

Die Prävention des ischämischen Hirnschlags

Durch eine konsequente und globale Lebensstilmodifikation kann eine effiziente Reduktion des Hirnschlagrisikos erzielt werden. Medikamentös bieten sich zur Behandlung der Dyslipidämie alternativ seit Kurzem Inhibitoren und Antikörper gegen die Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9) an, welche eine starke Senkung des LDL-Cholesterins bewirken.



Hakan Sarikaya

von Hakan Sarikaya

Die arterielle Hypertonie ist der wichtigste behandelbare Risikofaktor hinsichtlich Hirnschlagprävention, wobei der optimale Blutdruck (unterer Grenzwert) nicht bekannt ist. Eine antihypertensive Behandlung wird bei allen Patienten mit Blutdruckwerten > 140/90 mmHg empfohlen, idealerweise in Kombination mit adjuvanten Massnahmen (salzarme Diät, körperliche Aktivität und Gewichtsreduktion). Die effektive Blutdrucksenkung ist dabei für die Hirnschlagprävention von grösserer Bedeutung als die Wahl des Antihypertensivums selbst. Diabetes mellitus begünstigt insbesondere die zerebrale Mikroangiopathie mit lakunären Infarkten. Eine konsequente Kontrolle von vaskulären Risikofaktoren (insbesondere der arteriellen Hypertonie) scheint dabei das vaskuläre Risiko effizienter zu reduzieren als eine allzu strikte Blutzuckerkontrolle.

Eine gesunde Ernährung mit salzarter Kost und regelmässigem Verzehr von Obst, Gemüse sowie Fisch ist mit einem geringeren Hirnschlagrisiko assoziiert. Neuere Studien legen einen Nutzen für Kaffee, Tee und Schokolade nahe, die Daten beruhen jedoch meist auf retrospektiven Beobachtungsstudien. Zurzeit existiert eine robuste Evidenz, dass durch die zusätzliche Einnahme von antioxidativ wirksamen Mitteln wie Betacarotin, Vitamin A, Vitamin C und Vitamin E das Hirnschlagrisiko nicht reduziert werden kann. Bei Betacarotin, Vitamin A und Vitamin E wurde in einigen Studien sogar eine erhöhte Mortalität beobachtet.

Die Hyperhomocysteinämie gilt als Risikofaktor für ischämischen Hirnschlag und kann mit Folsäure und Vitamin B₁₂ behandelt werden – eine generelle regelmäßige Substitution konnte jedoch das Hirnschlagrisiko nicht reduzieren. Rauchen korreliert insbesondere auch bei jüngeren Patienten eng mit dem Hirnschlagrisiko

und potenziert den Effekt von anderen vaskulären Risikofaktoren. Durch eine Nikotinabstinenz kann das Hirnschlagrisiko wesentlich beeinflusst werden. Weitere günstige Modifikationen des Hirnschlagrisikos sind durch regelmässige körperliche Aktivität sowie Anstreben eines Normalgewichts möglich. Durch eine konsequente und globale Lebensstilmodifikation (Nikotinabstinenz, gesunde Ernährung, regelmässige körperliche Aktivität, Normalgewicht) kann eine effiziente Reduktion des Hirnschlagrisikos erzielt werden.

PCSK-Inhibitoren

Die Behandlung der Dyslipidämie spielt in der Prävention von zerebrovaskulären Ischämien eine wesentliche Rolle. Dies gerade bei Patienten mit Atheromatose im Bereich der hirnzuführenden Gefässe extra- und intrakraniell. Dabei dient meist das LDL-Cholesterin als Zielparameter in der Therapie. Als Medikamentengruppe werden Statine favorisiert, nicht zuletzt auch wegen pleiotroper Effekte (z.B. plaquestabilisierend, antiinflammatorisch). Im klinischen Alltag ist es jedoch nicht einfach, die empfohlenen Therapieziele zu erreichen. So konnten die LDL-Zielwerte bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom nur in jedem zweiten Fall erreicht werden. Dies unter anderem wegen Medikamentenunverträglichkeit (z.B. Myalgien) oder unterschiedlicher pharmakologischer Wirkung (1). Als Alternative bieten sich seit Kurzem Inhibitoren und Antikörper gegen die Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9) an, welche eine starke Senkung des LDL-Cholesterins bewirken. Das PCSK9 bindet an die LDL-Rezeptoren an der Oberfläche der Hepatozyten, wodurch diese in den Lysosomen abgebaut werden. Die PCSK-Inhibitoren bewirken, dass die Konzentration der LDL-Rezeptoren in der Zellmembran erhöht wird, sodass mehr zirkulierendes LDL-Cholesterin gebunden und das LDL-Cholesterin im Blut gesenkt werden kann. Zurzeit sind zwei

