

2022台灣腦中風學會非心因性急性缺血性腦中風的 抗血小板藥物治療更新指引

湯頌君¹、鍾芷萍²、陳柏霖³、李孟⁴、宋碧姍⁵、劉崇祥⁶、陳右緯⁷、
林雅如⁸、連立明⁹、張谷州¹⁰、李俊泰¹¹、鄭建興¹；
非心因性缺血性腦中風抗血小板藥物治療指引共識小組

¹ 台大醫院神經部暨腦中風中心

² 台北榮民總醫院神經醫學中心神經內科

³ 台中榮民總醫院神經醫學中心腦中風中心

⁴ 嘉義長庚醫院神經內科

⁵ 成大醫院神經部

⁶ 中國醫藥大學附設醫院神經部

⁷ 聯新國際醫院中風醫療中心

⁸ 馬偕紀念醫院神經科

⁹ 新光吳火獅紀念醫院神經科

¹⁰ 高雄長庚紀念醫院神經內科部腦血管科

¹¹ 三軍總醫院神經科部

1. 前 言

2020年社團法人台灣腦中風學會出版了「台灣腦中風學會非心因性缺血性腦中風抗血小板藥物治療指引」¹，內容涵蓋非心因性缺血性腦中風或暫時性腦缺血之次級預防、缺血性腦中風急性期治療以及首次腦中風預防。其中在「缺血性腦中風急性期治療」的部分，有三個最主要的建議：(1) 急性缺血性腦中風發作48小時內，如無抗血小板藥物禁忌症，建議使用aspirin；如病人接受靜脈血栓溶解劑治療，可於注射結束24小時後使用抗血小板藥物(Class I、LOE A)；(2) 非心因性高風險暫時性腦缺血(ABCD2 score ≥ 4)或急性輕微缺血性腦中風(NIHSS ≤ 3)發作24小時內，如無抗血小板藥物禁忌症，建議合併使用aspirin及clopidogrel，使

用時間可至21天(Class I、LOE A)；(3) 無法使用aspirin的非心因性急性缺血性腦中風病人，可考慮使用clopidogrel (Class IIa、LOE C-LD)或cilostazol (Class Iia、LOE B-R)。然而，臨床實務上可能遇到的問題是，如果病人符合非心因性高風險暫時性腦缺血(ABCD 2 score ≥ 4)或急性輕微缺血性腦中風(NIHSS ≤ 3)，但發作超過24小時，是否仍應考慮合併使用aspirin及clopidogrel，抑或單一抗血小板藥物即可？另外，近兩年陸續有與「非心因性高風險暫時性腦缺血及急性輕微缺血性腦中風」相關的臨床試驗次分析以及新的臨床試驗發表，因此，本次指引更新將針對上述議題予以文獻回顧及建議。

通訊作者：湯頌君醫師，台大醫院神經部暨腦中風中心
E-mail: tangneuro@gmail.com

DOI: 10.6318/FJS.202206_4(2).0001

2. 發病超過24小時以上合併使用aspirin及clopidogrel

2013年發表的CHANCE (Clopidogrel in High-Risk Patients with Acute Nondisabling Cerebrovascular Events)試驗是近年來針對非心因性高風險暫時性腦缺血或急性輕微缺血性腦中風的濫觴²。CHANCE是在中國進行，由主持人發起的臨床試驗，收錄了5,170位非心因性高風險暫時性腦缺血(ABCD 2 score ≥ 4)或急性輕微缺血性腦中風(NIHSS ≤ 3)的個案，試驗組於發病24小時內先給予clopidogrel 300 mg，接續每日75 mg，持續3個月，以及前3週每日併用aspirin 75 mg，對照組則單用aspirin 75 mg，持續3個月。結果顯示併用clopidogrel及aspirin，相較於單一使用aspirin，能夠有效的減少3個月內再發生中風的風險(8.6%比11.7%；hazard ratio [HR] = 0.68；95%confidence interval [CI] = 0.57–0.81；p < 0.001)，且不會明顯增加腦出血的發生(0.3%比0.3%；HR = 1.01；95% CI = 0.38–2.70；p = 0.98)，或所有出血事件(2.3%比1.6%；HR = 1.41；95% CI = 0.95–2.10；p = 0.09)。追蹤這些病人至1年時，併用clopidogrel及aspirin仍維持較低的腦中風發生率(10.6%比14.0%；HR = 0.78；95% CI = 0.65–0.93；p = 0.006)³。

