

Hirnschlagprävention

Was GLP-1-RA und PCSK9-Hemmer bringen können

Nicht nur die Blutdrucksenkung ist zur Hirnschlagprävention ein probates Mittel. Auch andere Massnahmen wie die Gabe von GLP-1-RA und Lipidsenkern wie PCSK9-Hemmern haben den Beweis für eine effiziente Reduktion des Hirnschlagrisikos erbracht. Wie gross ihr Effekt ist, und warum es funktioniert, war an einer FOMF-Veranstaltung zu hören.

Die Prävalenz von Hirnschlägen liegt in den USA und in Europa bei 4 bzw. 7% bei ≥ 60 -Jährigen und bei 14% bei ≥ 80 -Jährigen. Beunruhigend sei zudem die Tatsache, dass die Inzidenz bei ≤ 55 -Jährigen sogar steige. Dabei sei das Präventionspotenzial riesig: 90% der Hirnschläge sind gemäss der INTERSTROKE-Studie

zehn modifizierbaren Risikofaktoren zuzuschreiben (1), betonte Prof. Dr. Susanne Wegener, Leitende Ärztin, Klinik für Neurologie, Universitätsspital Zürich. Dabei rangiere die Dyslipidämie auf dem dritten Rang. Wäre diese gut behandelt, könnten sich etwa ein Viertel der Hirnschläge vermeiden lassen (1). Das grösste Risiko für einen ischämischen Hirnschlag haben laut der Referentin Personen mit Plaques, vor allem in den grossen Gefässen wie der Karotis.



Susanne Wegener
(Foto: zVg)



Francesco Paneni
(Foto: zVg)

In der Prävention, bei Verdacht auf eine familiäre Hypercholesterinämie oder bei rezidivierenden kardiovaskulären Ereignissen trotz adäquater Risikofaktorenbehandlung sollte zusätzlich zum Standardlipidprofil eine einmalige Bestimmung des Lipoproteins (a) (Lp[a]) durchgeführt werden. Denn dieses ist genetisch determiniert, bleibt über den Zeitverlauf des Lebens stabil und gilt mit einem Wert ≥ 125 nmol/l als Risikoverstärker. Derzeit gibt es keine Therapie zur Senkung des Lp(a). Bei einem erhöhten Wert sollten daher als Konsequenz die übrigen Risikofaktoren umso rigoroser gesenkt werden (2).

Neben einer Reduktion der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren ist auch eine medikamentöse Senkung von erhöhtem LDL-Cholesterin (LDL-C) angezeigt. Zur Verfügung stehen dazu als Monotherapie oder in Kombination Statine, Ezetimib, Bempedoinsäure, PCSK9-Hemmer sowie der siRNA

(small interfering RNA) Inclisiran. Die lipidsenkende Wirkung ist unterschiedlich stark: Statine hoher Intensität $\geq 50\%$, Bempedoinsäure 23%, Ezetimib 20%, Bempedoinsäure + Ezetimib 38%, Ezetimib + Statine 60%, Alirocumab $> 60\%$, Evolocumab $> 60\%$, Inclisiran + Statine mittlere Senkung 50% (2).

In der Sekundärprävention bei Patienten nach Hirnschlag oder transientser ischämischer Attacke (TIA) und ohne koronare Herzerkrankung zeigte die SPARCLE-Studie, dass Atorvastatin 80 mg im Vergleich zu Placebo das Rezidivrisiko nach fünf Jahren signifikant um 16% senkt. Dies trotz eines geringen Anstiegs der Inzidenz von hämorrhagischem Hirnschlag (4). Die zwar geringe, aber signifikante Risikoerhöhung von hämorrhagischem Hirnschlag unter Statinen konnte in einer Metaanalyse mit 31 randomisierten, kontrollierten Statinstudien ($n = 182\ 803$) jedoch nicht bestätigt werden, dafür aber eine signifikante Reduktion von Hirnschlag und Gesamtmortalität (5).

Diese Evidenz sei der Grund, warum heute nach einem ischämischen Hirnschlag noch immer Atorvastatin in der Dosis von 80 mg gegeben wird, wie Prof. Wegener erklärte. Bei einem hämorrhagischen Hirnschlag dagegen sollte ein Statin nicht ohne Indikation verordnet werden. Wenn der betreffende Patient jedoch aufgrund von kardiovaskulären Erkrankungen zum Zeitpunkt der Hirnblutung bereits unter einem Statin stehe, müsse dieses nicht abgesetzt werden, wie die Expertin weiter erklärte.

