



Österreichische Schlaganfall-Gesellschaft

Positionspapier – Update 2019

**Thrombolyse und
Thrombektomie**

Dyslipidämie

**TIA und
Minor Stroke**

Inhalt

3 Update Thrombolyse und Thrombektomie

- 3 Neue Daten zur systemischen Thrombolyse
- 5 Erweitertes Zeitfenster für Thrombektomie (TE)

6 Update Dyslipidämien

- 6 Statine in der Primär- und Sekundärprävention
- 6 Statine und Hirnblutungen
- 7 Wie tief soll gesenkt werden?
- 7 Familiäre Hypercholesterinämie
- 8 Lipidtherapie jenseits von Statinen
- 8 Empfehlungen und Guidelines
- 10 Welche Schlaganfallursachen bedürfen einer Statin-Therapie?
- 10 Ausblick

11 Update TIA und Minor Stroke

- 12 Thrombolyse
- 13 Kombinationstherapie mit Thrombozytenaggregationshemmern
- 13 Ausblick

- 15 Literatur

KOORDINATION:

Greisenegger S., Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien
Knoflach M., Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck

MITWIRKENDE:

Brainin M., Department für Klinische Medizin und Präventionsmedizin und Zentrum für Klinische Neurowissenschaften, Donau-Universität Krems
Enzinger C., Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Graz
Fazekas F., Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Graz
Ferrari J., Neurologische Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Wien
Gattringer T., Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Graz
Greisenegger S., Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien
Kiechl S., Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck
Knoflach M., Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck
Lang W., Neurologische Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Wien
Matz K., Zentrum für Vaskuläre Prävention, Donau-Universität Krems und Abteilung für Neurologie, Landeskrankenhaus Mödling
Mutzenbach S., Universitätsklinik für Neurologie, Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg
Noisternig G., Facharzt für Neurologie, Klagenfurt
Obmann S., Abteilung für Neurologie, Landeskrankenhaus, Klagenfurt
Serles W., Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien
Staykov D., Neurologische Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Eisenstadt
Vosko MR., Klinik für Neurologie 2, Kepler Universitätsklinikum, Linz
Werner P., Institut für Akutneurologie und Schlaganfall mit Stroke Unit, Landeskrankenhaus Feldkirch
Willeit J., Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck

Positionspapier – Update 2019



Österreichische
Schlaganfall-Gesellschaft

www.oegsf.at

Update Thrombolyse und Thrombektomie

Das Jahr 2018 brachte für die Schlaganfallakutbehandlung wieder mehrere Meilensteine. Diese betrafen zuallererst die Erweiterung des Zeitfensters für rekanalisierende Therapien und dabei v. a. die Möglichkeiten, den sog. „Wake-up Stroke“ (WUS) zu behandeln. 10–20 % der ischämischen Schlaganfälle treten während des Schlafes auf,^{2–5} weitere rund 5 % ereignen sich unbemerkt und ohne klar festgehaltenen Beginn der Symptome tagsüber im Wachzustand.⁶ Dies bedeutet, dass die neue Evidenz für rund ein Fünftel bis ein Viertel aller ischämischen Schlaganfälle von Relevanz ist. Klinisch unterscheidet sich der WUS weder hinsichtlich des Infarkttyps, des Schweregrades noch hinsichtlich des Risikofaktorprofils von unter anderen Zeitumständen aufgetretenen Schlaganfällen.⁷ Bisher konnte bereits in mehreren retrospektiven Fall-Kontroll-Studien gezeigt werden, dass die Rate symptomatischer Einblutungen (SICH) bei WUS nicht signifikant höher ist als bei gemäß Zulassung thrombolysierten Fällen.^{8, 9} In prospektiven Beobachtungsstudien war der Prozentsatz von SICH bei Fällen mit WUS, die nach standardisierten Protokollen lysiert wurden, sehr niedrig.^{10, 11}

Neue Daten zur systemischen Thrombolyse

WAKE-UP-Studie: In der WAKE-UP-Studie¹² wurden 503 PatientInnen (von ursprünglich 800 geplanten) mit folgenden Einschlusskriterien inkludiert: Schlaganfall mit Symptomwahrnehmung beim Erwachen aus dem Schlaf oder mit unklarem, nichtbeobachteten Symptombeginn; Symptomfreiheit (Last seen well, LSW) bis vor mindestens 4,5 h; Zeitdauer zwischen erster Symptomwahrnehmung und potenzieller Lyseapplikation maximal 4,5 h; Infarktgröße < 1/3

MCA-(A.-cerebri-media-)Territorium, < 1/2 ACA-(A.-cerebri-anterior-) oder PCA-(A.-cerebri-posterior-)Territorium oder weniger als 100 ml DWI-Volumen (Areale mit restringierter Diffusivität in der diffusionsgewichteten Magnetresonanztomografie [DWI-MRT]); keine Demarkierung des DWI-positiven Infarktes in der FLAIR-

(Fluid-attenuated-Inversion-Recovery-)Sequenz; keine Indikation für eine intraarterielle endovaskuläre Therapie.

Die PatientInnen wurden randomisiert entweder mit der Standarddosis Alteplase (0,9 mg/kg KG i. v.) oder mit Placebo behandelt. Der primäre Zielparameter war exzellentes Outcome, definiert

Tab. 2: Evidenzklassifikation für die therapeutische Intervention gemäß EFNS-Kriterien¹

Evidence classification scheme for a therapeutic intervention	
CLASS I	An adequately powered, prospective, randomized, controlled clinical trial with masked outcome assessment in a representative population or an adequately powered systematic review of prospective randomized controlled clinical trials with masked outcome assessment in representative populations. The following are required: a) randomization concealment; b) primary outcome(s) is/are clearly defined; c) exclusion/inclusion criteria are clearly defined; d) adequate accounting for dropouts and crossovers with numbers sufficiently low to have a minimal potential for bias; and e) relevant baseline characteristics are presented and substantially equivalent among treatment groups or there is appropriate statistical adjustment for differences.
CLASS II	Prospective matched-group cohort study in a representative population with masked outcome assessment that meets a–e above or a randomized, controlled trial in a representative population that lacks one criteria a–e.
CLASS III	All other controlled trials (including well-defined natural history controls or patients serving as own controls) in a representative population, where outcome assessment is independent of patient treatment.
CLASS IV	Evidence from uncontrolled studies, case series, case reports, or expert opinion.
Rating of recommendations	
LEVEL A	Established as effective, ineffective, or harmful for a therapeutic intervention, and requires at least one convincing class I study or at least two consistent, convincing class II studies.
LEVEL B	Established as probably effective, ineffective or harmful for a therapeutic intervention, and requires at least one convincing class II study or overwhelming class III evidence.
LEVEL C	Established as possibly effective, ineffective, or harmful for a therapeutic intervention, and requires at least two Class III studies.
Good clinical Practice (GCP)	Recommended best practice based on the experience of the guideline Practice development group. Usually based on Class IV evidence indicating large clinical uncertainty, such GCP points can be useful for health workers.

als Modified Rankin Scale (mRS) 0–1 drei Monate nach dem Ereignis. Dieser wurde bei 53 % in der Verum-Gruppe gegenüber 42 % in der Placebo-Gruppe erreicht ($p = 0,02$). 29 % gegenüber 18 % wiesen einen auf den NIHSS bezogenen Behandlungserfolg nach 3 Monaten durch Alteplase resp. Placebo auf ($p = 0,004$). Die Rate an SICH nach klinisch-bildgebender Definition war im Vergleich zu Placebo nicht erhöht, signifikant erhöht war jedoch die Häufigkeit von parenchymatösen Einblutungen Typ 2 (PH2) in der Bildgebung (4 % vs. 0,4 %).

DWI/FLAIR-Mismatch: Im WAKE-UP Trial wurden 958 (69 %) von 1.382 gescreenten WUS-PatientInnen von der Randomisierung ausgeschlossen, die meisten (476; 34,4 %) auf Grund eines in den FLAIR-Sequenzen klar demarkierten Infarktareals. Das DWI/FLAIR-Mismatch-Kriterium (DWI positiv, FLAIR negativ) weist sehr hohe positiv prädiktive Werte für die Voraussage eines Infarktes unter 4,5 h Stunden auf, demgegenüber stehen allerdings sehr niedrige negativ prädiktive Werte^{13, 14}: d. h. nur rund 50 % der Fälle von WUS mit FLAIR-demarkierten Infarkten sind außerhalb des 4,5-h-Zeitfensters aufgetreten, die andere Hälfte der PatientInnen haben einen

Onset < 4,5 h und könnten theoretisch thrombolysiert werden. Eine Möglichkeit zur Ausweitung des PatientInneneinschlusses in ein WUS-Protokoll könnte die Zulassung von in der FLAIR-Sequenz partiell (inkomplett) demarkierten Infarkten darstellen. Jakubicek et al. konnten zeigen, dass die Rate an SICH und an früher neurologischer Verbesserung mit diesem Kriterium vergleichbar hoch ist wie bei Anwendung des strikten DWI/FLAIR-Kriteriums.¹⁵ Studien, die diese Ergebnisse reproduzieren, sind noch abzuwarten.

Noch nicht veröffentlichte Studien zur i. v. Thrombolyse im erweiterten Zeitfenster mit Einschluss nach sog. „penumbral imaging“:

Bei der World Stroke Conference in Montreal im Oktober 2018 wurden sowohl die europäische ECASS-4/EXTEND-Studie als auch die australische EXTEND-Studie vorgestellt. Beide Studien hatten ein ähnliches Zeitfenster für den Einschluss (4,5–9 h) und benutzten die RAPID-Software zur Mismatch-Berechnung. Beide Studien rekrutierten langsam und wurden vor Erreichen der geplanten ProbandInnenzahl beendet. In der ECASS-4/EXTEND-Studie wurden 119 PatientInnen randomisiert, in der EXTEND-Studie 225

PatientInnen, davon 65 % mit WUS. Als primärer Endpunkt wurde in beiden Trials eine signifikante Verschiebung der Werte auf der mRS zwischen Verum- und Placebo-Gruppe („ordinal shift“) definiert. In ECASS-4/EXTEND zeigte sich ein nicht signifikanter Shift der mRS zum günstigen Outcome in der Thrombolyse-Gruppe (OR 1,23, 95%-KI 0,66–2,32). In der EXTEND-Studie war der primäre Endpunkt positiv, mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für günstigere mRS-Stufen (OR 1,44, 95%-KI 1,02–2,02; $p = 0,04$). Eine gemeinsame (gepoolte) Analyse beider EXTEND-Studien ist geplant, ebenso eine Metaanalyse mit anderen mismatchbasierten Thrombolysestudien.

Da noch keine in Fachjournalen publizierten Ergebnisse dieser Studien vorliegen, wird zum Zeitpunkt der Erstellung des Positionspapiers noch keine Empfehlung zur i. v. Thrombolyse im erweiterten Zeitfenster mit Auswahl nach „penumbral imaging“ gegeben. Bei geeigneten, den Studienkriterien der EXTEND-Trials entsprechenden PatientInnen kann aber eine systemische Thrombolyse innerhalb eines Zeitfensters von bis zu 9 Stunden in Betracht gezogen werden (Off-Label-Indikation, individueller Heilversuch) (Tab. 1).

Tab. 1: Behandlungsschema für i. v. Thrombolyse und Thrombektomie nach Zeitfenster und Typ des Gefäßverschlusses

Klinik	Gefäßverschluss	Zeit und Bildgebung				Wake-up stroke, unbekannter Beginn mit LSW < 24 h
		< 4,5 h	4,5–6 h	6–9 h	6–24 h	
NIHSS \geq 4 oder NIHSS < 4 mit relevant behindernden Ausfällen (z. B. Aphasie, Hemianopsie, deutliche distale Parese)	ICA, Carotis-T, M1	IVT + TE	TE	TE bei Mismatch*		TE bei Mismatch*
	M2, P1, A1	IVT und ggf. TE (Klinik, Kollateralen, Mismatch)	ggf. TE (B) oder IVT (U) (Kollateralen, Perfusionen/Diffusions-Mismatch)	ggf. IVT bei Perfusionen/Diffusions-Mismatch		IVT bei DWI-FLAIR Mismatch
	Periphere Verschlüsse (M3/4, P2, A2, PICA u.a.)	IVT	ggf. IVT (Kollateralen, Perfusionen/Diffusions-Mismatch)	ggf. IVT bei Perfusionen/Diffusions-Mismatch		IVT bei DWI-FLAIR Mismatch
	BA	IVT + TE	TE	ggf. TE, in Abhängigkeit von Klinik und Infarktdemarkierung (nicht: Koma, fehlende Hirnstammreflexe, ausgedehnter Hirnstamminfarkt)		
	Kein Verschluss nachweisbar	IVT	ggf. IVT bei Perfusionen/Diffusions-Mismatch	ggf. IVT bei Perfusionen/Diffusions-Mismatch		IVT bei DWI-FLAIR Mismatch
	A. ophthalmica	IVT (off label)				

■ Empfehlungsstärke A („soll“) ■ Empfehlungsstärke B („sollte“) ■ Empfehlungsstärke C („Kann erwogen werden.“)
 ■ Empfehlungsstärke U („unklar“, Daten noch nicht publiziert und nur für Verwendung der RAPID-Software aussagekräftig)

* Definition Mismatch für TE:
 1. Alter 18–79: Infarktkern (DWI, rCBF) 0–30 ml + NIHSS \geq 10 oder Infarktkern (DWI, rCBF) 31–49,9 ml + NIHSS \geq 20
 2. Alter \geq 80: Infarktkern (DWI, rCBF) 0–20 ml + NIHSS \geq 10
 3. Alter 18–85: Infarktkern (DWI, rCBF) 0–70ml + Mismatch-Ratio > 1,8 + Mismatch-Volumen > 15 ml

IVT = i. v. Thrombolyse; TE = Thrombektomie;
 BA = Arteria basilaris; ICA = A. carotis interna;
 LSW = Last seen well; PICA = Posterior inferior cerebellar artery

Tenecteplase: Es liegen bisher fünf randomisierte Vergleichsstudien zwischen Tenecteplase und Alteplase in der Anwendung beim akuten ischämischen Schlaganfall vor. Die vorzeitig abgebrochene „Tenecteplase in Stroke“-Studie¹⁶ zeigte bei 112 PatientInnen kein klares Signal einer Über- oder Unterlegenheit von Tenecteplase gegenüber Alteplase.

In der Studie von Parsons et al.¹⁷ wurden 50 PatientInnen mit intrakraniellen Verschlüssen von A. cerebri media, A. cerebri anterior oder A. cerebri posterior eingeschlossen. In der Tenecteplase-Gruppe (Dosis 0,1 mg/KG) erreichten PatientInnen eine mittlere Reperfusion des Ischämieareals von 79 % und eine klinische Verbesserung innerhalb der ersten 24 h von 8 NIHSS-Punkten, verglichen mit 55 % Reperfusion und 3 NIHSS-Punkten in der Alteplase-Gruppe (p = 0,04 für klinische Verbesserung und p < 0,001 für Reperfusion).

In der unizentrischen ATTEST-Studie¹⁸ wurden 104 PatientInnen randomisiert und eingeschlossen. Zwischen der Tenecteplase- (Dosis 0,25 mg/KG) und der Alteplase-Gruppe zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich radiologischer oder klinischer Endpunkte.