PCSK-Inhibitoren auf dem Markt verfügbar: Evolocumab (Repatha®) und Alirocumab (Praluent®). Diese werden alle 2 bis 4 Wochen subkutan verabreicht (Fertigpen). In den Studien konnte gezeigt werden, dass der LDL-Cholesterin-Spiegel im Vergleich zu einer Monotherapie mit Statinen unter zusätzlicher Therapie mit PSCK-Inhibitoren bereits nach zwei Wochen um zirka 60 Prozent abnahm und dass dieser Effekt auch im Langzeitverlauf konstant blieb (2, 3). In der FOURIER-Studie konnten unter zusätzlicher Therapie mit Evolocumab die vaskulären Ereignisse (Herzinfarkt, Hirnschlag, instabile Angina pectoris, koronare Revaskularisation oder kardiovaskulärer Tod) um 15 Prozent reduziert werden (95%-Konfidenzintervall 0,79–0,92), während die Number Needed to Treat (NNT) 67 betrug (4). Häufigere Nebenwirkungen sind Nasopharyngitiden, grippale Symptome und lokale Hautreaktionen an der Einstichstelle in 4 bis 6 Prozent der Fälle, zudem werden auch neurokognitive Auswirkungen diskutiert. Eine Therapie mit PCSK-Inhibitoren kostet in der Schweiz zirka 7200 Franken pro Jahr. Noch ist unklar, ob und in welchem Ausmass PCSK-Inhibitoren die Rate ischämischer Schlaganfälle reduzieren können – hierzu werden die Ergebnisse laufender Studien erwartet.

DOAK (direkte orale Antikoagulanzen)

Das Vorhofflimmern ist bei älteren Menschen die häufigste Ursache für einen Hirnschlag. Im Vergleich zu anderen Hirnschlagursachen sind mit Vorhofflimmern assoziierte Hirninfarkte meist schwerer und häufiger letal. Der Nutzen einer präventiven Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten zur Vermeidung von Schlaganfällen ist seit Jahren unumstritten. Dennoch ist im klinischen Alltag nur etwa die Hälfte aller Patienten mit Vorhofflimmern antikoaguliert, und von diesen sind wiederum nur zwischen 50 und 80 Prozent längerfristig gut eingestellt. Deshalb wurden neue Antikoagulanzen entwickelt (sog. DOAK), welche als direkte Gerinnungsinhibitoren rasch und hochspezifisch binden. Auf dem Markt sind derzeit vier Präparate erhältlich: Dabigatran (Pradaxa®) als Thrombininhibitor und Rivaroxaban (Xarelto®), Apixaban (Eliquis®) und Edoxaban (Lixiana®) als Faktor-Xa-Antagonisten. Alle vier Substanzen haben im Vergleich zu den Vitamin-K-Antagonisten die Vorteile einer einfacheren Verabreichung, eines insgesamt günstigeren Nebenwirkungsprofils und von deutlich selteneren Interaktionen. Von besonderer klinischer Bedeutung ist das signifikant niedrigere Risiko von intrazerebralen Hämorrhagien, da die Mortalität dieser Komplikation mit 50 Prozent ziemlich hoch ist. Auch das perioperative Management ist aufgrund der kürzeren Halbwertszeiten vereinfacht. Zudem sind weniger Interaktionen mit anderen Medikamenten bekannt, als dies bei den Vitamin-K-Antagonisten der Fall ist, ebenso be-

stehen praktisch keine Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln. Der Wegfall von regelmässigen INR-Kontrollen ist eine Erleichterung für die Patienten, birgt aber auch das Risiko der fehlenden Überprüfbarkeit der Therapiecompliance (wegen kurzer Halbwertszeiten steigt das Thromboserisiko nach einer unterlassenen Tabletteneinnahme viel stärker an). Zudem ist der Einsatz bei Niereninsuffizienz limitiert. Spezifische Antidots sind neu für Dabigatran erhältlich und bei den anderen Präparaten in Erarbeitung.

Korrespondenzadresse:
 PD Dr. med. Hakan Sarikaya
 Oberarzt, Stroke Center
 Universitätsklinik für Neurologie
 Inselspital
 Freiburgstrasse
 3010 Bern
 E-Mail: hakan.sarikaya@insel.ch

Literatur:

1. Gencer B et al.: Expected impact of applying new 2013 AHA/ACC cholesterol guidelines criteria on the recommended lipid target achievement after acute coronary syndromes. *Atherosclerosis*. 2015; 239: 118–124.
2. Koren MJ et al.: Long-term Low-Density Lipoprotein Cholesterol-Lowering Efficacy, Persistence, and Safety of Evolocumab in Treatment of Hypercholesterolemia: Results Up to 4 Years From the Open-Label OSLER-1 Extension Study. *JAMA Cardiol*. 2017; 2: 598–607.
3. Robinson JG et al.: Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015; 372: 1489–1499.
4. Sabatine MS et al.: Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017; 376: 1713–1722.

Merkpunkte:

- **Durch eine konsequente und globale Lebensstilmodifikation (Nikotinabstinenz, gesunde Ernährung, regelmässige körperliche Aktivität, Normalgewicht) kann eine effiziente Reduktion des Hirnschlagrisikos erzielt werden.**
- **Die Behandlung der Dyslipidämie spielt in der Prävention von zerebrovaskulären Ischämien eine wesentliche Rolle. Als Medikamentengruppe werden Statine favorisiert. Als Alternative bieten sich seit Kurzem Inhibitoren und Antikörper gegen die Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9) an.**
- **Das Vorhofflimmern ist bei älteren Menschen die häufigste Ursache für einen Hirnschlag. Favorisiert werden neue Antikoagulanzen (sog. DOAK), welche als direkte Gerinnungsinhibitoren rasch und hochspezifisch binden.**