Karotis-Plaques zum Schrumpfen bringen

Durch eine adäquate LDL-C-Senkung kann das Risiko für Hirnschlag reduziert werden. Wie Studien zeigten, sinkt mit der Therapie nicht nur der LDL-C-Spiegel, sondern auch das Volumen der vorhandenen Plaques in der Karotis (6), von denen ein grosses Gefahrenpotenzial für einen Hirnschlag ausgeht.

Für Patienten in der Sekundärprävention, d.h. nach einem atherosklerosebedingten ischämischen Hirnschlag, sind LDL-C-Zielwerte von $< 1,4$ mmol/l oder $< 1,8$ mmol/l, gemäss den Guidelines der European Society of Cardiology (ESC) (2) bzw. den Guidelines der European Stroke Organisation (ESO) (7) empfohlen. Dass sich eine Senkung lohnt, zeigt eine Be-

rechnung, wonach pro 1 mmol/l gesenktes LDL-C das Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse jährlich um 22% und jenes für Hirnschlag um 16% signifikant sinkt. Dabei setzt sich dieser Nutzen auch bei Werten < 2 mmol/l fort (8).

Potente Lipidsenker für die Sekundärprävention sind beispielsweise PCSK9-Hemmer. Unter Alirocumab (Praluent®) konnte nach 2,8 Jahren eine Reduktion von schweren kardiovaskulären Ereignissen wie Tod infolge koronarer Herzkrankung, nicht tödlichem Myokardinfarkt, tödlichem oder nicht tödlichem Hirnschlag, Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris um 15% erreicht werden (9). In einer weiteren, längeren Studie zeigte sich unter Evolocumab (Repatha®) nach median fünf Jahren eine Risikoreduktion für schwere kardiovaskuläre Ereignisse wie kardiovaskulären Tod, Myokardinfarkt, Hirnschlag, Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina oder Koronarrevaskularisation um 15%, die kardiovaskuläre Mortalität sank um 23% (10).

Neue Daten geben Hinweise darauf, dass der PCSK9-Hemmer Evolocumab auch bei atherosklerotischen oder diabetischen Patienten ohne vorgängigen Myokardinfarkt oder Hirnschlag das Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse und kardiovaskulären Tod um 25 bzw. 27% senkt (11).

Hirnschlagprävention mit GLP-1-RA

Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mit kardiovaskulärer Vorerkrankung oder mit kardiovaskulären Risikofaktoren bringt die Therapie mit GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA) zusätzlich zur blutzuckersenkenden Wirkung auch einen Nutzen hinsichtlich Risikoreduktion für Hirnschlag. In einer Post-hoc-Analyse der SUSTAIN-6- und der PIONEER-Studie zeigte sich bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und hohem kardiovaskulären Risiko unter der Therapie mit Semaglutid (Ozempic®, Rybelsus®) eine Reduktion der Inzidenz (1 Ereignis/100 000 Patientenjahre) von nicht tödlichen Hirnschlägen um 39% (12).

In der REWIND-Studie mit Dulaglutid wurde eine signifikante Hirnschlagreduktion um 24% beobachtet. Die Studienpopulation war dabei gemischt: 60% hatten keine kardiovaskulären Vorerkrankungen (13).

Dass der hirnschlagpräventive Effekt von GLP-1-RA auch bei Patienten ohne Diabetes besteht, zeigte eine Metaanalyse mit elf randomisierten, kontrollierten Studien bei Patienten mit und ohne Typ2-Diabetes: Das Hirnschlagrisiko, vor allem von nicht tödlichen Ereignissen, sank im Vergleich zu Placebo um signifikant 15% bei allen (14).

