

Asundexian zur Schlaganfall-Sekundärprävention

Die Sekundärprävention nach nicht-kardioembolischem ischämischen Schlaganfall bleibt herausfordernd, eine aktuelle Phase-3-Studie könnte nun den Therapiestandard ändern: Der FXIa-Inhibitor Asundexian senkte die Rezidivrate zusätzlich zur Plättchenhemmung, ohne das Blutungsrisiko zu erhöhen.

Die Sekundärprävention spielt bei Schlaganfall eine entscheidende Rolle: 5,1 % der Patientinnen und Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall oder einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) erleiden innerhalb eines Jahres einen erneuten Schlaganfall. Fünf Jahre nach einem leichten Schlaganfall oder einer TIA sind etwa 22 % der Personen, die das Ereignis überlebt haben, verstorben oder behindert.

Ein Pfeiler der Sekundärprävention ist die Thrombozytenaggregationshemmung, wobei diese das Rezidivrisiko nur partiell senkt. Bei leichten ischämischen Schlaganfällen oder TIA wird eine duale Thrombozytenaggregationshemmung für einen Zeitraum von 21 bis 90 Tagen empfohlen. Demgegenüber gilt bei mittelschweren bis schweren Schlaganfällen sowie in der Langzeitsekundärprophylaxe die Monotherapie, meist mit ASS, als Therapiestandard, da die duale Thrombozytenaggregationshemmung im Vergleich zur Monotherapie mit einem erhöhten Risiko für schwere Blutungskomplikationen einhergeht.

Asundexian gehört zu einer neuen Klasse antithrombotischer Substanzen: Es hemmt gezielt den aktivierten Faktor XI (FXIa) innerhalb der intrinsischen Gerinnungskaskade. Ein hereditärer Mangel an Faktor XI ist mit einem niedrigeren ischämischen Schlaganfallrisiko ohne Erhöhung des intrazerebralen Blutungsrisikos assoziiert. Die Entkopplung von Thromboseneigung und Blutungsrisiko macht Faktor XI zu einem interessanten therapeutischen Ansatzpunkt.

Die aktuell publizierte OCEANIC-STROKE-Studie [1], eine randomisierte Phase-3-Studie, überprüfte nun Wirksamkeit und Sicherheit von Asundexian zusätzlich zur bestehenden Thrombozytenaggregationshemmung in der Sekundärprophylaxe von nicht-kardioembolischen Schlaganfällen. Primärer Endpunkt war das Auftreten eines ischämischen Folgeschlaganfalls. Sekundär wurde unter anderem die Mortalität infolge kardiovaskulärer Ereignisse, Myokardinfarkt oder Schlaganfall ausgewertet. Als Sicherheitsendpunkt wurde das Auftreten größerer Blutungen erhoben.

Eingeschlossen wurden Personen über 18 Jahre, die einen nicht-kardioembolischen ischämischen Schlaganfall (mit einem maximalen Wert von 15 auf der „National Institutes of Health Stroke Scale“ (NIHSS)) oder eine Hochrisiko-TIA (ABCD²-Score von 6 oder 7) erlitten hatten, und bei denen innerhalb von 72 Stunden nach Symptombeginn eine Behandlung mit einer Thrombozytenaggregationshemmung (Monotherapie oder duale Plättchenhemmung) vorgesehen war. Nach Randomisierung erhielt die Verumgruppe zusätzlich 50 mg Asundexian täglich, die Kontrollgruppe erhielt Placebo.

Insgesamt wurden 12.327 Patientinnen und Patienten randomisiert (6.162 in die Asundexian-Gruppe, 6.165 in die Placebo-Gruppe). Die mediane Nachbeobachtungsdauer betrug 567 Tage (377 bis 729) nach Randomisierung.

Wie sich im Ergebnis zeigte, war die Inzidenz des ischämischen Schlaganfalls in der Asundexian-Gruppe signifikant geringer als in der Placebo-Gruppe (6,2 % gegenüber 8,4 %; ursachenspezifische Hazard-Ratio 0,74; 95 %-Konfidenzintervall [KI], 0,65 bis 0,84; $p < 0,001$). Auch der Komposit-Endpunkt aus Tod durch kardiovaskuläre Ursachen, Myokardinfarkt oder Schlaganfall trat in der Asundexian-Gruppe seltener auf als in der Placebo-Gruppe. Die Inzidenz schwerer Blutungen war in der Asundexian-Gruppe und der Placebo-Gruppe ähnlich (1,9 % bzw. 1,7 %). Unerwünschte Ereignisse wurden bei 69,3 % in der Asundexian-Gruppe und 70,1 % in der Placebo-Gruppe beobachtet, schwere unerwünschter Ereignisse bei 19,2 % respektive 19,5 %.

Wie die Autorinnen und Autoren betonen, lasse die Einbeziehung häufiger Schlaganfall-Subtypen (einschließlich Verschlüsse kleiner Gefäße) darauf schließen, dass die Ergebnisse weitgehend für nicht-kardioembolische ischämische Schlaganfälle generalisierbar seien. Zudem heben sie hervor, dass auch Betroffene mit höheren NIHSS-Werten sowie solche, die lysiert oder thrombektomiert worden waren, in die Auswertungen eingingen – also Patientengruppen, die in Studien zur dualen Thrombozytenaggregationshemmung oft ausgeschlossen waren.

[1] Sharma M, Dong Q, Hirano T et al.; OCEANIC-STROKE Investigators. Asundexian for Secondary Stroke Prevention. *N Engl J Med.* 2026 Apr 16;394(15):1467-1479.

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2513880>