2018年發表的POINT (Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke)試驗是美國國家衛生研究院贊助的研究，涵蓋北美、歐洲、澳洲、紐西蘭的多國多中心臨床試驗⁴。同樣是針對非心因性高風險暫時性腦缺血(ABCD 2 score ≥ 4)或急性輕微缺血性腦中風(NIHSS ≤ 3)的病人，試驗組給藥的方式為發病12小時內先給予clopidogrel 600 mg，接續每日clopidogrel 75 mg，持續3個月，同時併用每日aspirin 50–325 mg，對照組則單用aspirin 50–325 mg，持續3個月。該試驗於收納4,881位個案(84%預期目標)後，因為期中分析顯示併用clopidogrel及aspirin能顯著減少試驗主要終

點，包括3個月的缺血性中風、心肌梗塞或心血管事件相關死亡事件的發生而提前中止(5.0%比6.5%；HR = 0.75；95%CI = 0.59–0.95；P = 0.02)，分別相對減少26%缺血或出血性腦中風復發風險(HR = 0.74；95% CI = 0.58–0.94；P = 0.01)及28%缺血性腦中風復發風險(HR = 0.72；95% CI = 0.56–0.92；P = 0.01)，但會顯著增加90天的嚴重出血事件(0.9%比0.4%；HR = 2.32；95% CI = 1.10–4.87；P = 0.02)。

在上述兩個極為類似的收案條件及介入治療方式的試驗發表之後，一篇合併POINT與CHANCE試驗的統合分析結果發現，雙抗血小板劑對於非心因性高風險暫時性腦缺血或急性輕微缺血性腦中風的優勢利弊效益在發作後21天內都是顯著的⁵。這個現象主要來自於雙抗血小板劑可以有效預防中風後前幾天較高風險的缺血性腦中風事件之復發，並且不會增加嚴重性出血的風險。此外，另一篇利用POINT試驗資料的事後分析，建立了一個雙抗血小板劑起始治療時間大於12小時與利弊事件比較的統計模型⁶。發現越接近發病12小時內開始使用雙抗血小板劑治療，主要缺血事件降低的效果越明顯。此外，在發作後72小時內起始雙抗血小板劑治療，主要缺血事件降低的效益仍具有顯著的統計差異。2020年Cochrane Database of Systemic Reviews針對過去中風或短暫性腦缺血72小時內給予單抗或雙(多)抗血小板藥物的統合分析，顯示雙抗血小板藥物相對單抗，能夠有效的減少中風再發生的風險，但也可能增加出血的機率⁷。另外，越快給予藥物越能夠得到減少中風再發生及出血的最佳絕對效益。這些實證支持在非心因性高風險暫時性腦缺血或急性輕微缺血性腦中風發作後24至72小時內，起始雙抗血小板劑治療是利大於弊的。

2021年美國心臟學會及中風學會的缺血性腦中風及短暫性腦缺血病人的中風預防指引中，針對輕度缺血性腦中風(NIHSS ≤ 3)或高風險暫時性腦缺血(ABCD 2 score ≥ 4)病人，建議雙抗血小板劑(aspirin與clopidogrel)應盡早於中

風發作後12–24小時內開始使用，或至少於中風發作後7天內開始使用，並持續使用至21到90日(COR I、LOE A)。中風發生超過90日，因會明顯增加出血風險，不建議使用雙抗或三抗血小板藥物(COR III、LOE A)⁸。2021年歐洲腦中風學會的心血管疾病臨床治療指引則是提到輕度腦中風或高風險暫時性腦缺血病人應考慮使用三週的雙抗藥物(aspirin合併clopidogrel或aspirin合併ticagrelor)(COR IIa、LOE A)，但未寫到建議開始治療的時間點⁹。

