Antithrombotische Kombinationstherapie (I)

Nach Schlaganfall ist ASS allein besser als die Kombination

Der Thrombozytenfunktionshemmer Acetylsalicylsäure (ASS) ist die etablierte Standardtherapie zur Schlaganfallprophylaxe nach kleinen subkortikalen, lakunären Schlaganfällen. Eine neue klinische Studie zeigt, dass eine zusätzliche Behandlung mit Clopidogrel keinen besseren Schutz vor einem Schlaganfallrezidiv bietet, aber das Blutungsrisiko und die Sterblichkeit erhöht.

■ In die doppelblinde, randomisierte, kontrollierte SPS3-Studie wurden 3020 Patienten mit einem lakunären Schlaganfall in den letzten sechs Monaten aufgenommen. Sie erhielten entweder Clopidogrel (75 mg/d) oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie mit ASS (325 mg/d). Bei allen Patienten waren die lakunären Schlaganfälle im kranialen MRT nachgewiesen worden und andere Schlaganfallursachen wie Karotisstenosen oder kardiale Emboliequellen ausgeschlossen worden.

Aufgrund einer erhöhten Blutungsrate in der Clopidogrel-Gruppe in einer Zwischenauswertung wurde die Studie nach einer mittleren Follow-up-Zeit von 3,4 Jahren vorzeitig beendet. Bis dahin unterschieden sich die beiden Therapiegruppen nicht signifikant hinsichtlich des Risikos für den primären Endpunkt eines Schlaganfallrezidivs (ischämisch oder hämorrhagisch). Das Schlaganfallrisiko betrug insgesamt 2,7% pro Jahr in der Placebo-Gruppe und 2,5% in der Clopidogrel-

Zum Schutz vor einem Rezidiv benötigen Schlaganfallpatienten eine antithrombotische Therapie.

Gruppe. Auch das Risiko eines ischämischen Schlaganfalls und eines tödlichen oder schweren Schlaganfalls mit bleibender Behinderung war in beiden Gruppen vergleichbar. Die Patienten der Clopidogrel-Gruppe hatten jedoch ein signifikant höheres Risiko für schwere Blutungen (2,1% pro Jahr gegenüber 1,1% pro Jahr in der ASS-Gruppe), und auch die Sterblichkeit war bei ihnen signifikant höher (113 gegenüber 77 Todesfällen).

■ **Kommentar:** Die Wirksamkeit von ASS zur sekundären Schlaganfallprophylaxe nach atherothrombotischen und lakunären Schlaganfällen ist durch zahlreiche klinische Studien und Metaanalysen sehr gut belegt. Allerdings ist der Nutzen von ASS mit einer relativen Risikoreduktion von ca. 15% nur moderat. Die

Kombination mit einem zweiten Thrombozytenfunktionshemmer bietet potenziell die Möglichkeit einer besseren Wirksamkeit zur Prophylaxe ischämischer Ereignisse, birgt allerdings auch ein erhöhtes Blutungsrisiko.

Zwei vorangehende Studien haben die Kombination aus Clopidogrel und ASS zur Schlaganfallprophylaxe im Vergleich zu einer Monotherapie mit ASS allein oder Clopidogrel allein bereits untersucht. Dabei hatten die MATCH-Studie und die CHARISMA-Studie gezeigt, dass bei heterogenen Patienten mit verschiedenen vaskulären Erkrankungen und Risikofaktoren durch die Kombinationstherapie aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos kein zusätzlicher Nutzen zu erzielen ist. Die SPS3-Studien ergänzen diese Studienergebnisse nun, indem sie zeigt, dass die Kombination von Clopidogrel und ASS auch bei der spezifischen Untergruppe von Patienten mit lakunärem Schlaganfall nicht indiziert ist.

Ob die Kombinationstherapie in der Akutphase zur frühen Sekundärprävention mit begrenzter Therapiedauer wirksam ist, wird derzeit in klinischen Studien weiter untersucht.

Dr. med. Markus Busch,
Robert Koch-Institut Berlin ■

■ **The SPS3 Investigators. Effects of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Recent Lacunar Stroke. N Engl J Med 2012;367: 817–825**

Antithrombotische Kombinationstherapie (II)

Ein zweiter Blick auf ASS plus Clopidogrel

Nach den Ergebnissen der SPS3-Studie haben Patienten nach einem lakunären Schlaganfall durch eine Kombinationstherapie mit ASS und Clopidogrel nur Nachteile. Eine neue Metaanalyse erlaubt eine differenziertere Aussage.

■ Die Autoren fanden zwölf randomisierte Studien mit 90 934 Patienten (mittleres Alter 63 Jahre), in denen die Therapie mit ASS allein oder in Kombination mit Clopidogrel

über mindestens zwei Wochen bis maximal 2,3 Jahre verglichen wurde. Die Studiendauer betrug durchschnittlich ein Jahr, 6849 Todesfälle wurden registriert. Aufgenommen wurden außer den Patienten der SPS3-Studie auch solche mit akuter kardialer Ischämie, Bypassoperation, peripherer arterieller Verschlusskrankheit, Vorhofflimmern oder kardiovaskulären Risikofaktoren.

In vier Studien mit einer Dauer bis zu drei Monaten verringerte sich die Mortalität durch

die Kombinationstherapie signifikant um 7%. In Studien mit einer Dauer von mehr als drei Monaten sah man zwar keinen Einfluss auf die Mortalität (+3%, nicht signifikant), aber diese Aussage litt unter einer Heterogenität der Studien. Nach dem Ausschluss der Daten aus der SPS3-Studie verschwand diese Heterogenität, also errechnete sich eine Abnahme der Mortalität um 3% (ebenfalls nicht signifikant) und kein negativer Einfluss der Kombinationstherapie auf die Mortalität gegenüber