

Positionspapier der ÖGSF – Update 2014
Akutmanagement und
Sekundärprävention des Schlaganfalls

Inhalt

- 4 Einleitung

- 4 **Systemische Thrombolyse**
- 4 Zeitfenster
- 5 Alter
- 5 Diabetes und Vorinsult
- 5 Systemische Thrombolyse und orale Antikoagulation

- 6 **Endovaskuläre Therapie**

- 8 **Thrombozytenfunktionshemmung**
- 8 Duale Plättchenhemmung in der Langzeitprävention
- 9 Duale Plättchenhemmung in der Kurzzeitprävention
- 9 Neue Plättchenhemmer
- 10 Testung der Plättchenfunktion
- 11 Perspektiven und neue Entwicklungen

- 11 **Orale Antikoagulation bei kardiogenen thromboembolischen Ereignissen**
- 11 Orale Antikoagulation bei PatientInnen nach Schlaganfall mit Vorhofflimmern
- 13 Thrombozytenfunktionshemmer bei PatientInnen nach Schlaganfall mit Vorhofflimmern
- 14 Herzohrverschluss bei PatientInnen nach Schlaganfall mit Vorhofflimmern
- 14 Vorhofflimmern – Screening
- 14 Sonstige kardiogene Emboliequellen

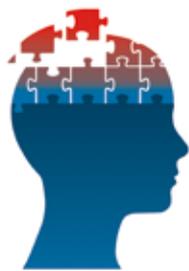
- 14 **Intrakranielle Stenosen**
- 14 Diagnostik
- 14 Datenlage zur medikamentösen Therapie intrakranieller Stenosen
- 15 Interventionelle Behandlung
- 16 Extra-/intrakranielle Bypass-Operation

- 16 **Persistierendes Foramen ovale (PFO)**
- 17 Sekundärprävention mittels medikamentöser Therapie ohne Vergleich mit der interventionellen Therapie
- 17 Sekundärprävention mittels katheterinterventionellem Verschluss. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien
- 18 Sekundärprävention mit katheterinterventionellem Verschluss. Ergebnisse aus prospektiven randomisierten Studien
- 18 Therapeutische Prinzipien

- 20 **Diagnosestandards beim akuten Schlaganfall**
- 20 Prähospitaldiagnostik
- 20 Intrahospitaldiagnostik

Positionspapier – Update 2014

Akutmanagement und Sekundärprävention des Schlaganfalls



Österreichische
Schlaganfall-Gesellschaft

www.oegsf.at

KOORDINATION:

Willeit J., Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck
Kiechl S., Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck

MITWIRKENDE:

Brainin M., Zentrum für Klinische Neurowissenschaften, Donau-Universität Krems und
Abteilung für Neurologie, Landeskrankenhaus Donauregion Tulln
Dieplinger B., B & S Zentrallabor, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder und Schwestern Linz
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
Greisenegger S., Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien
Haring H. P., Neurologische Abteilung, Landesnervenklinik Wagner-Jauregg, Linz
Heine M., Abteilung für Neurologie, Krankenhausverbund Feldbach-Fürstenfeld, Feldbach
Höger F. S., Abteilung für Neurologie, Landesnervenklinik Sigmund Freud, Graz

Horner S., Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Graz
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 Klinische Neurowissenschaften, Donau-Universität Krems
und Abteilung für Neurologie, Landeskrankenhaus Donauregion Tulln
Niederkorn K., Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Graz
Noisternig G., Facharzt für Neurologie, Klagenfurt
Parigger S., Neurologische Abteilung, Wilhelminenspital, Wien
Serles W., Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien
Topakian R., Abteilung für Neurologie, Klinikum Wels-Grieskirchen
Werner P., Institut für Akutneurologie und Schlaganfall mit Stroke Unit, Landeskrankenhaus, Feldkirch
Willeit K., Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck
Willeit J., Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck

Einleitung

In Österreich erleiden jedes Jahr rund 25.000 Menschen einen Schlaganfall, 5.000 davon einen Rezidivinsult. Frauen sind zahlenmäßig häufiger betroffen als Männer, ca. 8 % sind so genannte „juvenile Schlaganfälle“. Über die vergangenen Jahre wurde in Österreich der Aufbau eines flächendeckenden Stroke-Unit-Netzwerkes weiter vorangetrieben und steht nun knapp vor der Fertigstellung. Die kontinuierliche Qualitätsoptimierung in den Behandlungsstandards unterstützt durch das GÖG-BIQG (Stroke-Unit-Register und Benchmark-Sitzungen) und die Österreichische Schlaganfall-Gesellschaft ÖGSF (Stroke-Unit-

Betreiber-Treffen, SOP-Erstellung, Positionspapier) hat zu einem österreichweit sehr hohen Standard in der Schlaganfallversorgung geführt. Ausgehend von den Schlaganfallzentren wurden in den letzten Jahren zudem umfassende integrierte Schlaganfall-Versorgungsprojekte in mehreren Bundesländern umgesetzt, die alle Akutkrankenhäuser, Rettungssysteme und vielfach auch rehabilitative Einrichtungen und den niedergelassenen Bereich miteinbeziehen und so einen durchgehenden Behandlungspfad vom Akutereignis bis hin zur ambulanten Nachsorge ermöglichen. Mit all diesen Maßnahmen konnte erreicht werden, dass der Einsatz der intravenösen Thrombolysetherapie deutlich zugenommen

hat und nun bereits bei fast 20 % aller SchlaganfallpatientInnen an Österreichs Stroke Units und 60 % in einem eingeschränkten PatientInnenkollektiv (Alter \leq 80, Zeitfenster von 3,5 Stunden, ausreichender Schweregrad) liegt. Die exzellente Diagnostik, die Entwicklung neuer medikamentöser Therapieformen in der Akutphase und Sekundärprävention sowie die Neurorehabilitation haben zu einer kontinuierlichen Verbesserung des Outcomes nach Schlaganfall beigetragen.

Die Österreichische Schlaganfall-Gesellschaft hat basierend auf wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren im Jahre 2007 und zuletzt 2009 ein Positionspapier zur Schlaganfallversorgung erarbeitet. Zwischenzeitlich wurden große Interventionsstudien durchgeführt, an denen auch österreichische Zentren teilnahmen. Die publizierten Daten wurden in einem systematischen Review gesammelt und im Expertengremium diskutiert. Ein Update des Positionspapiers zu wichtigen Teilbereichen der Schlaganfallbehandlung liegt nun vor. Für die Einstufung in Evidenzgrad und Empfehlungsstärke wurden wiederum die EFNS-Kriterien verwendet (Tab. 1)¹.

Systemische Thrombolyse

Die systemische intravenöse Thrombolyse mit rekombinantem Tissue-Plasminogen-Aktivator (rt-PA) ist die effektivste spezifische Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls². Je nach Zeitpunkt des Behandlungsbeginns können im Vergleich zur Placebo-Behandlung von 1.000 PatientInnen um 20 bis 270 PatientInnen mehr einen Schlaganfall ohne Behinderung überleben.

Zeitfenster

rt-PA oder Alteplase ist in den USA seit 1996 für die Behandlung des akuten Schlaganfalls zugelassen, in der EU seit 2002 für einen Einsatz innerhalb des Dreistunden-Zeitfensters. Drei Jahre nach der Veröffentlichung der ECASS-III-Studie³ wurde 2011 die europäische Lizenz auf ein Zeitfenster von viereinhalb Stunden erweitert. In der 2012 veröffentlichten kontrollierten und randomisierten Studie IST-3⁴ wurden 3.035 PatientInnen im Zeitfenster 0–6 Stunden eingeschlossen. Zwar wurde der primäre Endpunkt (Oxford Handicap Scale OHS 0–2, 37 % vs. 35 %, p =

Tab. 1: 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.

nicht signifikant) nicht erreicht, der Endpunkt „günstiges Outcome“ (OHS 0–1 entspricht mRS 0–1, primärer Endpunkt auch von NINDs und ECASS I–III) ergab jedoch eine signifikant positive Differenz zugunsten von rt-PA (24 % vs. 21 %, OR 1,26, 95%-KI = 1,04–1,53; $p = 0,018$).

In der Subgruppenanalyse war der Nutzen von rt-PA statistisch nur im Zeitfenster 0–3 Stunden erkennbar. Eine Erweiterung des Zeitfensters auf sechs Stunden kann somit von IST-3 nicht abgeleitet werden. Auch in der Metaanalyse⁵ aller randomisierten kontrollierten Studien mit Alteplase war ein signifikanter Nutzen in der spät behandelten 3–6-Stunden-Subgruppe nicht feststellbar.