3. 合併使用ticagrelor及aspirin

2020年發表的THALES (The Acute Stroke or Transient Ischaemic Attack Treated with Ticagrelor and ASA [acetylsalicylic acid] for Prevention of Stroke and Death)是由AstraZeneca廠商贊助的28國414中心的臨床試驗，包括台灣10家醫院共同參與¹⁰。THALES收案的對象是發病24小時內的非心因性高風險暫時性腦缺血(ABCD 2 score \geq 6)或急性輕到中度缺血性腦中風(NIHSS \leq 5)的個案，試驗組使用ticagrelor 180 mg (loading)，接續ticagrelor 90 mg一天兩次，併用aspirin 300 mg (loading)，接續aspirin 75-100 mg一天一次。對照組則使用aspirin 300 mg (loading)，接續aspirin 75-100 mg一天一次。兩組藥物皆持續使用30日，試驗的主要終點為30日內的任何中風或死亡。THALES 在收案11,016個案，達到試驗預定進度的70%時的期中分析後中止。結果顯示併用ticagrelor及aspirin會明顯減少任何中風及死亡的發生(5.5%比6.6%；HR = 0.83；95% CI = 0.71–0.96；p = 0.02)、缺血性中風發生(5.0%比6.3%；HR = 0.79；95% CI = 0.68–0.93；p = 0.004)；但會增加30日的嚴重性出血(0.5%比0.1%；HR = 3.99；95% CI = 1.74–9.14；p = 0.001)、與顱內出血(0.4%比0.1%；HR = 3.33；95% CI = 1.34–8.28；p = 0.01)的機會。

後續的THALES次分析顯示¹¹，在缺血性中風或短暫性腦缺血病灶的同側顱內外大血管

動脈硬化狹窄度超過30%的個案併用ticagrelor及aspirin減少任何中風及死亡的好處(8.1%比10.9%；HR = 0.73；95% CI = 0.56–0.96；p = 0.023)，相較於沒有同側大血管顯著動脈硬化的個案更為明顯(4.8%比5.4%；HR = 0.89；95% CI = 0.74–1.08；p = 0.23；p for interaction = 0.245)。此外，如果把NIHSS分成4–5以及0–3兩組分開來看，併用ticagrelor及aspirin減少任何中風及死亡的好處在兩組皆不變(NIHSS 4–5：7.6%比9.1%；NIHSS 0–3：4.7%比5.7%，p for interaction = 0.88)¹²。因此，2021年美國心臟學會及中風學會的缺血性腦中風及短暫性腦缺血病人中風預防指引中，針對輕到中度缺血性腦中風(NIHSS \leq 5)或高風險暫時性腦缺血(ABCD 2 score \geq 6)個案，可考慮於發病24小時內併用ticagrelor及aspirin持續至30日，但可能會增加嚴重出血事件的發生(COR 2b、LOE BR)⁸。

4. CYP2C19基因型

Cytochrome P450是肝臟用來代謝藥物的酵素，CYP2C19屬其中一類，與clopidogrel的藥物作用有關。Clopidogrel服用經腸道吸收之後，需要CYP2C19酵素轉換成活性代謝物，過去已有相當多的基礎及臨床研究探討CYP2C19酵素活性對於clopidogrel抑制血小板功能的影響。其中，CYP2C19基因如果是帶有CYP2C19*2或CYP2C19*3亞型對於clopidogrel的代謝率較差，這樣的基因型被稱之為CYP2C19功能喪失之等位基因(loss of function allele)^{13, 14}。如果兩股基因的CYP2C19皆帶有功能喪失之等位基因，我們稱之為代謝不良者(poor metabolizer, PM)，如果是其中一股等位基因帶有功能喪失之基因型，為中間代謝者(intermediate metabolizer, IM)。CYP2C19基因型與人種有關，過去許多針對CYP2C19基因型的研究指出，亞洲人種相較於高加索人種屬於CYP2C19代謝不良者或者中間代謝者的比例

明顯較高¹⁵。台灣一篇針對868位中風個案以及557位非中風病人的研究顯示，帶有CYP2C19功能喪失之等位基因(loss of function allele)在中風或者非中風病人的比例約為50–55%，其中屬於代謝不良者的比例約為13–14%¹⁶。

2016年發表於JAMA期刊的CHANCE試驗次分析¹⁷，2,933位(佔所有5,170位受試者的56.7%)可分析CYP2C19基因型的受試者中，有1,726(58.8%)位個案帶有至少一個的CYP2C19功能喪失之等位基因。在未帶有任何CYP2C19功能喪失之等位基因者，雙抗血小板(aspirin + clopidogrel)相較於單使用aspirin，能夠顯著減少90天內再發生中風的機會，而在帶有至少一個CYP2C19功能喪失之等位基因的受試者使用雙抗血小板劑，則看不到與單用aspirin的明顯差異。這樣的結果顯示，在針對非心因性高風險暫時性腦缺血或急性輕度缺血性腦中風的病人於雙抗藥物選擇使用clopidogrel時，CYP2C19基因型可能會影響治療的效果。

