

# Doch Dualtherapie nach TIA oder leichtem Hirninfarkt?

## Studie zur frühen Sekundärprävention mit Clopidogrel plus Aspirin

Eine duale Plättchenhemmung mit Clopidogrel und Aspirin kann nach Koronareignissen weitere ischämische Komplikationen verhüten. Bei Stroke ist die Datenlage weniger ermutigend. Möglicherweise muss eine solche Sekundärprävention nach TIA oder leichtem Hirninfarkt (minor stroke) schon sehr früh begonnen werden.

NEW ENGLAND JOURNAL  
OF MEDICINE

Die vorliegende Studie (CHANCE, Clopidogrel in High-Risk Patients with Acute Nondisabling Cerebrovascular Events) wollte die Hypothese testen, dass eine dreimonatige Kombinationstherapie bei Patienten mit akuter transient ischämischer Attacke (TIA) oder leichtem ischämischem Hirninfarkt das Risiko für einen erneuten Hirnschlag reduzieren kann (1).

### Merksätze

- ❖ Diejenigen Patienten mit transient ischämischer Attacke (TIA) oder leichtem Hirninfarkt, die dank eines geringen Blutungsrisikos mit einer Kombination von Clopidogrel und Aspirin für 90 Tage behandelt werden können, profitieren von einer deutlichen Senkung des Hirnschlagrezidivrisikos.
- ❖ Die Beobachtungen dieser grossen Studie aus China können nicht ohne Weiteres auf andere Hirnschlagpatienten übertragen werden.

### Methodik

Die doppelblinde, kontrollierte Studie rekrutierte an 114 klinischen Zentren in China aus 41 561 gescreenten Patienten deren 5150, die hälftig entweder zu Clopidogrel plus Aspirin oder zu Aspirin allein randomisiert wurden. Clopidogrel wurde innert der ersten 24 Stunden nach dem zerebrovaskulären Ereignis mit einer Initialdosis von 300 mg verabreicht, woran sich eine Erhaltungstherapie mit 75 mg/Tag für 90 Tage anschloss. Dazu kam während der ersten 21 Tage 75 mg/Tag Aspirin. In der Vergleichsgruppe erfolgte eine Behandlung mit Placebo plus 75 mg/Tag Aspirin für 90 Tage.

### Resultate

In der Clopidogrel-plus-Aspirin-Gruppe trat während der 90 Beobachtungstage bei 8,2 Prozent ein Hirnschlagereignis auf, in der Aspirin-allein-Gruppe hingegen bei 11,7 Prozent (Hazard Ratio: 0,68, 95%-Konfidenzintervall: 0,57–0,81,  $p < 0,001$ ). Mittelschwere oder schwere Blutungen erlitten 7 Patienten in der Kombinationstherapiegruppe gegenüber 8 Patienten in der Aspirin-Gruppe ( $p = 0,73$ ). Die Rate hämorrhagischer Insulte betrug in beiden Gruppen 0,3 Prozent.

### Diskussion

In dieser grossen Studie vermochte das Hinzufügen von Clopidogrel zu Aspirin innert der ersten 24 Stunden nach Symptombeginn das Risiko eines späteren Strokes um 32 Prozent zu vermindern. Die Ereignisraten während dieser Frühphase nach TIA oder minor stroke waren sehr hoch, und Clopidogrel bewirkte eine absolute Risikoreduktion von 3,5 Prozent, entsprechend einer «number need to treat» (NNT) von 29 während 90 Tagen.

Ein begleitendes Editorial würdigt die grosse, wissenschaftlich rigorose Studie (2). Der grosse Behandlungsnutzen schlägt sich in einer niedrigen NNT nieder. Er entsteht in den ersten Behandlungstagen nach TIA oder leichtem ischämischem Hirnschlag, wenn die dem Geschehen zugrunde liegende atherosklerotische Plaque am instabilsten und das Rezidivrisiko am grössten ist.

Die Ergebnisse sprechen auch dafür, dass die duale Plättchenhemmung Patienten mit fokaler Hirnischämie ohne Zusatzrisiko verabreicht werden kann. Voraussetzung ist allerdings, dass das initiale Ereignis mit einem kleinen Blutungsrisiko einhergeht, dass es sich also um eine TIA ohne frische Hirninfarzierung oder um einen kleinvolumigen Hirninfarkt handelt, welcher der Definition für minor stroke entspricht. Damit kommt die duale Plättchenhemmung nur für einen kleinen Anteil von Hirnschlagpatienten infrage. Immerhin mussten die Studienautoren über 40 000 Patienten screenen, um rund 5000 zu finden, auf die das geringe Blutungsrisiko zutraf. Daher können die Ergebnisse auch nicht auf alle Hirnschlagpatienten übertragen werden. Dies umso mehr, als die chinesischen Patienten ein etwas anderes Muster der arteriellen Erkrankung (mehr extrakranielle Atherosklerose grosser Gefässe) sowie andere Prävalenzen der genetischen Polymorphismen der hepatischen P-450-(CYP)-Isoenzyme aufweisen, die für den Metabolismus von Clopidogrel wichtig sind. Das Konzept der frühen dualen Plättchenhemmung lässt sich überdies nicht auf Patienten mit niedrigerem Hirnschlagrezidivrisiko übertragen. Bei einer über 90 Tage hinausgehenden Clopidogrel-Aspirin-Kombinations-Prophylaxe dürften zudem die Blutungsrisiken den Behandlungsnutzen im Vergleich zu einer Monotherapie mit entweder Clopidogrel oder Aspirin zunichte machen. ❖

### Halid Bas

#### Quellen:

1. Wang Y et al.: Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013; 369(1): 11–19.
2. Hankey GJ: Dual antiplatelet therapy in acute transient ischemic attack and minor stroke. *N Engl J Med* 2013; 369(1): 82–83.

Interessenkonflikte: keine deklariert