

# Sekundärprävention der zerebralen Ischämie in der Praxis – was kommt nach der stationären Behandlung?

M. Siebler

Neurologie, Fachklinik Rhein/Ruhr, Essen-Kettwig

## Zusammenfassung

Die Akutbehandlung des Schlaganfalls erfolgt stationär und leitet sofort die Sekundärprävention ein, die in der Praxis fortgeführt werden soll. Die Normalisierung des Blutdrucks ist dabei weiterhin die effektivste Methode zur Sekundärprophylaxe des Schlaganfalls. Dabei unterscheiden sich die eingesetzten Anithypertensiva mehr im Nebenwirkungsprofil als in deren protektiver Wirksamkeit. Thrombozytenfunktionshemmer – insbesondere Acetylsalicylsäure (100–300 mg/die) – zählen heute zur Standardmedikation in der Sekundärprophylaxe als auch die Marcumarbehandlung bei Vorhofflimmern. Die neueste Studie Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PRoFESS), eine der größten Schlaganfallstudien mit 20.332 Schlaganfallpatienten, untersuchte die Kombination ASS plus verzögert freigesetztes Dipyridamol versus Clopidogrel in Kombination mit Telmisartan. Entgegen den Erwartungen fand sich kein bedeutsamer Effekt auf die Risikoreduktion, so dass die Kombinationstherapie weiterhin erst Methode der 2. Wahl bleibt. Lipidsenker werden inzwischen auch beim ischämischen Schlaganfall zur Sekundärprävention empfohlen.

**Schlüsselwörter:** Schlaganfall, Sekundärprophylaxe, PRoFESS-Studie

## Bitte ergänzen

M. Siebler

## Abstract

Hospital treatment of acute stroke is “State of the art” and initializes the secondary prevention. The normalization of blood pressure appears to be the most effective method for the prevention of secondary stroke prevention. The effectiveness of available treatment options is similar, but side effects are different. Platelet function inhibitors, especially acetylsalicylic acid, are standard medication today. According to the study Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PRoFESS), one of the largest studies of stroke prevention (n=20332), the combination of aspirin plus delayed released dipyridamole as effective as clopidogrel in combination with telmisartan. That means, the combination should be further the second choice in secondary prevention. Reduction in cholesterol levels is also recommended for secondary prevention.

**Key words:** stroke, secondary prevention, studies, review, PRoFESS

© Hippocampus Verlag 2008

## Einleitung

Kardio-neurovaskuläre Erkrankungen zählen zu den wichtigsten Ursachen für Erkrankungen und der Schlaganfall soll Schätzungen zufolge bis zum Jahr 2020 die weltweit größte Ursache für Langzeitbehinderungen werden [9]. Pro Jahr erleiden von 100.000 Einwohnern etwa 150 bis 200 einen ersten Schlaganfall.

Davon überleben heute rund 80–85%. Bei etwa 8–15% tritt im ersten Jahr ein zweiter Schlaganfall auf. Am höch-

sten ist dabei das Risiko in den ersten Wochen nach Erstereignis. Ziel einer Sekundärprävention ist die Vermeidung einer erneuten zerebralen Ischämie oder einer anderen vaskulären Manifestation wie z. B. die vaskuläre Demenz. Zur Behandlung nach der Akutversorgung in einer Stroke-Unit stehen die in Tabelle 1 genannten Therapiemaßnahmen in der Praxis zur Verfügung. Die meisten Patienten, die einen Schlaganfall erleiden, sind im Durchschnitt bereits auf rund 10 Medikamente eingestellt. Interaktionen sind nicht auszuschließen. Insbesondere die Anpassung der Medika-

**Prinzipielle Maßnahmen zur Sekundärprävention (modifiziert nach [2])**

- Blutdrucksenkung
- Plättchenaggregationshemmer (ASS, Clopidogrel, ASS + Dipyridamol)
- Antikoagulation bei VHF
- Heparine (insbesondere zum Bridging bei geplanten Interventionen)
- Statine
- Carotisinterventionen bei Stenosen (Stent/OP)
- Antidepressiva (frühzeitig und begrenzt)
- Infektionsprophylaxe (z.B. Impfungen)
- Motivation zur Lebensstiländerung (Nikotin, Bewegung)

**Tab. 1:** Maßnahmen zur Sekundärprävention in der Praxis (modif. nach [2])

mente an die Nierenfunktion bleibt eine Herausforderung in der Praxis.

