DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 35, S. 93; Ausgabe 12 / 2001

Azetylsalizylsäure oder orale Antikoagulanzien nach nicht-kardioembolischem Schlaganfall

Patienten nach Schlaganfall haben ein hohes Risiko für ein Rezidiv. Die beste Rezidivprophylaxe nach einem kardioembolischen Insult (bei Vorhofflimmern) ist eine niedrig dosierte Antikoagulation. Bei einer signifikanten Stenose der Arteria carotis interna auf der Seite des Schlaganfalls ist die Endarteriektomie Therapie der Wahl.

Bei zwei Dritteln aller Schlaganfälle findet sich aber keine dieser beiden genannten Ursachen. Bei diesen Patienten gilt als bestes Mittel zur Schlaganfallprophylaxe Azetylsalizylsäure (ASS) und eine konsequente Reduktion der vorhandenen Risikofaktoren (z.B. Hypertonie). Diese Strategie führt zu einer Reduktion von Reinsulten um 30%. Trotzdem erleiden immer noch 3-7%/Jahr einen weiteren Schlaganfall, und ein Drittel aller Schlaganfälle sind Reinsulte (1).

Diese unbefriedigende Situation hat dazu geführt, daß immer wieder Patienten mit oralen Antikoagulanzien behandelt werden, obwohl kein kardioembolischer Insult vorliegt. Der Verordnung von Antikoagulanzien in dieser Situation liegt wohl die Vorstellung zu Grunde, daß die Antikoagulation doch effektiver ist als die Hemmung der Thrombozytenaggregation. In den bislang durchgeführten vergleichenden Studien ASS vs. Antikoagulation waren zwar die Ergebnisse mit ASS günstiger; in diesen Studien wurden aber die Schlaganfälle meist nicht nach ihrer Genese differenziert, und es wurde eine aus heutiger Sicht zu starke Antikoagulation gewählt (INR 3-4). Ein wesentlicher Grund für das schlechtere Abschneiden der Antikoagulanzien waren die häufigeren Blutungen.

Auf Grund der verbliebenen Unsicherheit und der widersprüchlichen klinischen Praxis bestand also Bedarf an einer Studie, in der ASS mit niedrig dosierter Antikoagulation bei Patienten mit nicht kardioembolischen Insult verglichen wird.

Die WARSS-Studie beschäftigte sich mit dieser Frage (2). Diese Studie ist aus mehreren Gründen bemerkenswert. Einmal ist sie sehr gut konzipiert. So konnte z.B. bis zum Ende der Studie eine doppelte Verblindung aufrechterhalten werden, was bei Gerinnungshemmern sehr schwierig ist. Außerdem wurden in der 2jährigen Beobachtungszeit kaum Patienten verloren, so daß 98% am Ende ein vollständiges Studienprotokoll hatten. Besonders bemerkenswert ist, daß die Studie völlig ohne Gelder der pharmazeutischen Industrie durchgeführt wurde; die Medikamente und das Plazebo wurden jedoch von Dupont Pharmaceuticals und von Bayer geliefert. WARSS wurde von Neurologen der Columbia Universität in New York geplant und multizentrisch durchgeführt. Das nationale Institut für neurologische Erkrankungen und Schlaganfälle (NINDS) hat die Studie mit einer Spende unterstützt. Es wurden an 48 Kliniken in den USA insgesamt 2206 Patienten mit Schlaganfall

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

rekrutiert. Der Schlaganfall durfte maximal 30 Tage zurückliegen; eine Kardioembolie sollte wenig wahrscheinlich sein (also kein Vorhofflimmern), und es durfte keine hochgradige operationspflichtige Stenose der Arteria carotis interna vorliegen. Das mittlere Alter der Studienteilnehmer betrug 63 Jahre, 40% waren Frauen, 68% hatten eine arterielle Hypertonie, 32% waren Diabetiker, 30% waren Raucher und 23% hatten eine vorbestehende Herzerkrankung. Bei 29% fand sich eine Anamnese mit TIA, Schlaganfall oder Amaurosis fugax. Die vermuteten Ursachen für diese vormaligen Ereignisse waren in ca. 55% der Fälle Small vessel disease (lakunäre Defekte), in 12% eine Erkrankung der hirnversorgenden Arterien und in 26% nicht bekannt.

Die Patienten erhielten entweder ASS 325 mg/d oder Warfarin mit einer Ziel-INR von 1,4-2,8 (im Mittel 2,1). Die doppelte Verblindung erfolgte dadurch, daß die Patienten immer 2 verschiedene Tabletten erhielten, ein Verum und ein Plazebo. Wenn ein Patient ein Warfarin-Plazebo erhielt, dann wurde den behandelnden Ärzten und dem Patienten vom Studienzentrum ein falscher, aber plausibler INR-Wert genannt.

Die wichtigsten Endpunkte waren Tod, erneuter Schlaganfall und Blutungskomplikationen nach 2 Jahren. Den kombinierten Endpunkt (Tod und Re-Apoplex) erreichten in der ASS-Gruppe 16% und in der Warfarin-Gruppe 17,8% der Patienten. Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsstrategien. Bei der Analyse von Subgruppen (Geschlecht, ethnische Herkunft, Schlaganfalltyp, Reinsult) zeigte sich ebenfalls kein Unterschied zwischen beiden Gruppen. Nur bei den Blutungskomplikationen gab es einen signifikanten Unterschied: bei den mit Warfarin behandelten Patienten traten gehäuft kleinere Blutungen auf (20,8% vs. 12,9%).

Fazit: Die WARSS-Studie zeigt, daß bei Patienten mit einem nicht-kardioembolischen Schlaganfall und ohne ursächliche Karotisstenose die Hemmung der Thrombozytenaggregation das Mittel der Wahl zur Sekundärprophylaxe ist. Die aufwendige, teurere und etwas gefährlichere Prophylaxe mit niedrig dosierten oralen Antikoagulanzien bietet gegenüber der ASS keine Vorteile. Ausnahmen könnten einige wenige Patienten mit einer Thrombophilie (Lupus-Antikoagulans, Phospholipid-Antikörper etc.) oder anderen speziellen Schlaganfallursachen (z.B. Atheromatose des Aortenbogens) sein, nach denen in dieser Studie aber nicht gesucht wurde.

Literatur

1. Powers, W.J.: N. Engl. J. Med. 2001, **345**, 1493.
2. Mohr, J.P., et al. (WARSS = **W**arfarin-**A**spirin **R**ecurrent **S**troke **S**tudy): N. Engl. J. Med. 2001, **345**, 1444.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.