskulären Endpunkt zugunsten von ASS (19% Ereignisrate) gegenüber Placebo (22% Ereignisrate)

Thrombozytenaggregationshemmer

Acetylsalicylsäure (ASS)

⇒ **ASS-Dosis:** RRR 13% für 1000-1300 mg/Tag

RRR 9% für 300 mg/Tag

RRR 14% für 50-75 mg/Tag

⇒ **Risiko für Blutungen unterscheidet sich nicht:**

Z.B.: ICB 0,9% bei 300 und 1200 mg ASS/Tag

⇒ **subjektive gastrointestinale Nebenwirkungen (UK-TIA)**

41,5% bei 1200 mg ASS/Tag

31,4% bei 300 mg ASS/Tag

25,7% bei Plazebo

DGN-Leitlinien empfehlen 50-325 mg ASS/Tag

Dipyridamol / Dipyridamol ret. und ASS (Aggrenox®)

European Stroke Prevention Studie (ESPS 1)

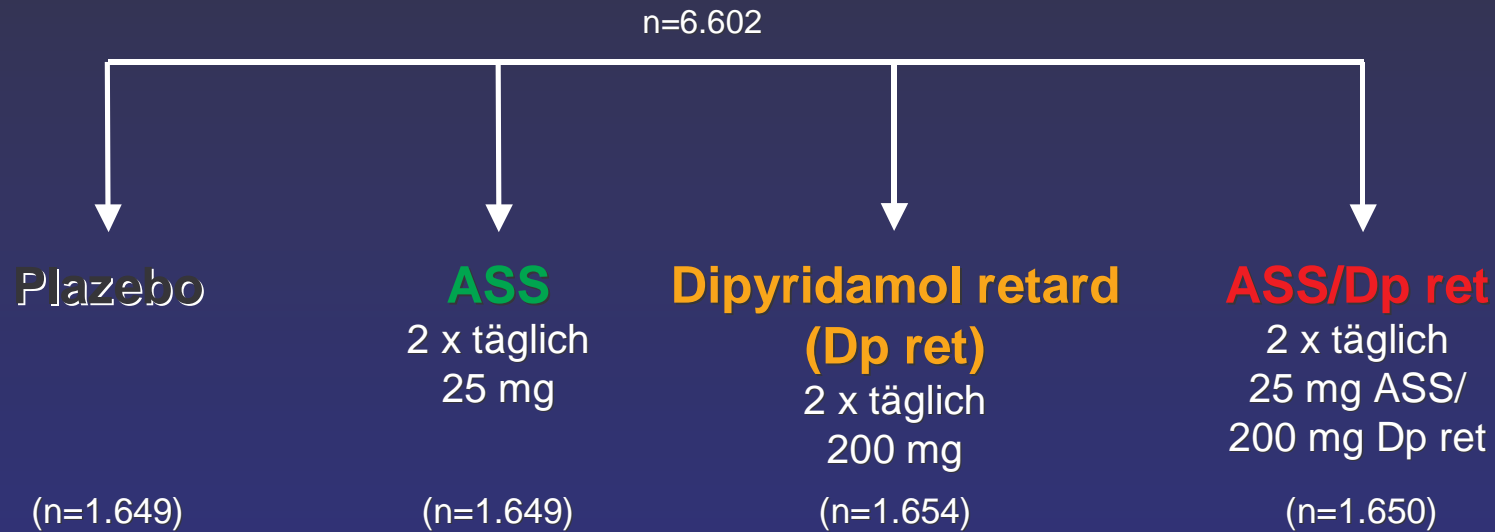
- ⇒ N = 2500 Patienten
- ⇒ 3 x/Tag Dipyridamol 75 mg plus ASS 325 mg oder Plazebo
- ⇒ primärer Endpunkt Schlaganfall oder Tod
 - ⇒ kombinierter Endpunkt **RRR 33 %** ($p < 0,001$)
 - ⇒ Schlaganfallrezidiv **RRR 38 %** ($p < 0,001$)
 - ⇒ Tod **RRR 31 %** ($p < 0,01$)

European Stroke Prevention Studie 2 (ESPS 2)

- ⇒ erstmals retardiertes Dipyridamol

ESPS 2

Behandlungsgruppen

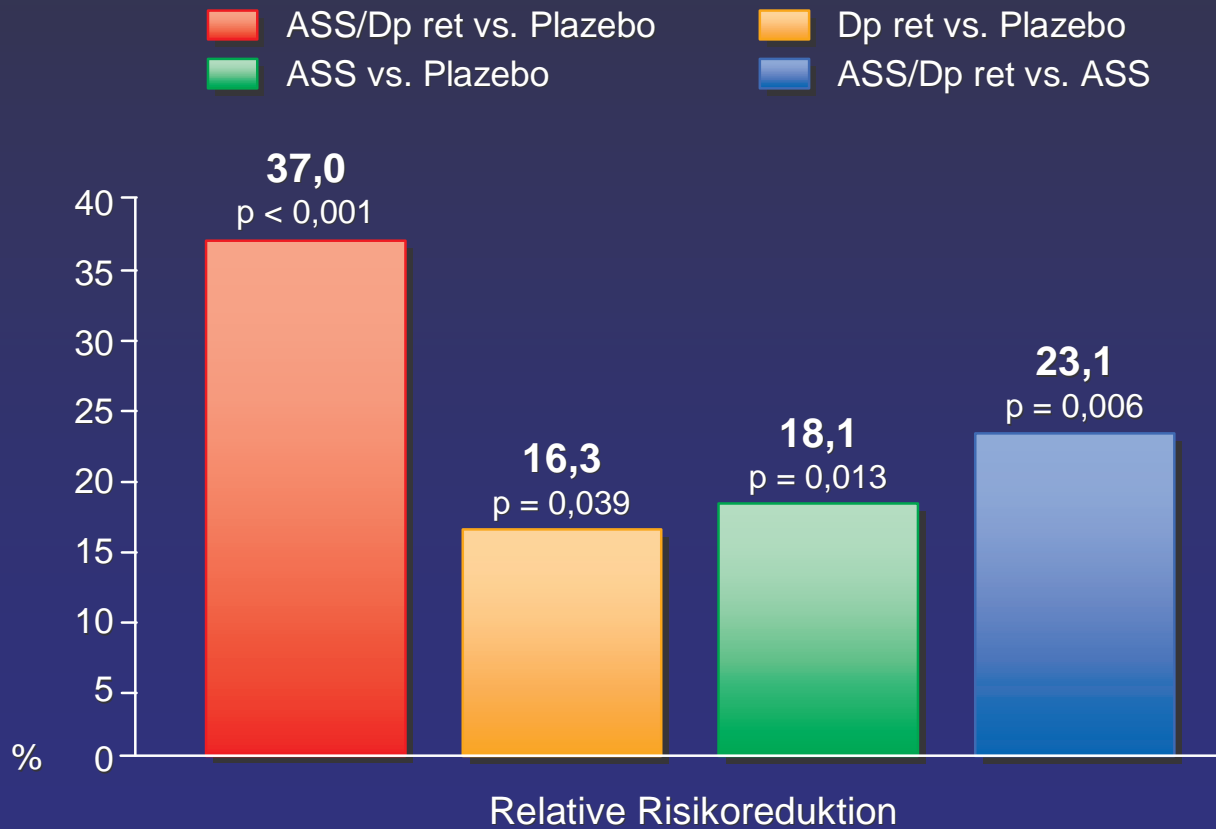


Pat. mit TIA oder ischämischem Schlaganfall in den vergangenen 3 Monaten

Primärer Endpunkt: Schlaganfallrezidiv, Tod und die Kombination aus beidem

Follow-up: 2,2 Jahre

Relative Risikoreduktion von Schlaganfall (paarweiser Vergleich)

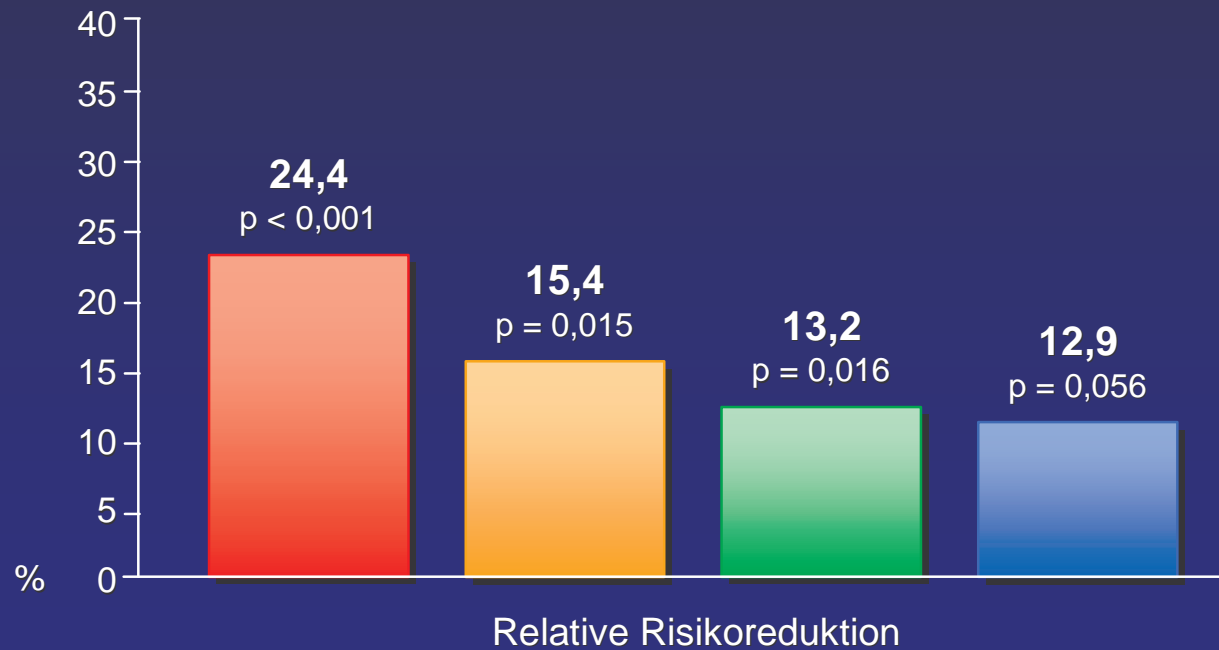


Dp ret = Dipyridamol retard

ESPS 2 Group, J Neurol Sci 1997;151(suppl):S1-S77.

Relative Risikoreduktion Schlaganfall o. Tod (paarweiser Vergleich)

- ASS/Dp ret vs. Plazebo
- Dp ret vs. Plazebo
- ASS vs. Plazebo
- ASS/Dp ret vs. ASS

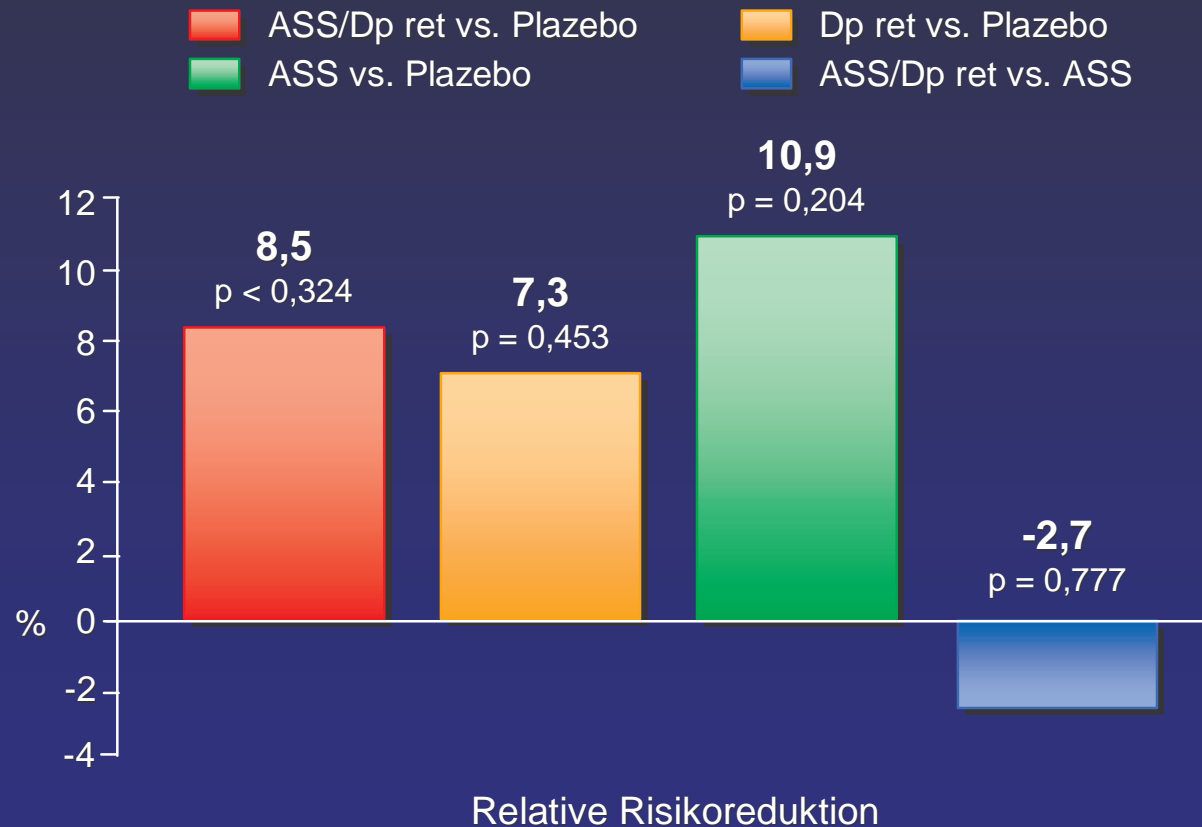


Dp ret = Dipyridamol retard

ESPS 2 Group, J Neurol Sci 1997;151(suppl):S1-S77.

ESPS 2

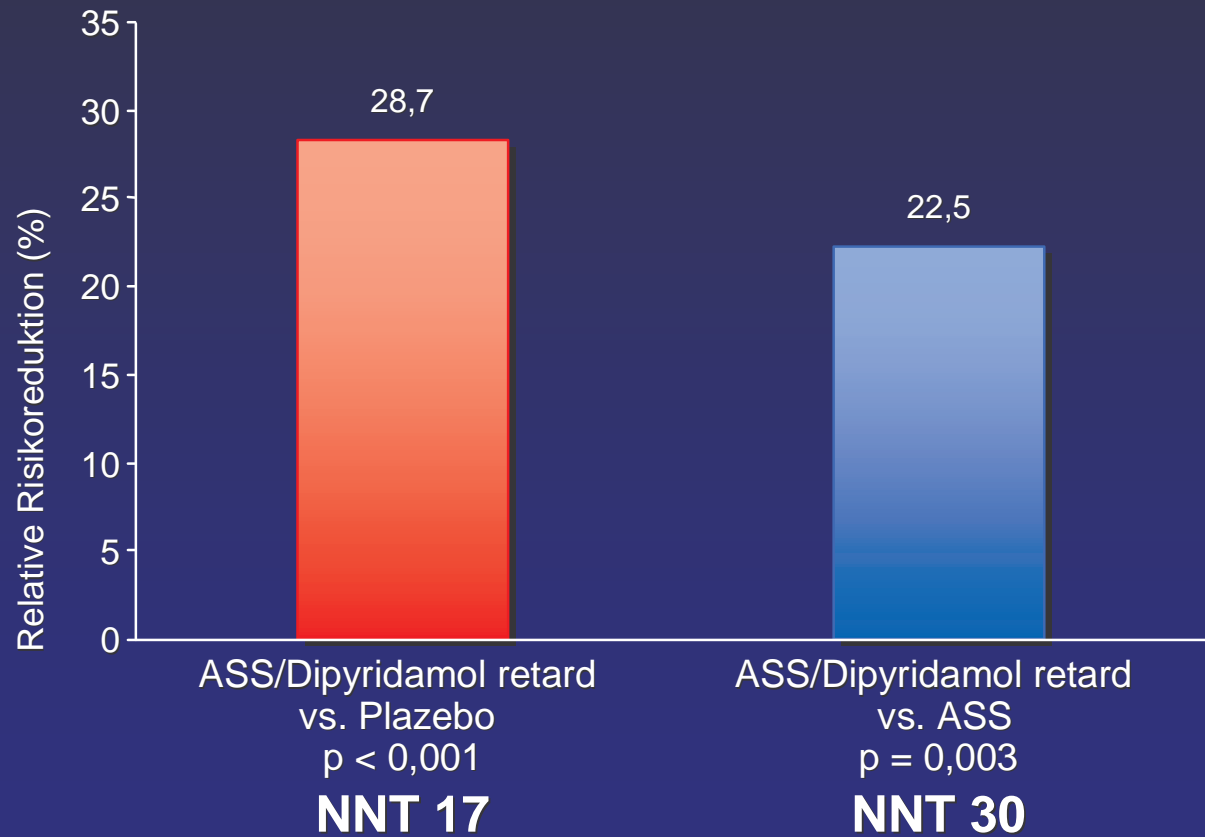
Relative Risikoreduktion Gesamtmortalität (paarweiser Vergleich)



Dp ret = Dipyridamol retard

ESPS 2 Group, J Neurol Sci 1997;151(suppl):S1-S77.