Der Grund der zusätzlich hirnschlagpräventiven Wirkung könnte einerseits in einer effizienten Therapie des Typ-2-Diabetes liegen, der seinerseits einen wesentlichen Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse und für Hirnschlag darstellt, wie Prof. Dr. Francesco Paneni, Leiter Kardiometabolischer Bereich, Universitäres Herzzentrum Zürich, Klinik für Kardiologie, Universitätsspital Zürich, erklärte. Andererseits wirken GLP-1-RA antiatherosklerotisch, sie reduzieren die LDL-Oxidation und die Makrophageninfiltration, reduzieren die Intimadicke und fördern die Plaquestabilität, wie am Tiermodell gezeigt werden konnte (15). Hinweise auf

einen zusätzlich neuroprotektiven Mechanismus liefern die Tatsachen, dass GLP-1-Rezeptoren auch im Gehirn exprimiert werden und GLP-1-RA die Blut-Hirn-Schranke passieren. Tierstudien zeigten eine Modulation der Gliantzündung und der zerebralen Durchblutung sowie eine Verminderung des ischämischen Gewebeschadens und der Apoptose (16).

GLP-1-RA sind empfohlen für Patienten mit Diabetes und atherosklerotischer Herz- oder Gefässerkrankung, und sie sind besonders sinnvoll bei Patienten mit Hirnschlaganamnese oder hohem Risiko für Hirnschlag, wie Prof. Paneni abschliessend erklärte. ■

Valérie Herzog

Quelle: «Lipidmanagement in der Schlaganfallprävention» und «Diabetes und GLP-1-Agonisten in der Schlaganfall-Prävention», FOMF Neurologie Update Refresher, 4.12.25

Referenzen:

- O'Donnell MJ et al.: Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010;376(9735):112-123. doi:10.1016/S0140-6736(10)60834-3
- Mach F et al.: 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2025;46(42):4359-4378. doi:10.1093/eurheartj/ehaf190
- Wilkinson MJ et al.: Evolving Management of Low-Density Lipoprotein Cholesterol: A Personalized Approach to Preventing Atherosclerotic Cardiovascular Disease Across the Risk Continuum. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(11):e028892. doi:10.1161/JAHA.122.028892
- Amarenco P et al.: High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006;355(6):549-559. doi:10.1056/NEJMoa061894
- McKinney JS et al.: Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke*. 2012;43(8):2149-2156. doi:10.1161/STROKEAHA.112.655894
- Migrino RQ et al.: Carotid plaque regression following 6-month statin therapy assessed by 3T cardiovascular magnetic resonance: comparison with ultrasound intima media thickness. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2011;13(1):37. Published 2011 Aug 3. doi:10.1186/1532-429X-13-37
- Dawson J et al.: European Stroke Organisation (ESO) guideline on pharmacological interventions for long-term secondary prevention after ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Eur Stroke J*. 2022;7(3):I-II. doi:10.1177/23969873221100032
- Baigent C et al.: Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670-1681. doi:10.1016/S0140-6736(10)61350-5
- Schwartz GG et al.: Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2097-2107. doi:10.1056/NEJMoa1801174
- O'Donoghue ML et al.: Long-Term Evolocumab in Patients With Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2022;146(15):1109-1119. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061620
- Bohula EA et al.: Evolocumab in Patients without a Previous Myocardial Infarction or Stroke. *N Engl J Med*. 2026;394(2):117-127. doi:10.1056/NEJMoa2514428
- Strain WD et al.: Effects of Semaglutide on Stroke Subtypes in Type 2 Diabetes: Post Hoc Analysis of the Randomized SUSTAIN 6 and PIONEER 6. *Stroke*. 2022;53(9):2749-2757. doi:10.1161/STROKEAHA.121.037775
- Gerstein HC et al.: Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10193):121-130. doi:10.1016/S0140-6736(19)31149-3
- Gera A et al.: Efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for prevention of stroke among patients with and without diabetes: A meta-analysis with the SELECT and FLOW trials. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2025;57:101638. doi:10.1016/j.ijcha.2025.101638
- Rakipovski G et al.: The GLP-1 Analogs Liraglutide and Semaglutide Reduce Atherosclerosis in ApoE^{-/-} and LDLR^{-/-} Mice by a Mechanism That Includes Inflammatory Pathways. *JACC Basic Transl Sci*. 2018;3(6):844-857. doi:10.1016/j.jacbs.2018.09.004
- Hölscher C: Central effects of GLP-1: new opportunities for treatments of neurodegenerative diseases. *J Endocrinol*. 2014;221(1):T31-T41. doi:10.1530/JOE-13-0221