延續CYP2C19的議題，2019年發表的PRINCE研究，是一個在中國進行的多中心隨機分派，開放標籤的二期臨床試驗¹⁸。總共收錄675高風險暫時性腦缺血(ABCD 2 score ≥ 4)或急性輕度缺血性腦中風(NIHSS ≤ 3)的個案。試驗組於24小時內給予ticagrelor 180 mg (loading)，接續ticagrelor 90 mg一天兩次，持續90天，並於前21天併用aspirin 100–300 mg (loading)及接續aspirin 100 mg一天一次。對照組於24小時內給予clopidogrel 300 mg (loading)，接續clopidogrel 75 mg一天一次，持續90天，並於前21天併用aspirin 100–300 mg (loading)及接續aspirin 100 mg一天一次。此試驗的主要終點為90日時利用VerifyNow P2Y12分析來看血小板活性屬於高反應(抗血小板藥物反應不良)的比例。結果顯示，12.5%的ticagrelor組別個案及29.7%的clopidogrel組別個案於90日有高血小板活性反應(風險比值 = 0.40，95% CI = 0.28–0.56； $p < 0.0001$)。如果針對其中374位(57.5%)帶有至少一個的CYP2C19功能喪失之等

位基因個案分析，則兩組間的高血小板活性反應的比例差異增加為10.8%比上35.4%(風險比值 = 0.31，95% CI = 0.18–0.49； $p < 0.0001$)。

2021年發表的CHANCE-2是在中國進行，由主持人發起的多中心三期臨床試驗¹⁹。試驗納入的對象為非心因性高風險暫時性腦缺血(ABCD 2 score ≥ 4)或急性輕微缺血性腦中風(NIHSS ≤ 3)的個案，且帶有至少一個的CYP2C19功能喪失之等位基因。受試者分成ticagrelor 180 mg (loading)，接續90 mg一天兩次持續使用3個月，或者clopidogrel 300 mg (loading)，接續每日75 mg持續使用3個月。兩組在前3週皆併用aspirin (75–300 loading之後每日75 mg)。此試驗的主要終點為90日內新發生的中風(缺血或出血)。試驗總共篩選了11,255位受試者，於到院後立即進行快速基因型檢測(point-of care genotyping)，平均檢測CYP2C19基因型的時間為85分鐘，其中帶有至少一個的CYP2C19功能喪失之等位基因且符合其他收案條件的個案數為6,412位。結果顯示併用ticagrelor及aspirin，相較於併用clopidogrel及aspirin，在帶有至少一個的CYP2C19功能喪失之等位基因的非心因性高風險暫時性腦缺血或急性輕微缺血性腦中風病人，能夠有效的減少3個月內再發生中風的機會(6.0%比7.6%；HR = 0.77，95% CI = 0.64–0.94； $p = 0.0008$)。兩組發生中度到嚴重出血的機會皆為0.3% (HR = 0.82，95% CI = 0.34–1.98)，但ticagrelor組別相較clopidogrel組別會顯著增加發生任何出血事件的機率(5.3%比2.5%；HR = 2.18，95% CI = 1.66–2.85)。試驗的結果顯示，對於帶有至少一個的CYP2C19功能喪失之等位基因的高風險短暫性腦缺血或輕度缺血性腦中風病人，相較於併用clopidogrel與aspirin，併用ticagrelor與aspirin能夠適度的減少90日的中風再發生，且不明顯增加中、重度出血的機率。必須要強調的是，考量病人到院後快速檢測CYP2C19基因型的可行性及基因檢測可能導致抗血小板藥物使用時間的延遲，在快速檢測CYP2C19基因型