Die multizentrische NOR-TEST-Studie¹⁹ schloss 1.100 PatientInnen ein, Tenecteplase wurde in dieser Studie in einer höheren Dosis (0,4 mg/KG, maximal 40 mg) verabreicht. Der primäre Endpunkt, klinisch exzellenter Outcome mit mRS 0–1 nach drei Monaten, wurde dabei von annähernd gleich vielen PatientInnen in beiden Studiengruppen erreicht (64 % vs. 63 %).

Die EXTEND-1A-Studie²⁰ zeigte an 202 PatientInnen mit Large Vessel Occlusion (LVO) eine Nichtinferiorität von Tenecteplase (Dosis 0,25 mg/KG) gegenüber Alteplase im primären Zielparameter – mehr als 50%ige Reperfusion oder fehlender Thrombus in der Angiografie – (22 % vs. 10 %, 95%-KI 2–21 %; p = 0,002 für Non-Inferiority; p = 0,03 für Superiority) sowie eine bessere mediane mRS nach drei Monaten.

In einer rezenten Metaanalyse²¹ aller fünf Studien konnten folgende Zusammenhänge gezeigt werden: Die Anwendung von Tenecteplase ist bei LVO mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einer kompletten Rekanalisation auch bereits vor Durchführung der Thrombektomie (TE) assoziiert (OR 2,01, 95%-KI 1,04–3,87), dabei wurden allerdings nur die Studie von Parsons et al. und EXTEND-1A berücksichtigt; weiters haben PatientInnen unter Tenecteplase eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit einer frühen neurologischen Verbesserung (45 % vs. 40,8 %, OR 1,43,

Empfehlungen 1: Thrombolyse und Thrombektomie

	Evidenzgrad
Bei Pat. mit Wake-up Stroke (WUS) und Last seen well (LSW) > 4,5 h soll, falls keine Kontraindikationen dagegen vorliegen, eine kraniale MRT inklusive DWI- und FLAIR-Sequenzen zur Entscheidung bezüglich systemischer thrombolytischer Therapie durchgeführt werden.	I, A
PatientInnen mit WUS und LSW > 4,5 h, ohne Indikation für eine endovaskuläre Therapie und ohne Infarktdemarkierung in der FLAIR-Sequenz, sollen mit Alteplase in der Standarddosierung von 0,9 mg/kg i. v. behandelt werden.	I, A
Bei PatientInnen mit Large Vessel Occlusion (LVO) und Symptombeginn bzw. LSW zwischen 6 h und 24 h soll ein multimodales Neuroimaging (CT- oder MRT-basiert) zur Bestimmung eines Perfusions-/Infarktkern-Mismatches bzw. einer Diskrepanz zwischen klinischem Schweregrad und Infarktkernvolumen durchgeführt werden.	I, A
PatientInnen mit LVO und Symptombeginn bzw. LSW zwischen 6 h und 24 h und signifikantem Mismatch (Perfusion/Infarktkern bzw. NIHSS/Infarktkern) sollten mittels endovaskulärer Thrombektomie behandelt werden.	II, B
Der Einsatz von Tenecteplase kann als Alternative zu Alteplase bei PatientInnen mit LVO vor der Thrombektomie erwogen werden.	II, C
Für den generellen Einsatz von Tenecteplase in der systemischen Thrombolyse des ischämischen Schlaganfalles besteht zum aktuellen Zeitpunkt keine Evidenz einer nachgewiesenen Nichtinferiorität oder Überlegenheit gegenüber Alteplase für klinische Endpunkte.	I, B

95%-KI 1,01–2,03). Es konnte jedoch kein signifikanter Unterschied in den klinischen Endpunkten nach drei Monaten festgestellt werden. Hinsichtlich Sicherheit ist Tenecteplase gegenüber Alteplase nicht unterschiedlich: In allen Vergleichsstudien und in der Metaanalyse war die Rate an SICH unter Tenecteplase vergleichbar mit derjenigen unter Alteplase.

Erweitertes Zeitfenster für Thrombektomie (TE)

Zwei multizentrische prospektiv randomisierte Studien testeten die Erweiterung des Zeitfensters für eine Thrombektomie bei LVO an durch Bildgebungsparameter selektierten PatientInnen: die DAWN- und die DEFUSE-3-Studie.

DAWN-Studie: In DAWN²² wurden PatientInnen mit intrakraniellm ACI (A. carotis interna) und/oder M1-Verschluss eingeschlossen, welche zuletzt zwischen 6 und 24 Stunden symptomfrei waren und ein klinisch-bildgebendes Mismatch aufwiesen: entweder eine NIHSS \geq 10 und gleichzeitig ein Infarktkern – definiert als DWI-Läsion in der MRT oder > 30 % CBF-(Cerebral-Blood-Flow-)Verzögerung im Vergleich zur gesunden Seite in der Perfusions-CCT – von unter 31 ml; oder eine NIHSS \geq 20 und ein Infarktkern unter 51 ml; oder eine NIHSS \geq 10 und ein Infarktkern unter 21 ml bei über 80-jährigen PatientInnen. 55 % der StudienteilnehmerInnen erlitten einen

WUS, 33 % einen unbeobachteten Schlaganfall mit Symptombefreiheit (Last seen well, LSW) bis 24 h, 12 % einen Schlaganfall mit beobachtetem Onset zwischen 6 und 24 h. Die Studie wurde nach 206 von 500 geplanten PatientInnen wegen eines klar positiven Ergebnisses in der Interimsanalyse abgebrochen. 48 % in der TE-Gruppe erreichten den primären Endpunkt mRS 0–2 (= funktionelle Unabhängigkeit), gegenüber 13 % im Kontrollarm. Das entspricht einem absoluten Risikounterschied von 35 % oder einer NNT von 2,8. In der Subgruppenanalyse zeigten spät behandelte PatientInnen ähnlich große Effekte der TE im Vergleich zu Kontrollen wie früher behandelte, allerdings zeigte sich insgesamt in beiden Studienarmen eine klare Abnahme der Wahrscheinlichkeit des guten Behandlungsergebnisses mit zunehmender Zeitdauer bis zum Behandlungsbeginn.

Das eindrucksvolle Ergebnis ist auch durch einen hohen Selektionsgrad der StudienpatientInnen bedingt: Im PatientInnengut eines Schlaganfallzentrums erfüllen nur 1,7 % die Einschlusskriterien des DAWN Trials.²³

DEFUSE-3-Studie: Die DEFUSE-3-Studie²⁴ wurde ebenfalls nach 182 statt geplanten 476 PatientInnen wegen klar positiver Ergebnisse in der Interimsanalyse abgebrochen. Erlaubt waren hier ein Behandlungsbeginn (Leistenpunktion) zwischen 6 und 16 h nach Symptombeginn oder LSW bei PatientInnen mit M1- und/oder intrakra-

niellem ACI-Verschluss und einem signifikanten sog. „Target-Mismatch“. Dieses war als Infarkt kern < 70 ml, einer Mismatch-Ratio (zwischen dem Perfusionläsions- und dem Infarkt kernvolumen) $> 1,8$ und einer Größe der Penumbra von mindestens 15 ml definiert. Zur Berechnung des Target-Mismatch wurde die RAPID-Software verwendet.

Mit 50 % nahmen auch in dieser Studie WUS-PatientInnen den größten Anteil ein. 44 % in der TE-Gruppe erreichten den primären Endpunkt (Outcome-mRS 0–2), gegenüber 16 % im Kontrollarm, das entspricht einer NNT von 3,6. Allerdings erfüllen nur 2 % der PatientInnen eines Schlaganfallzentrums die Einschlusskriterien von DEFUSE-3 (siehe **Empfehlung 1**).

Update Dyslipidämien

Dyslipidämien zählen zu den wichtigen Risikofaktoren für den Schlaganfall. Die Kausalität ist für LDL-Cholesterin, VLDL-Cholesterin, Lipoprotein(a) und Triglyzeride gut belegt (genetische Assoziationsstudien inklusive Studien mit Mendelscher Randomisierung, experimentelle und klinische Studien).^{25–29} In mehreren rezenten Studien, die Lipidqualität und -subfraktionen (NMR-Profil, Lipidomics, Apolipoprotein Profiling) bestimmen, sind epidemiologische Zusammenhänge spezieller Lipidprofile mit ischämischen Schlaganfall mindestens ebenso stark wie epidemiologische Zusammenhänge spezieller Lipidprofile mit dem Myokardinfarkt.^{30–32}

Die Sinnhaftigkeit der Behandlung von Dyslipidämien zur Vermeidung von zerebro- und kardiovaskulären Erkrankungen ist weltweit anerkannt. Die Österreichische Atherosklerosegesellschaft (AAS), die Österreichische Diabetes Gesellschaft (ÖDG) und die Österreichische Schlaganfall-Gesellschaft (ÖGSF) haben mehrfach Therapieempfehlungen veröffentlicht.³³ Für die Beurteilung der Evidenzgrade und Empfehlungsstärken werden die EFNS-Kriterien verwendet (**Tab. 2**).

Statine in der Primär- und Sekundärprävention

Die großen Statin-Studien der späten 1990er-Jahre (HPS, ASCOT-LLA, ALLHAT-LLT, PROSPER

und andere)* haben eindrücklich gezeigt, dass alle vaskulären Risikogruppen – PatientInnen mit koronarer Herzerkrankung, DiabetikerInnen, SchlaganfallpatientInnen und PatientInnen mit PAVK – annähernd gleichermaßen von einer Statin-Therapie profitieren und mit einer Hochdosis-Statin-Therapie eine relative Risikoreduktion von vaskulären Erkrankungen (einschließlich Schlaganfall) von 20–30 % erreicht werden kann. Primärpräventionsstudien wie die JUPITER-Studie konnten ebenfalls eine signifikante Reduktion des Schlaganfallrisikos (sekundärer Endpunkt) durch eine Hochdosis-Statin-Therapie (Rosuvastatin) von vaskulären RisikopatientInnen belegen.³⁶ In der SPARCL-Studie wurde erstmals der Effekt von hochdosiertem Atorvastatin in einem reinen Schlaganfallkollektiv ohne Koinzidenz einer koronaren Herzerkrankung untersucht ($n = 4.731$).³⁷ Eingeschlossen wurden PatientInnen nach Schlaganfall (Intervall zum Ereignis maximal 10 Monate) mit einem LDL-Cholesterinwert zwischen 100 und 190 mg/dl und einer mRS von maximal 3. In einem Beobachtungszeitraum von 4,9 Jahren konnte durch Atorvastatin 80 mg eine signifikante Reduktion von 16 % ($p = 0,03$) für den primären Endpunkt (tödlicher oder nichttödlicher Schlaganfall) erreicht werden. Für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse war die Risikoreduktion 35 % ($p = 0,003$). Keine Unterschiede fanden sich für die Mortalität. In einer Post-hoc-Analyse war eine LDL-Senkung auf Werte unter 70 mg/dl mit einer deutlich stärkeren Risikoreduktion für Schlaganfälle assoziiert (28 %, $p = 0,0018$). In einer Subgruppe von 1.007 PatientInnen mit bekannter Karotisstenose bei Einschluss ergab sich eine Risikoreduktion durch eine Statin-Therapie von 33 % ($p = 0,023$). Insgesamt belegen diese Studien den eindeutigen Nutzen einer Statin-Therapie in der Primär- und Sekundärprävention des Schlaganfalls und bestätigen das Prinzip „the lower, the better“.

Der optimale Zeitpunkt für den Beginn einer Statin-Therapie nach abgelaufenem Schlaganfall ist weiterhin offen. Das rezente ASSORT Trial konnte aufgrund mangelnder Rekrutierung keine eindeutige Aussage treffen.³⁸ In einer kleinen Beobachtungsstudie war das Absetzen einer vorbestehenden Statin-Therapie in der Schlaganfall-Akutphase mit einem erhöhten Risiko für

Tod und Behinderung verbunden. Hochwertige und ausreichend dimensionierte Studien sind notwendig, um hier eindeutige Antworten zu liefern.

Statine und Hirnblutungen

Initiale Analysen aus der SPARCL-Studie zeigten einen Trend hin zu einem höheren Hirnblutungsrisiko in der Hochdosis-Statingruppe. Nachfolgende Untersuchungen legten jedoch nahe, dass es sich hier um ein Artefakt der Intention-to-treat-Analyse handelt. In weiterer Folge konnten sehr große Metaanalysen von Studien zur Cholesterinsenkung (durch Statine und auch andere Maßnahmen) kein erhöhtes Hirnblutungsrisiko detektieren.³⁵ In genetischen Assoziationsstudien sind Genvarianten, die einen niedrigen Cholesterinspiegel bedingen, tatsächlich nicht mit einem erhöhten, sondern einem reduzierten Risiko für Hirnblutungen assoziiert. Auch rezente große epidemiologische Studien gehen in diese Richtung. Eine landesweite Studie aus Israel mit knapp 350.000 PatientInnen fand ein reduziertes Risiko für Hirnblutungen bei PatientInnen mit Hochdosis-Statin-Therapie.³⁹ Zwei rezente Kohortenstudien zeigten, dass eine Statin-Therapie nach Hirnblutungen mit einer reduzierten Mortalität (ohne erhöhtes Risiko für erneute Hirnblutungen) verbunden ist.^{40, 41} Große Beobachtungsstudien zur i. v. Thrombolyse zeigten ebenfalls kein erhöhtes Risiko für Hirnblutungen bei PatientInnen, die zum Zeitpunkt der i. v. Thrombolyse Statine einnehmen.⁴²

Obwohl es für eine abschließende Stellungnahme noch zu früh ist, spricht die derzeitige Evidenz gegen ein höheres Hirnblutungsrisiko unter Statin-Therapie. Dies trifft auch auf andere lipidsenkende Therapien wie die PCSK9-Inhibitoren zu (siehe unten), die in einer rezenten Metaanalyse selbst bei sehr niedrigen LDL-Cholesterintherapie-werten nicht mit einem erhöhten Risiko für Hirnblutungen verbunden waren.

Analoges gilt für PatientInnen mit zerebralen Mikroblutungen (sog. Microbleeds) und/oder Amyloid-Angiopathie. Auch hier fehlen valide Daten, die ein erhöhtes Hirnblutungsrisiko unter Statin-Therapie belegen würden. Umgekehrt gibt es erste experimentelle Hinweise, dass Statine durch Hochregulation von ApoJ die Amyloid- β -

* In großen Statin-Interventionsstudien (4S, HPS, LIPID, CARE, ALLHAT-LLT, LIPS, ALERT, ASCOT LLA) kam es zu einer Reduktion des relativen Risikos für schwerwiegende KV-Ereignisse und kardialen Tod um 27–35 %. Eine Metaanalyse von Primärpräventionsstudien (WOSCOP, AFCAPS/TexCAPS, PROSPER, ALLHAT-LLT, ASCOT-LLT, HPS, CARDS; insgesamt mehr als 42.800 TeilnehmerInnen) ergab für Personen ohne anamnestiche KV-Erkrankung eine signifikante Reduktion des relativen Risikos für schwerwiegende koronare (–29 %) und zerebrovaskuläre (–14 %) Ereignisse sowie Revaskularisierungen (–29 %).³⁴ Eine prospektive Metaanalyse dieser und weiterer Studien (insgesamt mehr als 90.000 PatientInnen) ergab eine proportionale Reduktion schwerwiegender vaskulärer Ereignisse um 21 % pro LDL-C-Absenkung um 1 mmol/l (38,7 mg/dl).³⁵ PROVE-IT, TNT und IDEAL ergaben eine signifikante Reduktion von KV-Ereignissen unter hochdosierter vs. Standard-Statin-Therapie.

Tab. 3: Dutch Lipid Clinic Network Score (DLCNS) für die familiäre Hypercholesterinämie (FH)

Kriterium	Score
Familienanamnese (maximal 2 Punkte)	
Verwandte/r 1. Grades mit prämaturner Herz- und Gefäßkrankung (Mann < 55 Jahre, Frau < 60 Jahre) und/oder Verwandte/r 1. Grades mit bekanntem LDL-Wert über der 95. Perzentile* für Alter und Geschlecht	1
Verwandte/r 1. Grades mit Sehnen-Xanthomen und/oder Verwandte/r 1. Grades mit Arcus lipoides corneae und/oder Kinder < 18 Jahre mit einem LDL-C-Wert über der 95. Perzentile** für Alter und Geschlecht	2
Vorerkrankungen (maximal 2 Punkte)	
PatientInnen mit prämaturner koronarer Herzkrankheit (Mann < 55 Jahre, Frau < 60 Jahre)	2
PatientInnen mit prämaturnem Schlaganfall oder prämaturner peripherer Gefäßkrankung (Mann < 55 Jahre, Frau < 60 Jahre)	1
Klinische Untersuchung (maximal 6 Punkte)	
Sehnen-Xanthome	6
Arcus lipoides corneae vor dem 45. Lebensjahr	4
Labor	
unbehandeltes LDL-C (mg/dl bzw. mmol/l)	
LDL-C \geq 325 mg/dl (\geq 8,5 mmol/l)	8
LDL-C 250–324 mg/dl (6,5–8,4 mmol/l)	5
LDL-C 190–249 mg/dl (5,0–6,4 mmol/l)	3
LDL-C 155–189 mg/dl (4,0–4,9 mmol/l)	1
Genetik	
Nachweis einer funktionellen Mutation im LDL-Rezeptor, ApoB oder PCSK9-Gen	8
Diagnose	
definitive FH	> 8
wahrscheinliche FH	6–8
mögliche FH	3–5
FH unwahrscheinlich	< 3

* 20–30 Jahre ca. 160 mg/dl, > 30 Jahre ca. 190 mg/dl⁴⁵; ** ca. 130 mg/dl⁴⁵

Clearance verbessern und so der Entstehung bzw. Progression einer Amyloid-Angiopathie entgegenwirken können.⁴³

Wie tief soll gesenkt werden?

Als unterer Zielwert einer Statin-Therapie wurde über eine lange Zeit empirisch ein LDL-Cholesterin von 50 mg/dl festgelegt, begleitet mit der Empfehlung, bei niedrigeren Werten eine Reduktion der Statin-Therapie durchzuführen. Diese Empfehlung beruhte auf der Beobachtung, dass Neugeborene und einige asiatische Populationen mit LDL-Cholesterinwerten von 50 mg/dl keiner-

lei Mangelerscheinungen aufweisen. Die Diskussion des unteren Grenzwertes wurde mit der Entwicklung der neuen effizienten Lipidtherapien, insbesondere PCSK9-Inhibitoren, sehr aktuell. Bedenken bestehen dahingehend, dass eine LDL-Cholesterin-Senkung auf sehr niedrige Werte zu neurokognitiven Nebenwirkungen, einem erhöhten Diabetesrisiko (in Analogie zur Statin-Therapie) und/oder Hirnblutungen führen könnte. Diese Bedenken wurden in genetischen Assoziationsstudien, randomisiert kontrollierten Interventionsstudien und einer rezenten, sehr großen Metaanalyse behandelt. Die Metaanalyse inkludierte 50.627 PatientInnen.⁴⁴ Kurz resümiert ergab sich in keiner dieser Studien ein Signal, dass diese Bedenken zutreffen könnten. Umgekehrt führte eine Senkung des LDL-Cholesterinwertes auf sehr niedrige Werte zu einer weiteren deutlichen Reduktion des kardiovaskulären Risikos (lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung ohne unteres Plateau). Damit ist jedenfalls von einer positiven Risiko-Nutzen-Bilanz auszugehen, wenngleich Langzeitdaten zur Kognition (insbesondere Demenz) derzeit noch nicht vorliegen. Es ist wichtig zu betonen, dass die guten Sicherheitsdaten für eine sehr starke Cholesterin-Senkung durch die aktuellen PCSK9-Inhibitoren (monoklonale Antikörper) nicht automatisch auf andere Formen der PCSK9-Inhibitionen (derzeit in Entwicklung) oder mögliche zukünftige cholesterinsenkende Therapien auf Basis anderer Mechanismen extrapolierbar sind.

Familiäre Hypercholesterinämie

Die familiäre Hypercholesterinämie ist eine Stoffwechselerkrankung, basierend auf Gendefekten im LDL-Rezeptorgen, ApoB-Gen oder PCSK9-Gen, die in der heterozygoten Form bei einem von 250 bis 500 Menschen vorkommen. Bei PatientInnen mit ischämischem Schlaganfall dürfte die Prävalenz bei ca. 2 % liegen. Die familiäre Hypercholesterinämie ist einfach über klinische Stigmata (Sehnscheiden-Xanthome, Xanthelasma [Cholesterinablagerungen im Bereich der Augenlider], Arcus lipoides corneae [eine ringförmige, weißliche Trübung der Hornhautperipherie]), die Eigen- und Familienanamnese sowie rezente LDL-Werte (am besten gemessen innerhalb von 24 Stunden nach Auftreten des Schlaganfalls) zu erkennen. Ein einfacher klinischer Score, der auch in der Routine zeiteffizient durchgeführt werden kann, ist in **Tabelle 3** (Dutch Lipid Clinic Network Score [DLCNS] für die familiäre Hypercholesterinämie) dargestellt. Das Erkennen einer familiären Hypercholesterinämie ist insofern wichtig, als bei diesen PatientInnen eine zumindest seit jungem Erwachsenenalter bestehende schädliche Wirkung sehr hoher Cholesterinwerte gegeben ist und damit das kardiovaskuläre Risiko deutlich über dem von erworbenen Hypercholesterinämien bei identen LDL-Werten liegt. Entsprechend ist hier eine besonders sorgfältige und konsequente Therapie angezeigt. Ein systematisches Screening für die Hypercholesterinämie bei PatientInnen mit ischämischem Schlaganfall ist entsprechend zu empfehlen.

Lipidtherapie jenseits von Statinen

Über die letzten Jahre wurde der Nutzen mehrerer lipidsenkender Therapiestrategien hinsichtlich kardiovaskulärer Prävention in großen Phase-III-Studien belegt. Den Anfang machte die IMPROVE-IT, in der ein signifikanter Nutzen einer Ezetimib-Therapie (Hemmung des Niemann-Pick-C1-like-1-Proteintransporters und damit der Cholesterinresorption im Darm) als Add-on zu Statinen bei PatientInnen nach akutem Koronarsyndrom nachgewiesen wurde. Ezetimib reduzierte insbesondere auch das Risiko von ischämischen Schlaganfällen (um 21 %, $p = 0,008$). Die Risikosenkung durch Ezetimib und Statine, hochgerechnet für eine analoge LDL-Cholesterin-Senkung von 1 mmol/l, war vergleichbar. Diese Studie rechtfertigt den Einsatz von Ezetimib zur LDL-Zielwerterreichung.⁴⁶

Besonders eindruckliche Ergebnisse brachte die PCSK9-Inhibition durch monoklonale Antikörper. Diese binden zirkulierendes PCSK9, was zu einer erhöhten Dichte von LDL-Rezeptoren an der Leberzelle und konsekutiv zur LDL-Cholesterinaufnahme führt. Als erste große Phase-III-Studie wurde die Fourier-Studie^{47–49} 2017 publiziert, die einen deutlichen Nutzen von Evolocumab (140 mg alle zwei Wochen oder 420 mg monatlich) in einem sehr großen Studienkollektiv von 27.564 PatientInnen mit diversen arteriosklerotisch bedingten kardiovaskulären Erkrankungen einschließlich ischämischem Schlaganfall zeigte. LDL-Werte in der Kontrollgruppe lagen im Median bei 92 mg/dl und in der Therapiegruppe bei 30 mg/dl. Das Follow-up betrug 2,2 Jahre. Der primäre kombinierte Endpunkt (kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris, koronare Revaskularisierung) wurde um 15 %, der sekundäre Endpunkt von kardiovaskulärer Mortalität, Myokardinfarkt und ischämischem Schlaganfall um 20 % gesenkt. Eine sehr starke Senkung fand sich für den Myokardinfarkt (um 27 %, $p < 0,001$) und den ischämischen Schlaganfall (um 25 %, $p = 0,01$). Es wurde kein erhöhtes Diabetesrisiko bzw. auch kein Effekt auf die kognitive Leistung nachgewiesen. In den SPIRE-1- und SPIRE-2-Studien konnte ebenfalls ein positiver Effekt des monoklonalen Antikörpers Bococizumab auf das Schlaganfallrisiko nachgewiesen werden.⁵⁰ Die Weiterentwicklung dieses Medikamentes wurde jedoch aufgrund des häufigen Auftretens neutralisierender Antikörper gestoppt. 2018 wurden am American-College-

of-Cardiology-(ACC-)Kongress die Ergebnisse der ODYSSEY-Outcome-Studie⁵¹ vorgestellt, in der der Effekt von Alirocumab 75 mg oder 150 mg subkutan zweiwöchentlich auf kardiovaskuläres Risiko bei PatientInnen nach akutem Koronarsyndrom untersucht wurde ($n = 18.924$). Durch Titration wurde versucht, einen LDL-Zielwert zwischen 25 mg/dl und 50 mg/dl zu erreichen, wobei auch Werte zwischen 15 mg/dl und 25 mg/dl toleriert wurden. Mittlere LDL-Werte nach vier Monaten waren 93 mg/dl und 38 mg/dl in der Kontroll- und Behandlungsgruppe. Der primäre Endpunkt wurde um 15 % reduziert, der für den nichttödlichen Herzinfarkt um 14 % ($p = 0,006$) und den ischämischen Schlaganfall um 27 % ($p = 0,01$). Auch die Gesamtmortalität wurde signifikant reduziert. Mit den PCSK9-Inhibitoren sind neue, sehr potente und gut verträgliche Medikamente zur LDL-Cholesterin-Senkung verfügbar geworden, die mit Statinen und ggf. auch Ezetimib eine Zielwerterreichung hinsichtlich LDL-Cholesterins bei nahezu allen PatientInnen ermöglichen. Dies trifft insbesondere auch auf PatientInnen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie zu. Die PCSK9-Inhibitoren sollten zum Einsatz kommen, wenn durch Statine, Diät und Lifestyle-Änderungen bei HochrisikopatientInnen eine Zielwerterreichung nicht gelingt. Unerwartet war auch ein signifikant positiver Effekt des CETP-Inhibitors Anacetrapib. Dieses Medikament wurde in der HPS3/TIMI55-REVEAL-Studie⁵² in einem PatientInnenkollektiv mit atherosklerotischen Gefäßerkrankungen ($n > 30.000$) getestet und hat zu einer quantitativ geringen, aber signifikanten Reduktion des kombinierten Endpunktes geführt. Wie bei allen Lipidstrategien nimmt der Nutzen mit Therapiedauer zu. Bemerkenswert ist eine sehr deutliche Senkung des Lipoprotein(a). Der positive Ausgang der Studie wird jedoch hauptsächlich auf einen deutlich LDL-Cholesterin-senkenden Effekt zurückgeführt.

Verschiedene Therapiestrategien zur Steigerung des HDL-Cholesterins (Niacin, HSP2-THRIVE und AIM-HIGH) sowie CETP-Inhibitoren ohne LDL-reduzierenden Effekt zeigten keine Reduktion des kardiovaskulären Risikos. Mit diesen Studien wurde der Therapieansatz einer HDL-Steigerung verlassen, während weiterhin an einer pharmakologischen Beeinflussung der HDL-Qualität gearbeitet wird.

Die rezente REDUCE-IT-Studie⁵³ hat den Nutzen von Omega-3-Fettsäuren bei PatientInnen mit

Hypertriglyceridämie (150–500 mg/dl) und laufender Statin-Therapie gezeigt. Der kombinierte Endpunkt (vaskulärer Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall, koronare Revaskularisierung und instabile Angina) wurde um 25 %, der Schlaganfall sogar um 28 % und die kardiovaskuläre Mortalität um 20 % jeweils signifikant gesenkt. Diese Studie verwendete ausschließlich Eicosapentaensäure (EPA) in hoher Dosis, während Studien mit anderen Omega-3-Fettsäure-Präparaten, die auch Docosahexaensäure (DHA) enthalten, unterschiedliche Ergebnisse erzielten. In der REDUCE-IT waren auch PatientInnen mit Schlaganfällen oder Karotisstenose mit einbezogen.

Empfehlungen und Guidelines

In den zwei bisherigen Positionspapieren hat sich die Österreichische Schlaganfall-Gesellschaft an die Empfehlungen der American Heart Association 2010 (respektive NCEPIII)⁵⁴ angelehnt und die Einleitung einer Statin-Therapie bei allen PatientInnen mit TIA oder ischämischem Schlaganfall und Nachweis von Arteriosklerose (zum Beispiel im Karotis-Ultraschall) sowie LDL-Werten > 100 mg/dl empfohlen. Zielwerte in diesen Empfehlungen liegen bei < 100 mg/dl bzw. bei HochrisikopatientInnen und PatientInnen mit atherothrombotischem Schlaganfall bei < 70 mg/dl. Die neuen Empfehlungen der ACC/AHA aus dem Jahr 2013 definieren vier Statin-Benefit-Gruppen:

- alle PatientInnen mit manifesten atherosklerotischen Gefäßerkrankungen und einem Alter > 21 Jahren,
- alle PatientInnen mit einem LDL-Cholesterin ≥ 190 mg/dl und einem Alter ≥ 21 Jahren,
- Männer und Frauen im Alter von 40–75 Jahren mit Diabetes,
- Männer und Frauen im Alter von 40–75 Jahren mit einem geschätzten 10-Jahres-Risiko für Gefäßerkrankungen $\geq 7,5$ %.

Bei manifesten Gefäßerkrankungen sollten Hochdosis-Statine (Atorvastatin ≥ 40 mg, Rosuvastatin ≥ 20 mg) eingesetzt werden, bei PatientInnen älter als 75 Jahre in Abhängigkeit der Verträglichkeit auch weniger potente Statine. Als Therapieziel wurde eine mindestens 50%ige Reduktion des LDL-Cholesterinspiegels definiert. Diese Guidelines wurden insbesondere deshalb kritisiert, weil die weithin übliche Zielwerterreichung hier nicht mehr eindeutig formuliert war. Ein Update 2017 reinstallierte gleichwertig zur

Tab. 4: Optionen zur Abschätzung des vaskulären Risikos und LDL-C-Zielwerte (American Association of Clinical Endocrinologists [AACE]), European Society of Cardiology/European Atherosclerotic Society [ESC/EAS] Guidelines, Österreichischer Lipidkonsensus 2016 [ÖLK]^{33, 55–58}. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2017/08/11/08/35/aace-and-eas-lipid-guidelines>

	Risiko-kategorie	Risikofaktoren ^a /10-Jahres-Risiko ^b	Behandlungsziele		
			LDL-C (mg/dl)	Non-HDL-C (mg/dl)*	apoB (mg/dl)
Extremes Risiko	AACE	<ul style="list-style-type: none"> fortschreitende ASCVD nach Erreichen eines LDL-C < 70 mg/dl etablierte klinische kardiovaskuläre Erkrankung bei PatientInnen mit DM, CKD Grad 3–4 oder HeFH prä-mature ASCVD (Männer < 55 a, Frauen < 65 a) 	< 55	< 80	< 70
	EAS	keine Empfehlung	–	–	–
	ÖLK	keine Empfehlung	–	–	–
Sehr hohes Risiko	AACE	<ul style="list-style-type: none"> bestehende/s oder rezent behandelte/s ACS, KHK, Karotis- oder peripher-vaskuläre Erkrankung; 10-Jahres-Risiko > 20 % DM oder CKD Grad 3–4 mit 1 oder mehr Risikofaktoren HeFH 	< 70	< 100	< 80
	EAS	<ul style="list-style-type: none"> bestehende ASCVD schwere CKD (GFR < 30 ml/min) DM mit Endorganschaden oder Hauptrisikofaktoren 	< 70	< 100	< 80
	ÖLK	<ul style="list-style-type: none"> manifeste KHK ischämischer Schlaganfall oder TIA + Nachweis von Atherosklerose pAVK Typ-2-DM Typ-1-DM mit Endorganschädigung (z. B. Albuminurie) moderate bis schwere CKD progrediente oder rezidivierende KHK trotz LDL-C < 100 mg/dl 	< 70**	< 100	–
Hohes Risiko	AACE	<ul style="list-style-type: none"> > 2 Risikofaktoren und 10-Jahres-Risiko 10–20 % DM oder CKD Grad 3–4 ohne weitere Risikofaktoren 	< 100	< 130	< 90
	EAS	<ul style="list-style-type: none"> DM, moderate CKD (GFR 30–50 ml/min) 10-Jahres-Risiko 5–10 %, FH 	< 100	< 130	< 100
	ÖLK	<ul style="list-style-type: none"> FH Typ-1-DM + Alter > 40 a ohne Zielorganerkrankung merklich erhöhte einzelne Risikofaktoren (z. B. familiäre Hypertension, schwere Hypertension) 10-Jahres-Risiko > 20 % 	< 100	< 130	–
Mäßiges Risiko	AACE	<ul style="list-style-type: none"> < 2 Risikofaktoren und 10-Jahres-Risiko < 10 % 	< 100	< 130	< 90
	EAS	<ul style="list-style-type: none"> 10-Jahres-Risiko 1–5 % 	< 115	–	–
	ÖLK	<ul style="list-style-type: none"> 10-Jahres-Risiko 10–20 % 	< 130***	< 160	–
Geringes Risiko	AACE	<ul style="list-style-type: none"> keine Risikofaktoren 	< 130	< 160	NR
	EAS	<ul style="list-style-type: none"> 10-Jahres-Risiko < 1 % 	< 115	–	–
	ÖLK	<ul style="list-style-type: none"> 10-Jahres-Risiko meist < 10 % 	< 160	< 190	–

ACS = akutes Koronarsyndrom; KHK = koronare Herzerkrankung; ASCVD = atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung (wenn vermutete atherosklerotische Genese bei akutem Koronarsyndrom, Myokardinfarkt, stabiler und instabiler Angina Pectoris, koronarer oder arterieller Revaskularisierung, Schlaganfall, TIA oder pAVK); CKD = chronische Nierenerkrankung; DM = Diabetes mellitus; pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit; HDL-C = High-Density-Lipoprotein-Cholesterin; HeFH = heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL-C = Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; TIA = transitorische ischämische Attacke; NR = keine Empfehlung.

^a Hauptrisikofaktoren sind: hohes LDL-C, polyzystisches Ovarialsyndrom, Rauchen, arterielle Hypertonie (Blutdruck \geq 140/90 mmHg oder antihypertensive Behandlung), niedriges HDL-C (< 40 mg/dl), Familienanamnese mit KHK (männliche Verwandte 1. Grades < 55 Jahre; weibliche Verwandte 1. Grades < 65 Jahre), chronische Nierenerkrankung (CKD) Grad 3–4, koronare Gefäßsklerose und Alter (Männer \geq 45 Jahre; Frauen \geq 55 Jahre). Abzug 1 Risikofaktor, wenn die betroffene Person ein hohes HDL-C aufweist.

^b Framingham Risk Scoring wird für die Bestimmung des 10-Jahres-Risikos angewendet.

* $Chol_{Non-HDL} = Chol_{gesamt} - Chol_{HDL}$

** Und/oder Reduktion um \geq 50 %, wenn der Zielwert nicht erreicht werden kann.

*** Im Einzelfall, vor allem bei Personen mit ausgeprägtem metabolischem Syndrom, kann es sinnvoll sein, eine LDL-C-Absenkung auf < 115 mg/dl (Non-HDL-C < 145 mg/dl) anzustreben.

50%igen Senkung des LDL-Cholesterins eine Zielwerterreichung von < 70 mg/dl. Auch in diversen anderen Guidelines der letzten Jahre ist die Definition eines Zielwertes ein zentrales Thema. Dies trifft auf den ESC/EAS-Konsensus

ebenso wie auf den AACE-Konsensus 2017 (American Association of Clinical Endocrinologists) und den Österreichischen Lipidkonsensus 2016³³ zu. Empfohlen werden zumeist Zielwerte < 70 mg/dl für HochrisikopatientInnen. Diese

Gruppe schließt den Großteil aller Schlaganfälle ein. Die AACE definiert HöchstisikopatientInnen mit Zielwerten < 55 mg/dl, zu denen PatientInnen mit atherothrombotischen Schlaganfällen in jungen Jahren (< 55 bzw. 65 Jahre

Tab. 5: ASCVD-Sekundärprävention: sehr hohes Risiko* für zukünftige ASCVD-Ereignisse^{55, 56}

Schwere ASCVD-Ereignisse
Rezentes ACS (innerhalb der letzten 12 Monate)
Vorbestehender Myokardinfarkt (unabhängig von den oben erwähnten rezenten ACS)
Vorbestehender ischämischer Schlaganfall
Symptomatische periphere arterielle Gefäßerkrankung (vorbestehende Claudicatio mit einem ABI < 0,85 oder frühere Revaskularisierung oder frühere Amputation)
Faktoren für hohes Risiko
Alter > 65 Jahre
Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie
Vorbestehende Koronararterien-/Bypass-OP oder perkutane koronare Intervention unabhängig von schweren ASCVD-Ereignissen
DM
Arterielle Hypertension
CKD (eGFR 15–59 ml/min/1,73 m ²)
Rauchen
Erhöhte LDL-C-Werte (≥ 100 mg/dl [≥ 2,6 mmol/l]) trotz maximal tolerierter Statin-Therapie und Ezetimib
Vorbestehende Herzinsuffizienz
<small>* Sehr hohes Risiko inkludiert eine Vorgeschichte mit ≥ 2 ASCVD-Ereignissen oder 1 schweres ASCVD-Ereignis und > 2 Risikofaktoren. ABI = Ankle-Brachial-Index; ACS = akutes Koronarsyndrom; ASCVD = arteriosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; CKD = chronische Nierenerkrankung; eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HF = Herzinsuffizienz; LDL = Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; MI = Myokardinfarkt.</small>

für Männer und Frauen), mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie oder mit Schlaganfallrezidiv unter adäquater Statin-Therapie zählen. Eine Übersicht über empfohlene Grenzwerte gibt die **Tabelle 4**. In all diesen Guidelines sind die rezenten Studien mit PCSK9-Inhibitoren und die entsprechende Metaanalyse, die einen eindeutigen Nutzen einer LDL-Senkung bis in den ganz niedrigen Bereich zeigt, noch nicht inkludiert.

Die sehr rezenten neuen Guidelines der American Heart Association (Publikation November 2018) knüpfen an die Empfehlungen von 2013 an.^{55, 56} Neu ist, dass bei PatientInnen mit manifesten Gefäßerkrankungen jeweils die maximal tolerierbare Dosis eines hochpotenten Statins empfohlen wird, da das Konzept „the lower, the better“ sehr gut belegt ist. Für HochrisikopatientInnen wird erneut ein Zielwert von < 70 mg/dl eingeführt. In Zusammenhang mit dem Schlaganfall sind RisikopatientInnen als solche definiert, die eine zweite manifeste Gefäßerkrankung (periphere Verschlusskrankung inklusive Karotisstenose oder koronare Herzerkrankung) oder neben dem Schlaganfall weitere Risikofaktoren aufweisen (**Tab. 5**).^{55, 56} In der Primärprävention kommen bei PatientInnen mit einem kardiovaskulären 10-Jahres-Risiko > 7,5 % zusätzliche Faktoren zum Einsatz, die eine Optimierung der Risikovo-

raussage ermöglichen. Hierzu zählen das Lipoprotein(a) und hochsensitive CRP, der Ankle-Brachial-Index (ABI) und auch der koronare Kalziumscore. Besonderes Augenmerk wird auf die Kontrolle der LDL-Cholesterinspiegel 4 bis 12 Wochen nach Therapieeinleitung oder Modifikation gelegt, um das erwünschte Ausmaß der Senkung (mindestens 50 % bei hochpotenten Statinen und 30–50 % bei mittelpotenten Statinen) bzw. eine Zielwerterreichung bei Hochrisikogruppen zu überprüfen und auch langfristig durch jährliche Kontrollen Therapieeffekt sowie Compliance sicherzustellen.

Welche Schlaganfallursachen bedürfen einer Statin-Therapie?

Die meisten der bestehenden Guidelines liefern hierzu keine eindeutige Antwort. Sie sind meist unpräzise, teilweise widersprüchlich oder beschränken sich ausschließlich auf Empfehlungen für den atherothrombotischen Schlaganfall. Die ÖGSF vertritt die Meinung, dass alle Formen des ischämischen Schlaganfalls prinzipiell mit einem Statin behandelt werden sollen, außer juvenile Schlaganfälle im Rahmen von Dissektionen, Vasculitiden etc. (ohne Nachweis von Arteriosklerose). Hauptbegründung für eine breite Anwendung von Statinen ist die Tatsache, dass die großen Studien (z. B. British HPS und FOURIER)

PatientInnen mit ischämischen Schlaganfällen unabhängig von der Ätiologie eingeschlossen haben und sich damit die generierte Evidenz auch auf alle Schlaganfälle bezieht. Dies trifft auch auf die SPARCL-Studie zu – mit der Einschränkung, dass PatientInnen mit bekanntem Vorhofflimmern hier nicht berücksichtigt wurden. Es gibt jedoch belastbare Hinweise aus der Literatur, dass eine nahezu 100%-Koinzidenz zwischen Arteriosklerose und Vorhofflimmern besteht. Der Arteriosklerose wird eine wichtige Rolle in der Entstehung des Vorhofflimmerns eingeräumt, und diese begünstigt sehr wahrscheinlich auch das Eintreten zerebraler Embolien bei bestehendem Vorhofflimmern über den Verlust der Windkesselfunktion in der Aorta und einem dadurch bedingten diastolischen Rückfluss im Bereich der abgehenden Hirngefäße. Im CHA₂DS₂-VASc-Score ist die manifeste Arteriosklerose auch als Risikofaktor für Embolien verankert.

Eine weitere Begründung für die breite Anwendung von Statinen ist, dass ischämische Schlaganfälle unabhängig von der Ätiologie mit einem sehr hohen Risiko für andere Gefäßerkrankungen verbunden sind. Dies wurde früher als CHD-Äquivalent (CHD = Coronary Heart Disease) bezeichnet. Das Risiko, über die nächsten 10 Jahre einen Herzinfarkt zu erleiden, ist bei PatientInnen mit ischämischen Schlaganfällen und PatientInnen mit rezenten Herzinfarkten nahezu ident⁵⁹ (siehe **Empfehlung 2**).

Ausblick

Zur LDL-Senkung mittels PCSK9-Inhibition werden über die bereits markteingeführten monoklonalen Antikörper hinaus Antisense-Oligonucleotid-(ASO-) und Small-interfering-RNA-(siRNA-) Therapien (u. a. ORION-1-Studie) entwickelt, die die PCSK9-Produktion auch intrazellulär hemmen. Ob diese Therapieformen eine ähnliche Effizienz hinsichtlich der Reduktion des kardiovaskulären Risikos und eine ähnliche Sicherheit aufweisen, ist zum jetzigen Zeitpunkt noch offen. Durch die immer effizientere LDL-Senkung in den letzten Jahren hat die relative Bedeutung von VLDL und Lipoprotein(a) als kausalen Risikofaktoren für Arteriosklerose und Schlaganfall deutlich zugenommen. Folgende Therapieformen werden derzeit entwickelt und in großen Endpunktstudien getestet: ASO-Therapie gegen Lipoprotein(a), ASO-Therapie gegen Apolipoprotein CIII (führt zur Senkung von VLDL, Triglyzeriden und Remnant-Cholesterin), monoklonale Antikörper- und ASO-Therapien gegen ANGPTL3 (Triglyzeride-Senkung).

Empfehlungen 2: Dyslipidämien

	Evidenzgrad
PatientInnen mit TIA oder ischämischem Schlaganfall sollten mittels Lebensstilmodifikationen, diätetischen Maßnahmen und einem hochpotenten Statin in maximal tolerierter Dosis (über dem 75. Lebensjahr Wahl des Statins bzw. Dosierung in Abhängigkeit von der Verträglichkeit) behandelt werden.	I, A
Diese Empfehlung gilt nicht für SchlaganfallpatientInnen mit klar definierter Ursache ohne Nachweis von Atherosklerose (modifiziert zum Positionspapier 2009).	I, A
Ein optimaler Präventionseffekt ist bei Erreichen von Zielwerten gegeben (LDL-Cholesterin < 70 mg/dl bei Hochrisikogruppen). Entsprechend sollte bei Nichterreichen der Zielwerte die Statindosis gesteigert bzw. auf ein potenteres Statin umgestellt werden (modifiziert zum Positionspapier 2009).	II, A
Rezente Metaanalysen belegen, dass eine Senkung des LDL-Cholesterins weit unter übliche Grenzwerte zu einem zusätzlichen Nutzen bei gutem Sicherheitsprofil beiträgt („the lower, the better“). Entsprechend können im Einzelfall bei HochrisikopatientInnen LDL-Cholesterinwerte unter den üblichen LDL-Zielwerten angestrebt werden (neu zum Positionspapier 2009).	I, B
Zusätzlich zu Statinen bzw. alternativ zu Statinen bei nachgewiesener Unverträglichkeit können Ezetimib und PCSK9-Inhibitoren eingesetzt werden, um oben beschriebene Empfehlungen umzusetzen und Zielwerte zu erreichen. Zu diesen Therapien liegen positive Endpunktstudien in hoher Qualität vor (neu zum Positionspapier 2009).	I, A
Eine vorbestehende Therapie mit Statinen sollte möglichst lückenlos fortgesetzt werden (unverändert zum Positionspapier 2009).	III, B
Eine Kontrolle des Lipidstatus sollte 8 bis 12 Wochen nach Beginn bzw. nach Modifikation der lipidsenkenden Therapie erfolgen, um das Therapieziel (mindestens 50%ige Senkung bei hochpotenten Statinen und 30–50%ige Senkung bei mittelpotenten Statinen) und eine Zielwerterreichung (Hochrisikogruppen) zu überprüfen.	
Nachfolgend sollten jährliche Messungen erfolgen, um nachhaltige Wirkung und auch die Compliance sicherzustellen (modifiziert zum Positionspapier 2009).	I, A
Bei PatientInnen mit Schlaganfall und Nachweis von Atherosklerose wird ein klinisches Screening für familiäre Hypercholesterinämie entsprechend dem DLCN-Score (oder vergleichbaren Scores) empfohlen. In diesen Score gehen Eigenanamnese, Familienanamnese, LDL-Cholesterinspiegel und klinische Stigmata ein (neu zum Positionspapier 2009).	III, C
Bei SchlaganfallpatientInnen mit einer Hypertriglyzeridämie (> 175 mg/dl) sollte der Lebensstil intensiv modifiziert werden (Gewichtsabnahme, diätetische Maßnahmen mit Einschränkung von Fett- und Zuckerkonsum, Einschränkung des Alkoholkonsums). Ebenso sollten sekundäre Faktoren und Ursachen für die Hypertriglyzeridämie bestmöglich behandelt werden (Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankung, nephrotisches Syndrom, Hypothyreose) (modifiziert zum Positionspapier 2009).	I, A

Update TIA und Minor Stroke

Grundsätzlich war es bisher primär von akademischem Interesse, eine TIA bzw. einen Minor Stroke präzise zu definieren, da auch die TIA einen neurologischen Notfall darstellt und wie ein Schlaganfall eine rasche Beurteilung, Diagnostik und Therapie benötigt. In den letzten

Jahren sind allerdings mehrere Studien durchgeführt worden, die sich spezifisch mit der akuten Behandlung von Hochrisiko-TIAs und Minor Stroke beschäftigt haben. Dieses Positionspapier behandelt die Aspekte der akuten Behandlung von TIA und Minor Stroke. Wenn nicht anders vermerkt, erfolgt das Management dieser PatientInnen nicht unterschiedlich zu jenen mit ischämischem Schlaganfall. Auf Grund des hohen frühen Rezidivrisikos erscheint auch für dieses

PatientInnengut eine Betreuung im spezialisierten Setting auf einer Schlaganfallereinheit sinnvoll. Besonders bei PatientInnen mit TIA und Minor Stroke ist eine rasche Abklärung sinnvoll, da eine frühe intensiviertere medikamentöse Therapie (z. B. duale Thrombozytenfunktionshemmung), eine frühe Karotisoperation bzw. eine frühe Antikoagulation bei kardialen Embolien sicher ist. Das MRT stellt in diesem Kontext die primär bildgebende Modalität dar, da früh eine prognostische Abschätzung (Vorhandensein oder Fehlen von ischämischen Schäden⁶⁰), eine Abschätzung des Blutungsrisikos unter intensivierter blutverdünnender Medikation (Ischämiegröße, hämorrhagische Transformierung, Microbleeds) sowie eine ätiologische Zuordnung (Infarktmuster, intrakranielle Gefäßpathologien) möglich sind.

Die bis vor kurzem gebräuchliche Definition der TIA als „plötzliches fokales neurologisches Defizit, das kürzer als 24 Stunden andauert und von vermutetem vaskulären Ursprung ist, das einem Gefäßstromgebiet im Gehirn oder Auge zugeordnet werden kann“, geht auf die 1970er-Jahre zurück. Da zu diesem Zeitpunkt eine zerebrale Bildgebung noch nicht flächendeckend verfügbar war, wurde die TIA anhand von klinischen und zeitlichen Kriterien definiert.⁶¹ Nachdem allerdings auch bei einer TIA in 1/3 der Fälle in der MR-Bildgebung ein ischämischer Schlaganfall nachgewiesen werden kann und dies auch eine prognostische Bedeutung hat⁶⁰, wurde in der ab 2022 gültigen ICD-11-Klassifikation die Definition angepasst und wird nun sowohl nach bildgebenden als auch nach zeitlichen Kriterien definiert als: „Vorübergehende Episode einer fokalen neurologischen Dysfunktion im Rahmen einer fokalen Durchblutungsstörung des Gehirns ohne akuten Infarkt in der entsprechenden Region oder transienter monokulärer Visusverlust durch eine retinale Ischämie. Symptome sollten sich innerhalb von 24 Stunden rückbilden.“ (Eine offizielle deutsche Übersetzung ist noch nicht erschienen; <https://icd.who.int/>)

Besonders im angloamerikanischen Sprachraum wurde die TIA bis vor einiger Zeit nicht als neurologischer Notfall angesehen. Die zwischenzeitlich natürlich längst revidierten Guidelines von Großbritannien aus dem Jahr 2000 empfahlen noch, eine Abklärung nach TIA innerhalb von 2 Wochen durchzuführen. Mehrere Untersuchungen konnten zwischenzeitlich jedoch klar zeigen, dass das Schlaganfallrisiko nach einer TIA substantiell ist. Ein Review aus dem Jahr 2007 gibt das Risiko mit 3,1 % nach 2 und 5,2 % nach

7 Tagen an.⁶² Besonders hoch ist das Risiko in den ersten Stunden nach der TIA, wie im Rahmen des populationsbasierten Oxford Vascular Project gezeigt werden konnte (1,2 % innerhalb von 6 Stunden, 5,1 % innerhalb von 24 Stunden).⁶³ Ferner konnten zwei Studien zeigen, dass eine rasche Abklärung und Behandlung von Patienten mit TIA und Minor Stroke zu einer substantziellen Reduktion des Schlaganfallrisikos führt: In der EXPRESS-Studie wurde im Jahr 2004 die Versorgung von PatientInnen mit TIA und Minor Stroke im Bezirk Oxfordshire (Großbritannien) umgestellt, um eine rasche ambulante und stationäre Abklärung und Behandlung zu gewährleisten. Das 90-Tage-Schlaganfallrisiko sank von 10,3 % in den Jahren 2002 bis 2004 auf 2,1 % in den Jahren 2004 bis 2007.⁶⁴ Im Rahmen des SOS-TIA-Projektes wurde in Paris eine Rund-um-die-Uhr-TIA/Minor-Stroke-Ambulanz eingerichtet. Die dort betreuten Personen hatten ein 90-Tage-Schlaganfallrisiko von 1,2 % vs. den auf Basis des ABCD2-Scores erwarteten 6,0 %.⁶⁵ Auch Langzeitnachverfolgung von PatientInnen mit TIA oder Minor Stroke, die in 21 verschiedenen TIA-Kliniken in verschiedenen Ländern behandelt wurden, zeigten mit 12,9 % ein beträchtliches Schlaganfallrisiko in den ersten 5 Jahren (ca. die Hälfte davon innerhalb des ersten Jahres).⁶⁶ Um die Ressourcen des Gesundheitssystem besser zu nutzen, wurden Risikoscores etabliert, die eine Abschätzung geben sollen, wie hoch das Schlaganfallrisiko nach einer TIA ist, um jene PatientInnen erkennen zu können, die eine rasche stationäre Aufnahme bzw. ambulante Abklärung in einer TIA-Klinik benötigen. Der bekannteste Risikoscore ist der ABCD2-Score (**Tab. 6**), der anhand des Alters, des Blutdruckes bei Erstvorstellung, der klinischen Präsentation, des Vorhandenseins eines Diabetes mellitus und anhand der Dauer der neurologischen Symptomatik zeigt, dass das Schlaganfallrisiko mit steigender Punktzahl (0 bis 7 Punkte) in den ersten 7 Tagen von 0 % auf 10 % steigt.⁶⁷ In den frühen Untersuchungen ist das Risiko besonders bei einem ABCD2-Score ≥ 4 deutlich erhöht und wurde deshalb als Hochrisiko-TIA bezeichnet. Da in Mitteleuropa die TIA schon von jeher als Notfall gesehen und akut abgeklärt und behandelt wurde, ist diese Unterscheidung bisher bei uns nicht von Relevanz gewesen. Durch die rezenten Studien (POINT, CHANCE – siehe unten) ergibt sich jedoch durch die Diagnose einer Hochrisiko-TIA eine therapeutische Konsequenz, weshalb der ABCD2-Score

Tab. 6: ABCD2-Score: Die Punkte jeder Spalte werden addiert. Mit steigender Punktzahl steigt das Risiko, einen Schlaganfall nach einer TIA zu bekommen

A	Alter	≥ 60 Jahre	1
B	Blutdruck bei Aufnahme	sysRR ≥ 140 und/oder diaRR ≥ 90 mmHg	1
C	klinische Präsentation (nicht additiv)	Hemiparese	2
		Sprach-/Sprechstörung	1
		andere	0
D	Dauer der Symptomatik	> 60 min	2
		10–59 min	1
		< 10 min	0
D	Diabetes mellitus	vorhanden	1
Summe			0–7
sysRR = systolischer Blutdruck; diaRR = diastolischer Blutdruck			

bei jedem Patienten/jeder Patientin mit einer TIA erhoben werden sollte.

Für den Minor Stroke – der Nachfolger des prolongierten reversiblen neurologischen Defizits (PRIND) – gab es auch mannigfaltige Definitionen. Durchgesetzt (besonders in randomisierten, kontrollierten Studien) hat sich die Definition basierend auf der National-Institutes-of-Health-Schlaganfall-Skala. Dadurch wird davon ausgegangen, dass es sich bei einem Minor Stroke in einer Mehrzahl der Fälle um einen Schlaganfall mit kleinem Läsionsvolumen – und damit geringem Einblutungsrisiko – handelt.

Thrombolyse

Eine gepoolte Analyse neun randomisierter Studien zeigte, dass eine Behandlung mit rtPA bei PatientInnen mit einem Minor Stroke (definiert als NIHSS 0–4) den Anteil der PatientInnen mit sehr gutem funktionellen Outcome (mRS 0–1) um 9,8 % erhöht. Die Einblutungsrate war mit 2 % nur gering erhöht.^{68, 69} Dementsprechend wird eine Therapie mit rtPA innerhalb der ersten 4,5 Stunden nach Symptombeginn bei PatientInnen mit Minor Stroke und funktionell beeinträchtigenden Symptomen empfohlen.

In der nicht unbeträchtlichen Untergruppe der PatientInnen mit einem leichten Schlaganfall aufgrund eines Defizits, welches als nicht beeinträchtigend für die Durchführung der Aktivitäten des täglichen Lebens gewertet wird, war der Nutzen der Thrombolyse bisher unklar. In der **PRISMS-Studie**⁷⁰ wurden PatientInnen mit einem leichten Schlaganfall (NIHSS < 5 Punkte) mit einem nicht als funktionell beeinträchtigend gewerteten Defizit entweder zu einer Therapie

mit rtPA oder Aspirin 325 mg innerhalb der ersten drei Stunden nach dem Auftreten der Symptomatik oder dem Zeitpunkt, zu dem der Patient/die Patientin zuletzt unversehrt gesehen wurde, randomisiert. Die Studie musste aufgrund einer zu langsamen Rekrutierung vorzeitig beendet werden, bis dahin konnten nur 313 PatientInnen (von eigentlich geplanten 1.000) eingeschlossen werden. Der primäre Endpunkt (ein funktionell sehr gutes Outcome nach 90 Tagen, definiert als Modified Ranking Scale 0–1) wurde von 78,2 % in der rtPA-Gruppe bzw. von 81,5 % in der Kontrollgruppe erreicht. Interessant dabei war, dass das Outcome in der Kontrollgruppe deutlich besser als bei der Studienplanung erwartet war. Der primäre Sicherheitsendpunkt (symptomatische intrakranielle Blutung) ereignete sich bei fünf PatientInnen in der rtPA-Gruppe (3,2 %) und keinem Patienten/keiner Patientin in der Kontrollgruppe. Ein Anstieg der Mortalität konnte nicht beobachtet werden. Die AutorInnen fassen zusammen, dass eine Therapie mit rtPA bei PatientInnen mit einem NIHSS unter 5 Punkten und keinem die Aktivitäten des Lebens beeinträchtigenden Defizit keinen Vorteil zu bringen scheint, das Blutungsrisiko allerdings gering erhöht ist. Die PatientInnenzahl in der Studie war allerdings nicht groß genug, um eine ausreichende statistische Power zu erreichen, sodass die Diskussion zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht abgeschlossen ist. Hervorzuheben ist weiters, dass in der Studie weder ein Gefäßverschluss noch ein bildgebender Nachweis eines Mismatch gefordert wurde. Ein weiterer Diskussionspunkt ist, dass in PRISMS 13 % der PatientInnen in der Behandlungsgruppe ein Stroke

Mimic, also keinen Schlaganfall hatten. Dies rechtfertigt erneut die Forderung nach bildgebenden Kriterien zur Beantwortung der Fragestellung. Eine der Interpretationen, warum sich die PatientInnen in der Behandlungsgruppe klinisch verschlechterten, ist, dass die Verschlechterung entweder auf einen Rezidivinsult, eine spätere Gerinnselbildung oder eine Ödembildung zurückzuführen ist, also Komplikationen, welche durch eine Therapie mit rtPA nicht verhindert werden können.

Zusammenfassend kann eine Therapie mit rtPA bei PatientInnen mit leichtem Schlaganfall (NIHSS unter 5 Punkten) und einem als funktionell nichtbeeinträchtigend gewerteten Defizit aktuell nicht empfohlen werden.

Kombinationstherapie mit Thrombozytenaggregationshemmern

Eine duale Plättchenhemmung stellt beim akuten Koronarsyndrom schon lange eine Standardtherapie dar. Inwiefern sie in der frühen Sekundärprophylaxe nach ischämischem Schlaganfall einer Monotherapie mit Aggregationshemmern überlegen ist, war lange unklar. So musste die FASTER-Studie⁷¹ wegen ungenügender Rekrutierung mit 396 eingeschlossenen PatientInnen mit TIA oder Minor Stroke abgebrochen werden. In dieser Studie zeigte sich ein Trend zu einer Reduktion von Reinsulten unter der Kombinationstherapie (Anteil erneuter Schlaganfälle in der Gruppe, die ASS und Clopidogrel innerhalb von 24 Stunden nach dem Akutereignis erhielten, 14/198 vs. 21/194 in der Gruppe mit ASS-Monotherapie). Die EARLY-Studie verglich bei 543 PatientInnen ASS/Dipyridamol vs. ASS 100 mg jeweils innerhalb von 24 h, nach einer Woche erhielten alle die Kombination, das Ergebnis nach 3 Monaten zeigte keinen signifikanten Unterschied.⁷²

In der chinesischen **CHANCE-Studie** wurden bei über 5.000 PatientInnen mit Hochrisiko-TIA (ABCD₂-Score ≥ 4) oder Minor Stroke (NIHSS ≤ 3) eine 3-wöchige duale Plättchenhemmung (Clopidogrel, Loading Dose 300 mg, dann 75 mg für 3 Monate und ASS, Loading Dose 75–300 mg, dann 75 mg täglich für 3 Wochen) vs. ASS (Therapiebeginn innerhalb von 24 Stunden nach dem Ereignis mit einer Loading Dose von 75–300 mg) verglichen.⁷³ Der Endpunkt ischämischer Schlaganfälle wurde mit der dualen Therapie signifikant gesenkt (7,9 % vs. 11,4 %, $p < 0,0001$), ohne dass es zu einer relevanten Zu-

nahme von Blutungen kam. Die Ergebnisse der CHANCE-Studie können nicht generalisiert werden, denn PatientInnen mit schwereren Schlaganfällen und mit Niedrig-Risiko-TIA waren ausgeschlossen. Auf nichtchinesische PatientInnen sind die Ergebnisse nicht generell übertragbar, nachdem sich im chinesischen Raum die Schlaganfallätiologie von der in Europa/den USA relevant unterscheidet: So besteht eine höhere Prävalenz intrakranieller Gefäßstenosen und möglicherweise auch eine unterschiedliche Ausprägung genetischer Polymorphismen der Cytochrom-P450-Isoenzyme, was für die Metabolisierung von Clopidogrel in seine aktiven Metaboliten von Bedeutung ist. Außerdem bestehen noch Unterschiede in der Sekundärprävention nach Schlaganfall/TIA zwischen China und Europa/den USA: In CHANCE waren lediglich 44 % der HypertonikerInnen unter laufender antihypertensiver Therapie, und eine große Zahl von DiabetikerInnen war unbehandelt.

In der rezenten **POINT-Studie** wurde untersucht, ob eine Kombinationstherapie mit Clopidogrel (600 mg Loading Dose, danach 75 mg/d) und ASS (50–325 mg/d) im Vergleich zu einer ASS-Monotherapie das Auftreten schwerer vaskulärer Ereignisse (ischämischer Schlaganfall, Myokardinfarkt oder vaskulärer Tod) innerhalb von 90 Tagen nach Hochrisiko-TIA oder Minor Stroke reduziert.⁷⁴ Die Studienmedikation musste dabei innerhalb von 12 h nach Onset der Symptomatik begonnen werden. Auch hier war eine Hochrisiko-TIA als TIA mit einem ABCD₂-Score von ≥ 4 Punkten definiert, wobei die TIA-Symptomatik nicht auf eine Sensibilitätsstörung, Schwindel oder isolierte Sehstörung beschränkt sein durfte. Weiters war Minor Stroke in Entsprechung zur CHANCE-Studie klinisch als ein NIHSS ≤ 3 Punkten definiert. PatientInnen, die zuvor eine Therapie mit rtPA erhalten hatten, waren ebenso wie jene, die eine Thrombektomie erhalten hatten, ausgeschlossen. Auch wurden PatientInnen mit geplanter Karotisendarteriektomie ausgeschlossen. Zwischen 2010 und 2017 konnten 2.432 PatientInnen in die Clopidogrel-ASS-Gruppe und 2.449 PatientInnen in die ASS-Monotherapie-Gruppe randomisiert werden. Das mediane Alter lag bei 65 Jahren, 43 % der PatientInnen wurden nach TIA eingeschlossen und 57 % nach Minor Stroke. 1/3 der PatientInnen wurde innerhalb von 6 h nach dem Ereignis randomisiert.

Nach 90 Tagen ereignete sich bei 121 (5,0 %) der Clopidogrel-ASS-Gruppe und bei 160 (6,5 %) in

der ASS-Monotherapie-Gruppe ein primärer Endpunkt (HR 0,75, 95%-KI 0,59–0,95, $p = 0,02$). Auch isolierte ischämische Schlaganfälle traten seltener unter der Kombinationstherapie auf (112 [4,6 %] vs. 155 [6,3 %], HR = 0,72, 95%-KI 0,56–0,92, $p = 0,01$). Dem stand ein erhöhtes Risiko schwerer Blutungsereignisse gegenüber (0,9 % vs. 0,4 %, HR 2,32, 95%-KI 1,1–4,87, $p = 0,02$), das Risiko intrakranieller Blutungen war allerdings nicht unterschiedlich zwischen den zwei Gruppen verteilt (0,2 % vs. 0,1 %, HR 1,68, 95%-KI 0,4–7,03, $p = 0,47$). Relevanterweise war der Therapieeffekt der dualen Plättchenhemmung für den primären Endpunkt in den ersten 30 Tagen größer (Tag 0–30: 3,9 % vs. 5,8 %, HR = 0,73, 95%-KI = 0,56–0,95, $p = 0,02$; Tag 31–90: 1 % vs. 0,8 %, HR = 1,3, 95%-KI = 0,72–2,36, $p = 0,39$), wohingegen nur für den Zeitraum 31–90 Tage ein Trend hin zu einem erhöhten Blutungsrisiko unter dualer Plättchenhemmung nachweisbar war ($p = 0,08$). Zusammenfassend zeigte sich in der POINT-Studie eine Reduktion des kombinierten vaskulären Endpunktes nach 90 Tagen durch eine Kombinationstherapie aus Clopidogrel + ASS bei erhöhtem Risiko schwerer Blutungen. Pro 1.000 behandelten PatientInnen konnten 15 kombinierte vaskuläre Endpunkte auf Kosten des zusätzlichen Auftretens 5 schwerer Blutungskomplikationen verhindert werden.

Insgesamt besteht bei Vorliegen zweier positiver randomisierter kontrollierter Studien (POINT- und CHANCE-Studie) nun hinreichend Evidenz für den Einsatz einer frühzeitigen, kombinierten, plättchenhemmenden Therapie mit Clopidogrel und ASS nach TIA/Minor Stroke, allerdings mit individueller Risiko-Nutzen-Abwägung (Blutungsrisiko). Gemäß einer rezenten Metaanalyse der Daten der FASTER-, POINT- und CHANCE-Studien (mit insg. 10.447 eingeschlossenen PatientInnen) sollte die Dauer der dualen Plättchenhemmung auf 3 Wochen beschränkt bleiben und danach auf eine Monotherapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer umgestellt werden, allerdings ist möglicherweise auch eine Limitierung auf 10 Tage schon mit einem Nutzen assoziiert⁷⁵ (siehe **Empfehlung 3**).

Ausblick

In der Kardiologie werden beim akuten Koronarsyndrom Kombinationen von ASS mit dem ADP-Rezeptorantagonisten Prasugrel oder ADP-P2Y₁₂-Thrombozyten-Rezeptorantagonisten wie

Empfehlungen 3: TIA und Minor Stroke

	Evidenzgrad
Eine TIA geht mit einem substanziellen Risiko eines nachfolgenden Schlaganfalles einher und soll akut abgeklärt und behandelt werden.	II, A
PatientInnen mit leichtem ischämischen Schlaganfall (NIHSS < 4) und funktionell behindernder Symptomatik sollten im Zeitfenster von 4,5 h mit rt-PA behandelt werden.	I, B
Bei PatientInnen mit leichtem ischämischen Schlaganfall und funktionell nichtbehindernder Symptomatik kann bei Vorliegen gewichtiger Zusatzbefunde (z. B. relevante Gefäßpathologie) eine Behandlung mit rt-PA erwogen werden.	IV, GCP
Eine Kombinationstherapie, bestehend aus Clopidogrel und ASS, sollte bei PatientInnen mit Hochrisiko-TIA (ABCD2-Scores \geq 4) oder Minor Stroke mit nichtkardiogen embolischer Schlaganfallursache und geringem Blutungsrisiko zum Einsatz kommen.	I, A
Nach einer Hochrisiko-TIA oder Minor Stroke sollte die Kombinationstherapie frühestmöglich innerhalb der ersten 24 h verabreicht werden. Die erste Gabe von Clopidogrel sollte in Form einer Loading Dose (300 mg oder 600 mg) verabreicht werden.	I, A
Die Nutzen-Risiko-Relation der dualen Plättchenhemmung ist in den ersten 3 Wochen am besten.	II, B

Ticagrelor oder Cangrelor verwendet. In der Sekundärprophylaxe nach TIA/Schlaganfall haben diese Substanzen derzeit noch keinen Stellenwert, da bis vor kurzem noch keine Studien vorlagen. Die 2016 publizierte **SOCRATES-Studie** schließt nun für Ticagrelor diese Lücke.⁷⁶ In die SOCRATES-Studie wurden von Januar 2014 bis Oktober 2015 in 674 Zentren 13.199 PatientInnen mit TIA/Minor Stroke innerhalb von 24 h nach Onset der Symptomatik entweder mit Ticagrelor oder ASS behandelt (6.589 mit Ticagrelor/6.610 mit ASS). Nach 90 Tagen ereignete sich bei 442 (6,7 %) der mit Ticagrelor behandelten PatientInnen und bei 497 (7,5 %) jener mit ASS ein primärer kombinierter vaskulärer Endpunkt (i. e. Schlaganfall, Myokardinfarkt oder Tod; HR, 0,89; 95%-KI 0,78–1,01; $p = 0,07$). Weder das Risiko schwerer Blutungen noch das Risiko intrakranieller Blutungen unterschied sich signifikant zwischen den zwei Gruppen, und auch in Bezug auf den sekundären Endpunkt ischämischer Schlaganfall ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen nachweisen (Ticagrelor: 5,8 % vs. ASS 6,7; HR 0,87; 95%-KI 0,76–1,00, $p = n. s.$). In SOCRATES wurden darüber hinaus in einer zuvor festgelegten explorativen Analyse bei allen PatientInnen gemäß der ASCOD-Klassifikation die Wahrscheinlichkeit einer atherosklerotischen Schlaganfall-ätiologie klassifiziert.⁷⁷ Eine potenziell symptomatische, ipsilaterale extra- oder intrakranielle Ste-

nose der Arteria carotis interna lag bei insg. 3.081 PatientInnen (23 %) vor. Ein kombinierter vaskulärer Endpunkt ereignete sich hier bei 103 (6,7 %) der PatientInnen unter Ticagrelor und bei 147 (9,6 %) unter ASS (HR 0,68, 95%-KI 0,53–0,88; $p = 0,003$). In der Gruppe der PatientInnen ohne ipsilaterale Stenose ($n = 10.118$) ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Therapiearmen nachweisen. Die Interaktion zwischen Therapie und Vorliegen einer ipsilateralen atherosklerotischen Karotisstenose war signifikant (p for Interaction = 0,017). In der THALES-Studie (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03354429) wird derzeit eine Kombinationstherapie aus Ticagrelor + ASS im Vergleich zu einer ASS-Monotherapie bei PatientInnen mit TIA oder Minor Stroke (NIHSS \leq 5) untersucht; die Dauer der dualen Plättchenhemmung ist hier mit 30 Tagen limitiert; die Rekrutierung läuft derzeit, ein Ergebnis wird nicht vor 2020 erwartet. In der TARDIS-Studie⁷⁸ wurde eine Triple-Therapie bestehend aus ASS, Clopidogrel + Dipyridamol bei PatientInnen mit TIA oder akutem ischämischen Schlaganfall innerhalb von 48 h nach Onset der Symptomatik im Vergleich zu einer Standard-Plättchenhemmung untersucht. Die mediane NIHSS war bei 3,6 Punkten, 27 % der PatientInnen wurden aufgrund einer TIA eingeschlossen. Insgesamt wurden 3.096 PatientInnen rekrutiert. Es zeigte sich kein Unterschied in der Inzidenz zerebrovaskulärer Ereignisse nach 90

Tagen (93 [6 %] vs. 105 [7 %], OR 0,9, 95%-KI 0,67–1,2, $p = 0,47$), jedoch eine signifikant erhöhte Blutungsrate in der Gruppe mit intensiver Plättchenhemmung (Adjusted OR 2,54, 95%-KI 2,05–3,16, $p < 0,0001$).

Ob eine zeitlich begrenzte Therapie mit NOAK bei PatientInnen ohne klare Indikation für eine orale Antikoagulation sicher ist, wurde in der bisher nur im Rahmen des ESOC 2018 präsentierten DATAS-2-Studie untersucht. 300 PatientInnen mit TIA oder leichtem Schlaganfall (definiert als NIHSS 0–9 Punkte) wurden entweder zu einer Therapie mit Dabigatran 150 mg/110 mg oder ASS (81 mg/d), innerhalb von 72 h nach Onset der Symptomatik, randomisiert. Die Dauer der Dabigatrantherapie war auf 30 Tage begrenzt. In beiden Gruppen ereignete sich keine einzige symptomatische Einblutung in das Infarktareal (definiert als PH2-Blutung und klinische Verschlechterung von \geq 4 NIHSS-Punkten) noch eine symptomatische intrazerebrale Blutung. Somit kann angenommen werden, dass ein zeitlich begrenzter Einsatz von Dabigatran bei PatientInnen mit TIA/Minor Stroke mit einem mit ASS vergleichbar niedrigen Einblutungsrisiko einhergeht, allerdings muss diesbezüglich noch die endgültige Publikation dieser Daten abgewartet werden.

Zusammenfassend ist eine Kombinationstherapie bestehend aus ASS + Clopidogrel im Rahmen der frühen Sekundärprophylaxe nach Hochrisiko-TIA bzw. Minor Stroke bei PatientInnen ohne kardiogene Emboliequelle, solchen mit symptomatischer Karotisstenose ohne geplante Karotidesobliteration bzw. solchen ohne Indikation bzw. Kontraindikation einer dualen Plättchenhemmung zu empfehlen. Die Dauer der dualen Plättchenhemmung sollte mit bis 3 Wochen nach Ereignis limitiert bleiben. Inwiefern eine duale Plättchenhemmung bei PatientInnen mit TIA/Minor Stroke vor geplanter TEA einer symptomatischen Karotisstenose zu empfehlen ist, muss zum dzt. Zeitpunkt offenbleiben, ein Nutzen scheint bei PatientInnen mit geringem Blutungsrisiko aber möglich. Auch hinsichtlich des Nutzens eines frühzeitigen Einsatzes einer OAK/NOAK-Therapie bei PatientInnen mit TIA/Minor Stroke und gleichzeitig bestehendem Vorhofflimmern kann dzt. keine klare Empfehlung getätigt werden, allerdings dürfte ein frühzeitiger Einsatz mit einem geringen Blutungsrisiko verbunden sein. ◀◀

- 1 M. Brainin, M. Barnes, J.C. Baron, N.E. Gilhus, R. Hughes, K. Selmaj, G. Waldemar. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces—revised recommendations 2004. *Eur J Neurol* 2004 Sep;11(9):577-81.
- 2 J.O. Nadeau, J. Fang, M.K. Kapral, F.L. Silver, M.D. Hill. Outcome after stroke upon awakening. *Can J Neurol Sci* 2005 May;32(2):232-6.
- 3 S. Koton, D. Tanne, N.M. Bornstein. Ischemic stroke on awakening: patients' characteristics, outcomes and potential for reperfusion therapy. *Neuroepidemiology* 2012;39(3-4):149-53.
- 4 J. Mackey, D. Kleindorfer, H. Scharaw, C.J. Moomaw, B.M. Kissela, K. Alwell, M.L. Flaherty, D. Woo, P. Khatri, O. Adeoye, S. Ferioli, J.C. Khoury, R. Hornung, J.P. Broderick. Population-based study of wake-up strokes. *Neurology* 2011 May 10;76(19):1662-7.
- 5 T.C. Turin, Y. Kita, N. Rumana, Y. Nakamura, N. Takashima, M. Ichikawa, H. Sugihara, Y. Morita, K. Hirose, A. Okayama, K. Miura, H. Ueshima. Wake-up stroke: incidence, risk factors and outcome of acute stroke during sleep in a Japanese population. *Takashima Stroke Registry 1988-2003*. *Eur Neurol* 2013;69(6):354-9.
- 6 J.W. Dankbaar, H.P. Bienfait, C. van den Berg, E. Bennink, A.K. Horsch, S.T. van, I.C. van der Schaaf, L.J. Kappelle, B.K. Velthuis. Wake-Up Stroke versus Stroke with Known Onset Time: Clinical and Multimodality CT Imaging Characteristics. *Cerebrovasc Dis* 2018;45(5-6):236-44.
- 7 R. Costa, J. Pinho, J.N. Alves, J.M. Amorim, M. Ribeiro, C. Ferreira. Wake-up Stroke and Stroke within the Therapeutic Window for Thrombolysis Have Similar Clinical Severity, Imaging Characteristics, and Outcome. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016 Mar;25(3):511-4.
- 8 J.E. Anaisie, D.J. Monlezun, J.E. Siegler, E.D. Waring, L.N. Dowell, A.A. Samaj, A.J. George, T. Kimbrough, J. Bertaud, S. Martin-Schild. Intravenous Tissue Plasminogen Activator for Wake-Up Stroke: A Propensity Score-Matched Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016 Nov;25(11):2603-9.
- 9 D. Manawadu, S. Bodla, J. Jarosz, J. Keep, L. Kalra. A case-controlled comparison of thrombolysis outcomes between wake-up and known time of onset ischemic stroke patients. *Stroke* 2013 Aug;44(8):2226-31.
- 10 A.D. Barreto, C.V. Fanale, A.V. Alexandrov, K.C. Gaffney, F.S. Vahidy, C.B. Nguyen, A. Sarraj, M. Rahbar, J.C. Grotta, S.I. Savitz. Prospective, open-label safety study of intravenous recombinant tissue plasminogen activator in wake-up stroke. *Ann Neurol* 2016 Aug;80(2):211-8.
- 11 L.H. Schwamm, O. Wu, S.S. Song, L.L. Latour, A.L. Ford, A.W. Hsia, A. Muzikansky, R.A. Betensky, A.J. Yoo, M.H. Lev, G. Boulouis, A. Lauer, P. Cough, W.A. Copen, J.J. Harris, S. Warach. Intravenous thrombolysis in unwitnessed stroke onset: MR WITNESS trial results. *Ann Neurol* 2018 May;83(5):980-93.
- 12 G. Thomalla, C.Z. Simonsen, F. Boutitie, G. Andersen, Y. Berthezene, B. Cheng, B. Cheripelli, T.H. Cho, F. Fazekas, J. Fiehler, I. Ford, I. Galinovic, S. Gellissen, A. Golsari, J. Gregori, M. Gunther, J. Guibernau, K.G. Hausler, M. Hennerici, A. Kemmling, J. Marstrand, B. Modrau, L. Neeb, d.I.O. Perez, J. Puig, P. Ringelb, P. Roy, E. Scheel, W. Schoneville, J. Serena, S. Snaert, K. Villringer, A. Wouters, V. Thijs, M. Ebinger, M. Endres, J.B. Fiebach, R. Lemmens, K.W. Muir, N. Nighoghossian, S. Pedraza, C. Gerloff. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N Engl J Med* 2018 Aug 16;379(7):611-22.
- 13 G. Thomalla, B. Cheng, M. Ebinger, Q. Hao, T. Tourdias, O. Wu, J.S. Kim, L. Breuer, O.C. Singer, S. Warach, S. Christensen, A. Treszl, N.D. Forkert, I. Galinovic, M. Rosenkranz, T. Engelhorn, M. Kohrmann, M. Endres, D.W. Kang, V. Dousset, A.G. Sorensen, D.S. Liebeskind, J.B. Fiebach, J. Fiehler, C. Gerloff. DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4.5 h of symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study. *Lancet Neurol* 2011 Nov;10(11):978-86.
- 14 S. Emeriau, I. Serre, O. Toubas, F. Pombourcq, C. Oppenheim, L. Pierot. Can diffusion-weighted imaging-fluid-attenuated inversion recovery mismatch (positive diffusion-weighted imaging/negative fluid-attenuated inversion recovery) at 3 Tesla identify patients with stroke at <4.5 hours? *Stroke* 2013 Jun;44(6):1647-51.
- 15 S. Jakubicek, S. Krebs, A. Posekany, J. Ferrari, J. Szabo, P. Siarnik, W. Lang, M. Sykora. Modified DWI-FLAIR mismatch guided thrombolysis in unknown onset stroke. *J Thromb Thrombolysis* 2018 Nov 10.
- 16 E.C. Haley, Jr., J.L. Thompson, J.C. Grotta, P.D. Lyden, T.G. Hemmen, D.L. Brown, C. Fanale, R. Libman, T.G. Gwiatkowski, R.H. Llinas, S.R. Levine, K.C. Johnston, R. Buchsbaum, G. Levy, B. Levin. Phase II/III trial of tenecteplase in acute ischemic stroke: results of a prematurely terminated randomized clinical trial. *Stroke* 2010 Apr;41(4):707-11.
- 17 M. Parsons, N. Spratt, A. Bivard, B. Campbell, K. Chung, F. Mitoff, B. O'Brien, C. Bladin, P. McElduff, C. Allen, G. Bateman, G. Donnan, S. Davis, C. Levi. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2012 Mar 22;366(12):1099-107.
- 18 X. Huang, B.K. Cheripelli, S.M. Lloyd, D. Kalladka, F.C. Moreton, A. Siddiqui, I. Ford, K.W. Muir. Alteplase versus tenecteplase for thrombolysis after ischaemic stroke (ATTEST): a phase 2, randomised, open-label, blinded endpoint study. *Lancet Neurol* 2015 Apr;14(4):368-76.
- 19 N. Logallo, V. Novotny, J. Assmus, C.E. Kvistad, L. Altheheld, O.M. Ronning, B. Thomassen, K.F. Amthor, H. Ihle-Hansen, M. Kurz, H. Tobro, K. Kaur, M. Stankiewicz, M. Carlsson, A. Morsund, T. Idicula, A.H. Aamodt, C. Lund, H. Naess, U. Waje-Andreassen, L. Thomassen. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke (NOR-TEST): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint trial. *Lancet Neurol* 2017 Oct;16(10):781-8.
- 20 B.C.V. Campbell, P.J. Mitchell, L. Churilov, N. Yassi, T.J. Kleinig, R.J. Dowling, B. Yan, S.J. Bush, H.M. Dewey, V. Thijs, R. Scroop, M. Simpson, M. Brooks, H. Asadi, T.Y. Wu, D.G. Shah, T. Wijeratne, T. Ang, F. Mitoff, C.R. Levi, E. Rodrigues, H. Zhao, P. Salvaris, C. Garcia-Esperon, P. Bailey, H. Rice, V.L. de, H. Brown, K. Redmond, D. Leggett, J.N. Fink, W. Collett, A.A. Wong, C. Muller, A. Coulthard, K. Mitchell, J. Clouston, K. Mahady, D. Field, H. Ma, T.G. Phan, W. Chong, R.V. Chandra, L.A. Slater, M. Krause, T.J. Harrington, K.C. Faulder, B.S. Steinfort, C.F. Bladin, G. Sharma, P.M. Desmond, M.W. Parsons, G.A. Donnan, S.M. Davis. Tenecteplase versus Alteplase before Thrombectomy for Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2018 Apr 26;378(17):1573-82.
- 21 B. Kheiri, M. Osman, A. Abdalla, T. Haykal, S. Ahmed, M. Hassan, G. Bachuwa, Q.M. Al, D.L. Bhatt. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischemic stroke: a pairwise and network meta-analysis of randomized clinical trials. *J Thromb Thrombolysis* 2018 Nov;46(4):440-50.
- 22 R.G. Nogueira, A.P. Jadhav, D.C. Haussen, A. Bonafe, R.F. Budzik, P. Bhuvu, D.R. Yavagal, M. Ribbo, C. Cognard, R.A. Hanel, C.A. Sila, A.E. Hassan, M. Millan, E.L. Levy, P. Mitchell, M. Chen, J.D. English, Q.A. Shah, F.L. Silver, V.M. Pereira, B.P. Mehta, B.W. Baxter, M.G. Abraham, P. Cardona, E. Veznedaroglu, F.R. Hellinger, L. Feng, J.F. Kirmani, D.K. Lopes, B.L. Jankowitz, M.R. Frankel, V. Costalat, N.A. Vora, A.J. Yoo, A.M. Malik, A.J. Furlan, M. Rubiera, A. Aghaebrahim, J.M. Olivot, W.G. Tektel, R. Shields, T. Graves, R.J. Lewis, W.S. Smith, D.S. Liebeskind, J.L. Saver, T.G. Jovin. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med* 2018 Jan 4;378(1):11-21.
- 23 A.P. Jadhav, S.M. Desai, K.L. Kenner, M. Rocha, M.T. Starr, B.J. Molyneux, B.A. Gross, B.T. Jankowitz, T.G. Jovin. Eligibility for Endovascular Trial Enrollment in the 6- to 24-Hour Time Window: Analysis of a Single Comprehensive Stroke Center. *Stroke* 2018 Apr;49(4):1015-7.
- 24 G.W. Albers, M.P. Marks, S. Kemp, S. Christensen, J.P. Tsai, S. Ortega-Gutierrez, R.A. McTaggart, M.T. Torbey, M. Kim-Tenser, T. Leslie-Mazwi, A. Sarraj, S.E. Kasner, S.A. Ansari, S.D. Yeatts, S. Hamilton, M. Mlynash, J.J. Heit, G. Zaharchuk, S. Kim, J. Carrozella, Y.Y. Palesch, A.M. Demchuk, R. Bammer, P.W. Lavori, J.P. Broderick, M.G. Lansberg. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med* 2018 Feb 22;378(8):708-18.
- 25 M.F. Piepoli, A.W. Hoes, S. Agewall, C. Albus, C. Brotons, A.L. Catapano, M.T. Cooney, U. Corra, B. Cosyns, C. Deaton, I. Graham, M.S. Hall, F.D.R. Hobbs, M.L. Lochan, H. Lollgen, P. Marques-Vidal, J. Perk, E. Prescott, J. Redon, D.J. Richter, N. Sartar, Y. Smulders, M. Tiberi, H.B. van der Worp, D. van, I. W.M.M. Verschuren, S. Binnin. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016 Aug 1;37(29):2315-81.
- 26 B. Mihaylova, J. Emberson, L. Blackwell, A. Keech, J. Simes, E.H. Barnes, M. Voysey, A. Gray, R. Collins, C. Baigent. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012 Aug 11;380(9841):581-90.
- 27 J.G. Robinson, S. Wang, B.J. Smith, T.A. Jacobson. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2009 Jan 27;53(4):316-22.
- 28 B.G. Nordestgaard, M.J. Chapman, S.E. Humphries, H.N. Ginsberg, L. Masana, O.S. Descamps, O. Wiklund, R.A. Hegele, F.J. Raal, J.C. Defesche, A. Wiegman, R.D. Santos, G.F. Watts, K.G. Parhofer, G.K. Hovingh, P.T. Kovanen, C. Boileau, M. Avenava, J. Boren, E. Bruckert, A.L. Catapano, J.A. Kuivenen, P. Pajukanta, K. Ray, A.F. Stalenhoef, E. Stroes, M.R. Taskinen, A. Tybjaerg-Hansen. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013 Dec;34(45):3478-90a.
- 29 C.P. Cannon, M.A. Blazing, R.P. Giugliano, A.M. Coughlin, J.A. White, P. Theroux, H. Darius, B.S. Lewis, T.O. Ophuis, J.W. Jukema, G.M. De Ferrari, W. Ruzyllo, L.P. De, K. Im, E.A. Bohula, C. Reist, S.D. Wiviott, A.M. Tershakovec, T.A. Musliner, E. Braunwald, R.M. Califf. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015 Jun 18;372(25):2387-97.
- 30 C. Stegmann, R. Pechlaner, P. Willeit, S.R. Langley, M. Mangino, U. Mayr, C. Menni, A. Moayyeri, P. Santer, G. Runger, T.D. Spector, J. Willeit, S. Kiechl, M. Mayr. Lipidomics profiling and risk of cardiovascular disease in the prospective population-based Bruneck study. *Circulation* 2014 May 6;129(18):1821-31.
- 31 M.V. Holmes, I.Y. Millwood, C. Kartsonaki, M.R. Hill, D.A. Bennett, R. Boxall, Y. Guo, X. Xu, Z. Bian, R. Hu, R.G. Walters, J. Chen, M. Ala-Korpela, S. Parish, R.J. Clarke, R. Peto, R. Collins, L. Li, Z. Chen. Lipids, Lipoproteins, and Metabolites and Risk of Myocardial Infarction and Stroke. *J Am Coll Cardiol* 2018 Feb 13;71(6):620-32.
- 32 M. Mayr, R. Gerszten, S. Kiechl. Cardiovascular Risk Beyond Low-Density Lipoprotein Cholesterol. *J Am Coll Cardiol* 2018 Feb 13;71(6):633-5.
- 33 Toplak H, Österreichische Adipositas Gesellschaft, Österreichische Atheroskleroese Gesellschaft, Österreichische Diabetes Gesellschaft, Österreichische Gesellschaft für Hypertensiologie, Österreichische Gesellschaft für Internistische Angiologie, Österreichische Gesellschaft für Nephrologie, Österreichische Kardiologische Gesellschaft, Österreichische Schlaganfall-Gesellschaft. Österreichischer Lipidkonsensus 2016. *Wien Klin Wochenschr [Suppl 2]* 128, 37-228. 2016. Ref Type: Magazine Article
- 34 P. Thavandiranathan, A. Bagai, M.A. Brookhart, N.K. Choudhry. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006 Nov 27;166(21):2307-13.
- 35 C. Baigent, A. Keech, P.M. Kearney, L. Blackwell, G. Buck, C. Pollicino, A. Kirby, T. Sourjina, R. Peto, R. Collins, R. Simes. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005 Oct 8;366(9493):1267-78.
- 36 P.M. Ridker, E. Danielson, F.A. Fonseca, J. Genest, A.M. Gotto, Jr., J.J. Kastelein, W. Koenig, P. Libby, A.J. Lorenzatti, J.G. MacFadyen, B.G. Nordestgaard, J. Shepherd, J.T. Willerson, R.J. Glynn. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008 Nov 20;359(21):2195-207.
- 37 P. Amarenco, J. Bogousslavsky, A. Callahan, III, L.B. Goldstein, M. Hennerici, A.E. Rudolph, H. Sillesen, L. Simunovic, M. Szarek, K.M. Welch, J.A. Zivin. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006 Aug 10;355(6):549-59.
- 38 S. Yoshimura, K. Uchida, T. Daimon, R. Takashima, K. Kimura, T. Morimoto. Randomized Controlled Trial of Early Versus Delayed Statin Therapy in Patients With Acute Ischemic Stroke: ASSORT Trial (Administration of Statin on Acute Ischemic Stroke Patient). *Stroke* 2017 Nov;48(11):3057-63.
- 39 W. Saliba, H.S. Rennett, O. Barnett-Griess, N. Gronich, J. Molad, G. Rennett, E. Auriel. Association of statin use with spontaneous intracerebral hemorrhage: A cohort study. *Neurology* 2018 Jul 31;91(5):e400-e409.
- 40 S. Asberg, B. Farahmand, K.M. Henriksson, P. Appelros. Statins as secondary preventives in patients with intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke* 2018 Nov 28;1747493018816476.
- 41 C.M. Chung, M.S. Lin, C.H. Liu, T.H. Lee, S.T. Chang, T.Y. Yang, K.L. Pan, Y.S. Lin. Discontinuing or continuing statin following intracerebral hemorrhage from the view of a national cohort study. *Atherosclerosis* 2018 Nov;278:15-22.
- 42 J. Montaner, A. Bustamante, S. Garcia-Matas, M. Martinez-Zabaleta, C. Jimenez, J. de la Torre, F.R. Rubio, T. Segura, J. Masjuan, D. Canovas, M. Freijo, R. Delgado-Mederos, J. Tejada, A. Lago, Y. Bravo, N. Corbeto, D. Giral, B. Vives-Pastor, A. de, F. Moniche, P. Delgado, M. Ribbo. Combination of Thrombolysis and Statins in Acute Stroke Is Safe: Results of the STARS Randomized Trial (Stroke Treatment With Acute Reperfusion and Simvastatin). *Stroke* 2016 Nov;47(11):2870-3.
- 43 M. Zand-Lang, E. Fanaee-Danesh, Y. Sun, N.M. Albrecher, C.C. Gali, I. Cancar, A. Kober, C. Tam-Amersdorfer, A. Stracke, S.M. Storck, A. Saeed, J. Stefulj, C.U. Pietrzyk, M.R. Wilson, I. Bjorkhem, U. Panzenboeck. Regulatory effects of simvastatin and apoB on APP processing and amyloid-beta clearance in blood-brain barrier endothelial cells. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* 2018 Jan;1863(1):40-60.
- 44 M.S. Sabatine, S.D. Wiviott, K. Im, S.A. Murphy, R.P. Giugliano. Efficacy and Safety of Further Lowering of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients Starting With Very Low Levels: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2018 Sep 1;3(9):823-8.
- 45 P.N. Hopkins, P.P. Toth, C.M. Ballantyne, D.J. Rader. Familial hypercholesterolemia: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011 Jun;5(3 Suppl):S9-17.
- 46 E.A. Bohula, D.A. Morrow, R.P. Giugliano, M.A. Blazing, P. He, J.G. Park, S.A. Murphy, J.A. White, Y.A. Kesaniemi,

- T.R.Pedersen, A.J.Brady, Y.Mitchel, C.P.Cannon, E.Braunwald. Atherothrombotic Risk Stratification and Ezetimibe for Secondary Prevention. *J Am Coll Cardiol* 2017 Feb 28;69(8):911-21.
- 47 R.P.Giugliano, T.R.Pedersen, J.G.Park, G.M.De Ferrari, Z.A.Gaciong, R.Ceska, K.Toth, I.Gouni-Berthold, J.Lopez-Miranda, F.Schiele, F.Mach, B.R.Ott, E.Kanevsky, A.L.Pineda, R.Somararatne, S.M.Wasserman, A.C.Keech, P.S.Sever, M.S.Sabatine. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet* 2017 Oct 28;390(10106):1962-71.
- 48 M.S.Sabatine, R.P.Giugliano, A.C.Keech, N.Honarpour, S.D.Wiviott, S.A.Murphy, J.F.Kuder, H.Wang, T.Liu, S.M.Wasserman, P.S.Sever, T.R.Pedersen. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017 May 4;376(18):1713-22.
- 49 M.S.Sabatine, L.A.Leiter, S.D.Wiviott, R.P.Giugliano, P.Deedwania, G.M.De Ferrari, S.A.Murphy, J.F.Kuder, I.Gouni-Berthold, B.S.Lewis, Y.Handelsman, A.L.Pineda, N.Honarpour, A.C.Keech, P.S.Sever, T.R.Pedersen. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017 Dec;5(12):941-50.
- 50 P.M.Ridker, J.Revkin, P.Amarengo, R.Brunell, M.Curto, F.Civeira, M.Flather, R.J.Glynn, J.Gregoire, J.W.Jukema, Y.Karpov, J.J.P.Kastelein, W.Koenig, A.Lorenzatti, P.Manga, U.Masiukiewicz, M.Miller, A.Mosterd, J.Murin, J.C.Nicolau, S.Nissen, P.Ponikowski, R.D.Santos, P.F.Schwartz, H.Soran, H.White, R.S.Wright, M.Vrablik, C.Yunis, C.L.Shear, J.C.Tardif. Cardiovascular Efficacy and Safety of Boccizumab in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2017 Apr 20;376(16):1527-39.
- 51 Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Lectorps G, Moryusef A, Porly R, Roe MT, White HD, Zeiher AM, ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 379, 2097-2107. 2018. Ref Type: Journal (Full)
- 52 L.Bowman, J.C.Hopewell, F.Chen, K.Wallendzusz, W.Stevens, R.Collins, S.D.Wiviott, C.P.Cannon, E.Braunwald, E.Sammons, M.J.Landray. Effects of Anacetrapib in Patients with Atherosclerotic Vascular Disease. *N Engl J Med* 2017 Sep 28;377(13):1217-27.
- 53 D.L.Bhatt, P.G.Steg, M.Miller, E.A.Brinton, T.A.Jacobson, S.B.Ketchum, R.T.Doyle, Jr., R.A.Juliano, L.Jiao, C.Granowitz, J.C.Tardif, C.M.Ballantyne. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019 Jan 3;380(1):11-22.
- 54 Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002 Dec 17;106(25):3143-421.
- 55 S.M.Grundy, N.J.Stone, A.L.Bailey, C.Beam, K.K.Birtcher, R.S.Blumenthal, L.T.Braun, F.S.de J.Faiella-Torresmasino, D.E.Forman, R.Goldberg, P.A.Heidenreich, M.A.Hlatky, D.W.Jones, D.Lloyd-Jones, N.Lopez-Pajares, C.E.Ndumele, C.E.Orringer, C.A.Peralta, J.J.Saseen, S.C.Smith, Jr., L.Sperling, S.S.Virani, J.Yeboah. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. *Circulation* 2018 Nov 10;CIR0000000000000625.
- 56 S.M.Grundy, N.J.Stone, A.L.Bailey, C.Beam, K.K.Birtcher, R.S.Blumenthal, L.T.Braun, F.S.de J.Faiella-Torresmasino, D.E.Forman, R.Goldberg, P.A.Heidenreich, M.A.Hlatky, D.W.Jones, D.Lloyd-Jones, N.Lopez-Pajares, C.E.Ndumele, C.E.Orringer, C.A.Peralta, J.J.Saseen, S.C.Smith, Jr., L.Sperling, S.S.Virani, J.Yeboah. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018 Nov 8.
- 57 P.S.Jellinger, Y.Handelsman, P.D.Rosenblit, Z.T.Bloomgarden, V.A.Fonseca, A.J.Garber, G.Grunberger, C.K.Guerin, D.S.H.Bell, J.I.Mechanic, R.Pessah-Pollack, K.Wyne, D.Smith, E.A.Brinton, S.Fazio, M.Davidson. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF DYSLIPIDEMIA AND PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE. *Endocr Pract* 2017 Apr;23(Suppl 2):1-87.
- 58 A.L.Catapano, I.Graham, B.G.De, O.Wiklund, M.J.Chapman, H.Drexel, A.W.Hoes, C.S.Jennings, U.Landmesser, T.R.Pedersen, Z.Reiner, G.Riccardi, M.R.Taskinen, L.Tokgozoglu, W.M.M.Verschuren, C.Vlachopoulos, D.A.Wood, J.L.Zamorano, M.T.Cooney. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016 Oct 14;37(39):2999-3058.
- 59 T.Gunnoo, N.Hasan, M.S.Khan, J.Slark, P.Bentley, P.Sharma. Quantifying the risk of heart disease following acute ischaemic stroke: a meta-analysis of over 50,000 participants. *BMJ Open* 2016 Jan 20;6(1):e009535.
- 60 M.F.Giles, G.W.Albers, P.Amarengo, E.M.Arsava, A.W.Asimos, H.Ay, D.Calvet, S.B.Coutts, B.L.Cucchiarra, A.M.Demchuk, S.C.Johnston, P.J.Kelly, A.S.Kim, J.Labreuche, P.C.Lavallee, J.L.Mas, A.Merwick, J.M.Olivot, F.Purroy, W.D.Rosamond, R.Sciolla, P.M.Rothwell. Early stroke risk and ABCD2 score performance in tissue- vs time-defined TIA: a multicenter study. *Neurology* 2011 Sep 27;77(13):1222-8.
- 61 A classification and outline of cerebrovascular diseases. II. *Stroke* 1975 Sep;6(5):564-616.
- 62 M.F.Giles, P.M.Rothwell. Risk of stroke early after transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2007 Dec;6(12):1063-72.
- 63 A.Chandratheva, Z.Mehta, O.C.Geraghty, L.Marquardt, P.M.Rothwell. Population-based study of risk and predictors of stroke in the first few hours after a TIA. *Neurology* 2009 Jun 2;72(22):1941-7.
- 64 P.M.Rothwell, M.F.Giles, A.Chandratheva, L.Marquardt, O.Geraghty, J.N.Redgrave, C.E.Lovelock, L.E.Binney, L.M.Bull, F.C.Cuthbertson, S.J.Welch, S.Bosch, F.C.Alexander, L.E.Silver, S.A.Gutnikov, Z.Mehta. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet* 2007 Oct 20;370(9596):1432-42.
- 65 P.C.Lavallee, E.Meseguer, H.Abboud, L.Cabrejo, J.M.Olivot, O.Simon, M.Mazighi, C.Nifle, P.Niclot, B.Lapergue, I.F.Klein, E.Brochet, P.G.Steg, G.Leseche, J.Labreuche, P.J.Touboul, P.Amarengo. A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access (SOS-TIA): feasibility and effects. *Lancet Neurol* 2007 Nov;6(11):953-60.
- 66 P.Amarengo, P.C.Lavallee, T.L.Monteiro, J.Labreuche, G.W.Albers, H.Abboud, S.Anticoli, H.Audebert, N.M.Bornstein, L.R.Caplan, M.Correia, G.A.Donnan, J.M.Ferro, F.Gongora-Rivera, W.Heide, M.G.Henrici, P.J.Kelly, M.Kral, H.F.Lin, C.Molina, J.M.Park, F.Purroy, P.M.Rothwell, T.Segura, D.Skoloudik, P.G.Steg, P.J.Touboul, S.Uchiyama, E.Vicaut, Y.Wang, L.K.S.Wong. Five-Year Risk of Stroke after TIA or Minor Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2018 Jun 7;378(23):2182-90.
- 67 S.C.Johnston, P.M.Rothwell, M.N.Nguyen-Huynh, M.F.Giles, J.S.Elkins, A.L.Bernstein, S.Sidney. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet* 2007 Jan 27;369(9558):283-92.
- 68 J.Emberson, K.R.Lees, P.Lyden, L.Blackwell, G.Albers, E.Bluhmki, T.Brott, G.Cohen, S.Davis, G.Donnan, J.Grotta, G.Howard, M.Kaste, M.Koga, K.R.von, M.Lansberg, R.L.Lindley, G.Murray, J.M.Olivot, M.Parsons, B.Tilley, D.Toni, K.Toyoda, N.Wahlgren, J.Wardlaw, W.Whiteley, G.J.del Zoppo, C.Baigent, P.Sandercock, W.Hacke. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2014 Nov 29;384(9958):1929-35.
- 69 K.R.Lees, J.Emberson, L.Blackwell, E.Bluhmki, S.M.Davis, G.A.Donnan, H.C.Grotta, M.Kaste, K.R.von, M.G.Lansberg, R.L.Lindley, P.Lyden, G.D.Murray, P.A.Sandercock, D.Toni, K.Toyoda, J.M.Wardlaw, W.N.Whiteley, C.Baigent, W.Hacke, G.Howard. Effects of Alteplase for Acute Stroke on the Distribution of Functional Outcomes: A Pooled Analysis of 9 Trials. *Stroke* 2016 Sep;47(9):2373-9.
- 70 P.Khatri, D.O.Kleindorfer, T.Devlin, R.N.Sawyer, Jr., M.Starr, J.Mejilla, J.Broderick, A.Chatterjee, E.C.Jauch, S.R.Levine, J.G.Romano, J.L.Saver, A.Vagal, B.Purdon, J.Devenport, A.Pavlov, S.D.Yeatts. Effect of Alteplase vs Aspirin on Functional Outcome for Patients With Acute Ischemic Stroke and Minor Nondisabling Neurologic Deficits: The PRISMS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018 Jul 10;320(2):156-66.
- 71 J.Kennedy, M.D.Hill, K.J.Ryckborst, M.Eliasziw, A.M.Demchuk, A.M.Buchan. Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FAS-TER): a randomised controlled pilot trial. *Lancet Neurol* 2007 Nov;6(11):961-9.
- 72 R.Dengler, H.C.Diener, A.Schwartz, M.Gronl, H.Schumacher, T.Machnig, C.C.Eschenfelder, J.Leonard, K.Weissenborn, A.Kastrup, R.Haberl. Early treatment with aspirin plus extended-release dipyridamole for transient ischaemic attack or ischaemic stroke within 24 h of symptom onset (EARLY trial): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol* 2010 Feb;9(2):159-66.
- 73 Y.Wang, Y.Wang, X.Zhao, L.Liu, D.Wang, C.Wang, C.Wang, H.Li, X.Meng, L.Cui, J.Qia, Q.Dong, A.Xu, J.Zeng, Y.Li, Z.Wang, H.Xia, S.C.Johnston. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013 Jul 4;369(1):11-9.
- 74 S.C.Johnston, J.D.Easton, M.Farrant, W.Barsan, R.A.Conwit, J.J.Elm, A.S.Kim, A.S.Lindblad, Y.S.Palesch. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *N Engl J Med* 2018 Jul 19;379(3):215-25.
- 75 Q.Hao, M.Tampi, M.O'Donnell, F.Foroutan, R.A.Siemieniuk, G.Guyatt. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for acute minor ischaemic stroke or high risk transient ischaemic attack: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018 Dec 18;363:k5108.
- 76 S.C.Johnston, P.Amarengo, G.W.Albers, H.Denison, J.D.Easton, S.R.Evans, P.Held, J.Jonasson, K.Minematsu, C.A.Molina, Y.Wang, K.S.Wong. Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* 2016 Jul 7;375(1):35-43.
- 77 P.Amarengo, G.W.Albers, H.Denison, J.D.Easton, S.R.Evans, P.Held, M.D.Hill, J.Jonasson, S.E.Kasner, P.Ladenvall, K.Minematsu, C.A.Molina, Y.Wang, K.S.Wong, S.C.Johnston. Efficacy and safety of ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischaemic attack of atherosclerotic origin: a subgroup analysis of SOCRATES, a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol* 2017 Apr;16(4):301-10.
- 78 P.M.Bath, L.J.Woodhouse, J.P.Appleton, M.Beridze, H.Christensen, R.A.Dineen, L.Duley, T.J.England, K.Flaherty, D.Havard, S.Heptinstall, M.James, K.Krishnan, H.S.Markus, A.A.Montgomery, S.J.Pocock, M.Randall, A.Ranta, T.G.Robinson, P.Scutt, G.S.Venables, N.Sprigg. Antiplatelet therapy with aspirin, clopidogrel, and dipyridamole versus clopidogrel alone or aspirin and dipyridamole in patients with acute cerebral ischaemia (TARDIS): a randomised, open-label, phase 3 superiority trial. *Lancet* 2018 Mar 3;391(10123):850-9.

IMPRESSUM: Herausgeber: Österreichische Gesellschaft für Neurologie. Prim. Univ.-Prof. Mag. Dr. Eugen Trinka, FRCP, Präsident der ÖGN. **Medieninhaber und Verlag:** MEDMEDIA Verlag und Media-service Ges.m.b.H, Seidengasse 9/Top 1.1, 1070 Wien, Tel.: +43/1/407 31 11-0. **Coverfoto:** BlueRingMedia - shutterstock.com. **Hinweis:** Angaben über Dosierungen, Applikationsformen und Indikationen von pharmazeutischen Spezialitäten müssen vom jeweiligen Anwender auf ihre Richtigkeit überprüft werden. Trotz sorgfältiger Prüfung übernehmen Medieninhaber und Herausgeber keinerlei Haftung für drucktechnische und inhaltliche Fehler. Die Sponsoren für Druck und Versand haben keinerlei Einfluss auf die Inhalte des Supplementums.

Druck und Versand dieses Supplementums wurde ermöglicht durch die finanzielle Unterstützung von:

SANOFI

AMGEN
Cardiovascular