Die EPITHET-Studie⁶ untersuchte, ob eine Verlängerung des Zeitfensters bis 6 Stunden unter Anwendung des Perfusions-Diffusions-Mismatches möglich ist. Signifikante klinische Endpunkte wurden in EPITHET und in der Metaanalyse⁷ weiterer Mismatch-basierter Studien nicht erreicht, die Thrombolyse mit rt-PA war aber mit einer höheren Wahrscheinlichkeit der Reperfusion assoziiert (OR für Reperfusion 3,0; 95%-KI = 1,6–5,8; $p < 0,05$)⁸. In der PatientInnengruppe mit positivem Mismatch-Kriterium lag das Infarkt-wachstum unter rt-PA signifikant niedriger als unter Placebo (3,3 ml unter rt-PA vs. 27,9 ml unter Placebo, $p = 0,015$, gepoolte Daten von EPITHET und DEFUSE).

Zusammenfassend ist ein klinischer Benefit der Behandlung über viereinhalb Stunden (bis zu sechs Stunden) nicht erwiesen, ein geringer Nutzen kann zumindest für eine Untergruppe von PatientInnen aber nicht ausgeschlossen werden. Geplante oder bereits laufende Studien werden diese Fragestellung weiter evaluieren, darunter auch die Frage, ob PatientInnen mit so genanntem Wake-up Stroke von der Thrombolyse profitieren (WAKE-UP⁹, EXTEND¹⁰). Zu letzterer Problematik existieren bislang nur nichtkontrollierte Fallserien und kontrollierte Vergleichsanalysen aus Stroke-Registern^{11–13}. Bei unklarem Insultzeitpunkt stellt die Korrelation Diffusions-MRT mit FLAIR-Imaging eine Möglichkeit zur Zeitabschätzung dar. Die Spezifität eines FLAIR-negativen MRTs hinsichtlich der Voraussage eines max. 3 h alten Infarkts liegt bei akzeptablen 93 %, bei gleichzeitig geringer Sensitivität von 47 %. Für die Voraussage eines max. 4,5 h alten Infarktes liegt die Spezifität bei 78 %, die Sen-

sitivität bei 62 %. Die Interobserverreliabilität der FLAIR-DWI-Mismatch-Beurteilung ist mäßig (κ 0,57). Bezüglich der Thrombolyse von Wake-up Strokes (allgemeiner: ischämische Schlaganfälle mit unklarem Symptombeginn, aber potenziell in einem Lysezeitfenster) wird empfohlen, vor einer breiten Anwendung das Ergebnis der randomisierten Studien abzuwarten. In begründeten Einzelfällen kann, sofern ein multimodales Imaging mit DWI und FLAIR ein frühes Infarktstadium nahelegt, unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abschätzung eine Thrombolyse erwogen werden (off label, therapeutisches Privileg).

Alter

Laut europäischer Lizenz ist die Verwendung von rt-PA bei PatientInnen über 80 Jahren nicht zugelassen, die Anwendung in dieser PatientInnengruppe ist somit off label. Dies beruht vor allem auf der Tatsache, dass in den entscheidenden ersten Studien, die zur Zulassung von rt-PA geführt haben, nur ein kleiner Anteil von über 80-jährigen PatientInnen eingeschlossen wurde. IST-3 war die bislang größte randomisierte Thrombolysestudie mit über 3.000 PatientInnen, davon waren 1.627 (53 %) über 80 Jahre alt. In IST-3 konnte gezeigt werden, dass die systemische Thrombolyse mit rt-PA bei PatientInnen über 80 gleichermaßen effektiv ist wie bei jüngeren PatientInnen und diese PatientInnengruppe kein höheres Behandlungsrisiko aufweist. Eine Metaanalyse⁵ der verfügbaren Studien mit Einschluss von PatientInnen über 80 zeigte ebenfalls, dass deren Behandlungsergebnisse nicht signifikant unterschiedlich im Vergleich zu jüngeren PatientInnen sind, mit einer absoluten Zunahme des Anteils der PatientInnen mit gutem Ergebnis von 3,8 % (NNT 26) im Vergleich zu 4,2 % (NNT 23) bei jüngeren PatientInnen.

Eine theoretische Erweiterung des Zeitfensters auf viereinhalb Stunden bei über 80-Jährigen kann mangels konkreter Studiendaten in diesem Zeitfensterabschnitt nicht abgeleitet werden. Zwar ist das Ergebnis der gepoolten Daten von null bis sechs Stunden signifikant, allerdings nicht von drei bis sechs Stunden, sodass der positive Nachweis für eine Wirksamkeit der Thrombolyse jenseits von drei Stunden bei über 80-Jährigen fehlt. Andererseits ist das Risiko einer symptomatischen Einblutung in der späteren Behandlungsgruppe nicht signifikant erhöht, die Behand-

lungswirksamkeit lässt somit mit zunehmendem Zeitfenster ohne nennenswerte Zunahme des Blutungsrisikos nach.

Diabetes und Vorinsult

Die Europäische Zulassung für Alteplase definiert Diabetes in Kombination mit früherem Schlaganfall als Ausschlusskriterium für die Behandlung mit rt-PA. Es ist aber nicht bewiesen, dass PatientInnen mit Diabetes nicht von der Thrombolyse profitieren^{14, 15}. Ein rezenter Vergleich von Daten aus dem SITS-Register und der VISTA-Datenbank (PatientInnen, die mit Placebo behandelt wurden) zeigt keine Interaktion zwischen Diabetes und vorausgehendem Schlaganfall hinsichtlich der Wirksamkeit der Thrombolyse¹⁶. In einem großen US-amerikanischen Schlaganfall-Register wurde in einem multivariaten Modell ebenfalls keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Vorliegen von Diabetes mellitus und Vorinsult hinsichtlich des Risikos einer symptomatischen Einblutung beobachtet¹⁷. Eine Kohortenstudie eines spanischen Schlaganfall-Registers zeigte, dass weder das gemeinsame Vorhandensein von Diabetes und Vorinsult noch einer dieser Risikofaktoren allein zu einem Anstieg des Blutungsrisikos oder einem schlechteren Ergebnis führt¹⁸.

Systemische Thrombolyse und orale Antikoagulation

Vitamin-K-Antagonisten: Nach der europäischen Zulassung gilt jegliche Antikoagulation als Kontraindikation für die Anwendung von rt-PA, während in den USA eine Grenze von $INR \leq 1,7$ festgelegt ist, ob rt-PA verabreicht werden kann. Mehrere kleine Kohortenstudien^{19, 20} fanden ein erhöhtes Risiko von symptomatischen intrakraniellen Blutungen (SICH) unter oraler Antikoagulation, im Gegensatz zu zwei größeren Studien^{21, 22}, die keinen signifikanten Risikozusammenhang fanden. Eine Metaanalyse von acht Studien²⁰ ergab wiederum, dass sich das Risiko einer symptomatischen Einblutung im Vergleich zu keiner Antikoagulation verdoppelt.

Bemerkenswert ist eine Studie des Stroke-Registers der American Heart Association, in der 23.437 PatientInnen analysiert wurden²³. Bei 1.108 PatientInnen (7,7 %) unter OAK mit $INR \leq 1,7$ fand sich nur eine leicht erhöhte Inzidenz von SICH (5,7 % vs. 4,6 %, $p < 0,01$), die nach

Kontrolle für klinische Variablen nicht signifikant blieb. Ein ähnlicher Befund wurde in der Auswertung der Daten aus dem SITS-Register²⁴ gezeigt: 786 thrombolysierte PatientInnen unter OAK mit $\text{INR} \leq 1,7$ wiesen eine Inzidenz von SICH (nach SITS-Definition) von 2,0 % auf, im Vergleich zu 1,7 % bei PatientInnen ohne OAK ($p = 0,6$). Es bestand keine Assoziation zwischen OAK mit $\text{INR} \leq 1,7$ und ungünstigem Outcome oder Mortalität. Daraus kann abgeleitet werden, dass PatientInnen unter Vorbehandlung mit einem Vitamin-K-Antagonisten und einer $\text{INR} \leq 1,7$ unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung mit rt-PA behandelt werden können (off label).

Direkte orale Antikoagulanzen (DOAK): Die Anzahl der mit direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) behandelten PatientInnen wird aufgrund der einfacheren Handhabung und des im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten günstigeren Nutzen-Risiko-Profiles zunehmen^{25–27}. Eine Therapie mit den neuen oralen Antikoagulanzen stellt eine Kontraindikation für die Durchführung der systemischen intravenösen Thrombolysetherapie dar. Eine systemische Thrombolyse kann nur erwogen werden, wenn eine klinisch relevante antikoagulatorische Aktivität der DOAK ausgeschlossen wurde. Die Thrombolyse nach vorausgegangener Einnahme eines DOAK ist eine Off-label-Therapie, über die beim ischämischen Insult nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung entschieden werden muss²⁸.