表1 比較4個非心因性急性缺血中風的雙抗血小板藥物試驗

| | CHANCE (2013) ² | POINT (2018) ³ | THALES (2020) ⁷ | CHANCE-2 (2021) ¹³ |
|---------|---|--|---|---|
| 樣本數 | N = 5,170 | N = 4,881 | N = 11,016 | N = 6413 |
| 主要收納條件 | <ul style="list-style-type: none"> ● NIHSS ≤ 3之缺血性腦中風或ABCD ≥ 4之暫時性腦缺血 ● 在症狀發生24小時收納入案 | <ul style="list-style-type: none"> ● NIHSS ≤ 3之缺血性腦中風或ABCD ≥ 4之暫時性腦缺血 ● 在症狀發生12小時收納入案 | <ul style="list-style-type: none"> ● NIHSS ≤ 5之缺血性腦中風或ABCD ≥ 6之暫時性腦缺血 ● 在症狀發生24小時收納入案 | <ul style="list-style-type: none"> ● NIHSS ≤ 3之缺血性腦中風或ABCD ≥ 4之暫時性腦缺血 ● 在症狀發生24小時收納入案 ● 帶有CYP2C19 loss of function alleles |
| 治療組 | <ul style="list-style-type: none"> ● Clopidogrel：第1日300 mg，第2-90日為每日75 mg ● Aspirin：第1日75-300 mg，第2-21日為每日75 mg | <ul style="list-style-type: none"> ● Clopidogrel：第1日600 mg，第2-90日為每日75 mg ● Aspirin：第1-90日為每日50-325 mg | <ul style="list-style-type: none"> ● Ticagrelor：第一日180 mg，第2-30日為早、晚各90 mg ● Aspirin：第1日300-325 mg，第2-30日為每日75-100 mg | <ul style="list-style-type: none"> ● Ticagrelor：第一日180 mg，第2-90日為早、晚各90 mg ● Aspirin：第1日75-300 mg，第2-21日為每日75 mg |
| 對照組 | <ul style="list-style-type: none"> ● Aspirin：第1日75-300 mg，第2-21日為每日75 mg | <ul style="list-style-type: none"> ● Aspirin：第1-90日為每日50-325 mg | <ul style="list-style-type: none"> ● Aspirin：第1日300-325 mg，第2-30日為每日75-100 mg | <ul style="list-style-type: none"> ● Clopidogrel：第1日300 mg，第2-90日為每日75 mg ● Aspirin：第1日75-300 mg，第2-21日為每日75 mg |
| 治療時程 | 90 天 | 90 天 | 30 天 | 90 天 |
| 首要療效結果 | 90天內缺血或出血性中風個數 | 90天內缺血性中風、心肌梗塞或血管死亡個數 | 30天內中風或死亡個數 | 90天內缺血或出血性中風個數 |
| | Clopidogrel + ASA: 8.2% vs. ASA: 11.7% | Clopidogrel + ASA: 5.0% vs. ASA: 6.5% | Ticagrelor + ASA: 5.5% vs. ASA: 6.6% | Ticagrelor + ASA: 6.0% vs. Clopidogrel + ASA: 7.6% |
| | HR 0.68; P < 0.001 | HR 0.75; P = 0.02 | HR 0.83; P = 0.02 | HR 0.77; P = 0.008 |
| 首要安全性結果 | 中至重度出血事件之個數 | 重度出血事件之個數 | 重度出血事件之個數 | 中至重度出血事件之個數 |
| | Clopidogrel + ASA: 0.4% vs. ASA: 0.3% | Clopidogrel + ASA: 0.9% vs. ASA: 0.4% | Ticagrelor + ASA: 0.5% vs. ASA: 0.1% | Ticagrelor + ASA: 0.3% vs. Clopidogrel + ASA: 0.3% |
| | P = 0.73 | HR 2.32; P = 0.02 | HR 3.99; P = 0.001 | HR 0.82; P = 0.66 |

流程未能在臨床常規落實前，CHANCE-2的臨床應用應僅適用於高風險短暫性腦缺血或輕度缺血性腦中風且於到院時明確已知CYP2C19基因型為帶有至少一個的功能喪失之等位基因的病人。2022年發表的CHANCE-2次分析

則顯示²⁰，併用ticagrelor與aspirin相較於併用clopidogrel與aspirin預防中風再發生最顯著的效果在於用藥的第一週。這樣的結果也提供臨床實務上，建議雙抗用藥越早開始越好的明確實證。