Während die Akutversorgung immer mehr standardisiert wird, ist die weitere Versorgung der Sekundärprävention noch verbesserungsbedürftig. So ist es heute beobachtbar, dass Patienten mit ihrer Hausarztmedikation in der Akutphase auf die »krankenhausinterne« Medikamente umgestellt werden, in der Anschlussheilbehandlung wieder auf Präparate mit ähnlichem Wirkspektrum umgestellt werden, um schließlich beim Hausarzt erneut eine »budgetkonforme« Medikation zu erhalten. Die zahlreichen Studien und Leitlinien sowie Diskussionen mit dem IQWiG tragen derzeit eher zur Verunsicherung in der Praxis bei und erleichtern nicht das Leben des Praktikers.

**Blutdrucksenkung**

Nach der WHO-Empfehlung liegt der Zielwert bei 135/85 mm HG. Bei den meisten Patienten kann durch die Normalisierung des Blutdruck das Schlaganfallsrisiko um bis zu 40 % gesenkt werden. Schon geringfügige Senkungen tragen zur Risikoreduktion bei. Dies belegen alle bisherigen Studiendaten eindeutig. Insgesamt betrachtet scheinen sich die bisherigen Medikamente und deren Kombinationen in ihrer effektiven Wirksamkeit der Sekundärprävention nicht wesentlich zu unterscheiden, sondern eher in ihrem Nebenwirkungsprofil. Beispielsweise zeigte die Studie ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) mit 25.620 Patienten, dass Telmisartan das Schlaganfallsrisiko ähnlich stark senkt wie Ramipril. Kardiovaskuläre Ereignisse traten in der Telmisartan-Gruppe bei 16,7% der Patienten auf, in der Ramipril-Gruppe bei 16,5% der Patienten [7]. Telmisartan war jedoch besser verträglich als Ramipril. Hinsichtlich kardiovaskulär bedingter Mortalität, Herzinfarktrisiko und Krankenhauseinweisung wurden keine Unterschiede beobachtet.

Auch der AT1-Rezeptorblocker Eprosartan (Teveten®) senkt den Blutdruck ähnlich gut wie Nitrendipin. So das Ergebnis der MOSES Studie (Morbidität und Mortalität After Stroke: Eprosartan versus Nitrendipine in Secondary Prevention) [12]. Nach dieser Studie scheint aber die Prävention von vaskulären Ereignissen unter Eprosartan signifikant wirksamer zu sein als unter dem Kalzium-Antagonisten Nitrendipin. Für die Kombination des Angiotensin-converting-enzyme Inhibitors Perindopril plus dem Diuretikum Indapamid

wurde in der Studie Protection against Recurrent Stroke Study (PROGRESS) eine relative Risikoreduktion für einen Schlaganfall um 43 % berichtet. Dabei senkte die Kombination den Blutdruck um durchschnittlich 12/5 mm Hg. In der Monotherapie wurde dagegen nur eine Reduktion um 5/3mm Hg und keine Verringerung des Rezidivrisikos beobachtet [10]. Eine Subanalyse dieser Studie zeigte, dass dabei vor allem die Blutdrucksenkung mit dem niedrigeren Risiko korrelierte [3]. Die Autoren schlossen, dass die Senkung des Blutdrucks die effektivste Methode ist, das Rezidivrisiko zu senken. Dabei scheint auch der Zeitpunkt der Blutdrucksenkung eine entscheidende Rolle zu spielen. Während in der Studie PROGRESS der Blutdruck erst relativ spät gesenkt wurde, behandelten in der Studie PRoFESS die Ärzte innerhalb von 120 Tagen nach einem Schlaganfall ebenfalls mit einem Blocker des Renin-/Angiotensinsystems, Telmisartan. In dieser Studie scheint das Rezidivrisiko für einen erneuten Schlaganfall sich unter Telmisartan nicht von Placebo zu unterscheiden (Tab. 2) [13].

	ASS / Dipyridamol	Clopidogrel
Schlaganfallrezidiv	915 (9,0%)	898 (8,8%)
Hämorrhagischer Insult	83 (0,8%)	45 (0,4%)
Schlaganfall, Herzinfarkt oder kardiovaskulärer Tod	1.333 (13,1%)	1.333 (13,1%)
Intrakranielle Blutungen	147 (1,4%)	103 (1,0%)
Kopfschmerz mit Therapieabbruch	600 (5,9%)	88 (0,9%)
	Telmisartan	Placebo
Schlaganfallrezidiv	880 (8,7%)	934 (9,2%)
Schlaganfall/Herzinfarkt/kardiovaskulärer Tod	1.367 (13,5%)	1.463 (14,4%)

**Tab. 2:** PRoFESS-Ergebnisse (Intention-to-treat) (modif. nach [11])

**Tipp für die Praxis:**

Wahrscheinlich sind alle Antihypertensiva in der Sekundärprävention des Schlaganfalls wirksam, zu diesem Schluss kommt auch die Deutsche Gesellschaft für Neurologie in ihren Leitlinien ([www.dgn.org](http://www.dgn.org)). Bei den Patienten nach Schlaganfall wird zumindest eine Langzeitblutdruckmessung erfolgen (besser mehrmalig), da insbesondere nachts kann der Blutdruck sich stark ändern kann oder Fixationen beobachtet werden. Die Normalisierung des Blutdrucks scheint die bisher effektivste Methode zur Sekundärprophylaxe zu sein. In der Praxis sieht es aber leider so aus, dass etwa nur die Hälfte der Patienten richtig eingestellt sind.