Die globalen Gerinnungstests wie aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), Prothrombinzeit (PTZ) sowie der International Normalisierte Ratio (INR-)Wert sind nicht sensitiv genug, um eine klinisch relevante antikoagulatorische Aktivität eines DOAK sicher auszuschließen. Es gibt jedoch sensitive Gerinnungstests, mit denen man zuverlässig eine klinisch relevante antikoagulatorische Aktivität von DOAK ausschließen kann.

Für den Thrombin-Inhibitor Dabigatran verwendet man die Thrombinzeit (TZ) als qualitativen Test bzw. eine standardisierte verdünnte Thrombinzeit (Hemoclot®) bzw. eine Ecarin Clotting Time (ECT), welche mit Dabigatran-Standards kalibriert wird, als quantitative Tests.

Für die Faktor-Xa-Inhibitoren Rivaroxaban bzw. Apixaban gibt es chromogene Anti-Faktor-Xa-Aktivitätstests (kalibriert für niedermolekulare Heparine) als qualitative Tests, oder mit spezifi-

schen Rivaroxaban- bzw. Apixaban-Standards kalibriert als quantitative chromogene Anti-Faktor-Xa-Aktivitätstests.

Anzuführen ist, dass es bisher keine testspezifischen Grenzwerte gibt (z. B. in Analogie zum INR-Grenzwert von 1,7 unter OAK mit Vitamin-K-Antagonisten), ab denen man eine Thrombolyse empfehlen kann, wenn es zu einem akuten ischämischen Schlaganfall unter Behandlung mit einem DOAK kommt. Bis zur Etablierung dieser Grenzwerte und einer flächendeckenden jederzeitigen Verfügbarkeit dieser Tests wird in Anlehnung an die Handlungsempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie die Erstellung von individuellen institutionellen Protokollen empfohlen.

Zum aktuellen Zeitpunkt sind folgende Aussagen möglich:

- Bei vorbekannter DOAK-Therapie kann eine Thrombolyse durchgeführt werden, wenn eigen- und/oder fremdanamnestisch eine Medikamenteneinnahme (DOAK) in den letzten 48 Stunden sicher ausgeschlossen werden kann, die globalen Gerinnungswerte normal sind und keine Einschränkung der Nierenfunktion vorliegt.
- Bei unbekanntem Einnahmezeitpunkt (aber zumindest > 2 Stunden) und unklarer Einnahmemenge des DOAK muss in Analogie zur Bestimmung des INR-Wertes bei PatientInnen mit Vitamin-K-Antagonisten vor einer geplanten Thrombolyse eine klinisch relevante antikoagulatorische Aktivität der DOAK ausgeschlossen werden. Eine normale TZ, eine ECT oder ein normaler Hemoclot®-Test bei Dabigatran bzw. eine normale chromogene Anti-Faktor-Xa-Aktivität bei Rivaroxaban und Apixaban schließen eine klinisch relevante antikoagulatorische Aktivität der DOAK aus.^{29–31}

Die Einschätzungen über Umfang und Art der zu verwendenden Gerinnungstests sind zum Zeitpunkt der Positionspapier-Erstellung noch nicht gänzlich vereinheitlicht und abgeschlossen (**Tab. 2**).

Endovaskuläre Therapie

Die endovaskuläre Therapie wurde in 3 kürzlich erschienen randomisierten Studien mit der syste-

mischen Thrombolyse (IVT) verglichen. Die SYNTHESIS-Expansion-Studie randomisierte 181 PatientInnen in der Standard-IVT-Gruppe vs. 181 PatientInnen mit intraarterieller Thrombolyse (IAT) mit maximal 0,9 mg/kg Körpergewicht rt-PA innerhalb von 4,5 h. Der primäre Outcome (mRS 0–1 nach 90 Tagen) war in 63/181 vs. 55/181 PatientInnen nicht unterschiedlich (OR 0,71; 95%-KI = 0,44–1,14; $p = 0,16$). Die mediane Zeit von Symptom- bis zum Therapiebeginn betrug 2 h 45 min (IVT) vs. 3 h 45 min (IAT). Als Kritikpunkte sind ein fehlender Verschlussnachweis eines Gefäßes und der niedere NIHSS (> 1; median 13, entspricht dem NIHSS in der NINDS-Studie) als Einschlusskriterien sowie der geringe Einsatz an Stent-Retrievern (23 von 165 Interventionen) zu nennen³². Die Interventional-Management-of-Stroke-(IMS)-III-Studie verglich 0,9 mg/kg i. v. mit 0,6 mg/kg i. v. + i. a. rt-PA (max. 22 mg) und/oder Thrombektomie (eingesetzte Devices waren MERCI, EKOS, Penumbra, Solitaire FR oder alleiniger Mikrokatheter) innerhalb von 3 h bei einem NIHSS von ≥ 10 ³³. Dies entspricht dem heute in der Praxis am häufigsten angewendeten Vorgehen mit kombinierter IVT und mechanischer Thrombektomie, wobei die intraarterielle rt-PA-Gabe nur mehr selten notwendig ist. Die Studie wurde nach 656 PatientInnen (geplant 900, 434/222 PatientInnen in der IAT- vs. IVT-Gruppe bei einer 2:1-Randomisierung) aufgrund des statistisch unwahrscheinlichen Erreichens eines prädefinierten besseren Outcomes von 10 % für die endovaskuläre Gruppe beendet. Der mediane NIHSS war mit 17 in der endovaskulären Gruppe und 16 in der IVT-Gruppe vergleichbar. Der primäre Outcome nach 90 Tagen (mRS 0–2) war mit 40,8 % (IAT) vs. 38,7 % (IVT) nicht signifikant unterschiedlich. Auch in den prädefinierten Subgruppen wie Alter, Geschlecht, bestehendes Vorhofflimmern, Gefäßverschluss in der CTA, Zeitintervall zwischen Symptom- und Therapiebeginn und leichteren (NIHSS 8–19) vs. schweren Schlaganfällen (NIHSS ≥ 20) zeigte sich kein Unterschied, allerdings fand sich bei den schweren Schlaganfällen ein Trend zu besserem Outcome in der endovaskulären Gruppe ($p = 0,06$). Die Mortalität nach 90 Tagen (19,1 % IAT vs. 21,6 % IVT) sowie die Häufigkeit von symptomatischen Blutungen innerhalb von 30 h nach IVT-Beginn (6,2 % IAT vs. 5,9 % IVT) blieb ebenfalls ohne signifikanten Unterschied, obwohl

Tab. 2: Empfehlungen: Intravenöse Thrombolyse

	Evidenzgrad (Klasse I–IV) Empfehlungen (Level A–C, GCP)
Die intravenöse Gabe von rt-PA (0,9 mg/kg Körpergewicht; 10 % als Bolus, Rest als Infusion über 1 Stunde – Gesamtdosis höchstens 90 mg) ist eine empfohlene Behandlung des ischämischen Schlaganfalls innerhalb der ersten 4,5 Stunden nach Symptombeginn.	I, A
Jede Verzögerung in der Verabreichung von rt-PA sollte vermieden werden.	I, A
Ein- und Ausschlusskriterien sowie wichtige Kontraindikationen und Risikofaktoren müssen in der Auswahl von PatientInnen für eine systemische Behandlung mit rt-PA Beachtung finden (siehe Zulassungskriterien).	I, A
Der Nutzen der systemischen Thrombolyse innerhalb von 3 Stunden nach Symptombeginn ist bei PatientInnen über 80 Jahre gegeben. Die i. v. Thrombolyse wird daher auch bei diesen PatientInnen empfohlen.	I, B
Im Zeitfenster 3–4,5 h kann auch ein geringer Nutzen der i. v. Thrombolyse bei über 80-jährigen PatientInnen nicht ausgeschlossen werden.	IV, GCP
Systemische Thrombolyse kann auch bei PatientInnen mit Diabetes und Schlaganfall in der Vorgeschichte zur Anwendung kommen.	II, B
Eine suffiziente Antikoagulation stellt eine Kontraindikation für die i. v. Thrombolyse dar.	IV, A
PatientInnen unter Vorbehandlung mit einem Vitamin-K-Antagonisten und einer INR $\leq 1,7$ können unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung mit rt-PA behandelt werden (off label).	III, C
PatientInnen unter Behandlung mit DOAK: Eine systemische Thrombolyse kann erwogen werden, wenn keine wirksame Antikoagulation zum Zeitpunkt der Thrombolyse besteht: - Medikamenteneinnahme in den letzten 48 Stunden eigen- und/oder fremdanamnestisch sicher ausgeschlossen, normale globale Gerinnungswerte und normale Nierenfunktion. - Ausschluss von wirksamer antikoagulatorischer Aktivität durch geeignete Tests. Es wird eine Erstellung von individuellen institutionellen Protokollen empfohlen.	IV, GCP

die Rate an asymptomatischen Blutungen in der endovaskulären Gruppe höher war (27,4 % vs. 18,9 %). Kritisch anzumerken bleiben ein langes Zeitintervall zwischen Symptombeginn und Reperfusion in der endovaskulären Gruppe (180 bis 480 min, im Mittel 325 min), was insbesondere mit längeren Zeitintervallen vom IVT-Beginn bis zum Angiografiebeginn zu tun hatte, die lange Rekrutierungszeit von 5 Jahren und 8 Monaten mit der Anwendung von Stent-Retrievern bei nur 5 PatientInnen und die geringe PatientInnenfrequenz von 2 PatientInnen/Jahr pro Zentrum. Außerdem hatten nur 350 von 656 PatientInnen eine Baseline-CTA (auch bei dieser Studie war

kein Nachweis eines Gefäßverschlusses mit einem bildgebenden Verfahren notwendig), wobei 21 % ohne Gefäßverschluss der endovaskulären Gruppe zugeteilt wurden.

Die MR-RESCUE-Studie (Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy) randomisierte 118 PatientInnen mit einem großen Gefäßverschluss in der vorderen Zirkulation (NIHSS 6–29) in eine Standard-medical-care-Gruppe und in eine Thrombektomiegruppe (rt-PA i. a. war zusätzlich innerhalb von 6 Stunden möglich) im späten Zeitfenster ($\geq 4,5$ –8 h)³⁴. In beiden Gruppen betrug die IVT-Rate etwa ein Drittel. Die verwendeten Devices waren der

MERCI-Retriever oder das PENUMBRA-System (Thrombuszerkleinerung und Absaugung durch eine Pumpe). Weiters erfolgte eine Stratifizierung durch das Vorhandensein einer Penumbra in der Bildgebung (MR- oder CT-basiert, definiert als ein Infarktkern ≤ 90 ml und ein um zumindest 30 % größeres Penumbraareal) vs. zu wenig oder keine Penumbra. Die mittleren mRS-Scores nach 90 Tagen in beiden Gruppen unterschieden sich nicht (3,9 vs. 3,9; $p = 0,99$). Die Thrombektomie war der Standardbehandlung nicht überlegen, sowohl mit (mittlerer mRS, 3,9 vs. 3,4; $p = 0,23$) als auch ohne Penumbra (mittlerer mRS, 4,0 vs. 4,4; $p = 0,32$). Symptomatische Blutungen und Mortalität waren über alle Gruppen gleich. In einem sekundären Endpunkt war der mRS nach 90 Tagen bei PatientInnen mit Penumbra (3,6; 95%-KI = 3,3–4,0) signifikant niedriger als bei PatientInnen ohne Penumbra (4,2; 95%-KI = 3,8–4,7; $p = 0,047$), unabhängig von der Behandlungsgruppe. Zusammenfassend gelang in diesem späten Zeitfenster weder eine bildgebende Identifizierung eines prognostisch günstigen Mismatch-Musters noch zeigte sich eine Überlegenheit der endovaskulären Therapie. Als mögliche Ursachen wurden die niedrige Rekanalisationsrate in der Thrombektomiegruppe (67 %, keine Verwendung von Stent-Retrievern) bei gleichzeitig hoher Rekanalisation in der Standardtherapiegruppe sowie Unterschiede in der prognostischen Wertigkeit von CT- und MR-basierten Mismatch-Modellen angeführt. Die mittlere Zeit zwischen Symptom- und Angiografiebeginn betrug 6 h 20 min. Das Vorhandensein eines Mismatches in diesem späten Zeitintervall könnte unabhängig von der angewendeten Therapie ein gutes prognostisches Zeichen (Kollateralisation) darstellen.

In zwei weiteren randomisierten Studien wurden die Stent-Retriever mit dem MERCI-Retriever verglichen. In der SWIFT-Studie erreichten mehr PatientInnen in der Solitaire-Behandlungsgruppe als in der MERCI-Gruppe den primären Endpunkt (Thrombolysis In Myocardial Ischemia/TIMI Scale 2 or 3): 34 von 56 (61 %) vs. 13 von 54 (24 %), (Odds Ratio 4,87 [95%-KI = 2,14–11,10]; $p < 0,0001$ /non-inferiority, $p = 0,0001$ /superiority)³⁵. Auch das klinische Ergebnis nach 3 Monaten war besser (58 % vs. 33 %, OR 2,78 [1,25–6,22]) und die Mortalität geringer (17 vs. 38 %, OR 0,34 [0,14–0,81]). Ähnlich zeigte sich in der

Tab. 3: Empfehlungen: Endovaskuläre Therapie

	Evidenzgrad (Klasse I–IV) Empfehlungen (Level A–C, GCP)
Beim akuten Hirninfarkt stellt die intravenöse Thrombolysie die einzig wissenschaftlich gesicherte spezifische Therapieform dar und sollte primär zur Anwendung kommen.	I, A
Die endovaskuläre Therapie des ischämischen Schlaganfalls kann bei PatientInnen mit proximalen intrakraniellen Gefäßverschlüssen und schweren neurologischen Ausfällen zusätzlich zur intravenösen Thrombolysie als individueller Heilversuch erwogen werden.	IV, GCP
Bei Kontraindikationen für eine systemische Thrombolysie kann auch eine primäre endovaskuläre Therapie zur Anwendung kommen.	IV, GCP
Für eine mechanische Thrombektomie hat sich der Stent-Retriever als überlegen erwiesen und sollte gegenüber älteren Devices bevorzugt werden.	I, A
Die endovaskuläre Therapie sollte nur im Rahmen randomisierter Studien oder standardisierter Register mit nachweislicher Datendokumentation zum Einsatz kommen.	IV, GCP

TREVO-2-Studie³⁶ eine höhere Rekanalisation (primärer Endpunkt: Thrombolysis in Cerebral Infarction/TICI Score 2 oder höher) in der TREVO-PatientInnengruppe (76 von 88 vs. 54 von 90 PatientInnen: OR 4,22, 95%-KI = 1,92–9,69; $p < 0,0001$ /superiority) verglichen mit der MERCI-Gruppe. Auch das klinische Ergebnis war in der TREVO-Gruppe nach 90 Tagen besser ($p = 0,0168$). Der primäre Sicherheitsendpunkt (eine Kombination aus prozeduraler Komplikation wie Gefäßperforationen, distale Embolisation in andere Gefäßterritorien, symptomatische intrazerebrale Blutungen, periprozedurale Mortalität etc.) war nicht unterschiedlich (15 % PatientInnen in der TREVO- vs. 23 % in der MERCI-Gruppe, $p = 0,1826$).

Schließlich errechneten Galimanis et al. in einer retrospektiven Serie von 623 zwischen 1992 und 2010 endovaskulär therapierten PatientInnen mit Infarkten im Bereich der vorderen Zirkulation unabhängige Prädiktoren in einem logistischen Regressionsmodell³⁷. Dabei fand sich die Kollateralversorgung sowohl für ein gutes klinisches Ergebnis als auch für die Mortalität als wichtiger positiver Prädiktor, wohingegen das Zeitintervall bis zur Therapie erst nach Ausschluss des Faktors Kollateralversorgung, allerdings nur für ein gutes klinisches Ergebnis, schlagend wurde.

Die endovaskuläre Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls stellt eine ergänzende Be-

handlungsoption zur intravenösen Thrombolysie bei PatientInnen mit schweren klinischen Defiziten und einem proximalen Gefäßverschluss sowie insbesondere bei Kontraindikationen gegen die systemische Thrombolysie dar. Die Sicherheit der Methode konnte in randomisierten Studien nachgewiesen werden, wenngleich in der IMS-III-Studie die asymptomatischen Blutungen häufiger waren. Ebenso muss die Effektivität der kombinierten IVT und Thrombektomie im Vergleich zur alleinigen IVT im Bereich des vorderen Kreislaufs zum derzeitigen Zeitpunkt offen bleiben. Zu wenige PatientInnen mit einem Basilarisverschluss wurden in die randomisierten Studien eingeschlossen, um darüber eine Aussage treffen zu können.

Die bisherigen Daten legen bestimmte Einschlusskriterien für randomisierte Studien nahe: eine frühe Intervention innerhalb von 4,5 h (IVT-Beginn innerhalb von 3 h), ein nachgewiesener proximaler Gefäßverschluss, ein NIHSS zwischen 10 und 25, Alter unter 80 Jahre, der Einschluss von konsekutiven PatientInnen in erfahrenen Zentren und PatientInnen mit guter Kollateralisation. Mehrere randomisierte Studien sind unterwegs (z. B. THRACE/Frankreich, REVASCAT/ Spanien, SWIFT-PRIME/USA und Europa), die die genannten Einschlusskriterien nur teilweise erfüllen. Bis zum Nachweis der Überlegenheit in bestimmten PatientInnengruppen sollten die en-

dovaskulär behandelten PatientInnen sorgfältig in registerbasierten Studien dokumentiert oder in randomisierte Studien eingeschlossen werden (Tab. 3).

Thrombozytenfunktionshemmung

Thrombozytenfunktionshemmer (TFH) bilden das Rückgrat der Sekundärprävention nach transitorisch-ischämischen Attacken (TIA) oder ischämischen Insulten. Zu keinem anderen Thema existieren Daten in vergleichbarer Qualität und Quantität. Die umfassendste Metaanalyse aus dem Jahr 2002 ergab für PatientInnen mit Schlaganfall oder TIA eine relative Risikoreduktion (RRR) von 25 % für Rezidivschlaganfall, Herzinfarkt und vaskulärem Tod. Absolut gesehen werden pro Jahr und 1.000 PatientInnen 18 Endpunkte verhindert. Diese Analyse berücksichtigte nicht weniger als 287 randomisierte TFH-Studien. Andere Metaanalysen kamen bezüglich der Effektivität von TFH zu etwas konservativeren Schätzungen. Aus den Ergebnissen ist abzuleiten, dass jeder ischämische nichtkardioembolische Schlaganfall einer Sekundärprävention mit einem TFH bedarf. Die Behandlung mit TFH sollte, wenn toleriert, lebenslang erfolgen. Diesbezüglich wird auch auf das Positionspapier der ÖGSF von 2009 verwiesen.

Duale Plättchenhemmung in der Langzeitprävention

Mehrere große Studien haben klar belegt, dass eine duale Plättchenhemmung mit Clopidogrel und ASS in der Langzeitprävention nach Schlaganfall einer Monotherapie nicht überlegen ist und Blutungsraten deutlich zunehmen (CHARISMA³⁸, MATCH³⁹). Dies wurde nun in der SPS3-Studie⁴⁰ auch für den lakunären Schlaganfall bestätigt. In diese Studie wurden insgesamt 3.020 PatientInnen zu einem der Therapiearme randomisiert, nämlich ASS 325 mg plus entweder Clopidogrel 75 mg oder Placebo. Die Definition eines lakunären Schlaganfalls erfolgte mittels MRT (max. 2 cm große symptomatische Läsion). PatientInnen mit intrazerebraler Blutungsanamnese (nicht aber Mikroblutungen) waren ausgeschlossen. Das Alter der PatientInnen betrug im Mittel 63 Jahre, 63 % waren Männer. 3/4 waren Hypertoniker, 1/3 Diabetiker, 1/5 aktive Raucher. 28 % hatten eine Vorbehandlung mit ASS. Primärer Endpunkt

war ein erneuter (ischämischer oder hämorrhagischer) Schlaganfall. Die mittlere Zeit vom qualifizierenden Ereignis bis zur Randomisierung betrug 62 Tage. 84 % erhielten in der Beobachtungszeit ein Statin. Nach einem mittleren Follow-up von 3,4 Jahren erlitten 263 PatientInnen einen erneuten Schlaganfall (85 % ischämisch, 13 % eine intrakranielle Blutung, 2 % unklar), davon in der Dualtherapie 125 und in der ASS-Monotherapie 138 mit einer jährlichen Rate von 2,5 % vs. 2,7 % (HR 0,92; 95%-KI = 0,72–1,16). Der Unterschied war nicht signifikant. Die Reduktion von ischämischen Insulten alleine erreichte ebenso keine Signifikanz (HR 0,82; 95%-KI = 0,63–1,09), der Anteil von erneuten lakunären Schlaganfällen lag bei dieser Gruppe bei 71 %. Signifikant hingegen erhöhten sich die Raten von schwerwiegenden Blutungen und Mortalität: 105 „major hemorrhages“ (2,1 %/Jahr) in der Dualtherapie vs. 56 (1,1 %/Jahr) in der ASS-Monotherapiegruppe. Die Verdoppelung der Blutungsrate (HR 1,97; 95%-KI = 1,41–2,71) war in erster Linie durch extrakranielle (2/3 gastrointestinale) Blutungskomplikationen erklärbar (87 vs. 42; intrakranielle Blutungen: 22 vs. 15, nicht signifikant). Die unerwartet hohe Mortalitätsrate betrug 77 vs. 113 (HR 1,52; 95%-KI = 1,14–2,04) zu Ungunsten der dualen Plättchenhemmung, diese war allerdings nicht durch fatale Blutungen verursacht. Die Autoren kamen zur Schlussfolgerung, dass bei lakunären Infarkten die Kombination von Clopidogrel und ASS das Schlaganfallrisiko nicht signifikant senken konnte, bei allerdings signifikantem Anstieg von Blutungen und Todesfällen.

Kürzlich wurden auch Metaanalysen zur Langzeitprävention mit dualer Plättchenhemmung publiziert: Lee et al.⁴¹ fassten 13 Studien mit einer Gesamtzahl von über 90.000 StudienteilnehmerInnen zusammen mit einer unter der dualen Plättchenhemmung insgesamt 19%igen Reduktion von Schlaganfällen (OR 0,81; 95%-KI = 0,74–0,89), einer 23%igen Reduktion von Ischämien (OR 0,77; 95%-KI = 0,7–0,85) bei einem Anstieg von Blutungen um 12 % (OR 1,12; 95%-KI = 0,86–1,46). Schwerwiegende Blutungen nahmen um 40 % zu (95%-KI = 1,26–1,55). Eine weitere Analyse⁴² sah keinen Benefit der Dualbehandlung bei höherem Risiko für intrakranielle Blutungen im Vergleich zu einer Clopidogrel-Monotherapie.

Aortenbogenatherosklerose: Kürzlich wurden die Ergebnisse der ARCH-Studie⁴³ publiziert, in der die Dualtherapie mit ASS 75–150 mg und Clopidogrel 75 mg vs. Warfarin (INR 2–3) bei Vorliegen von über 4 mm großen Aortenatheromen verglichen wurde. Im Zeitraum von 2002–2010 wurden lediglich 345 Personen eingeschlossen. Der Abbruch erfolgte letztendlich wegen Rekrutierungsproblemen. Der primäre Endpunkt bestehend aus Schlaganfall, Myokardinfarkt, periphere Embolien und vaskulärer Tod war nicht signifikant unterschiedlich zwischen den zwei Behandlungsarmen, wobei wegen der zu geringen statistischen Power keine wirkliche Aussage für eine der Behandlungsgruppen gemacht werden kann.

Fazit: Derzeit besteht keine Evidenz für eine Überlegenheit dualer Plättchenhemmung beim Schlaganfall in der Langzeitprävention. Sie sollte somit nach wie vor bestimmten Fragestellungen und Ausnahmefällen vorbehalten sein (Kurzzeitbehandlung bei symptomatischen intrakraniellen Stenosen, frühe Sekundärprävention, Stents; siehe entsprechende Kapitel).

Duale Plättchenhemmung in der Kurzzeitprävention

Die mögliche Überlegenheit einer dualen Plättchenhemmung in den ersten Monaten nach Schlaganfall, wie beim akuten Koronarsyndrom seit langem Standard, wurde bislang nicht in großen Studien untersucht. So wurde die FASTER-Studie⁴⁴ wegen ungenügender Rekrutierung mit 396 eingeschlossenen PatientInnen abgebrochen. In dieser Studie zeigte sich ein Trend zu einer Reduktion von Re-Insulten 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-Studie⁴⁵ verglich bei 543 PatientInnen ASS/Dipyridamol vs. ASS 100 mg jeweils innerhalb von 24 h, nach 1 Woche erhielten alle die Kombination, das Ergebnis nach 3 Monaten zeigte keinen signifikanten Unterschied. Die chinesische CHANCE-Studie⁴⁶, die kürzlich publiziert wurde, schließt nun diese Lücke. Bei über 5.000 PatientInnen mit TIA (ABCD2-Score \geq 4) oder „minor stroke“ (NIHSS \leq 3) wurde eine 3-wöchige duale Plättchenhemmung (ASS und Clopidogrel) vs. ASS

(Therapiebeginn innerhalb von 24 Stunden nach dem Ereignis) verglichen. 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 Zunahme 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, weil Chinesen zum Beispiel an anderen dem Schlaganfall zugrunde liegenden Gefäßerkrankungen leiden: Sie haben z. B. eine höhere Prävalenz intrakranieller Gefäßstenosen und möglicherweise auch genetische Polymorphismen der Cytochrom-P450-Isoenzyme, was für die Metabolisierung von Clopidogrel in seine aktiven Metaboliten von Bedeutung ist. Außerdem unterscheiden sich Strategien in der Sekundärprävention nach Schlaganfall/TIA zwischen China und Europa/USA: In CHANCE waren lediglich 44 % der Hypertoniker unter laufender antihypertensiver Therapie und eine große Zahl von Diabetikern war unbehandelt. In einer rezenten Metaanalyse⁴⁷ bisheriger Studien zur frühen dualen TFH-Therapie zeigte sich unter dem Einfluss von CHANCE ein positives Bild zugunsten der angewendeten Kombinationstherapien. Für eine definitive Klarstellung sollten aber die Ergebnisse der derzeit laufenden POINT-Studie abgewartet werden. Hinsichtlich des möglichen Einsatzes einer dualen Plättchenhemmung (Clopidogrel + ASS) bei hochgradigen intrakraniellen Stenosen wird auf das entsprechende Kapitel verwiesen.

Neue Plättchenhemmer

In der Kardiologie werden beim akuten Koronarsyndrom Kombinationen von ASS mit den ADP-Rezeptorantagonisten/Thienopyridinen Clopidogrel oder Prasugrel verwendet oder ADP-P2Y₁₂-Thrombozyten-Rezeptorantagonisten wie Ticagrelor oder Cangrelor. In der Sekundärprophylaxe nach TIA/Schlaganfall haben diese Substanzen derzeit keinen Stellenwert, es liegen keine Studien vor, die Blutungsneigung ist erhöht, Prasugrel ist zudem nach TIA/Schlaganfall kontraindiziert. Je nach Konstellation (etwa Vorhofflimmern und Stentimplantation) sind oft Mehr-

Tab. 4: Empfehlungen: Thrombozytenfunktionshemmer

	Evidenzgrad (Klasse I–IV) Empfehlungen (Level A–C, GCP)
Bei PatientInnen mit ischämischem Schlaganfall oder TIA sind Thrombozytenfunktionshemmer in der Sekundärprävention wirksam. Dies gilt für Acetylsalicylsäure (ASS; 50–300 mg), ASS (2-mal 25 mg) plus Dipyridamol (2-mal 200 mg in retardierter Form) und Clopidogrel (75 mg).	I, A
Jeder ischämische nichtkardialembolische Schlaganfall bedarf einer Sekundärprävention mit einem Thrombozytenfunktionshemmer.	I, A
Die Behandlung mittels Thrombozytenfunktionshemmer sollte, wenn toleriert, lebenslang erfolgen.	IV, GCP
Die Therapie mit ASS sollte innerhalb der ersten 24–48 Stunden nach Auftreten eines akuten ischämischen Schlaganfalls begonnen werden (sofern bei Berücksichtigung des Einblutungsrisikos vertretbar). In den ersten Tagen nach Schlaganfall ist ASS in einer Dosis von 160–300 mg getestet.	I, A
Zur bestmöglichen Therapie für PatientInnen, die unter Acetylsalicylsäure einen erneuten Schlaganfall erleiden, liegen keine validen Daten vor. Unbedingt sollte in jedem Fall die Ursache des Schlaganfalls neu evaluiert werden. Pragmatisch gesehen stellen alle diese PatientInnen HochrisikopatientInnen dar und sollten entsprechend mit Clopidogrel oder der ASS/Dipyridamol-Kombination behandelt werden.	IV, GCP
Kommt es unter ASS-Therapie zu einer Ulkuserkrankung, kann nach einer Karenzzeit die ASS-Gabe in Kombination mit Protonenpumpenhemmern (PPI) fortgesetzt werden. Die Dauer der ASS-Karenz orientiert sich am Risiko für Rezidivblutungen und Rezidivschlaganfällen. Die Kombination von ASS und PPI (nach kurzer Medikamentenpause) führt zu weniger Blutungskomplikationen als eine Clopidogrel-Therapie ohne PPI.	I, A
Zur Vorbeugung von gastrointestinalen Blutungen wird eine Dauertherapie mit PPI in folgenden Situationen empfohlen: vorausgehende Ulkuserkrankung bzw. gastrointestinale Blutung, duale TFH-Therapie, Kombination eines TFH mit einer AK-Therapie, Kombination von zumindest 2 Risikofaktoren (Alter > 60, Einnahme von Kortikosteroiden, Dyspepsie/GERD-Syndrom).	II, B
Zur Vorbeugung von gastrointestinalen Blutungen und Ulcera wird bei vorausgehender Ulkuserkrankung und Notwendigkeit einer dauerhaften TFH-Therapie eine Testung auf <i>H. pylori</i> und Eradikation empfohlen.	III, B
Eine Dauertherapie mit (nichtselektiven) NSAR und COX-2-Inhibitoren ist aufgrund des erhöhten gastrointestinalen Blutungsrisikos bzw. einer möglichen Interferenz mit der TFH-Wirkung (Erhöhung des kardiovaskulären Risikos) problematisch.	I, A
Für eine Kombinationstherapie von ASS und Clopidogrel gibt es derzeit nach ischämischem Schlaganfall keine gesicherten Indikationen (Ausnahmen: PatientInnen mit koexistentem akuten Koronarsyndrom, Stent-Anlage oder intrakraniellen Stenosen).	I, A
In der Kurzzeitprävention gibt es derzeit für die Kombinationstherapie mit ASS und Clopidogrel nach ischämischem Schlaganfall und TIA keine gesicherten Indikationen (Ausnahmen: PatientInnen mit intrakraniellen Stenosen oder Stent-Anlage).	II, B
In der Langzeitprävention ist die Kombinationstherapie mit ASS und Clopidogrel einer Monotherapie nicht überlegen und weist ein erhöhtes Blutungsrisiko auf.	I, A
Beim ischämischen nichtkardialembolischen Schlaganfall ist eine Antikoagulanzen-Therapie bei höherem Nebenwirkungsrisiko einer Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmern nicht überlegen. Dies gilt auch für PatientInnen mit Anti-Phospholipid-Antikörpern und intrakraniellen symptomatischen Gefäßstenosen.	I, A
Im Falle einer Schwangerschaft sollten als Schlaganfallrezidivprophylaxe bei hohem thromboembolischen Risiko niedermolekulares Heparin oder unfraktioniertes Heparin (Anti-Faktor-Xa-Aktivitätstest/aPTT-Monitoring) verabreicht werden. Bei PatientInnen mit niedrigem Schlaganfallrezidivrisiko kann nach dem ersten Trimenon von Heparin wieder auf ASS 100 mg umgestellt werden (siehe AHA/ACCP-Empfehlungen).	III, B

fachtherapien mit OAK, Clopidogrel und ASS angezeigt. Es wird auf die umfangreiche kardiologische Literatur hingewiesen⁴⁸.

Testung der Plättchenfunktion

Die vielerorts gängige Praxis, die Thrombozytenfunktion unter laufender ASS- oder Clopidogrel-

Therapie zu testen und bei einer so genannten ASS- oder Clopidogrel-Resistenz Dosisanpassungen oder Umstellungen durchzuführen, hat bislang keine ausreichende wissenschaftliche Basis. In drei rezenten Studien führte ein derartiges Vorgehen nach Schlaganfall^{48a} bzw. vor koronarer Stentanlage (GRAVITAS, ARTIC) zu tendenzi-

ell bzw. sogar signifikant schlechteren Ergebnissen. Ein routinemäßiges Testen ist deshalb nicht zielführend und entsprechend sollten Therapieentscheidungen nach dem derzeitigen Wissen auch nicht ausschließlich aus Ergebnissen von Ex-vivo-Testungen der Plättchenhemmung abgeleitet werden^{49–51}.

Perspektiven und neue Entwicklungen

Alternativ zu den zugelassenen Thrombozytenfunktionshemmern sind zuletzt Cilostazol, Vorapaxar und Terutroban getestet worden.

Cilostazol, als selektiver Phosphodiesterasehemmer ähnlich dem Dipyridamol, wurde in der japanischen CSPS-2-Studie in einer Dosierung von 2-mal 100 mg mit ASS 81 mg verglichen und zeigte weniger zerebrale Blutungen als ASS, die Schlaganfallrate war gleich. Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Durchfall und Palpitationen. Die Substanz ist nur in Asien zugelassen⁵².

Vorapaxar ist ein PAR-1-Rezeptor-Antagonist und hemmt somit die thrombininduzierte Aggregation von Blutplättchen. Vorapaxar wurde in der TRA-2-P-TIMI-50-Studie bei 26.000 vaskulären PatientInnen (Herzinfarkt, Schlaganfall, PAVK) sekundärpräventiv getestet. In der Placebo-Gruppe erhielten die PatientInnen ihre üblichen individuellen antithrombotischen Medikamente (ASS, Clopidogrel und Co.), und in der Vorapaxar-Gruppe bekamen sie zusätzlich Vorapaxar 2,5 mg/d. Den primären Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, Myokardinfarkt und Schlaganfall erreichten 9,3 % der PatientInnen in der Vorapaxar-Gruppe und 10,5 % in der Placebo-Gruppe, der Unterschied war statistisch signifikant. Allerdings stieg die Zahl von Blutungen, einschließlich fataler Hirnblutungen, ebenso signifikant. Dies war insbesondere im Schlaganfallarm der Fall, sodass der Einschluss von SchlaganfallpatientInnen gestoppt wurde. Das höhere Blutungsrisiko erklärt sich auch dadurch, dass Vorapaxar in der Verumgruppe zusätzlich zu den Plättchenfunktionshemmern zum Einsatz kam⁵³.

In der PERFORM-Studie wurde der reversible TP- (Thromboxan- und Prostaglandin-Endoperoxid-) Hemmer Terutroban gegen ASS untersucht. Die Studie wurde abgebrochen, es ergab sich kein Unterschied in der Wirksamkeit. Die Autoren regten daraufhin an, künftig Studien nach Zweitschlaganfall zu planen, um die Wirksamkeit von Substanzen gegen den bisherigen Goldstandard ASS in einem erweiterten Spektrum zu testen⁵⁴ (Tab. 4).

Orale Antikoagulation bei kardiogenen thromboembolischen Ereignissen

Etwa 20 % aller ischämischen Schlaganfälle sind Folge einer kardialen Embolie auf Basis von

Vorhofflimmern. Weiters können u. a. Herzklappenerkrankungen, wandständige Thromben bei dilatativer Kardiomyopathie oder intrakavitäre Thromben bei akutem Myokardinfarkt Ursache embolischer Hirninfarkte sein. Zur Abschätzung des Risikos für einen Schlaganfall oder einer systemischen Embolie bei PatientInnen mit Vorhofflimmern hat sich der CHADS₂-Score und der zur Risikoprädiktion noch differenziertere CHA₂DS₂-VASC-Score etabliert^{55, 56}.

Orale Antikoagulation bei PatientInnen nach Schlaganfall mit Vorhofflimmern

VKA: Die Wirksamkeit der Vitamin-K-Antagonisten bei PatientInnen mit Schlaganfall und Vorhofflimmern wurde im European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) untersucht⁵⁷. Diese placebokontrollierte Studie randomisierte 1.007 PatientInnen mit nichtreumatischem Vorhofflimmern zu Placebo, Acetylsalicylsäure 300 mg und Warfarin und zeigte eine 66%ige Risikoreduktion für Rezidiv-Insulte unter Antikoagulation gegenüber 15 % unter ASS. Die Indikation zur Einleitung einer Langzeitantikoagulation ist somit bei diesem PatientInnengut gegeben. Für die Schlaganfallprävention soll der optimale Wert der International Normalized Ratio (INR) zwischen 2,0–3,0 liegen.

DOAK: Das enge therapeutische Fenster und die zahlreichen Interaktionen der VKA mit Medikamenten und Nahrungsmitteln erfordern häufige INR-Messungen und Dosisanpassungen. Aus diesem Grunde wurden neue orale Antikoagulanzen entwickelt, u. a. Thrombin-Inhibitoren und Faktor-Xa-Inhibitoren. Mittlerweile sind drei neue orale Antikoagulanzen (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban) in Österreich in der Indikation der Schlaganfallprophylaxe bei nichtvalvulärem Vorhofflimmern zugelassen. Alle Interventionsstudien haben gezeigt, dass die DOAK den VKA zumindest gleichwertig und in vielerlei Hinsicht sogar überlegen sind^{55, 56}.

In der RE-LY™-Studie²⁵ wurden 18.113 PatientInnen mit Vorhofflimmern und Insultrisiko (mittlerer CHADS-Score 2,1) in drei Arme randomisiert, entweder VKA (Warfarin, INR 2,0–3,0), niedrig dosiertes Dabigatran (2-mal 110 mg/Tag) oder höher dosiertes Dabigatran (2-mal 150 mg/Tag).

Primäres Zielkriterium war der Nachweis, dass zur

Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie Dabigatran in beiden Dosierungen nicht schlechter als Warfarin ist (Nachweis der „Nicht-Unterlegenheit“). Beide Dosisvarianten von Dabigatran waren VKA nicht unterlegen ($p < 0,001$). Die höhere Dosis Dabigatran – 150 mg 2-mal täglich – führte zu einer statistisch signifikanten Überlegenheit gegenüber VKA (HR 0,65; 95%-KI = 0,52–0,81; $p < 0,0001$). Dies bedeutet, dass eine relative Reduktion des Schlaganfallrisikos um 35 % und eine absolute Risikoreduktion von 0,6 % pro Jahr gegeben ist. Die „Major“-Blutungsraten kamen unter Dabigatran 2 x 110 mg signifikant seltener vor ($p < 0,003$), unter Dabigatran 2 x 150 mg waren sie in beiden Gruppen vergleichbar. Unter Dabigatran 2 x 150 mg war ein höherer Anteil an gastrointestinalen Blutungen zu beobachten. Beide Dosisvarianten von Dabigatran zeigten im Vergleich zu VKA eine signifikant geringere Rate an intrakraniellen Blutungen (0,23 % unter Dabigatran 2 x 110 mg, 0,30 % unter Dabigatran 2 x 150 mg vs. 0,74 % unter Warfarin). Zudem waren unter Dabigatran – 150 mg 2-mal täglich – nicht nur weniger Schlaganfälle insgesamt, sondern auch signifikant weniger ischämische Rezidiv-Schlaganfälle im Vergleich zu VKA zu beobachten. Diener et al.⁵⁸ analysierten eine vordefinierte Subpopulation bei PatientInnen mit vorherigem Schlaganfall oder TIA. Es konnte anhand von 3.623 PatientInnen gezeigt werden, dass die Behandlung mit Dabigatran hinsichtlich des Auftretens eines Rezidiv-Schlaganfalls oder einer systemischen Embolie ein mit der Gesamtstudie vereinbares Ergebnis zeigt (relatives Risiko gegenüber Warfarin: 2-mal 110 mg/Tag Dabigatran: 0,84; [95%-KI = 0,58–1,20; $p = 0,62$ für Interaktion]; 2-mal 150 mg/Tag Dabigatran: 0,75 [95%-KI = 0,52–1,08; $p = 0,34$ für Interaktion]). Nach Ende der RE-LY-Studie wurden die beiden Arme mit Dabigatran als RE-LY-ABLE™ mit 5.851 PatientInnen für weitere 2–3 Jahre fortgeführt. Im Jahre 2013 wurden nun auch die ersten Langzeit-Daten publiziert, in denen eine konstant gute Effektivität und Sicherheit dokumentiert werden konnte⁵⁹.

In der ROCKET-AF-Studie²⁶ wurden 14.264 PatientInnen mit Vorhofflimmern und erhöhtem Schlaganfallrisiko (CHADS-Score: 3–4) mit Rivaroxaban (1-mal 20 mg) oder Warfarin behandelt. Im primären Endpunkt (Insult und nichtzerebrale Embolien) zeigte sich eine Nichtunterlegenheit

von Rivaroxaban gegenüber Warfarin für die gesamte Studienpopulation (ITT-Analyse: HR von 0,88; 95%-KI = 0,75–1,03; $p < 0,001$ für Nichtunterlegenheit und $p = 0,12$ für Überlegenheit). Die Häufigkeit von „Major“-Blutungen (primärer Sicherheitsendpunkt) war in beiden Gruppen vergleichbar. Die Rate an intrazerebralen Blutungen war unter Rivaroxaban im Vergleich zu Warfarin statistisch signifikant seltener (0,5 % vs. 0,7 %, $p < 0,02$), gastrointestinale Blutungen waren dagegen signifikant häufiger (3,2 % vs. 2,2 %, $p < 0,001$). In einer Subgruppe⁶⁰ von 7.468 PatientInnen mit vorherigem Schlaganfall oder TIA (52,4 % der Studienpopulation) konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit Rivaroxaban hinsichtlich des Auftretens eines Schlaganfalls oder einer systemischen Embolie ein mit der Gesamtstudie vereinbares Ergebnis zeigt (relatives Risiko gegenüber Warfarin: 0,94; 95%-KI = 0,77–1,16; $p = 0,23$ für Interaktion). Apixaban wurde bei insgesamt 23.800 PatientInnen mit Vorhofflimmern in den beiden zulassungsrelevanten doppelblind randomisierten Studien ARISTOTLE ($n = 18,201$) und AVERROES ($n = 5,599$) untersucht. In ARISTOTLE²⁷ wurde 2-mal täglich 5 mg Apixaban mit dosisadjustiertem Warfarin (INR 2–3) verglichen. Die Ereignisraten für den primären Endpunkt (Schlaganfall oder systemische Embolie) waren signifikant niedriger in der Apixaban-Gruppe als unter der Behandlung mit Warfarin (HR 0,79; 95%-KI = 0,66–0,95; $p < 0,001$ für Nichtunterlegenheit und $p = 0,01$ für Überlegenheit). Im primären Sicherheitsendpunkt „Major“-Blutungen traten unter Apixaban signifikant weniger Blutungen auf. Auch die Rate intrakranieller Blutungen war unter Apixaban signifikant geringer als unter Warfarin. Darüber hinaus war auch die Inzidenz gastrointestinaler Blutungen unter Apixaban geringer. In AVERROES⁶¹ wurden 5.599 PatientInnen mit Vorhofflimmern eingeschlossen, die entweder VKA nicht einnehmen wollten oder bei denen nach Ansicht des behandelnden Arztes Gegenanzeigen gegen VKA bestanden. Die Studie wurde aufgrund der überlegenen Wirksamkeit von Apixaban frühzeitig abgebrochen. Apixaban reduzierte in einer Tagesdosis von 2-mal 5 mg im Vergleich zu Acetylsalicylsäure (81 bis 324 mg/Tag) die Wahrscheinlichkeit eines Schlaganfalls oder einer systemischen Embolie signifikant (1,6 % Schlaganfälle/Embolien pro Jahr

unter Apixaban vs. 3,7 % unter Acetylsalicylsäure [HR 0,45; 95%-KI = 0,32–0,62; $p < 0,001$]). Die Rate an schweren Blutungen war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (1,4 %/Jahr unter Apixaban vs. 1,2 %/Jahr unter Acetylsalicylsäure [HR 1,13; 95%-KI = 0,74–1,75; $p = 0,57$]). Kürzlich wurden die Ergebnisse der ENGAGE-AF-TIMI-48 publiziert. Edoxaban, ein Faktor-Xa-Inhibitor war in der Prävention von Schlaganfällen und systemischer Embolie bei PatientInnen mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern gegenüber Warfarin vergleichbar wirksam und zeigte ein günstigeres Sicherheitsprofil bezogen auf die Inzidenz klinisch relevanter Blutungen. Edoxaban ist derzeit in Österreich in dieser Indikation noch nicht zugelassen.^{61a}

Aus den publizierten Studien und in Anlehnung an die Empfehlungen anderer Fachgesellschaften^{55, 56, 62, 62a} können somit folgende Schlussfolgerungen abgeleitet werden:

- Bei PatientInnen mit TIA oder ischämischem Schlaganfall mit Vorhofflimmern wird, so keine Kontraindikationen vorliegen, die orale Antikoagulation empfohlen. Beim nichtvalvulärem Vorhofflimmern können Vitamin-K-Antagonisten (VKA) oder direkte orale Antikoagulantien (DOAK) zum Einsatz kommen. Eine Abwägung von Nutzen und Risiko, insbesondere in Hinblick auf Blutungskomplikationen, sollte bei jedem Patienten/bei jeder Patientin vor Durchführung einer Antikoagulation erfolgen. Eine Re-Evaluation diesbezüglich sollte zudem in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden.
- Die DOAK (d. h. Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban) sind bei Beachtung ihrer Kontraindikationen einer Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten bei PatientInnen mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern überlegen. In den Zulassungsstudien wurden unter DOAK im Vergleich zu VKA weniger lebensbedrohliche oder fatale Blutungen und insbesondere weniger intrakranielle Blutungen beobachtet. Die DOAK sollten bei PatientInnen nach ischämischem Schlaganfall mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern aufgrund des günstigeren Nutzen-Risiko-Profiles deshalb primär erwogen werden. Es gibt aber auch Bedingungen wie z. B. eine relevante Niereninsuffizienz, bei denen VKA der Vorzug

gegeben werden kann. Bei der Neueinstellung sind die PatientInnenpräferenz nach umfassender Aufklärung und PatientInnencharakteristika mit zu berücksichtigen. Nachteilig für die DOAK ist das Fehlen eines spezifischen Antidots. Dosisanpassungen sind je nach eingesetzter Substanz und Komorbidität erforderlich bei Niereninsuffizienz, höherem Alter, bestimmten Komedikamenten, niedrigem Körpergewicht, Magen-Darm-Anamnese, hohem Blutungsrisiko. Die Kontrolle der Nierenfunktion (Kreatinin und eGFR [errechnete Glomeruläre Filtrationsrate]) sollte zu Beginn einer Therapie mit jedem DOAK sowie im Verlauf in regelmäßigen Abständen erfolgen. Die Kontrollen sollen jährlich durchgeführt werden; bei moderater Niereninsuffizienz sollte die Nierenfunktion mindestens 2–3-mal pro Jahr bestimmt werden. Die Behandlung mit Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban wird für PatientInnen mit schwerer Niereninsuffizienz nicht empfohlen. Indikation, Kontraindikationen, Dosierungsempfehlungen und Warnhinweise der Fachinformationen sind genau zu beachten.

- In jedem Fall sollte sowohl unter Vitamin-K-Antagonisten als auch unter DOAK der Patient/die Patientin einen Medikamentenpass bei sich tragen, in dem das Medikament, dessen Dosierung sowie die Diagnose(n) vermerkt sind.
- Keine Daten existieren zur Frage, wann mit der OAK nach einem ischämischen zerebralen Ereignis begonnen werden soll. In der EAFT-Studie⁵⁷ wurde die Hälfte der PatientInnen innerhalb von 14 Tagen antikoaguliert. In RE-LY²⁵ wurden SchlaganfallpatientInnen ab 14 Tage, in ROCKET-AF²⁶ TIA-PatientInnen ab 3 Tage und SchlaganfallpatientInnen ab 14 Tage sowie in ARISTOTLE²⁷ SchlaganfallpatientInnen ab 7 Tage nach dem Ereignis eingeschlossen. Der Beginn der Antikoagulation bei TIA-PatientInnen kann nach Durchführung einer zerebralen Bildgebung und Ausschluss einer intrakraniellen Blutung bzw. von Kontraindikationen rasch eingeleitet werden. Bei SchlaganfallpatientInnen kann die OAK in Abhängigkeit von der Größe des Infarktes frühestens nach 3–10 Tagen (Minor Stroke) begonnen werden, bei großen Hirninfarkten und unkontrollierter

Tab. 5: Empfehlungen: Antikoagulation bei kardiogenen thromboembolischen Ereignissen

	Evidenzgrad (Klasse I-IV) Empfehlungen (Level A-C, GCP)
Bei PatientInnen mit TIA oder ischämischem Schlaganfall mit Vorhofflimmern wird, so keine Kontraindikationen vorliegen, die orale Antikoagulation empfohlen. Beim nichtvalvulärem Vorhofflimmern können Vitamin-K-Antagonisten (dosisadjustiert, mindestens 70 % der Zeit im therapeutischen Bereich mit Ziel-INR 2–3) oder direkte oral Antikoagulanzen (direkter Thrombininhibitor: Dabigatran, oraler Faktor-Xa-Inhibitor: Rivaroxaban oder Apixaban) zum Einsatz kommen.	I, A
Die Wahl der antithrombotischen Therapie sollte auf den absoluten Risiken für Schlaganfall/Thromboembolie und Blutungen und dem tatsächlichen klinischen Nutzen für den individuellen Patienten/die individuelle Patientin basieren.	I, A
Eine Re-Evaluation der Vorteile, Risiken und Notwendigkeit einer antithrombotischen Therapie sollte in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden.	IV, GCP
Die direkten oralen Antikoagulanzen (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban) sollten bei PatientInnen mit TIA oder ischämischem Schlaganfall mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern aufgrund des günstigeren Nutzen-Risiko-Profiles gegenüber den VKA bevorzugt werden.	II, B
Die Kontrolle der Nierenfunktion (Kreatinin und eGFR) sollte zu Beginn einer Therapie mit jedem DOAK sowie im Verlauf in regelmäßigen Abständen erfolgen. