



Antithrombotische Therapie und Risikoevaluation des ESUS

Prof. Ulf Ziemann

*Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt neurovaskuläre Erkrankungen,
und Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung
Eberhard-Karls-Universität Tübingen*

Stuttgart | 8. Thromboseforum | 03. Februar 2018



Disclosures

Editor-in-Chief: Clinical Neurophysiology

Deputy Editor: Brain Stimulation

Editorial Boards: Experimental Brain Research, Klinische Neurophysiologie, CRX Neuroscience, Journal of Neuroscience

Mitglied von Fachgesellschaften: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Deutsche Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und funktionelle Bildgebung (DGKN), Deutsche Schlaganfallgesellschaft (DSG), Deutsche Neurowissenschaftliche Gesellschaft (NWG), Center for Integrative Neuroscience Tübingen (CIN), Deutsche Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie, Society for Neuroscience (USA), Movement Disorders Society (MDS), European Stroke Organization (ESO), World Stroke Organization (WSO)

Wissenschaftlicher Beirat: CorTec GmbH (Freiburg); Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung (IZKF) Universität Münster; Stiftung Neuromedizin Universität Münster

Öffentliche Drittmittelförderung durch: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Private Drittmittelförderung für eine Investigator-initiierte Studie: Biogen Idec GmbH, Janssen Pharmaceuticals NV, Servier

Honorare für Beratertätigkeit: Bayer Vital GmbH, Biogen Idec GmbH, MedTronic GmbH, Pfizer Pharma GmbH, Servier



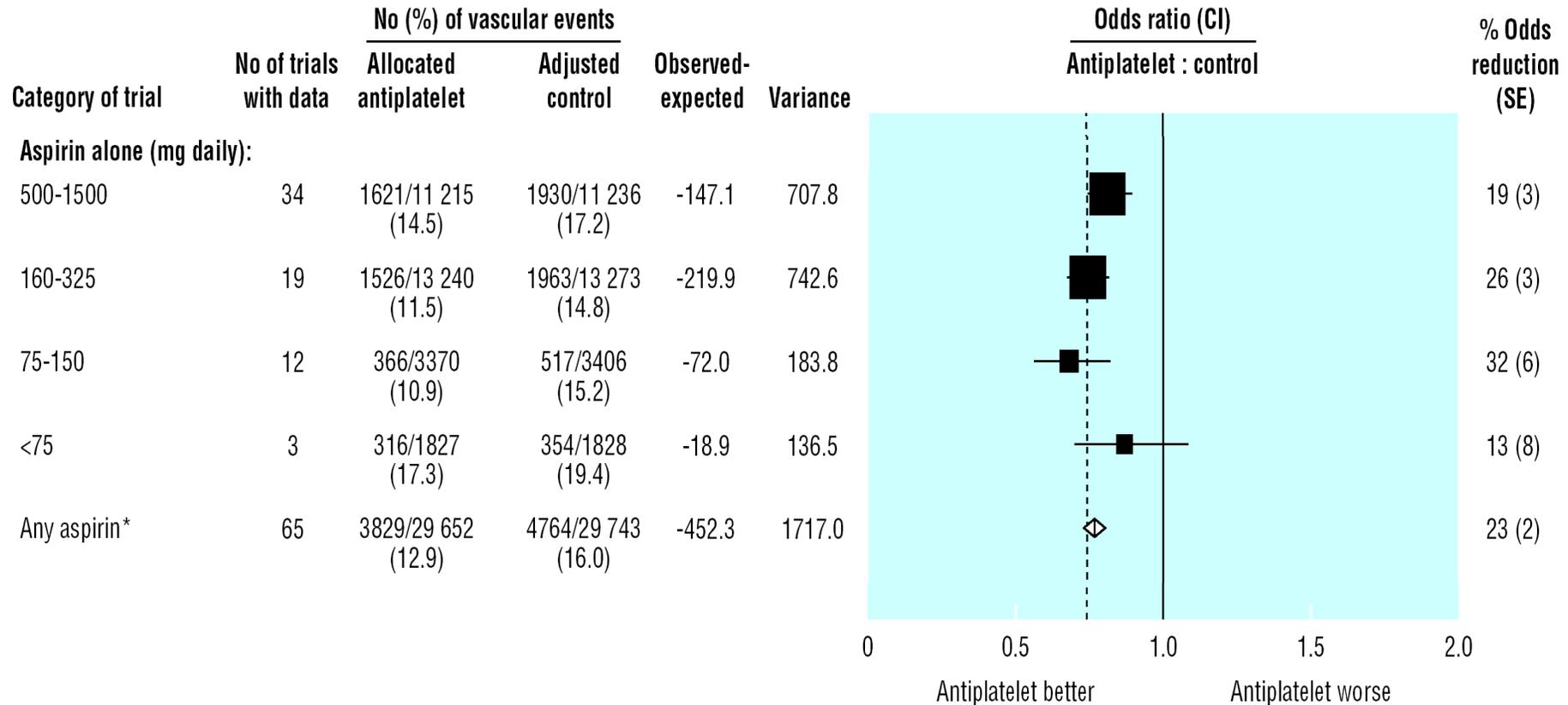
Sekundärprophylaxe nach Schlaganfall

- ❖ Thrombozytenfunktionshemmer sind die prophylaktische Therapie der Wahl bei **nicht** kardioembolischen Schlaganfällen.
- ❖ Die RRR, um einen Re-Schlaganfall pro Jahr zu verhindern, beträgt für ASS verglichen mit Placebo 17% und die ARR 1%.



Sekundärprävention: Thrombozytenfunktionshemmer

Metanalyse 287 Studien, >135.000 Patienten mit hohem okklusivem Gefäßrisiko



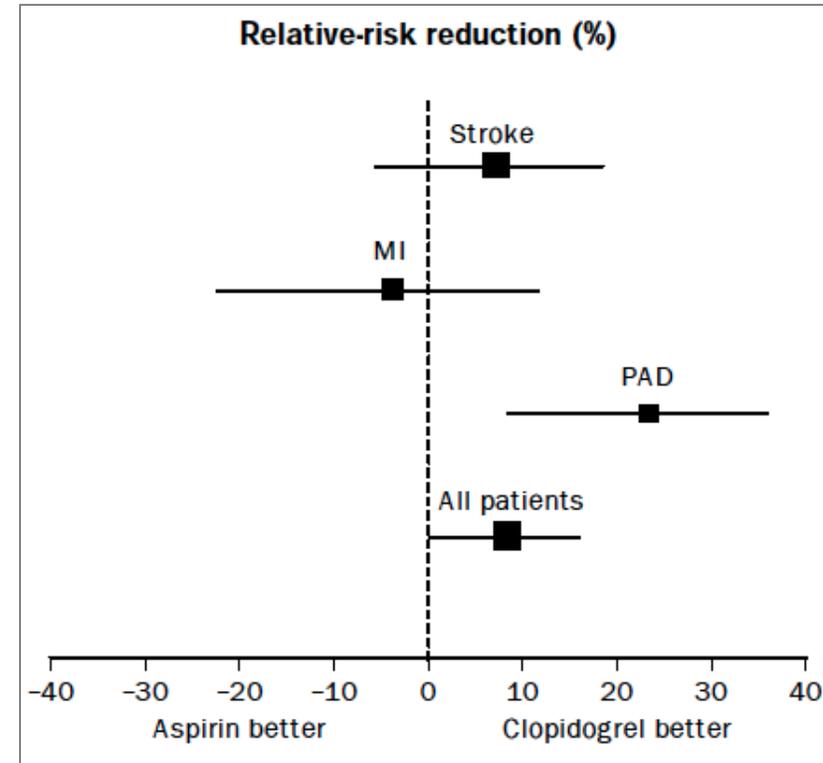
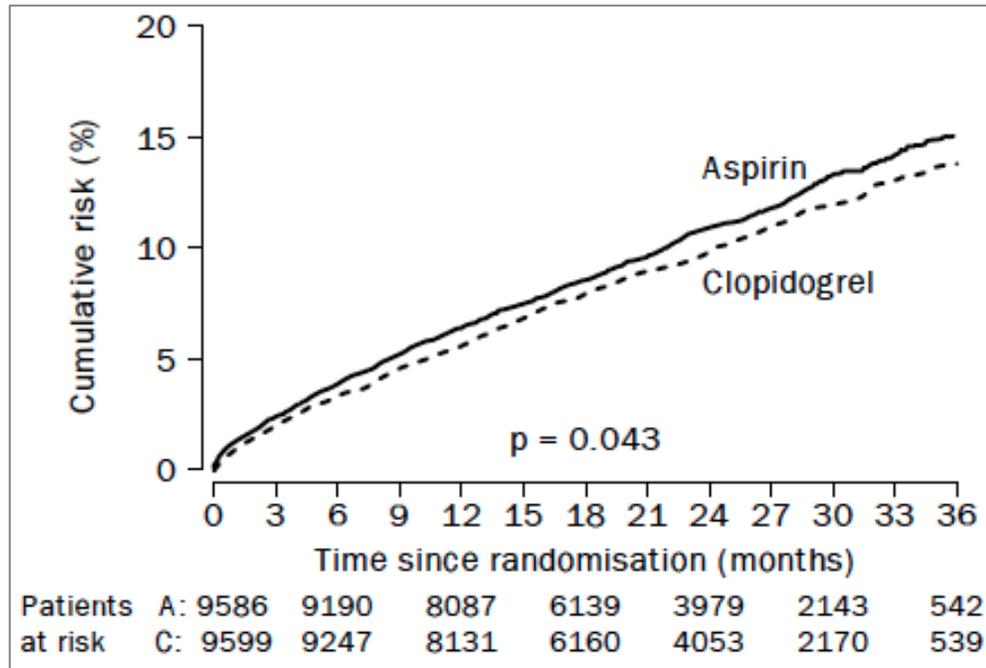


Sekundärprophylaxe nach Schlaganfall

- ❖ Patienten mit nicht kardio-embolischem ischämischem Schlaganfall oder TIA sollen mit ASS (100mg) oder CPD (75mg) behandelt werden.
- ❖ Keine der beiden Substanzen ist der jeweils anderen sicher überlegen [CAPRIE]



Sekundärprophylaktische Effekte von ASS (325mg) vs. CPD (75mg) in der Frühphase nach Schlaganfall





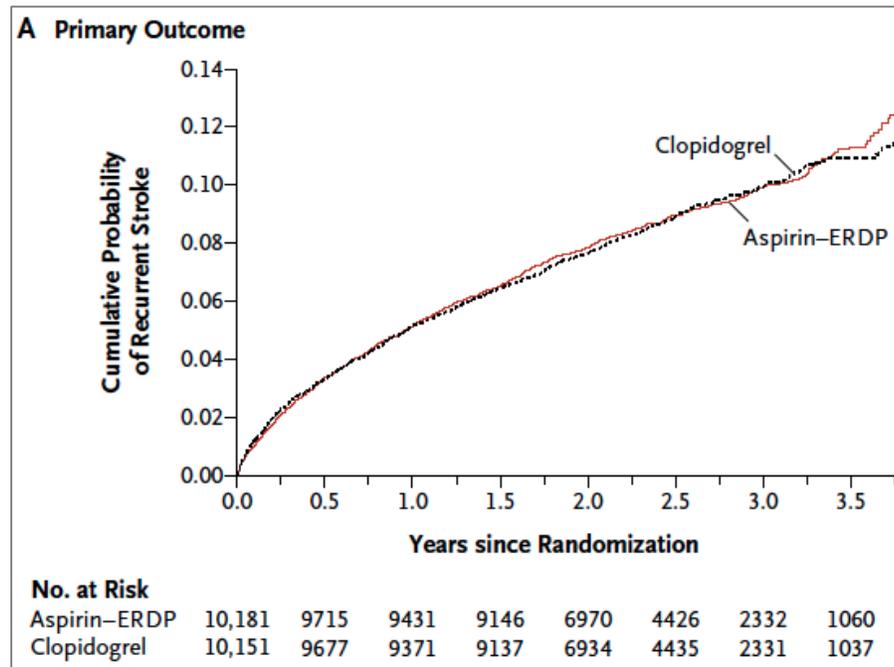
Sekundärprophylaxe nach Schlaganfall

- ❖ Die Kombination von ASS (25mg) + Dipyridamol (200 mg) führt im Vergleich zu CPD (75 mg) zu keiner signifikanten RRR oder ARR [ProFESS].

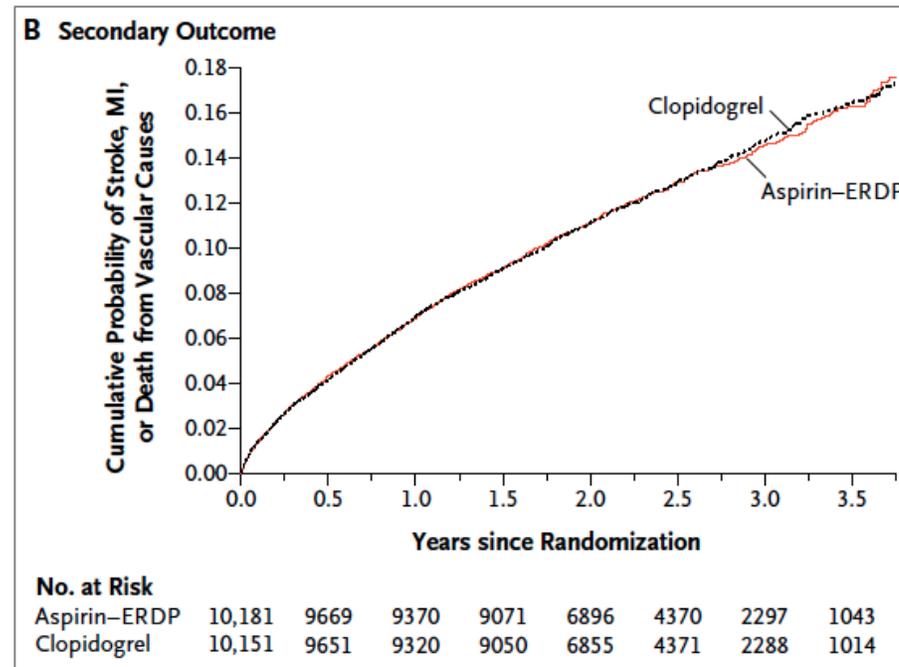


Sekundärprophylaktische Effekte von ASS (25mg) + ER-DP (200mg) vs. CPD (75mg) nach Schlaganfall

Erneuter ischämischer Hirninfarkt

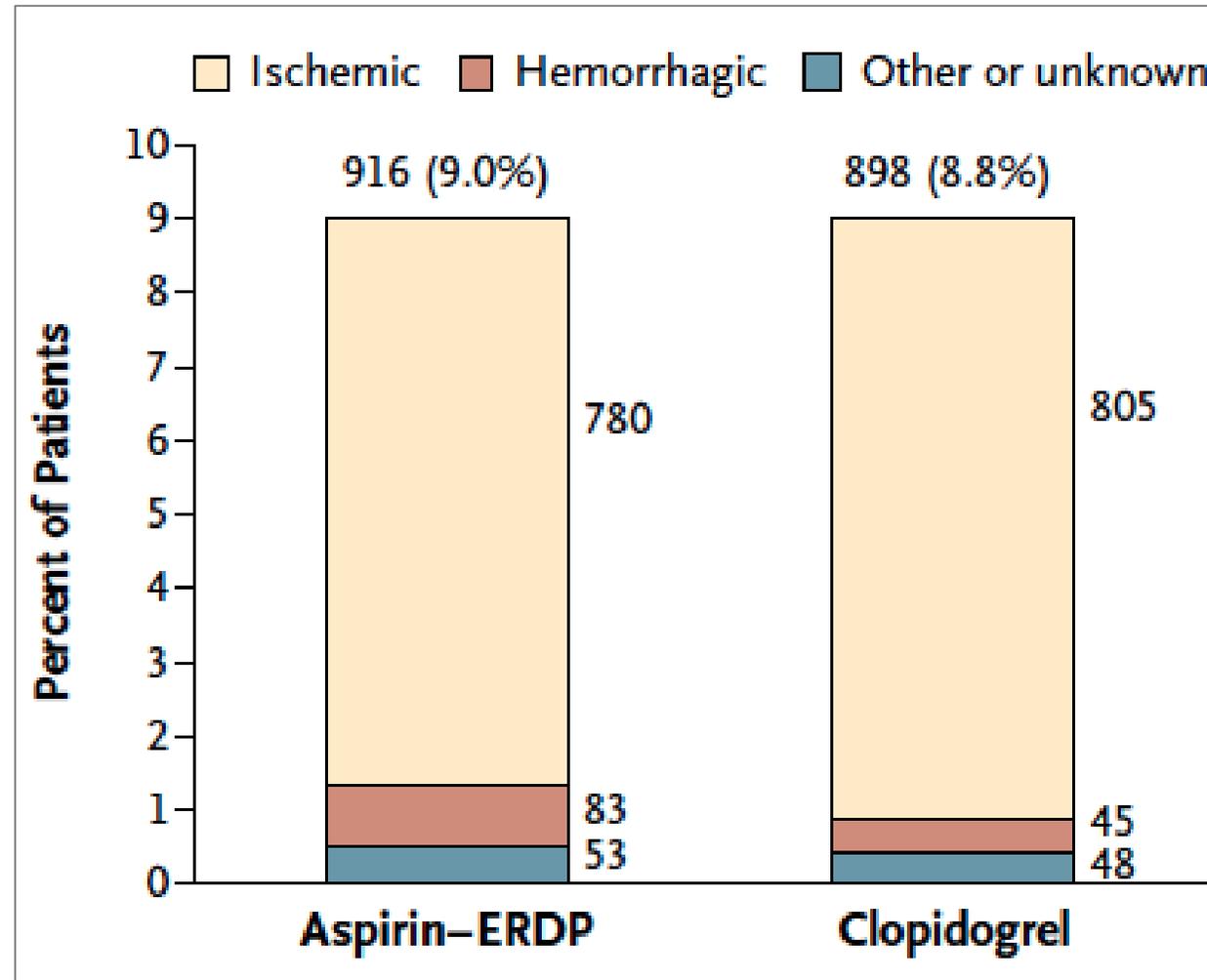


Ischämischer Hirninfarkt, Myokardinfarkt, vaskulärer Tod





Sekundärprophylaktische Effekte von ASS (25mg) + ER-DP (200mg) vs. CPD (75mg) nach Schlaganfall





ASS + CPD vs. ASS in der Sekundärprophylaxe des Schlaganfalls

Table 5 Effect of adding clopidogrel to aspirin in patients with recent brain ischemia (≤ 30 days)

Trial	n	All stroke			Ischemic + unknown etiology			Major haemorrhage		
		CPD + ASA	ASA	OR (95% CI)	CPD + ASA	ASA	OR (95% CI)	CPD + ASA	ASA	OR (95% CI)
CARESS 2005 (9)	107	0	4	0.11 (0.006–2.16)	0	4	0.11 (0.006–2.16)	0	0	1.10 (0.02–56)
CHARISMA sub-group 2011 (17)	1331	34	46	0.73 (0.46–1.15)	32	43	0.74 (0.46–1.18)	9	11	0.82 (0.34–1.99)
CLAIR 2010 (10)	100	0	2	0.22 (0.01–4.63)	0	2	0.22 (0.01–4.63)	0	0	1.13 (0.02–58)
FASTER 2007 (13)	392	14	21	0.63 (0.31–1.27)	12	21	0.53 (0.25–1.11)	1	0	2.95 (0.12–73)
Meta-analysis	1930	48	73	0.67 (0.46–0.97)	44	70	0.64 (0.43–0.94)	10	11	0.91 (0.40–2.07)

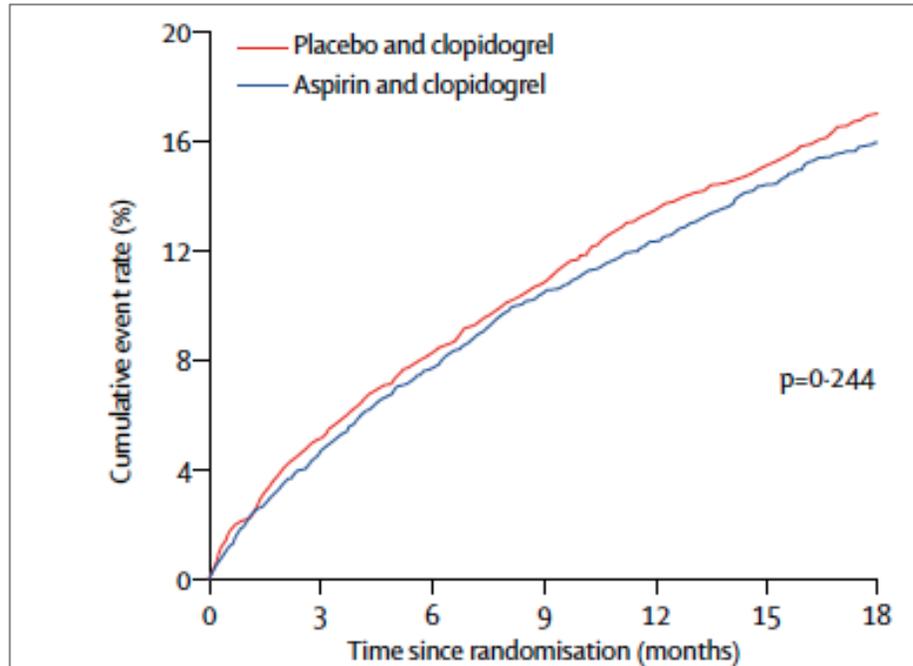
A total of seven intracerebral haemorrhages were reported in the four trials: four assigned to combination (two in CHARISMA sub-study and two in FASTER) and three assigned to aspirin alone (all in CHARISMA sub-group); meta-analysis OR 1.12 (0.29–4.32).

CPD, clopidogrel; ASA, aspirin; OR, odds ratio; CI, confidence interval.



ASS (75mg) + CPD (75mg) vs. CPD (75mg) + Placebo in der Sekundärprophylaxe des Schlaganfalls

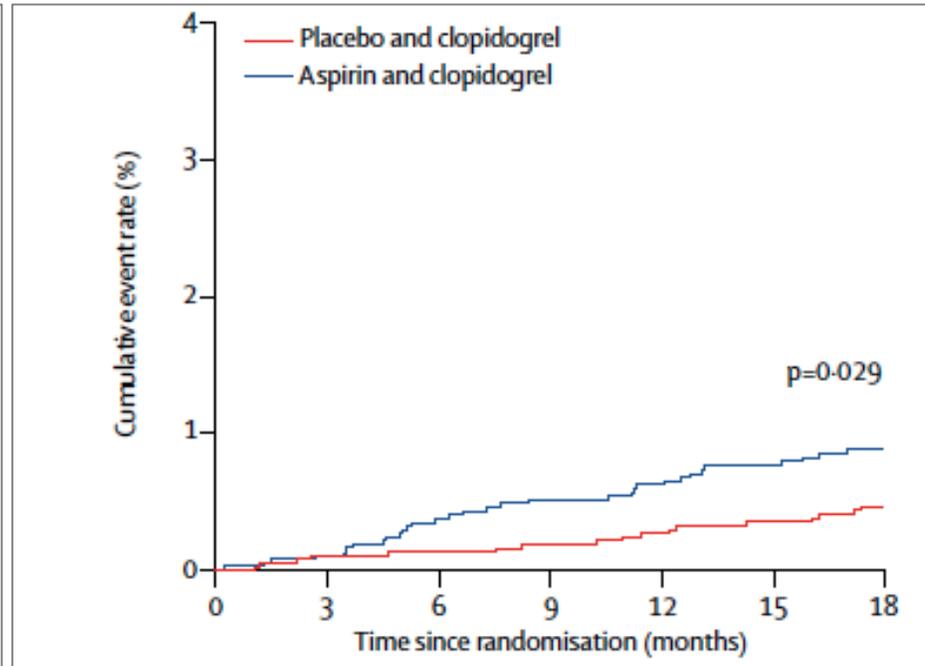
Ischämischer Hirninfarkt, Myokardinfarkt, vaskulärer Tod



Patients at risk

Aspirin and clopidogrel	3797	3576	3440	3321	3229	3130	2441
Placebo and clopidogrel	3802	3576	3439	3326	3200	3119	2446

Intrakranielle Blutungen



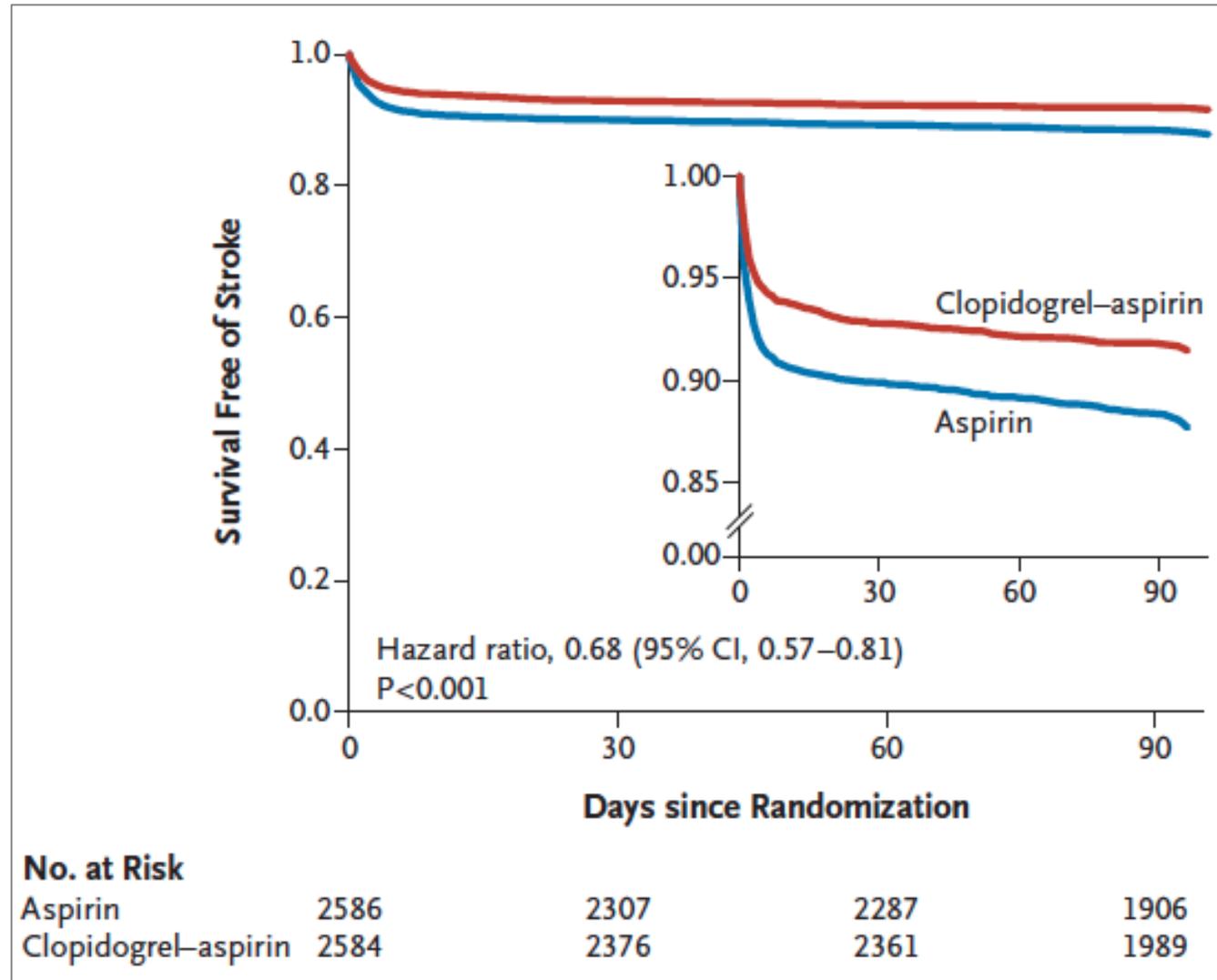
Patients at risk

Aspirin and clopidogrel	3724	3691	3643	3601	3552	3508	2756
Placebo and clopidogrel	3781	3576	3686	3638	3582	3544	2823

Diener et al. (2004) Lancet 364:331-337 | MATCH, 7599 Hochrisiko-Patienten mit rezentem Schlaganfall od. TIA, Follow-up 18 Monate, Intervention: CPD (75mg) + Placebo vs. CPD (75mg) + ASS (75mg), Outcome: Ischämischer Hirninfarkt, Myokardinfarkt, vaskulärer Tod