**Lipidsenkung**

Die WHO empfiehlt einen Zielwert für Low-density Lipoprotein (LDL) unter 100 mg/dl. Der Nutzen von Lipidsenkern wurde lange Zeit kontrovers diskutiert. In den meisten Studien wurde nur das Risiko für kardiale Ereignisse untersucht. Jetzt wurde in zwei Studien die Risikoreduktion zur Sekundärprävention getestet. Die placebo-kontrollierte

Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Studie zeigte, dass 80 mg Atorvastatin/Tag das Risiko für einen erneuten Schlaganfall und koronare Ereignisse im Vergleich zu Placebo signifikant verringert. Das relative Risiko für ein Schlaganfallrezidiv nimmt um 16% ab [5]. Nach der Heart Protection Study (HPS) verringert 40 mg Simvastatin das relative Risiko um 25% vs. Placebo [4].

**Tipp für die Praxis:**

Für Patienten, die bisher jedoch weder einen Schlaganfall noch einen Herzinfarkt hatten, liegen nur wenig Anhaltspunkte vor und damit auch keine Indikation, dass eine Lipidsenkung vorteilhaft sei. Hat der Patient jedoch bereits einen Infarkt erlitten, können Lipidsenker das Schlaganfallrisiko senken. Vor allem bei Patienten mit progredientem Verlauf kann eine drastische Lipidsenkung (bis zu 80 mg/dl) vielversprechend sein. Nutzen und Risiko (Myopathien) sollten aber vorsichtig abgewogen werden. So empfehle ich auch eine regelmäßige CK Kontrolle meinen Patienten, gerade bei der Hochdosistherapie.

**Hemmung der Plättchenaggregation**

Thrombozytenfunktionshemmer zählen heute zur Standardmedikation in der Sekundärprävention (ASS 100–300mg/die), ASS (2 x 25mg) plus Dipyridamol (2 x 200 mg) und Clopidogrel (75 mg/die). In der Studie Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (ProFESS), einer der größten Schlaganfallstudien mit 20.332 Schlaganfallpatienten, wurde jetzt analysiert, ob die Kombination Aspirin plus verzögert freigesetztes Dipyridamol versus Clopidogrel in Kombination mit Telmisartan einen Vorteil bietet (Tab. 2). Eingeschlossen wurden Patienten innerhalb von 120 Tagen nach ischämischen Insult. Sie erhielten randomisiert ASS (25 mg) plus verzögert freigesetztes Dipyridamol (200 mg 2 x täglich) oder Clopidogrel (75 mg). Zwei weitere Studienarme erhielten randomisiert entweder 80 mg/Tag Telmisartan oder Placebo. Primärer Endpunkt der Studie war ein Rezidiv, sekundäre Endpunkte waren Schlaganfall/Herzinfarkt oder kardiovaskulärer Tod. Außerdem wurde die Verträglichkeit (Blutungen/Kopfschmerzen) untersucht. Die Studie zeigte wieder klar, dass das Schlaganfallrezidiv mit etwa 10% doch erheblich ist. Die beiden Behandlungsarme hatten eine ähnliche Risikoreduktion. Hämorrhagischer Insult und intrakranielle Blutungen waren etwas häufiger in der Kombinationsgruppe mit Dipyridamol. Nutzen/Risiko waren insgesamt vergleichbar. Dies

Schlaganfallrezidivgefahr	4 – 11%
Relatives Rezidivrisiko unter ASS (50–150 mg/die)	-10%
Relatives Rezidivrisiko unter Clopidogrel (75 mg/die)	-12 – 15%
Relatives Rezidivrisiko unter ASS (50 mg/die) + Dipyridamol	-10%
Relatives Rezidivrisiko unter ASS (75 mg/die) + Clopidogrel (75 mg/die)	-10%

Tab. 3: Schlaganfallprophylaxe durch Plättchenhemmer [6]

deckt sich auch mit den Ergebnissen älterer Studien wie der CAPRIE Studie (Tab. 3). Aus Kosten/Nutzen-Überlegungen wird daher bei Patienten nach ischämischem Insult weiterhin Acetylsalicylsäure als 1. Wahl empfohlen.

**Behandlungsempfehlungen bei Vorhofflimmern**

Bei Vorhofflimmern liegt das Schlaganfallrisiko zwischen 5–12% pro Jahr. Nach den Ergebnissen der Studie Warfarin versus aspirin for stroke prevention (BAFTA) schneidet bei Patienten älter als 75 Jahre die Marcumarisierung besser ab als die Behandlung mit ASS [8]. Auch in der jetzt publizierten Studie Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W) [1] profitierten die Patienten nicht von der Kombination aus Clopidogrel und ASS gegenüber Koumadinen. Die Behandlung mit Vitamin K- Antagonisten ist weiterhin die effektivste Methode und wird bei Patienten mit Vorhofflimmern weiterhin empfohlen. Die Kontraindikationen Sturzneigung oder Alter sind heute stark relativiert. Eine orale Antikoagulation mit INR-Werten von 2–3,0 wird daher weiterhin empfohlen.

**Depression nach Schlaganfall**

30 bis 40% der Patienten nach Schlaganfall entwickeln unabhängig von der Läsionsgröße und Behinderung eine meist transiente Depression innerhalb der ersten drei Monate. Depression ist aber nicht nur eine Folge, sondern auch ein Risikofaktor für erneute Insulte und behindert die Rehabilitation und die Wiedereingliederung der Patienten in den Alltag. Die Depressionen sollte man daher – und auch um das Risiko einer chronischen Depression zu verringern – adäquat und frühzeitig behandeln, zumal die Nebenwirkungen eher gering sind, z.B. mit selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern (SSRI). Diese verringern nicht nur effektiv die depressive Symptomatik, sondern scheinen auch das Schlaganfallrisiko zu senken. Weitere Maßnahmen zur Sekundärprävention sind in Tabelle 4 aufgelistet.

**Weitere Maßnahmen zur Sekundärprävention**

- Sport und Bewegung: >20 km Gehen/Woche – 15% Schlaganfallreduktion
- Ausdauertraining (>1 Stunde/Woche): 20% Infarktreaktion
- Diabeseinstellung (keine ausreichende Evidenz)
- Gesunde Ernährung (keine ausreichende Evidenz)
- Hormonpflaster nach Menopause (keine ausreichende Evidenz)
- Homocysteineinstellung (keine ausreichende Evidenz)

Tab. 4: Weitere Maßnahmen zur Sekundärprävention (z. B. nach [14])

## Literatur

1. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Pfeffer M, Hohnloser S, Yusuf S. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367(9526): 1903-12
2. Amarenco P, Goldstein LB, Szarek M, Silleesen H, Rudolph AE, Callahan A 3rd, Hennerici M, Simunovic L, Zivin JA, Welch KM; SPARCL Investigators. Effects of intense low-density lipoprotein cholesterol reduction in patients with stroke or transient ischemic attack: the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke* 2007; 38(12): 3198-204
3. Arima H, Tzourio C, Butcher K, Anderson C, Bousser MG, Lees KR, Reid JL, Omae T, Woodward M, MacMahon S, Chalmers J; PROGRESS Collaborative Group. Prior events predict cerebrovascular and coronary outcomes in the PROGRESS trial. *Stroke* 2006; 37(6):1497-502
4. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet*. 2004; 363(9411):757-67
5. Diener HC et al. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und der Deutschen Schlaganfallgesellschaft zur Primär- und Sekundärprävention des Schlaganfalls: Aktualisierung 2007 Akt Neurol 2007; 34: 8-12
6. Harker LA, Boissel JP, Pilgrim AJ, Gent M. Comparative safety and tolerability of clopidogrel and aspirin: results from CAPRIE. CAPRIE Steering Committee and Investigators. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Drug Saf* 1999; 21(4): 325-35
7. <http://content.nejm.org/cgi/content/full/EJMoa0801317?query=TOC>
8. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, Murray E; BAFTA investigators; Midland Research Practices Network (MidReC). Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370(9586): 493-503
9. Primary Prevention of Ischemic Stroke. A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council. *Stroke* 2006; 37: 1583-1633
10. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001 Sep 29; 358(9287): 1033-41
11. Sacco R et al. Vortrag European Stroke Conference, Nice, France, 14 May 2008
12. Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, Zidek W, Dominiak P, Diener HC; MOSES Study Group. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005; 36(6): 1218-26
13. Vortrag von Salim Yusuf, MD, European Stroke Conference, Nice, France, 14 May 2008

### Interessenvermerk:

Es liegen keine Interessenkonflikte vor.

### Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Mario Siebler  
Neurologische Klinik  
Fachklinik Rhein/Ruhr  
Auf der Röttsch 2  
45219 Essen/Kettwig  
E-Mail: siebler@frr.de