建議：

1. 非心因性高風險暫時性腦缺血(ABCD2 score ≥ 4)或急性輕微缺血性腦中風(NIHSS ≤ 3)發作24小時內，如無抗血小板藥物禁忌症，建議合併使用aspirin及clopidogrel，使用時間可至21天。(Class I，LOE A)
2. 非心因性高風險暫時性腦缺血(ABCD 2 score ≥ 4)或急性輕微缺血性腦中風(NIHSS ≤ 3)發作24–72小時內，如無抗血小板藥物禁忌症，可考慮合併使用aspirin及clopidogrel，使用時間至21天。(Class IIa，LOE BNR)
3. 非心因性高風險暫時性腦缺血(ABCD 2 score ≥ 6)或急性輕到中度缺血性腦中風(NIHSS ≤ 5)發作24小時內，可考慮合併使用aspirin及ticagrelor 30天，以減少復發性腦中風及死亡，但可能會增加出血的風險。(Class IIb，LOE BR)
4. 非心因性高風險暫時性腦缺血(ABCD 2 score ≥ 4)或急性輕微缺血性腦中風(NIHSS ≤ 3)發作24小時內，如已知為藥物代謝酵素CYP2C19喪失型(loss-of-function)，合併使用aspirin及ticagrelor 21天是合理的。(Class IIa，LOE BR)

attack (CHANCE) trial: one-year outcomes. *Circulation* 2015;132(1):40-46.

4. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, *et al.* Clinical Research Collaboration, Neurological Emergencies Treatment Trials Network, and the POINT Investigators. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. *N Engl J Med* 2018;379(3):215-225.
5. Pan Y, Elm JJ, Li H, *et al.* Outcomes associated with clopidogrel-aspirin use in minor stroke or transient ischemic attack: a pooled analysis of clopidogrel in high-risk patients with acute non-disabling cerebrovascular events (CHANCE) and platelet-oriented inhibition in new tia and minor ischemic stroke (POINT) trials. *JAMA Neurol* 2019;76(12):1466-1473.
6. Johnston SC, Elm JJ, Easton JD, *et al.* POINT and Neurological Emergencies Treatment Trials Network Investigators. Time course for benefit and risk of clopidogrel and aspirin after acute transient ischemic attack and minor ischemic stroke. *Circulation* 2019;140(8):658-664.
7. Naqvi IA, Kamal AK, Rehman H. Multiple versus fewer antiplatelet agents for preventing early recurrence after ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;8:CD009716.
8. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, *et al.* 2021 Guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A Guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2021;52(7):e364-e467.
9. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, *et al.* 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-3337.
10. Johnston SC, Amarenco P, Denison H, *et al.*

參考文獻

1. Chen PL, Chen CH, Tang SC, *et al.* 2020 Taiwan Stroke Society Guideline on antiplatelet therapy for noncardioembolic ischemic stroke. *Formos J Stroke* 2020;2(1):5-34.
2. Wang Y, Wang Y, Zhao X, *et al.* CHANCE Investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013;369(1):11-19.
3. Wang Y, Pan Y, Zhao X, *et al.* CHANCE Investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic

- THALES Investigators. Ticagrelor and aspirin or aspirin alone in acute ischemic stroke or TIA. *N Engl J Med* 2020;383(3):207-217.
11. Amarenco P, Denison H, Evans SR, *et al.* THALES Steering Committee and Investigators. Ticagrelor added to aspirin in acute nonsevere ischemic stroke or transient ischemic attack of atherosclerotic origin. *Stroke* 2020;51(12):3504-3513.
 12. Wang Y, Pan Y, Li H, *et al.* THALES Steering Committee and Investigators. Efficacy and safety of ticagrelor and aspirin in patients with moderate ischemic stroke: an exploratory analysis of the THALES randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2021;78(9):1091-1098.
 13. Duarte JD, Cavallari LH. Pharmacogenetics to guide cardiovascular drug therapy. *Nat Rev Cardiol* 2021;18(9):649-665.
 14. Sorich MJ, Rowland A, McKinnon RA, Wiese MD. CYP2C19 genotype has a greater effect on adverse cardiovascular outcomes following percutaneous coronary intervention and in Asian populations treated with clopidogrel: a meta-analysis. *Circ Cardiovasc Genet* 2014; 7(6):895-902.
 15. Gurbel PA, Tantry US. Clopidogrel resistance? *Thromb Res* 2007;120(3):311-321.
 16. Lee YC, Liao YC, Chang FC, Huang HC, Tsai JY, Chung CP. Investigating CYP2C19 loss-of-function allele statuses and their association with stroke of different etiologies in a Taiwanese population. *J Chin Med Assoc* 2019;82(6):469-472.
 17. Wang Y, Zhao X, Lin J, *et al.* CHANCE investigators. Association between CYP2C19 loss-of-function allele status and efficacy of clopidogrel for risk reduction among patients with minor stroke or transient ischemic attack. *JAMA* 2016;316(1):70-78.
 18. Wang Y, Chen W, Lin Y, *et al.* and PRINCE Protocol Steering Group. Ticagrelor plus aspirin versus clopidogrel plus aspirin for platelet reactivity in patients with minor stroke or transient ischaemic attack: open label, blinded endpoint, randomised controlled phase II trial. *BMJ* 2019, 6;365:l2211.
 19. Wang Y, Meng X, Wang A, *et al.* and CHANCE-2 Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in CYP2C19 loss-of-function carriers with stroke or TIA. *N Engl J Med* 2021;385(27):2520-2530.
 20. Pan Y, Meng X, Jin A, *et al.* Time course for benefit and risk with ticagrelor and aspirin in individuals with acute ischemic stroke or transient ischemic attack who carry CYP2C19 loss-of-function alleles: a secondary analysis of the CHANCE-2 randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2022. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.1457.

2022 Focus Update of the 2020 Taiwan Stroke Society Guideline on Antiplatelet Therapy for Noncardioembolic Acute Ischemic Stroke

Sung-Chun Tang¹, Chih-Ping Chung², Po-Lin Chen³, Meng Lee⁴, Pi-Shan Sung⁵, Chung-Hsiang Liu⁶, Yu-Wei Chen⁷, Ya-Ju Lin⁸, Li-Ming Lien⁹, Ku-Chou Chang¹⁰, Jiunn-Tay Lee¹¹, Jiann-Shing Jeng¹, Taiwan Stroke Society Guideline Consensus Group

¹Department of Neurology, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan.

²Department of Neurology, Neurological Institute, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan.

³Stroke Center, Department of Neurology, Neurological Institute, Taichung Veterans General Hospital, Taichung, Taiwan.

⁴Department of Neurology, Chang-Gung Memorial Hospital, Chang Gung Memorial Hospital, Chiayi Branch, Chiayi, Taiwan.

⁵Department of Neurology, National Cheng Kung University Hospital, Tainan, Taiwan.

⁶Department of Neurology, China Medical University Hospital, Taichung, Taiwan.

⁷Department of Neurology, Landseed International Hospital, Taoyuan, Taiwan.

⁸Department of Neurology, MacKay Memorial Hospital, Taipei, Taiwan.

⁹Department of Neurology, Shin Kong WHS Memorial Hospital, Taipei, Taiwan.

¹⁰Division of Cerebrovascular Diseases, Department of Neurology, Chang Gung Memorial Hospital, Kaohsiung, Taiwan.

¹¹Department of Neurology, Tri-Service General Hospital, Taipei, Taiwan.

ABSTRACT

In 2020, the Taiwan Stroke Society (TSS) published the guideline on antiplatelet therapy for noncardioembolic ischemic stroke. The content of the guideline covered three major topics for the timing and optimal antiplatelet treatment strategy in secondary prevention, acute management, and primary prevention for noncardioembolic ischemic stroke. Nevertheless, new trials related to the use of dual antiplatelet therapy (DAPT) in patients with minor stroke or high risk transient ischemic stroke (TIA) have been published and the analytic results may substantially change the clinical practice. Therefore, an update focusing on the dual antiplatelet therapy in this specific population is necessary. This focused update of the 2020 guideline was made based on the scientific evidence and endorsed by the TSS Guideline Consensus Group. It addressed three major topics including the timing of initiating DAPT after stroke or TIA, combining ticagrelor and aspirin in patients with mild to moderate ischemic stroke or high-risk TIA and treatment strategy in patients carrying CYP2C19 loss of function allele. The reviews of the literatures and recommendations are provided in the manuscript.

Keywords: acute ischemic stroke, transient ischemic attack, aspirin, clopidogrel, ticagrelor