CPD (75mg) + ASS (75mg) vs. ASS (75mg) in der Sekundärprophylaxe des Schlaganfalls



Wang et al. (2013) NEJM 369:1376-1377, 5170 Patienten mit Minor Stroke od. TIA <24h, Follow-up 90 Tage, Intervention: CPD (75mg) + ASS (75mg) für 21d vs. ASS (75mg), Outcome: Ischämischer od. hämorrhagischer Hirninfarkt



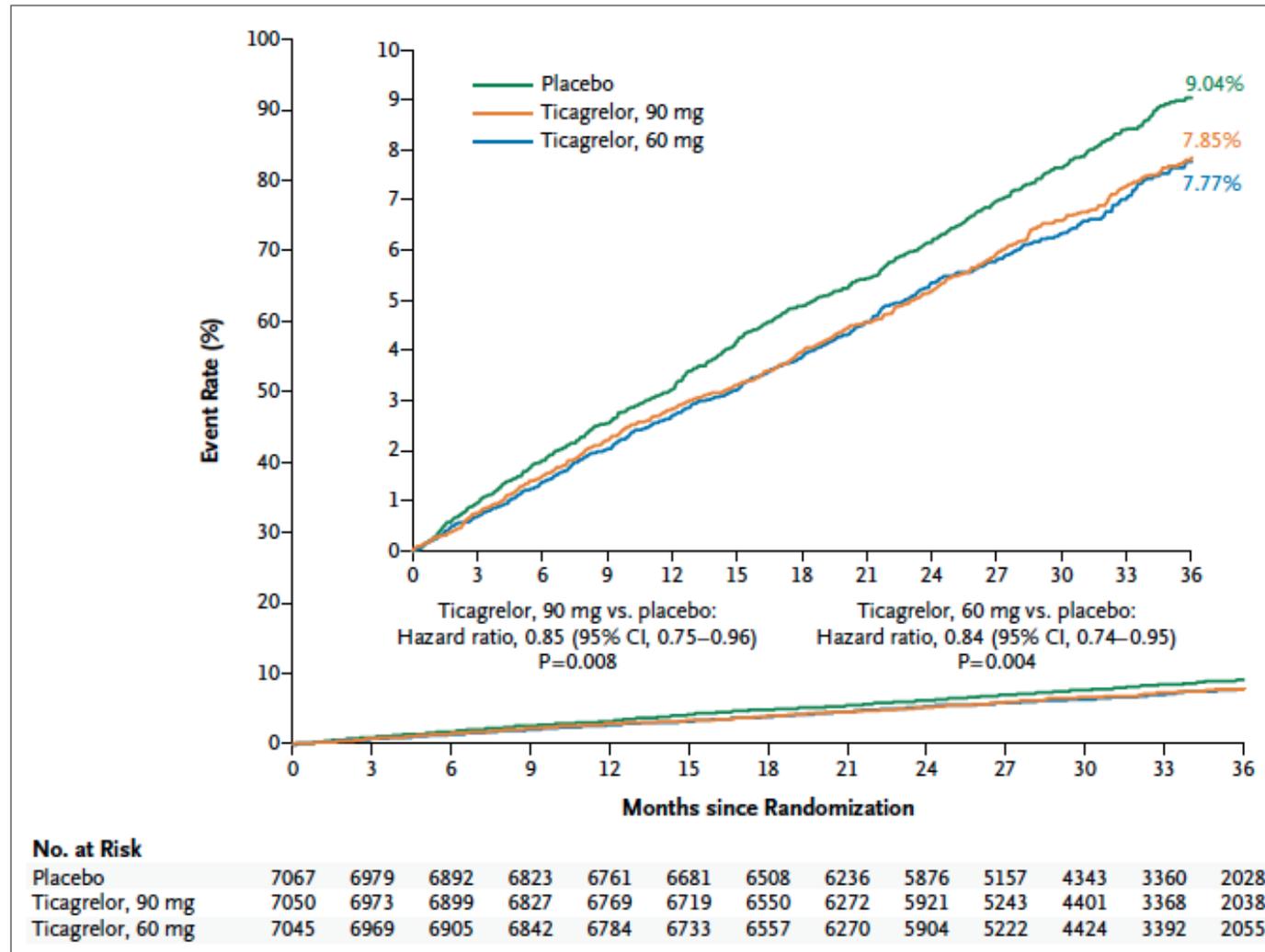
CPD (75mg) + ASS (75mg) vs. ASS (75mg) in der Sekundärprophylaxe des Schlaganfalls

Outcome	Aspirin (N= 2586)		Clopidogrel and Aspirin (N= 2584)		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	Patients with Event <i>no.</i>	Event Rate %	Patients with Event <i>no.</i>	Event Rate %		
Primary outcome						
Stroke	303	11.7	212	8.2	0.68 (0.57–0.81)	<0.001
Secondary outcomes						
Stroke, myocardial infarction, or death from cardiovascular causes	307	11.9	216	8.4	0.69 (0.58–0.82)	<0.001
Ischemic stroke	295	11.4	204	7.9	0.67 (0.56–0.81)	<0.001
Hemorrhagic stroke	8	0.3	8	0.3	1.01 (0.38–2.70)	0.98
Myocardial infarction	2	0.1	3	0.1	1.44 (0.24–8.63)	0.69
Death from cardiovascular causes	5	0.2	6	0.2	1.16 (0.35–3.79)	0.81
Death from any cause	10	0.4	10	0.4	0.97 (0.40–2.33)	0.94
Transient ischemic attack	47	1.8	39	1.5	0.82 (0.53–1.26)	0.36
Safety outcomes						
Bleeding*						
Severe	4	0.2	4	0.2	0.94 (0.24–3.79)	0.94
Moderate	4	0.2	3	0.1	0.73 (0.16–3.26)	0.68
Mild	19	0.7	30	1.2	1.57 (0.88–2.79)	0.12
Any bleeding	41	1.6	60	2.3	1.41 (0.95–2.10)	0.09

Wang et al. (2013) NEJM 369:1376-1377, 5170 Patienten mit Minor Stroke od. TIA <24h, Follow-up 90 Tage, Intervention: CPD (75mg) + ASS (75mg) für 21d vs. ASS (75mg), Outcome: Ischämischer od. hämorrhagischer Hirninfarkt



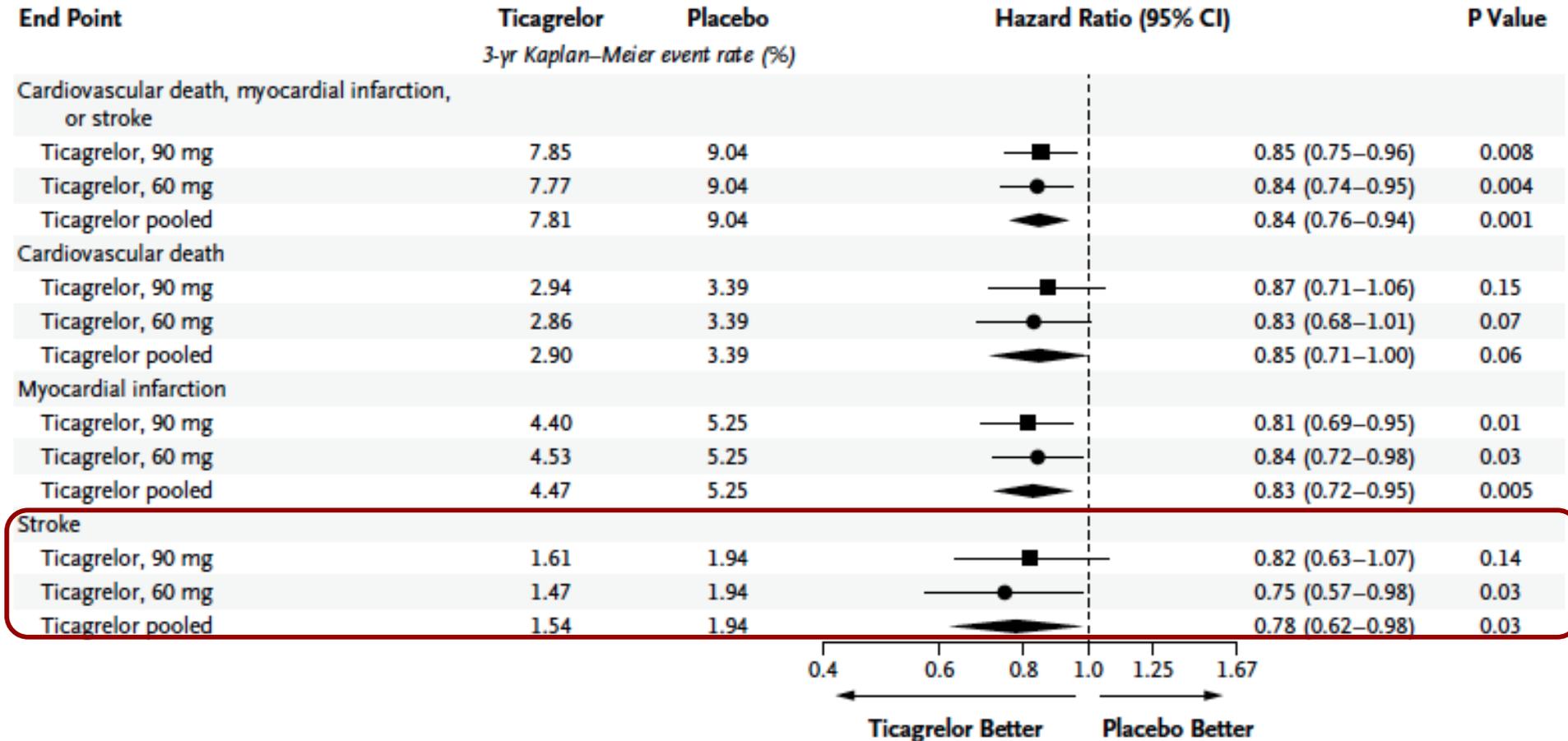
Ticagrelor (P2Y12) + ASS vs. ASS in der Sekundärprophylaxe des Myokardinfarktes