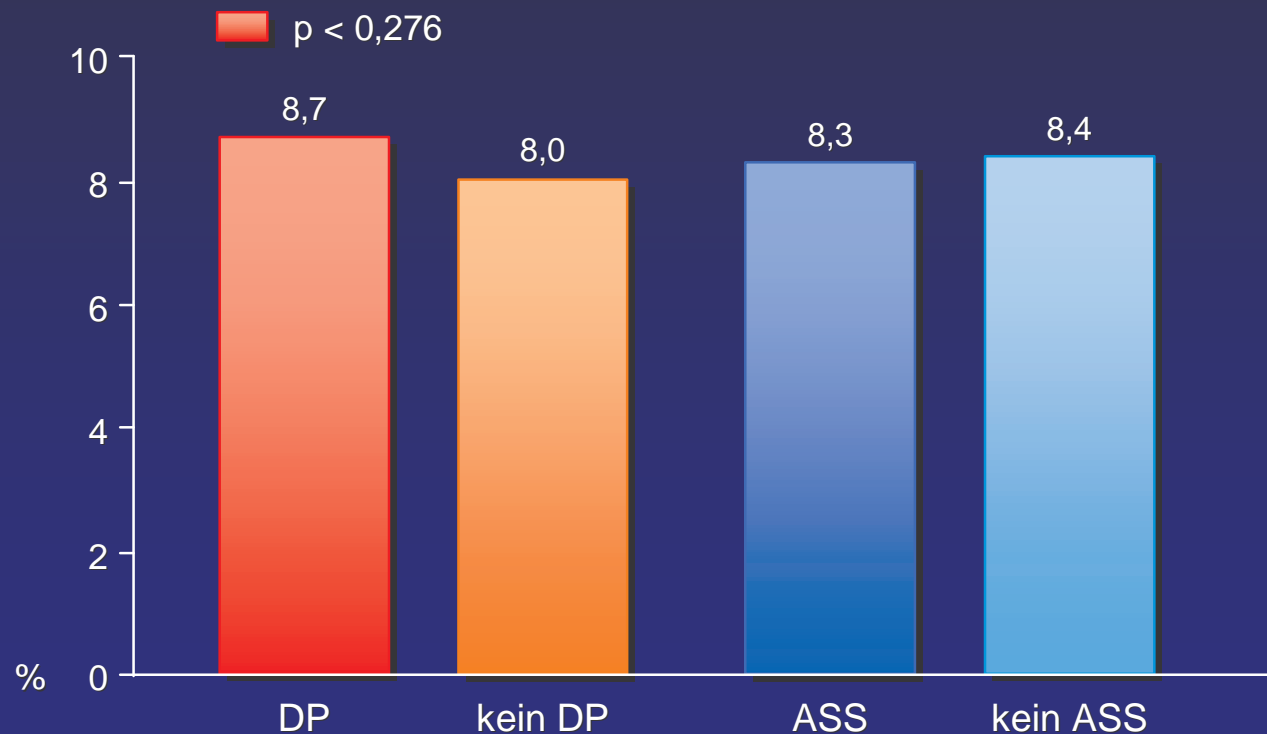
Sekundärer Endpunkt: kombinierter Endpunkt Schlaganfall, AMI, Tod



Kardiale Nebenwirkungen

Patienten mit koronarer Herzkrankheit bei Aufnahme

Neue Angina pectoris Anfälle während der Nachbeobachtung

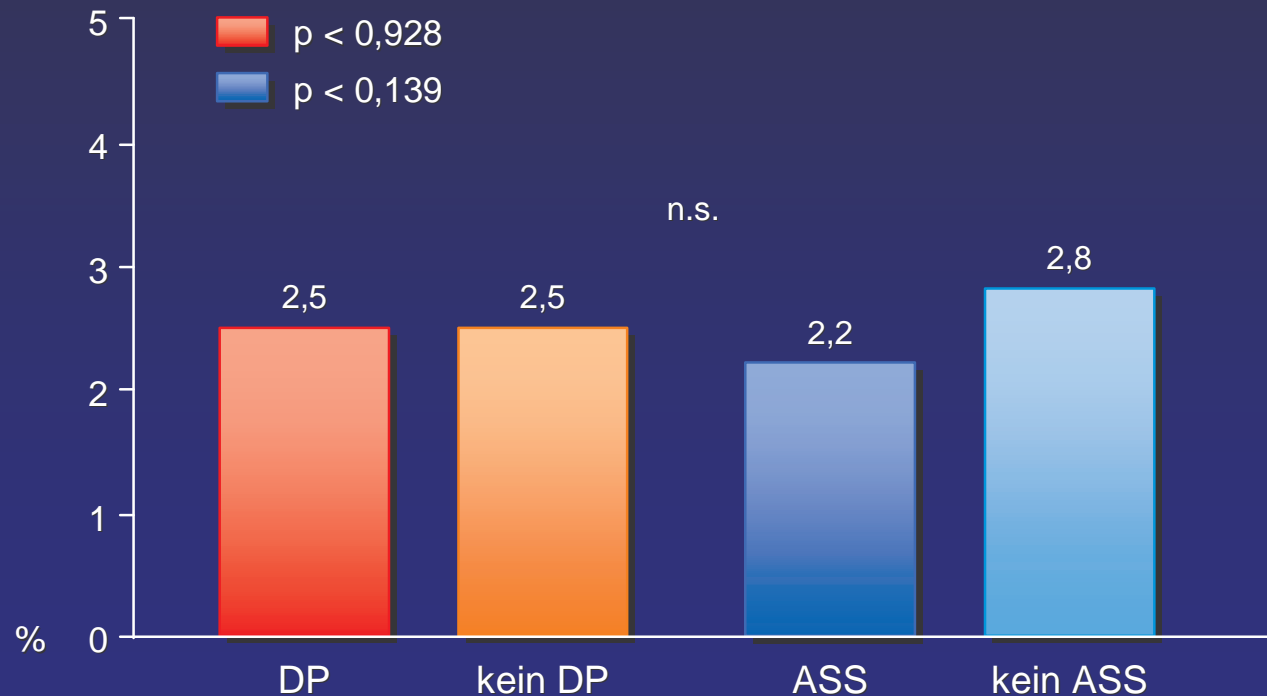


Dipyridamol retard (DP) führt nicht zu kardialen Nebenwirkungen bei Schlaganfallpatienten

Kardiale Nebenwirkungen

Patienten mit koronarer Herzkrankheit bei Aufnahme

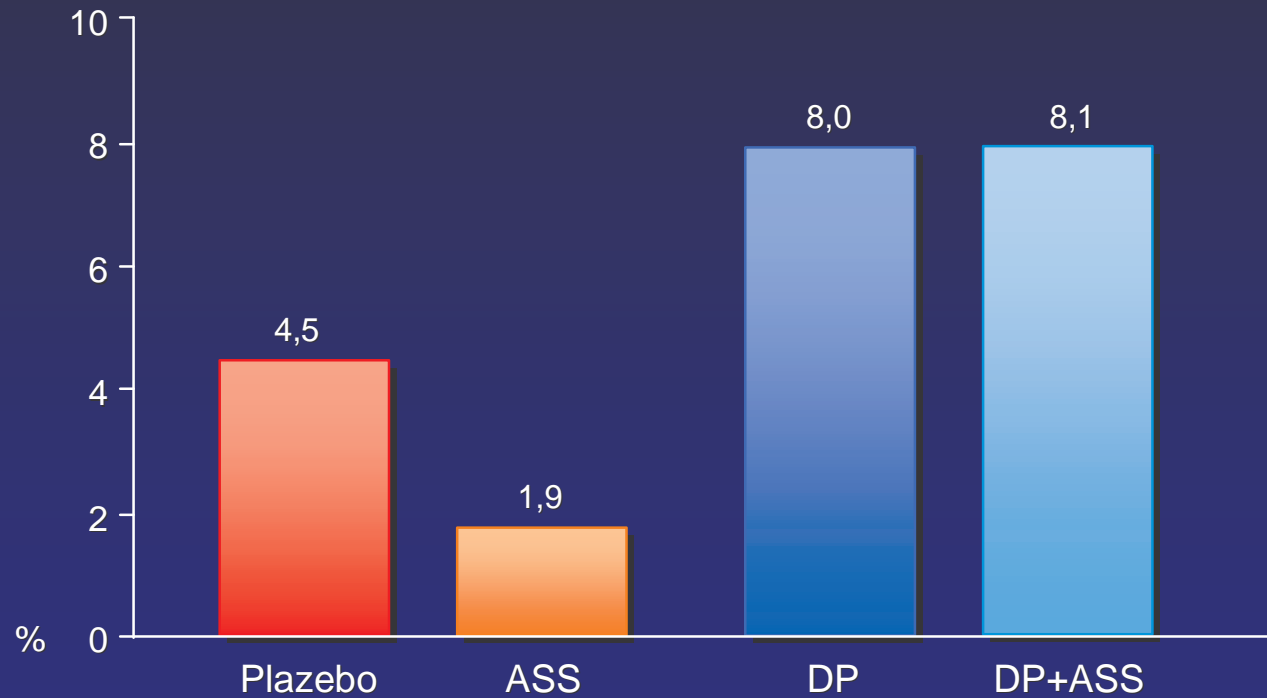
Auftreten von Herzinfarkten



Keine signifikanten Unterschiede zwischen Dipyridamol retard (DP) und ASS-Gruppen


ESPS 2

Nebenwirkungen Kopfschmerzen



Kopfschmerzen sind in der Regel selbstlimitiert und verschwinden innerhalb weniger Tage, können aber auch bis zu 2 Wochen und selten länger anhalten

Nebenwirkungen Schwere oder tödliche Blutungen

Plazebo	Dipyridamol retard (Dp ret)	ASS	Dp ret + ASS
7 (0,4%)	6 (0,4%)	20 (1,2%)	27 (1,6%)
		 n.s.	

Die Anzahl schwerer oder tödlicher Blutungen als Nebenwirkung von ASS erfährt keine signifikante Zunahme bei Zugabe von Dipyridamol.

Dipyridamol und ASS

Schlussfolgerung

Die Kombination von Dipyridamol 2 x 200 mg ret. mit ASS 2 x 25 mg (entsprechend Aggrenox® 2x/d) bei Patienten mit TIA oder Schlaganfall führt sowohl in einer Einzelstudie als auch in Metaanalysen zu einer signifikanten ca. 23%igen RRR von Schlaganfallrezidiven und dem kombinierten vaskulären Endpunkt.

Der Effekt auf den kombinierten Endpunkt ist hauptsächlich auf eine RRR für zerebrovaskuläre Ereignisse bedingt, kardiale Ereignisse werden nicht beeinflusst.

Dipyridamolspezifische Nebenwirkungen sind vor allem selbstlimitierte am ehesten vasogene Kopfschmerzen, die aber zu einer erheblichen Abbruchrate in der Studie geführt haben.

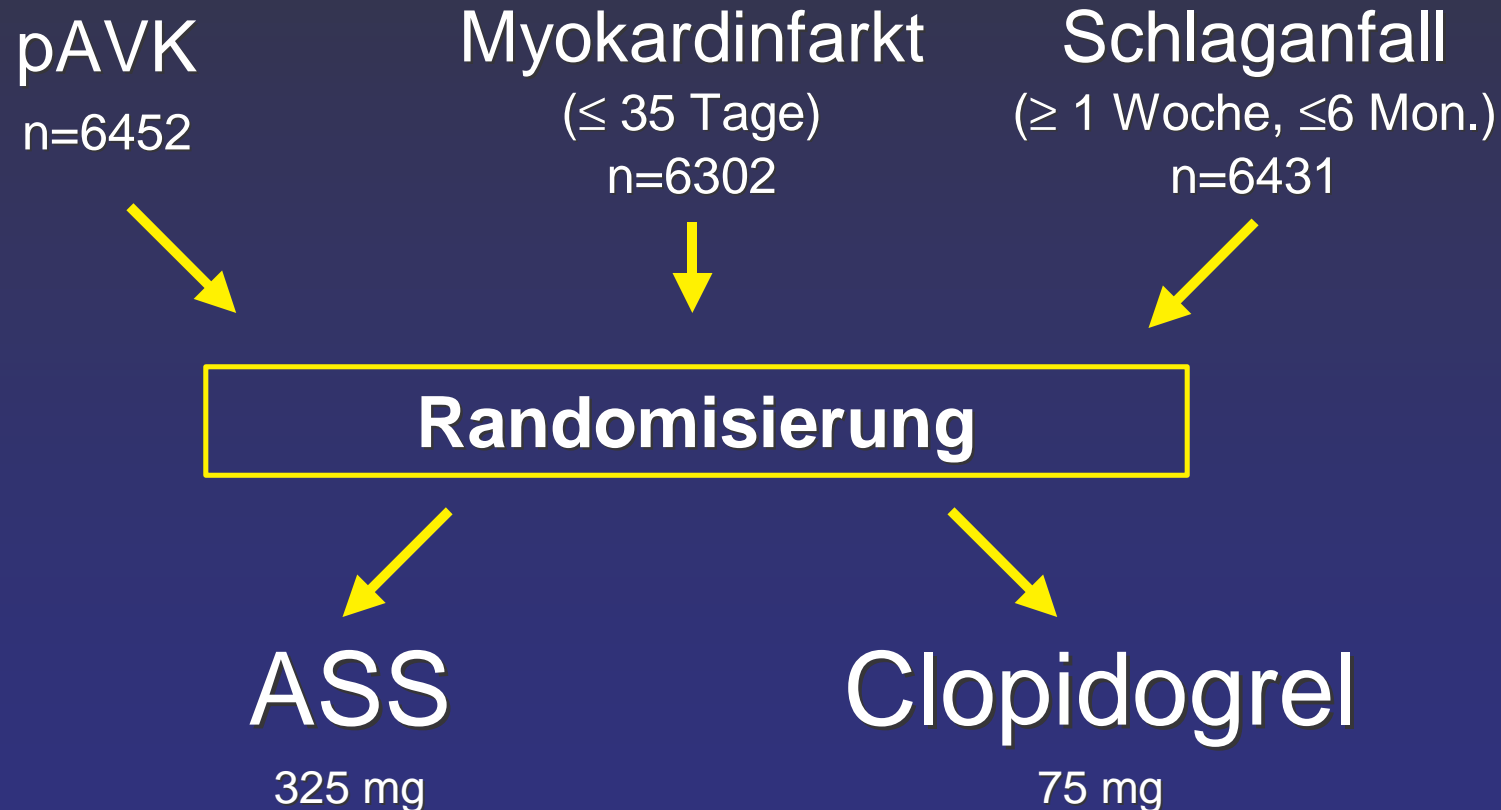
Nachteile der Kombination im Vergleich zu Clopidogrel sind ein hinsichtlich der Patientencompliance ungünstigeres Nebenwirkungsprofil, die zweimalige Einnahme pro Tag und der mangelnde Effekt auf Patienten mit koronarvaskulären Ereignissen.

Vorteile der Kombination sind die im Vergleich zu Clopidogrel höhere Effektivität bei Schlaganfallpatienten sowie die deutlich geringeren Kosten des Präparates.

Die PRoFESS-Studie wird durch den direkten Vergleich zwischen Clopidogrel+ASS und Dipyridamol+ASS mehr Licht in das gegenwärtige Dunkel bringen.

Clopidogrel

CAPRIE (Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events)



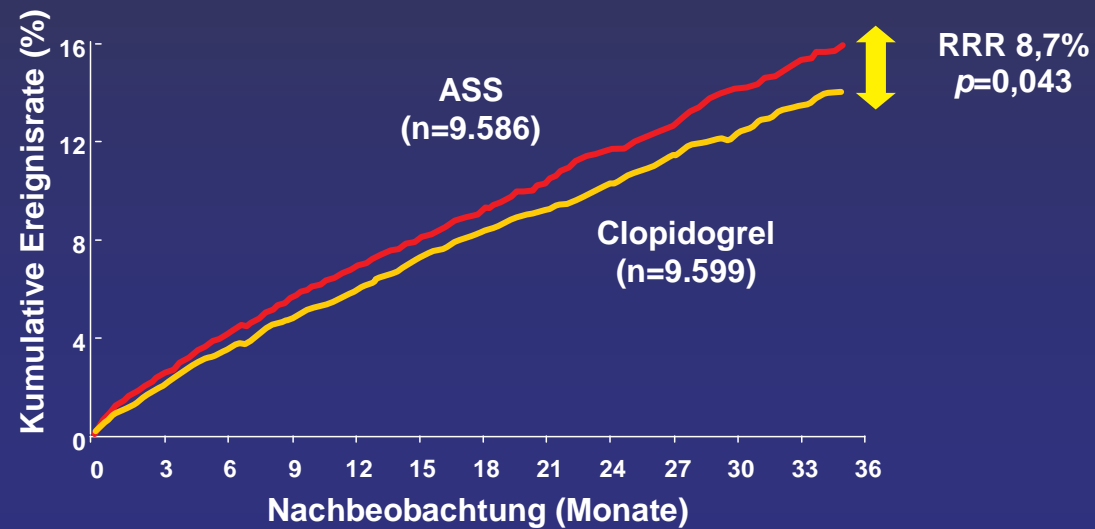
N=19.185 Pat.; Follow-up 1-3 Jahre, im Mittel 1,91 Jahre

Clopidogrel

CAPRIE (Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events)

Kumulative Ereignisrate

(Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall, vaskulär bedingter Tod)



Nebenwirkungen Blutungen, Neutropenie, TTP, ...

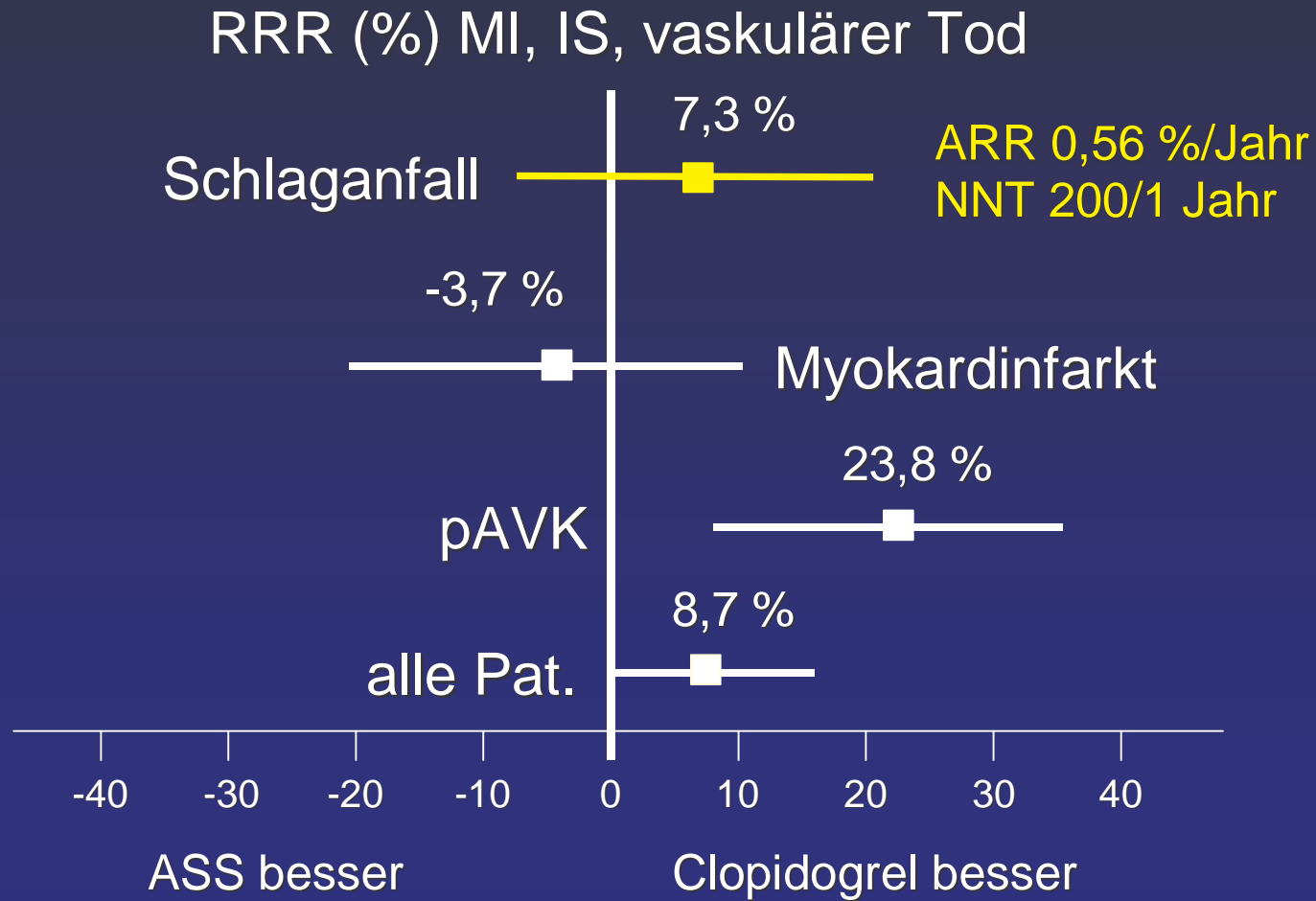
Zerebrale Blutungen traten unter ASS etwas häufiger als unter Clopidogrel auf (0,47% vs. 0,33%, $p = \text{NS}$).

Neutropenien traten unter Clopidogrel seltener als unter Ticlopidin auf. Ticlopidin verursacht in 2,4% Neutropenien unter $1200/\text{mm}^3$ und in 0,8% schwere Neutropenien unter $450/\text{mm}^3$, bei Clopidogrel traten Neutropenien (0,1%) und schwere Neutropenien (0,05%) nicht häufiger als unter ASS (0,17% bzw. 0,04%) auf.

Diarrhö und Hautausschlag waren doppelt so häufig wie bei ASS, aber deutlich seltener als bei Ticlopidin.

Im Vergleich zur Häufigkeit der **TTP** unter Ticlopidin von 1: 1600 bis 1: 5000, ist eine Inzidenz von 1: 300 000 bei Clopidogrel sehr gering.

Subgruppenanalysen



Algra A et al., J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; 66: 557-559

Albers GW et al., Chest 2001; 119: 300-320

CAPRIE

Post-hoc-Analysen

High-Risk-Patienten:

vorangegangener ischämischer Schlaganfall, TIA oder Myokardinfarkt

stabile oder instabile Angina pectoris

PTCA

Bypass-OP

Amaurosis fugax

Claudicatio

Extremitätenchirurgie aus vaskulärer Indikation

Diabetes mellitus

Hypercholesterinämie

⇒ RRR 15 - 35 % je nach Subgruppe, Level-III-Evidenz

Bhatt DL et al., Circulation 2001; 103: 363-368

Bhatt DL et al., Am Heart J 2000; 140: 67-73

Ringleb PA et al., Stroke 2004; 35: 528-532

Post-hoc-Analysen

Patienten nach aortokoronarer Bypass-OP

⇒ kombinierter vaskulärer Endpunkt **RRR 36,3%**; $p = 0,004$

⇒ plus Rehospitalisierung **RRR 27,8%**; $p = 0,0008$

Patienten mit Diabetes mellitus

⇒ kombinierter vaskulärer Endpunkt **RRR 13,5%**; $p = 0,042$

Patienten mit vorangegangenem IS oder MI

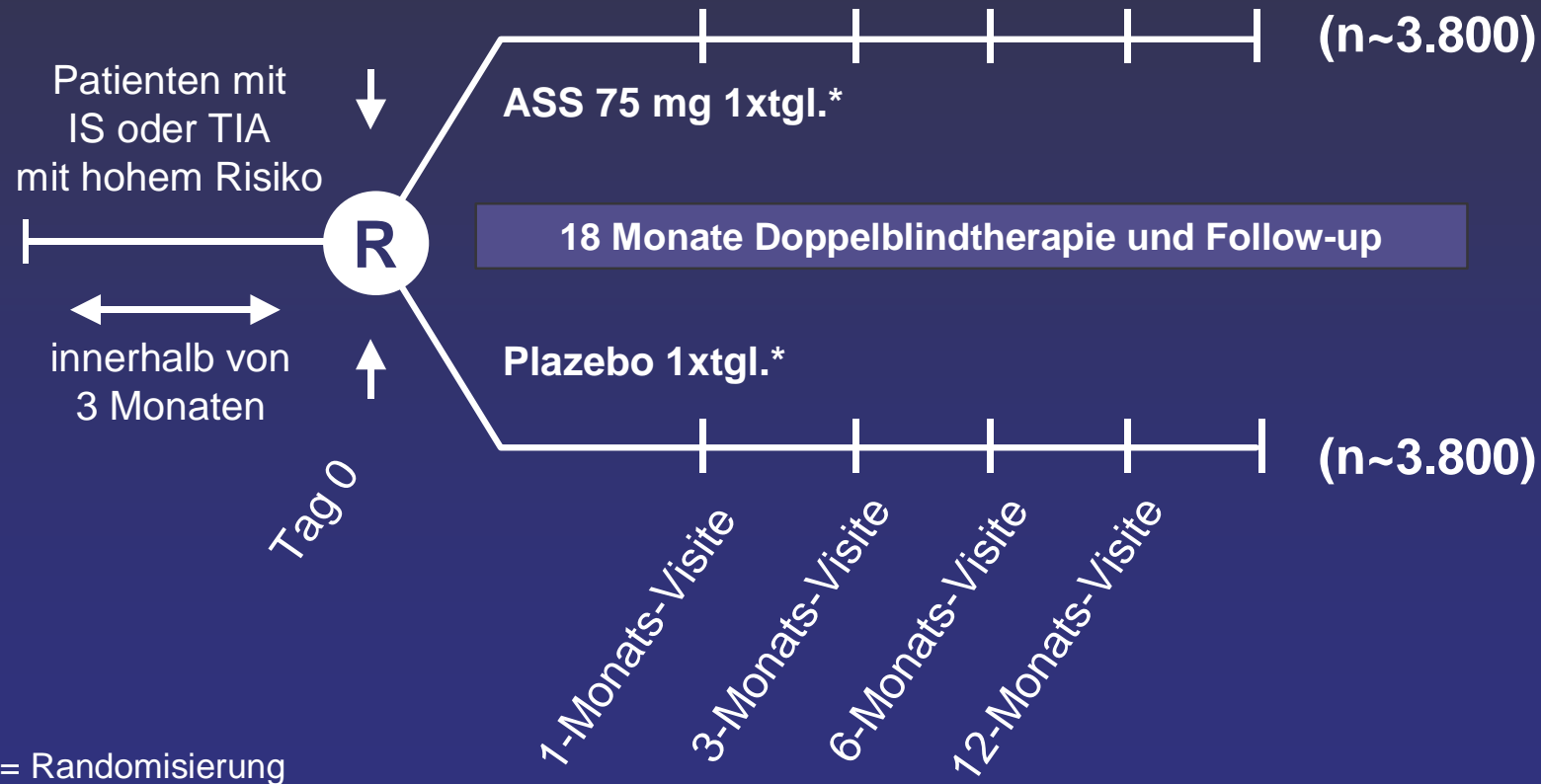
⇒ kombinierter vaskulärer Endpunkt **RRR 14.9%**; $p = 0.045$

⇒ plus Rehospitalisierung **RRR 12.0%**; $p = 0.039$

Rehospitalisierung in der gesamten CAPRIE-Population

⇒ Clopidogrel **1502** vs. ASS **1673** ($p = 0,01$)

Clopidogrel **MATCH** (Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-Risk Patients with Recent Transient Ischemic Attack (TIA) or Ischemic Stroke)



R = Randomisierung

* Alle Patienten erhielten Clopidogrel 75 mg

MATCH

Basisdaten

Charakteristika der MATCH Probanden (n = 7599)

- Ischämischer Schlaganfall (79 %) oder TIA (21 %) innerhalb der letzten 3 Monate
- Medianes Alter 66 Jahre
- Risikofaktoren
 - ⇒ Hypertonie (78,2%)
 - ⇒ Diabetes mellitus (68 %)
 - ⇒ Hypercholesterinämie (56%)
 - ⇒ vorheriger Schlaganfall/TIA (27%/19%)
 - ⇒ Myokardinfarkt/Angina pectoris (5%/13%)
 - ⇒ periphere arterielle Verschlusskrankheit (10 %)

Primärer Endpunkt:

- Myokardinfarkt, Ischämischer Schlaganfall (IS), vaskulär bedingter Tod (VT)
- Rehospitalisation wegen eines akuten ischämischen Ereignisses

Follow-up:

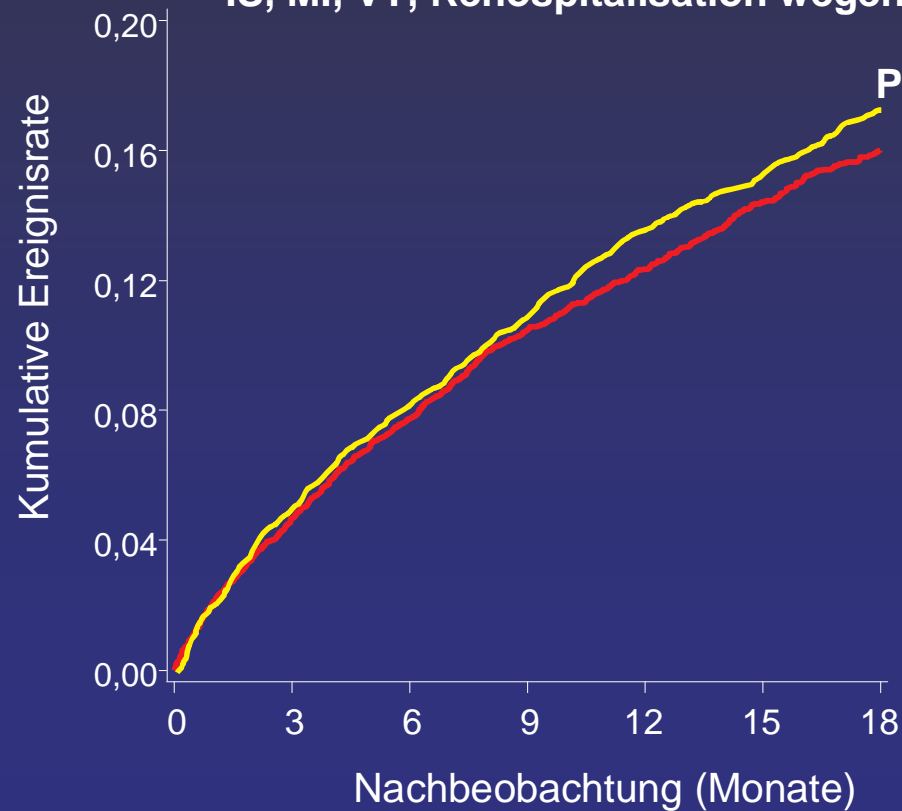
- Abgeschlossenes Follow-up nach 18 Monaten oder verstorben: 7276 Patienten (96%)

MATCH

Ergebnisse

Primärer Endpunkt (ITT)

IS, MI, VT, Rehospitalisation wegen eines akuten ischämischen Ereignisses

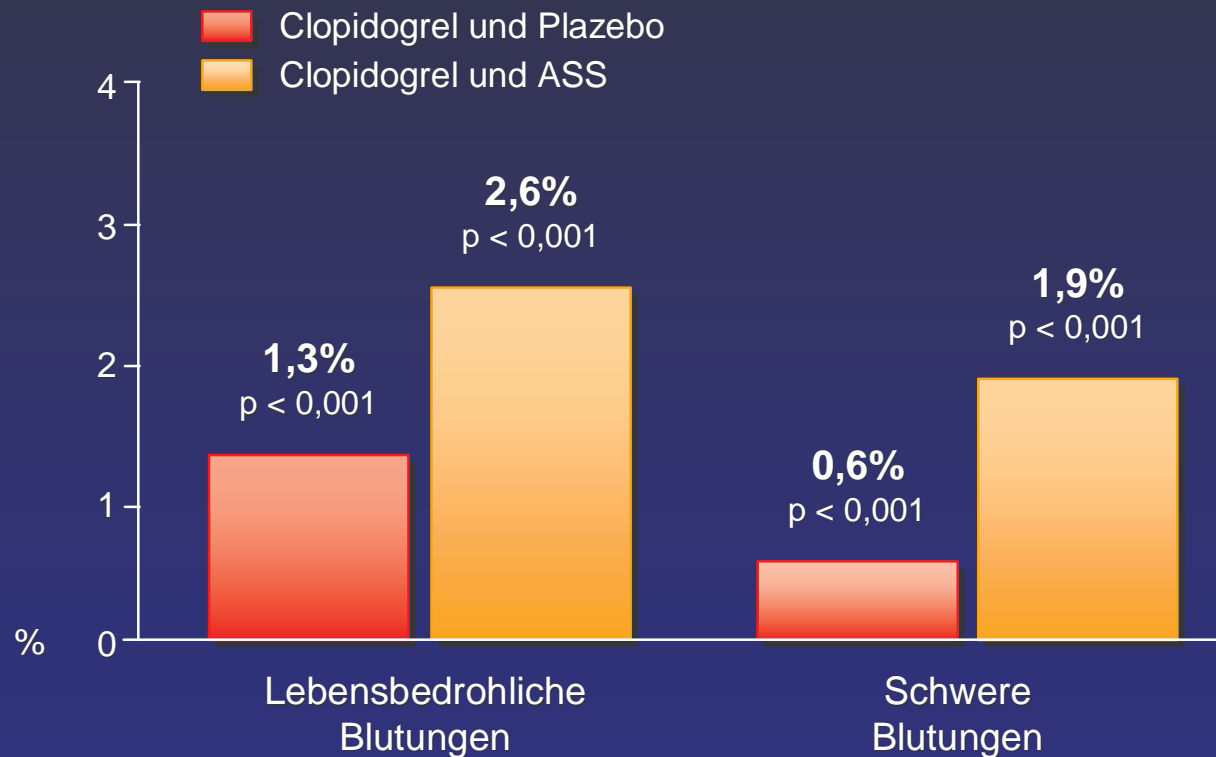


RRR: 6,4%
(p=0,244)

* Alle Patienten erhielten Clopidogrel

MATCH

Nebenwirkungen Lebensbedrohliche und schwere Blutungen



Lebensbedrohliche Blutungen: tödlich verlaufende Blutung, Hb-Abfall um $\geq 5\text{g/dl}$, hämorrhagischer Schock, symptomatische ICB, Transfusion von ≥ 4 Einheiten Erythrozytenkonzentrat oder eines äquivalenten Volumens von Vollblut.

Schwere Blutungen: intraokulare Blutung mit der Folge eines starken Visusverlusts oder Notwendigkeit einer Transfusion von ≤ 3 Einheiten Erythrozytenkonzentrat oder eines äquivalenten Volumens von Vollblut.

MATCH

Schlussfolgerung

Bei neurologischen Patienten mit arteriosklerotischen Begleiterkrankungen bringt die zusätzliche Gabe von ASS über die Clopidogrel-Medikation hinaus keinen zusätzlichen klinischen Nutzen bei der Langzeitprophylaxe.

Erneute Bestätigung, dass kardiale und zerebrovaskuläre Erkrankungen unterschiedlich sind (vgl. z.B. CURE und CREDO).

Durch die Hinzugabe von ASS zu Clopidogrel hat das MATCH-Studiendesign von Anfang an die Chance einen Vorteil von Clopidogrel gegenüber ASS zu zeigen verpasst.

In keiner einzigen der untersuchten Teilpopulationen war ASS zusätzlich zu Clopidogrel einer Monotherapie mit Clopidogrel statistisch signifikant überlegen. Der deutlichste Trend bestand bei Patienten mit pAVK und bei früh behandelten Patienten (<1 Woche).

Schlussfolgerung

Zusammenfassend besteht ein kleiner, aber signifikanter Effekt von Clopidogrel über ASS in der Sekundärprophylaxe nach vaskulären Ereignissen für einen kombinierten Endpunkt bei einem sehr günstigen Nebenwirkungsprofil.

In Post-hoc-Analysen ist der Effekt von Clopidogrel besonders bei vaskulären Hochrisikopatienten ausgeprägt.

Der primäre Einsatz von Clopidogrel in der Sekundärprophylaxe nach zerebraler Ischämie wird deswegen vor allem bei Patienten mit einem oder mehreren kardiovaskulären Risikofaktoren (v. a. Diabetes, Z. n. Bypass-OP, KHK und pAVK) empfohlen.

Von Nachteil sind der gegenwärtig noch ausstehende zweifelsfreie Beweis eines Effektes von Clopidogrel bei Schlaganfallpatienten und die relativ hohen Kosten des Medikamentes.

Bei neurologischen Patienten mit arteriosklerotischen Begleiterkrankungen bringt die zusätzliche Gabe von ASS über die Clopidogrel-Medikation hinaus keinen zusätzlichen klinischen Nutzen bei der Langzeitprophylaxe.

Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls

Vergleich der Studienergebnisse zu Thrombozytenaggregationshemmern

	Studie (Anzahl)	N	Endpunkt	RRR (CI/p)	Ref.
A	Metaanalyse (11)	9.469	IS, MI o. vaskulärer Tod	13% (0,81-0,94)	1, 2
A	Metaanalyse (11)	9.629	Schlaganfall	15% (0,77-0,94)	3
DP	ESPS-2	3.398	Schlaganfall	18% (p=0,013)	4
DP	Metaanalyse (5)	11.036	Schlaganfall	18% (0,68-1,0)	5
T	CATS	1.072	IS, MI o. vaskulärer Tod	30,2% (p=0,006)	6
T	TASS	3.069	Schlaganfall	21% vs. ASS (p=0,024)	7
C	CAPRIE	6.431	IS, MI o. vaskulärer Tod	7,3% vs. ASS (p=0,26)	8
A+DP	ESPS-2	3.299	Schlaganfall	23% vs. ASS (p=0,006)	4
A+DP	Metaanalyse (5)	11.459	Schlaganfall	22% vs. ASS (0,65-0,93)	5

1. Algra A, van Gijn J., J Neurol Neurosurg Psych 1996;60: 197-199.
 2. Algra A, van Gijn J., J Neurol Neurosurg Psych 1999;66: 255.
 3. Johnson ES et al., Arch Intern Med 1999;159: 1248-1253.
 4. ESPS 2 Group, J Neurol Sci 1997;151(suppl): S1-S77.

5. Leonardi-Bee J et al., Stroke 2005;36:162-168.
 6. Gent M et al., Lancet 1989;1: 1215-1220.
 7. Hass WK et al., N Engl J Med 1989;321: 501-507.
 8. CAPRIE Steering Committee, Lancet 1996;348: 1329-1339.

A=ASS
 C=Clopidogrel
 DP=Dipyridamol
 T=Ticlopidin

Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls

Überlegungen für die Wahl des TAH bei der Sekundärprävention

Ticlopidin, Clopidogrel und die Kombination aus Dipyridamol / ASS sind alle effektiver als ASS, allerdings bei unterschiedlichen vaskulopathischen Patientenpopulationen, deswegen ist der primäre Einsatz dieser Medikamente aus medizinischer Sicht gerechtfertigt.

Es gilt zu berücksichtigen, dass gemäß Studienlage und bedingt durch das jeweilige Studiendesign bei fehlenden direkten Vergleichen ASS/Dipyridamol in einer kleineren Patientenpopulation (nur TIA und Schlaganfall) eine 23%ige RRR gegenüber ASS hat.

Die 23%ige RRR von ASS/Dipyridamol ist zwar besser als die 8,7%ige von Clopidogrel gegenüber ASS allerdings in einer großen Patientenpopulation (peripher-, kardio-, zerebrovaskulär).

Demgegenüber ist für ASS/Dipyridamol kein Effekt auf verhinderte Schlaganfälle bei einem Patientenkontinuum mit primären kardialen oder peripher vaskulären Ereignissen bzw. ein kleinerer Effekt bei zerebrovaskulären Ereignissen mit hoher kardiovaskulärer Komorbidität zu erwarten.

Für Clopidogrel scheint der Effekt bei einem Patientenkontinuum mit primären kardialen oder peripher vaskulären Ereignissen deutlich höher als 8,7% zu sein (RRR 15 - 35 % je nach Subgruppe, Level-III-Evidenz).

Modifiziert nach den Leitlinien 2003 (DGN)

Patienten ohne kardiale Emboliequelle oder hochgradige Karotisstenose

Pat. ohne vorherige TAH und bei niedrigem Rezidivrisiko Behandlung mit Acetylsalicylsäure (ASS 50 - 325 mg) (↑↑); 2,35 Cent/d, ca. 500 € pro verhinderter IS.

Empfohlen wird eine tägliche Gabe von 50 - 325 mg ASS. Niedrige ASS-Dosen (50 - 100 mg) verursachen bei gleicher Wirksamkeit weniger subjektive gastrointestinale NW.

Pat. ohne vorherige TAH und bei erhöhtem Rezidivrisiko (ohne schwere kardio- und periphervaskuläre Begleiterkrankungen): primärer Einsatz der Kombination ASS (2 x 25 mg) plus Dipyridamol ret. (2 x 200 mg) (↑↑); 1,35 €/d, ca. 18 500 € pro verhinderter IS.

Ticlopidin ist aufgrund seiner NW (Neutropenie, Durchfall, TTP) ein Reservemedikament.

Zerebrovaskuläre Erkrankungen mit begleitenden sonstigen Gefäßerkrankungen (KHK, Herzinfarkt, pAVK): primärer Einsatz von Clopidogrel (↑↑); 2,99 €/d, ca. 40.000 € pro verhinderter IS.

Bei ASS- oder DP-Unverträglichkeit oder Kontraindikationen: Clopidogrel 75 mg (↔).

TIA oder Schlaganfall mit instabiler Angina pectoris oder non-Q-wave-Herzinfarkt: Kombination von 75 mg Clopidogrel und 75 mg ASS (↑↑).

TIA oder ischämischer Schlaganfall unter der Einnahme von ASS Optionen: ASS plus Dipyridamol, Clopidogrel, Antikoagulation (INR 2,0 - 3,0) (↔), ASS und Clopidogrel (↓)

Eine Behandlungsdauer von länger als 4 Jahren mit Thrombozytenfunktionshemmern nach dem Schlaganfall wurde bisher nicht untersucht. Die Prävention sollte lebenslang erfolgen.

Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls

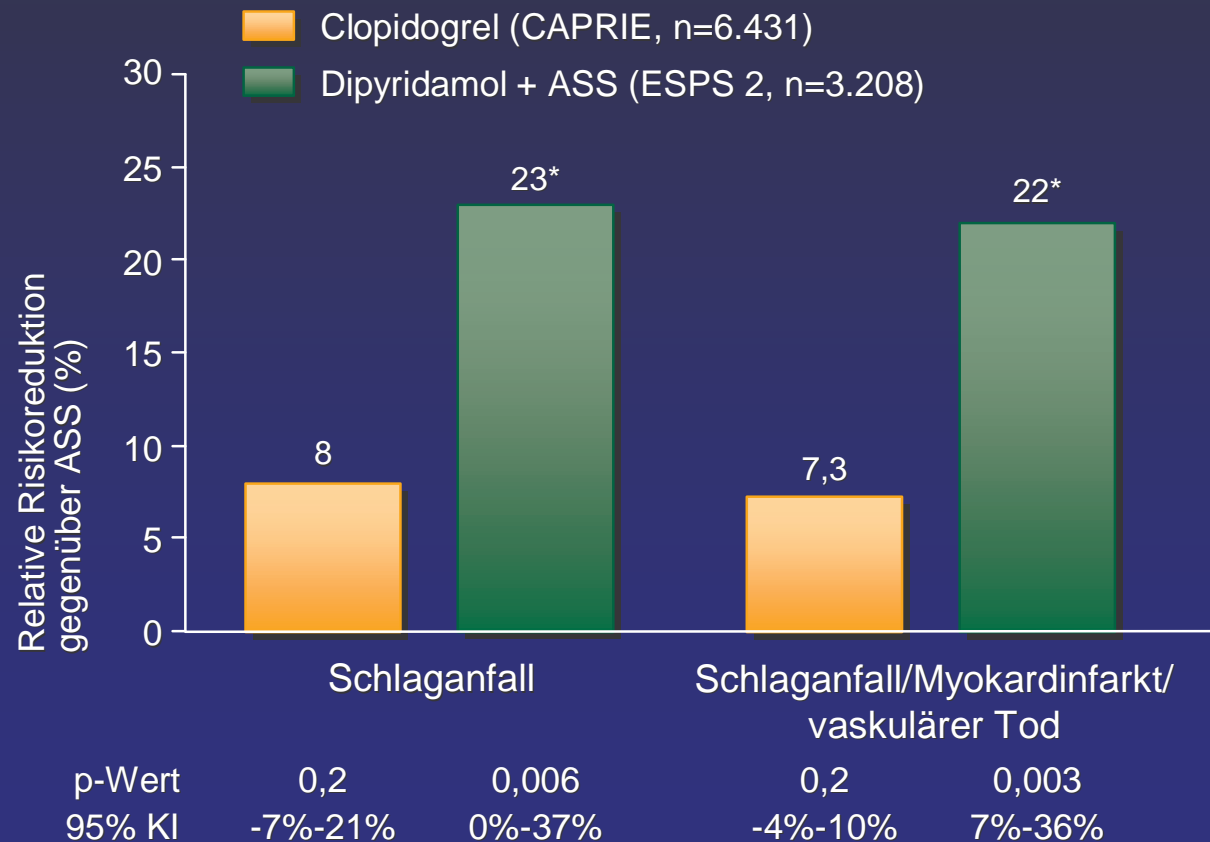
Risikofaktorenanalyse

Parameter	Ziel	
Blutdruck	≤ 140/90 mmHg	RRR für Schlaganfall ca. 40% pro 10/7 mmHg
Nüchternblutzucker	< 110 mg/dl	1,8- bis 3fach erhöhtes Schlaganfallrisiko
HbA1c	< 6,5%	
Triglyzeride	< 160 mg/dl	Doppeltes Schlaganfallrisiko Chol. > 280 mg/dl
Cholesterin	< 160 mg/dl	40 mg Pravastatin o. 10-40 mg Simvastatin länger als 12 Mon. ⇒ ca. 46%ige RRR für Schlaganfall
LDL-Cholesterin	< 130 mg/dl	
HDL-Cholesterin	> 40 mg/dl	
Homocystein	< 12 – 15 µmol/l	Nutzen der Substitution von Vit. B ₆ , Vit. B ₁₂ und Folsäure fraglich, VISP-Studie negativ
Nikotin, Alkohol	Karenz, < 60 g/d	
Bewegungsmangel	3x30 min/Woche	

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !

Relative Risikoreduktion im Vergleich

Patienten nach Schlaganfall oder TIA



*statistisch signifikant; KI=Konfidenzintervall
nach Albers GW, et al., Chest 2001;119:300 S-320 S.

Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls

Vergleich der Studienergebnisse aus CAPRIE und ESPS 2

	Clopidogrel vs. ASS 325 mg/Tag (Schlaganfall) (CAPRIE; 1,91 Jahre) ¹	ASS/Dipyridamol retard vs. ASS 50 mg/Tag (Schlaganfall oder TIA) (ESPS 2; 2 Jahre) ²
RRR (Patienten nach Schlaganfall)	8,0% (p = 0,28)*	23,1% (p = 0,006) ²
Verhinderte Schlaganfälle pro 1.000 Behandelte	8 ¹	30 ²
NNT zur Verhinderung eines Schlaganfalls	121 ⁴	34 ⁴

* post hoc Auswertung³

¹CAPRIE Steering Committee, Lancet 1996;348:1329-1339.

²Diener, et al., J Neurol Sci 1996;143:1-13.

³Albers, et al., Chest 2001;115(suppl):300-320.

⁴Data on file, Boehringer Ingelheim.

Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls

Risikofaktoren zur Ermittlung des Rezidivrisikos

Entscheidung für ein Präparat abhängig vom Rezidivrisiko

Punktzahl > 4 entspricht einem hohen Rezidivrisiko mit einer Wahrscheinlichkeit von 4% pro Jahr, ein erneutes ischämisches Ereignis zu erleiden

Alter 65-75 Jahre	(1 Punkt)
Alter > 75 Jahre	(2 Punkte)
Hypertonie	(1 Punkt)
Diabetes mellitus	(1 Punkt)
Rauchen	(1 Punkt)
pAVK	(1 Punkt)
Herzinsuffizienz	(1 Punkt)
Vorhofflimmern	(1 Punkt)
Vorausgegangener Myokardinfarkt	(1 Punkt)
Vorausgegangene TIA oder Schlaganfall	(1 Punkt)