Bonaca et al. (2015) NEJM 372:1791-1800 | PEGASUS-TIMI, 21162 Patienten mit Myokardinfarkt vor 1-3J, Follow-up 33 Monate, Intervention: Ticagrelor (2x90mg od. 2x60mg) + ASS vs. ASS, Outcome: Ischämischer Hirninfarkt, Myokardinfarkt, kardiovaskulärer Tod



Ticagrelor (P2Y12) + ASS vs. ASS in der Sekundärprophylaxe des Myokardinfarktes



Bonaca et al. (2015) NEJM 372:1791-1800 | PEGASUS-TIMI, 21162 Patienten mit Myokardinfarkt vor 1-3J, Follow-up 33 Monate, Intervention: Ticagrelor (2x90mg od. 2x60mg) + ASS vs. ASS, Outcome: Ischämischer Hirninfarkt, Myokardinfarkt, kardiovaskulärer Tod



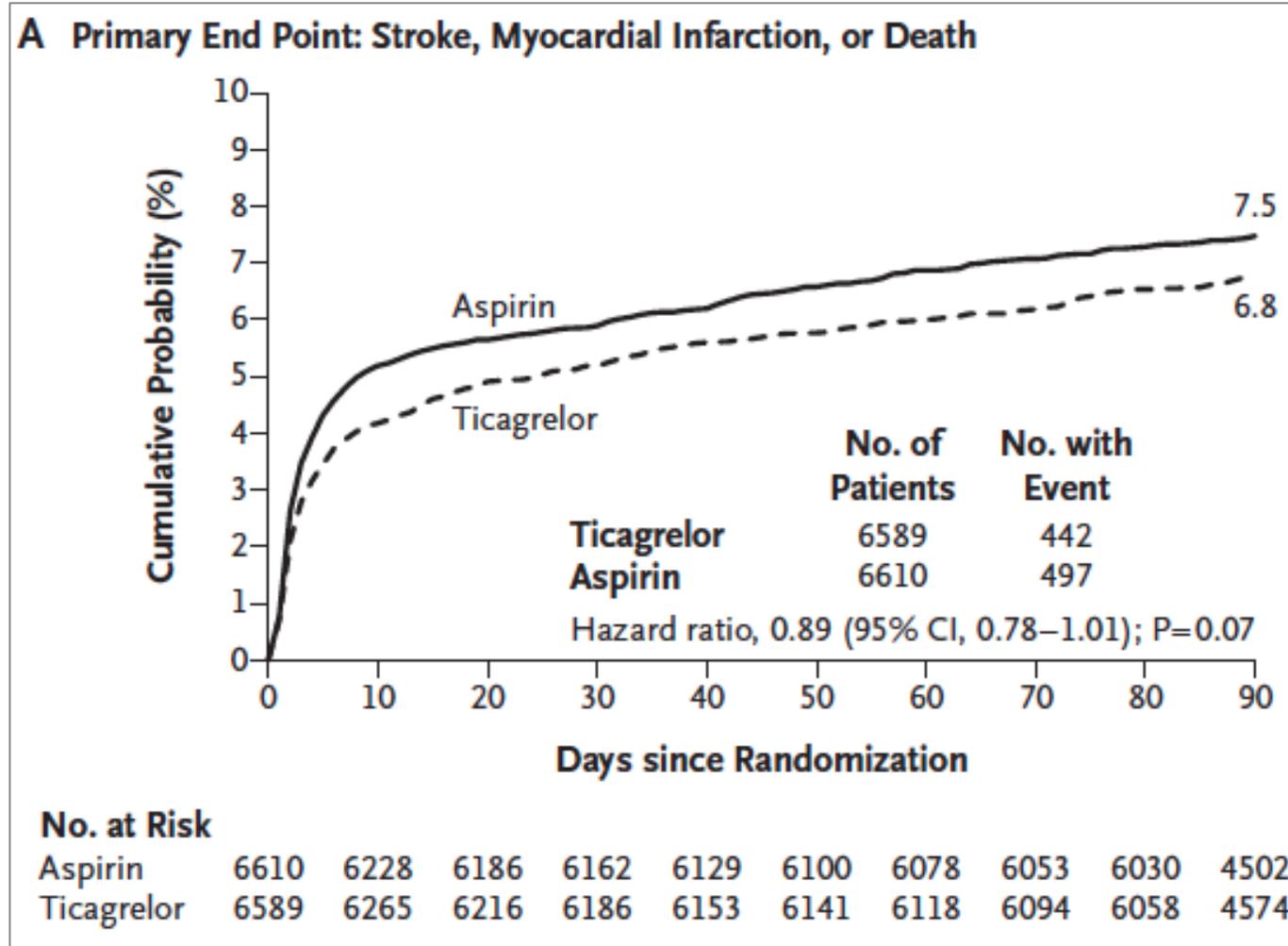
Ticagrelor (P2Y12) + ASS vs. ASS in der Sekundärprophylaxe des Myokardinfarktes

End Point	Ticagrelor, 90 mg (N = 6988)	Ticagrelor, 60 mg (N = 6958)	Placebo (N = 6996)	Ticagrelor, 90 mg vs. Placebo		Ticagrelor, 60 mg vs. Placebo	
				Hazard Ratio (95% CI)	P Value	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
<i>number (percent)</i>							
Bleeding							
TIMI major bleeding	127 (2.60)	115 (2.30)	54 (1.06)	2.69 (1.96–3.70)	<0.001	2.32 (1.68–3.21)	<0.001
TIMI minor bleeding	66 (1.31)	55 (1.18)	18 (0.36)	4.15 (2.47–7.00)	<0.001	3.31 (1.94–5.63)	<0.001
Bleeding requiring transfusion	122 (2.43)	105 (2.09)	37 (0.72)	3.75 (2.59–5.42)	<0.001	3.08 (2.12–4.48)	<0.001
Bleeding leading to study-drug discontinuation	453 (7.81)	354 (6.15)	86 (1.50)	5.79 (4.60–7.29)	<0.001	4.40 (3.48–5.57)	<0.001
Fatal bleeding or nonfatal intracranial hemorrhage	32 (0.63)	33 (0.71)	30 (0.60)	1.22 (0.74–2.01)	0.43	1.20 (0.73–1.97)	0.47
Intracranial hemorrhage	29 (0.56)	28 (0.61)	23 (0.47)	1.44 (0.83–2.49)	0.19	1.33 (0.77–2.31)	0.31
Hemorrhagic stroke	4 (0.07)	8 (0.19)	9 (0.19)	0.51 (0.16–1.64)	0.26	0.97 (0.37–2.51)	0.94
Fatal bleeding	6 (0.11)	11 (0.25)	12 (0.26)	0.58 (0.22–1.54)	0.27	1.00 (0.44–2.27)	1.00
Other adverse event							
Dyspnea	1205 (18.93)	987 (15.84)	383 (6.38)	3.55 (3.16–3.98)	<0.001	2.81 (2.50–3.17)	<0.001
Event leading to study-drug discontinuation	430 (6.50)	297 (4.55)	51 (0.79)	8.89 (6.65–11.88)	<0.001	6.06 (4.50–8.15)	<0.001
Serious adverse event	22 (0.41)	23 (0.45)	9 (0.15)	2.68 (1.24–5.83)	0.01	2.70 (1.25–5.84)	0.01
Renal event	166 (3.30)	173 (3.43)	161 (2.89)	1.17 (0.94–1.46)	0.15	1.17 (0.94–1.45)	0.15
Bradyarrhythmia	107 (2.04)	121 (2.32)	106 (1.98)	1.15 (0.88–1.50)	0.31	1.24 (0.96–1.61)	0.10
Gout	115 (2.28)	101 (1.97)	74 (1.51)	1.77 (1.32–2.37)	<0.001	1.48 (1.10–2.00)	0.01

Bonaca et al. (2015) NEJM 372:1791-1800 | PEGASUS-TIMI, 21162 Patienten mit Myokardinfarkt vor 1-3J, Follow-up 33 Monate, Intervention: Ticagrelor (2x90mg od. 2x60mg) + ASS vs. ASS, Outcome: Ischämischer Hirninfarkt, Myokardinfarkt, kardiovaskulärer Tod



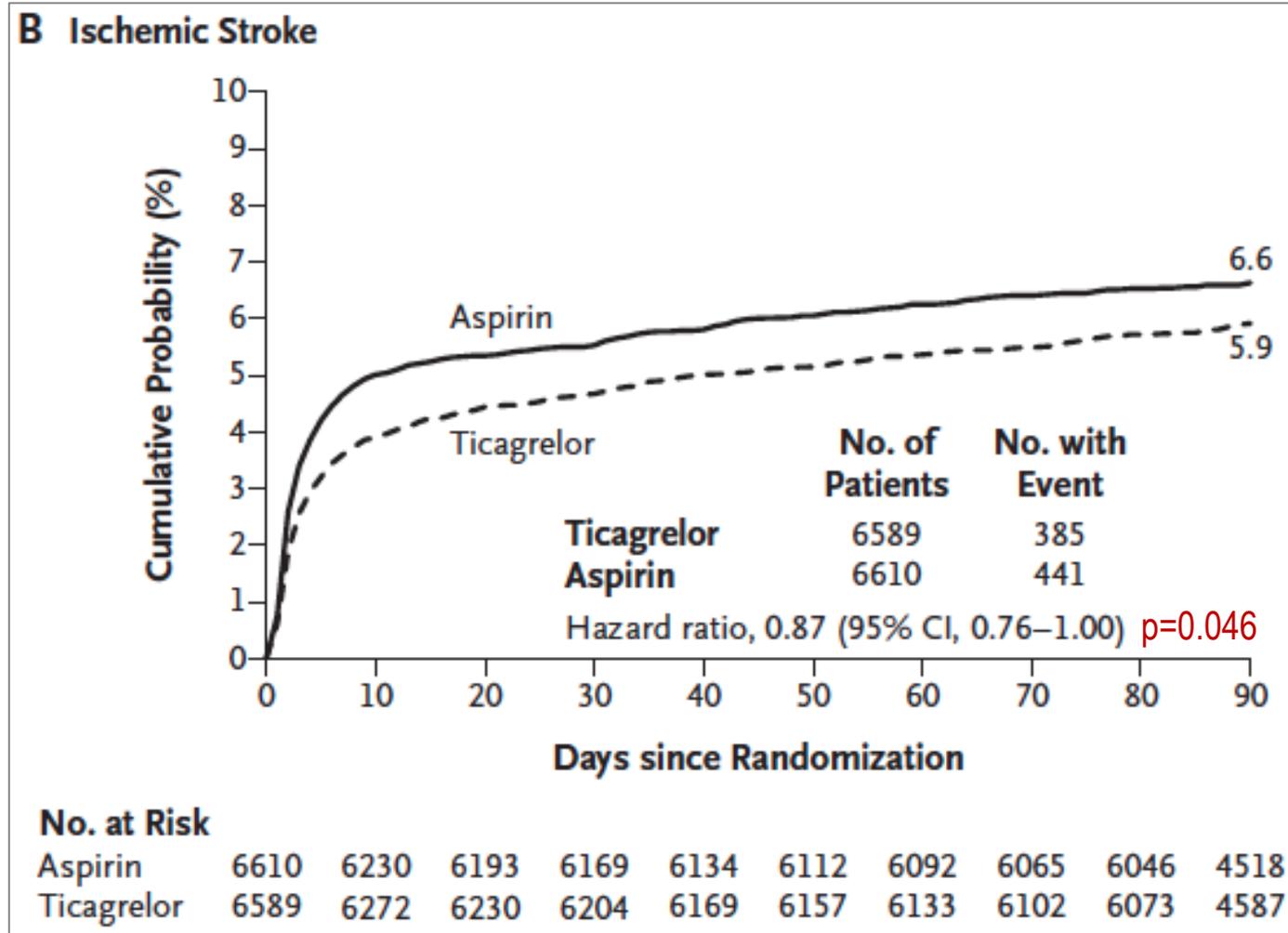
Ticagrelor (P2Y12, 2x90mg) vs. ASS (100mg) in der Sekundärprophylaxe des Schlaganfalls



Johnston et al. (2016) NEJM 375:35–43 | SOCRATES, 13199 Patienten mit Minor Stroke od. TIA <24h, Follow-up 90 Tage, Intervention: Ticagrelor (2x90mg) vs. ASS (100mg), Outcome: Ischämischer Hirninfarkt, Myokardinfarkt, kardiovaskulärer Tod



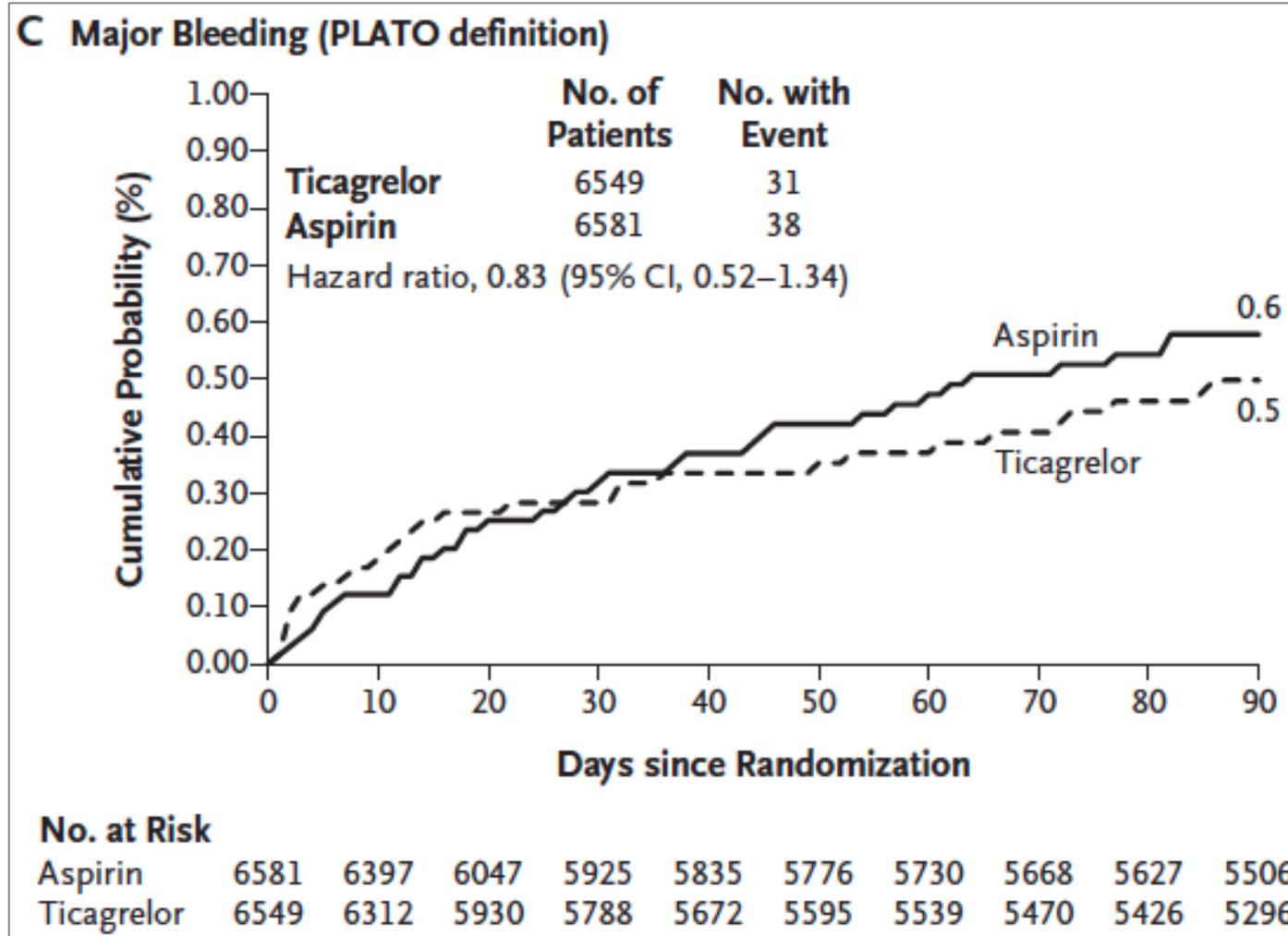
Ticagrelor (P2Y12, 2x90mg) vs. ASS (100mg) in der Sekundärprophylaxe des Schlaganfalls



Johnston et al. (2016) NEJM 375:35–43 | SOCRATES, 13199 Patienten mit Minor Stroke od. TIA <24h, Follow-up 90 Tage, Intervention: Ticagrelor (2x90mg) vs. ASS (100mg), Outcome: Ischämischer Hirninfarkt, Myokardinfarkt, kardiovaskulärer Tod



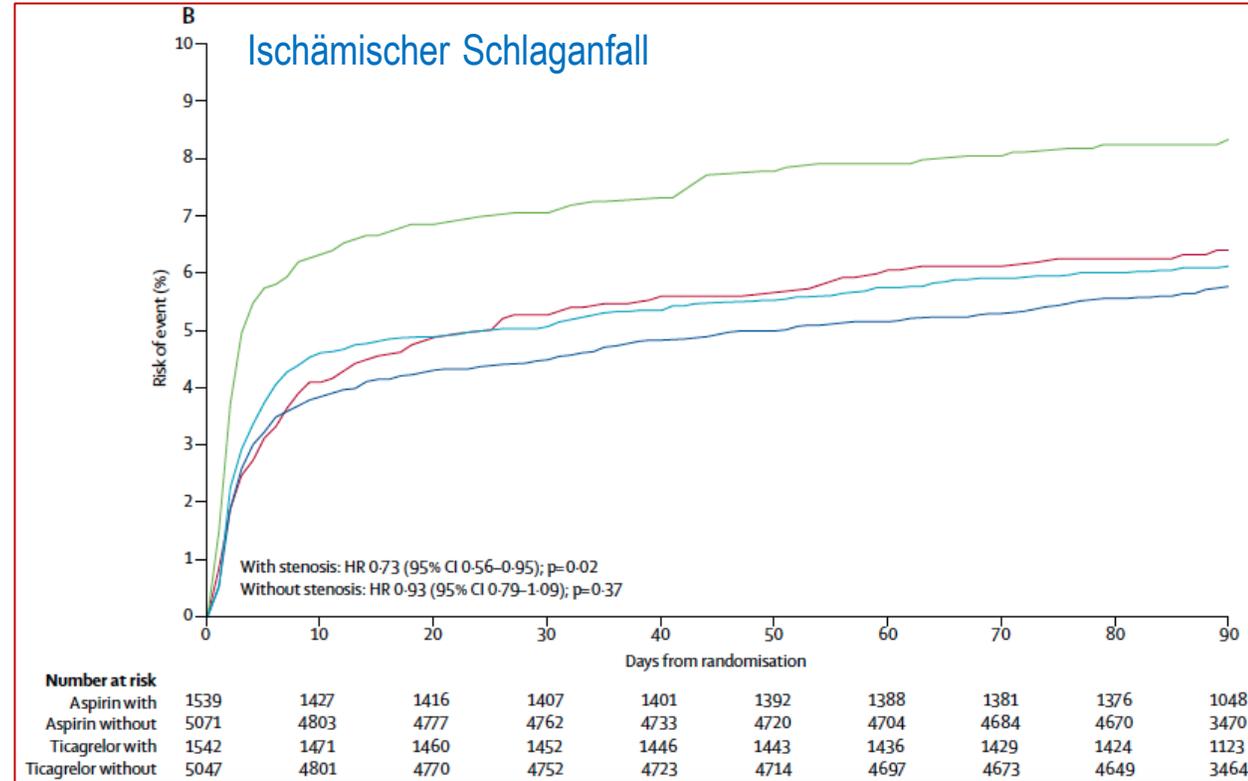
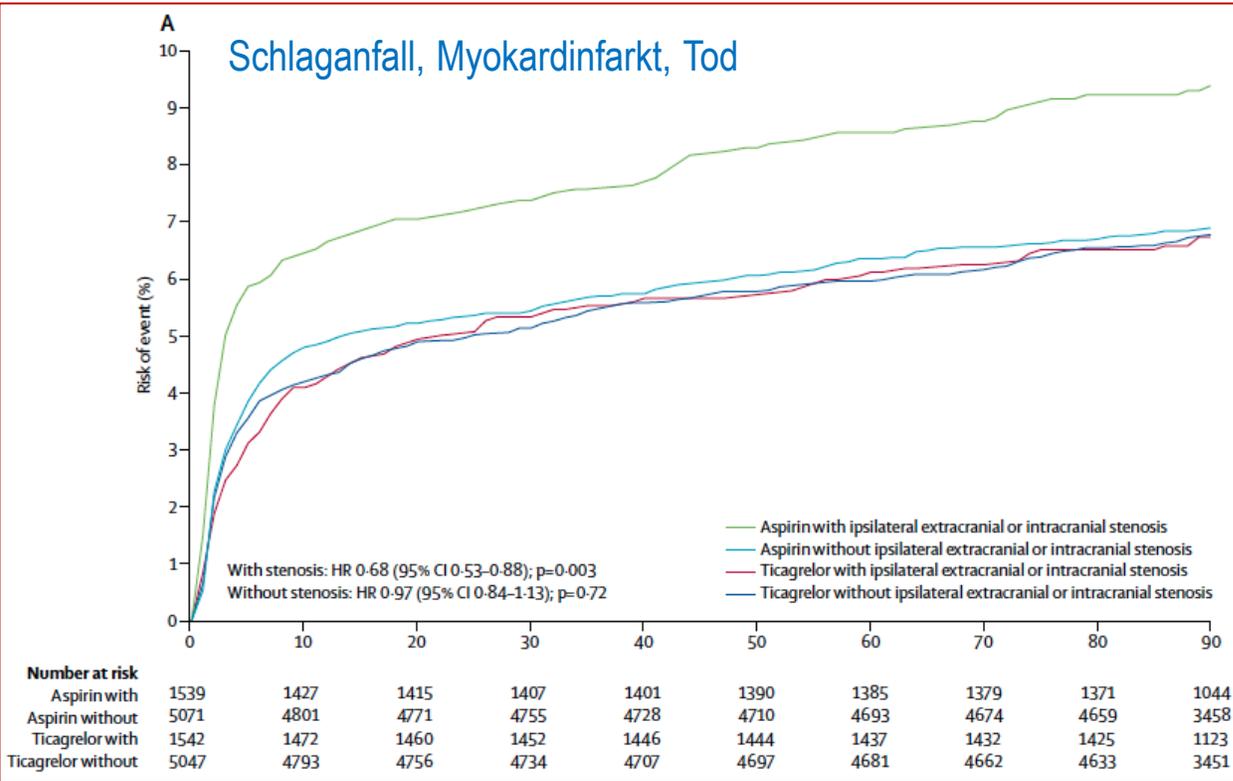
Ticagrelor (P2Y12, 2x90mg) vs. ASS (100mg) in der Sekundärprophylaxe des Schlaganfalls



Johnston et al. (2016) NEJM 375:35–43 | SOCRATES, 13199 Patienten mit Minor Stroke od. TIA <24h, Follow-up 90 Tage, Intervention: Ticagrelor (2x90mg) vs. ASS (100mg), Outcome: Ischämischer Hirninfarkt, Myokardinfarkt, kardiovaskulärer Tod



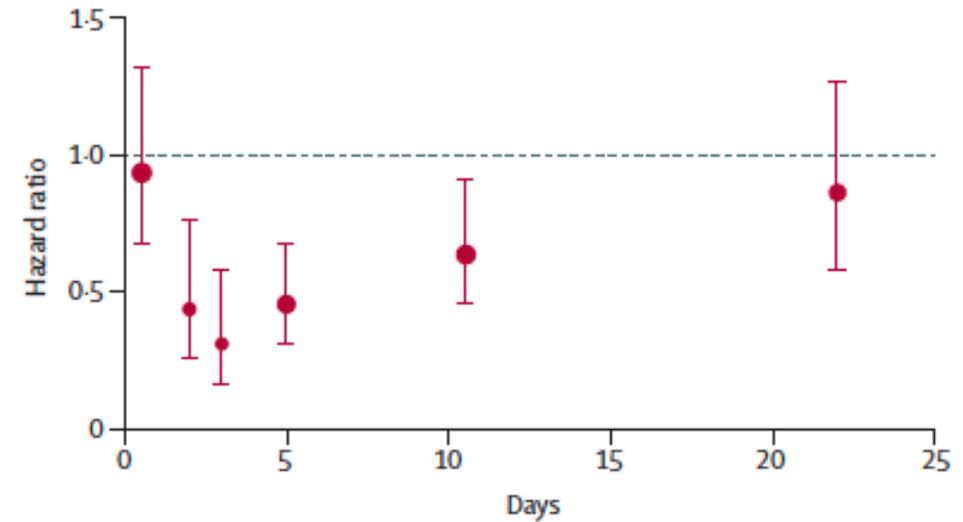
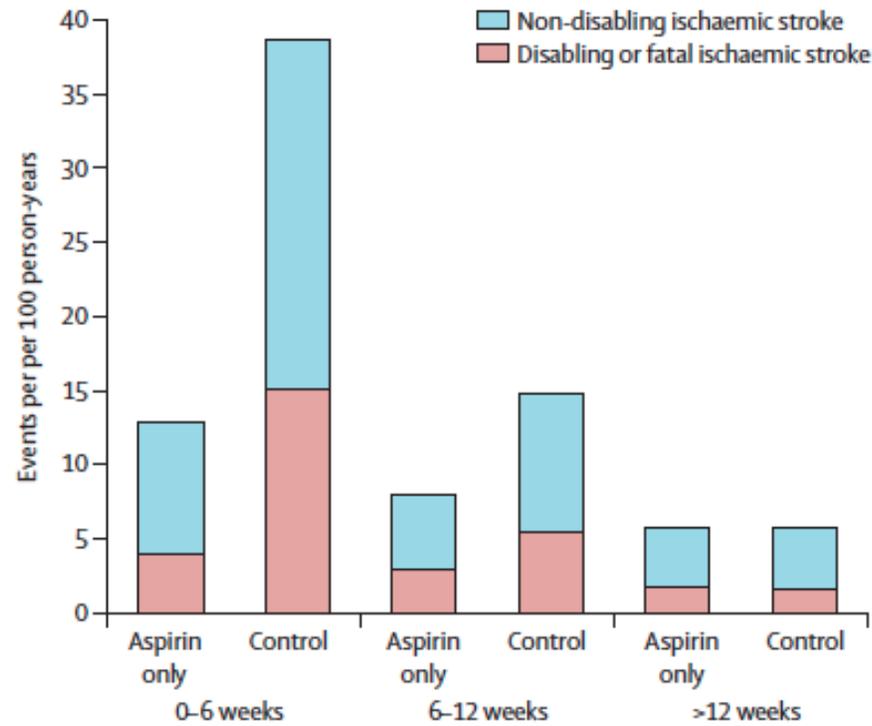
Ticagrelor (P2Y12, 2x90mg) vs. ASS (100mg) in der Sekundärprophylaxe des Schlaganfalls



Amarenco et al. (2017) Lancet Neurol 16:301-310 | SOCRATES, 13199 Patienten mit Minor Stroke od. TIA <24h, Follow-up 90 Tage, Intervention: Ticagrelor (2x90mg) vs. ASS (100mg), Outcome: Ischämischer Hirninfarkt, Myokardinfarkt, kardiovaskulärer Tod



Sekundärprophylaktische Effekte von ASS in der Frühphase nach Schlaganfall



Antikoagulation bei ESUS?

2008 AHA Leitlinie: TAH bei kryptogenem Schlaganfall

2011 ESO und revidierte AHA Leitlinien: TAH beim nicht-kardioembolischen Schlaganfall

❖ ESUS Studien:

NAVIGATE ESUS (Bayer Healthcare):

7000 ESUS Patienten, **Rivaroxaban** 15mg vs. ASS100; **durch DSMB 10/2017 abgebrochen**

RE-SPECT ESUS (Boehringer):

6000 ESUS Patienten, **Dabigatran** 2x150mg oder 2x110mg vs. ASS100; Rekrutierung 01/18 abgeschlossen

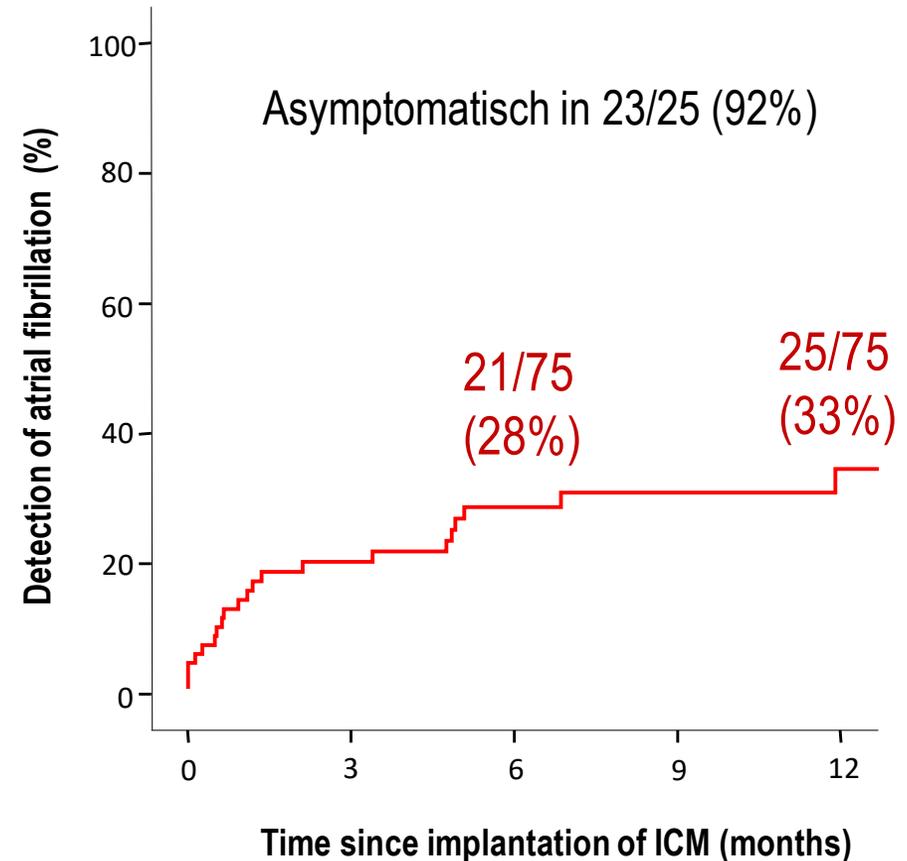
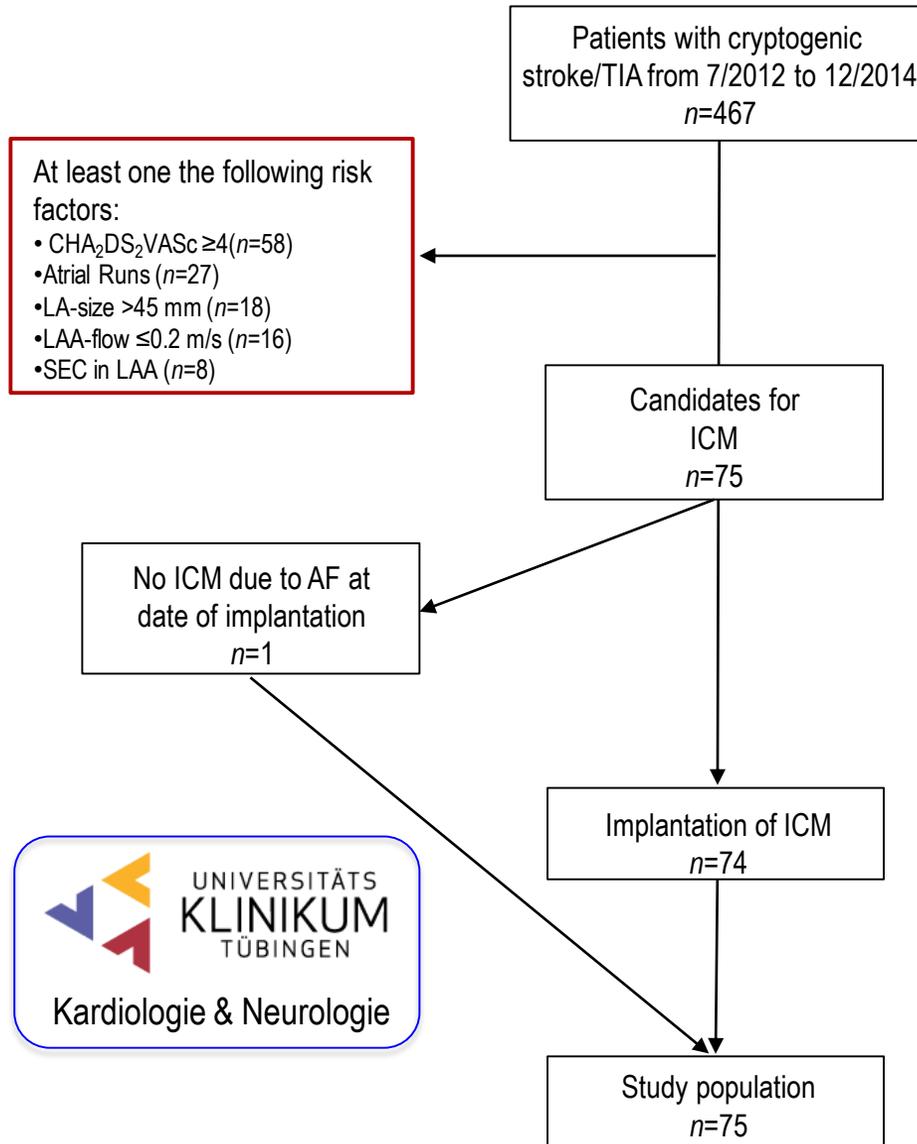
ATTICUS (BMS, Tübingen):

500 ESUS Patienten mit Risiko für pVHF, **Apixaban** 2x5mg vs. ASS100

ICM Implantation = Einschlusskriterium

Endpunkt: Neue ischämische Läsionen im cMRT nach 12 Monaten





No of pts 75 51 37 27 18

Poli et al. (2016) Eur J Neurol 23:375-381

	All patients (n = 75)	Patients with AF (n = 25)	Patients without AF (n = 50)	P value
Demographics				
Age, years ^a	66.4 ± 12.5	72.5 ± 8.1	63.3 ± 13.2	0.005
Sex, male ^c	35 (47)	14 (56)	21 (42)	0.252
Diabetes mellitus ^c	11 (15)	5 (20)	6 (12)	0.356
Hypertension ^c	59 (79)	22 (88)	37 (74)	0.163
Vascular disease ^{c,d}	27 (36)	9 (36)	18 (36)	1.000
Risk factors				
CHA ₂ DS ₂ -VASc ^c	5 (4-6)	5 (4-7)	5 (3-6)	0.044
Atrial runs ^c	27 (36)	15 (60)	12 (24)	0.002
LA size >45 mm ^c	18 (24)	13 (52)	5 (10)	< 0.0001
LAA flow ≤0.2 m/s ^c	16 (21)	8 (32)	8 (16)	0.111
SEC in LAA ^c	8 (11)	5 (20)	3 (6)	0.064
Index event and acute treatment				
Ischaemic stroke ^c	67 (89)	22 (88)	45 (90)	0.791
TIA ^c	8 (11)	3 (12)	5 (10)	0.791
Intravenous lysis ^c	24 (32)	10 (40)	14 (28)	0.294
Mechanical recanalization ^c	10 (13)	5 (20)	5 (10)	0.230

Poli et al. (2016) Eur J Neurol 23:375-381

	All	No AF	AF	p Value
Age, y	51.5 (13.9)	48.9 (13.9)	59.2 (11.0)	0.018
Male, n (%)	28 (54.9)	22 (57.9)	6 (46.2)	0.5
Interval to insertion, d	174 (134)	181 (148)	151 (74)	0.5
CHADS ₂	2 (2-3)	2 (2-3)	3 (2-3.5)	0.003
CHA ₂ DS ₂ -VASc	3 (2-4)	3 (2-3)	4 (3.5-4)	0.001
Pre-ILR monitoring, d	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-1.5)	0.9
APC per day	5 (1-23)	5 (1-13)	44 (5-765)	0.004
LA volume indexed, mL/m ²	25.6 (9.57)	23.1 (9.6)	30.6 (10.0)	0.025
Max P-wave duration, ms	121 (14.6)	120.5 (15.3)	125.8 (8.6)	0.3
Interatrial block, n (%)	25 (49)	16 (48.5)	9 (90.0)	0.02
PFO ^b	22/30	18/25	4/5	0.71

Cotter et al. (2013) Neurology 80:1546-1550

- ❖ Standardprophylaxe bei nicht kardioembolischen Schlaganfällen ist weiterhin die Gabe von ASS 100mg, < 24h nach Schlaganfall /TIA und nach Ausschluss ICB
- ❖ Bei Magenunverträglichkeit trotz PPI kommt CPD 75mg zum Einsatz. Ticagrelor könnte zukünftig eine interessante Alternative sein.
- ❖ Bei Hochrisikopatienten lohnt sich wahrscheinlich die Kombination von ASS + CPD über einen Zeitraum von 4 Wochen
- ❖ Nach dem 3. Monat nimmt das Blutungsrisiko der Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie signifikant zu (MATCH Studie)
- ❖ Bei ESUS ist leitliniengerecht die Gabe von TAH. Aber: eine relevante Fraktion von ESUS Patienten hat pVHF. RESPECT-ESUS und ATTICUS werden zeigen, ob ESUS Patienten von einer Antikoagulation profitieren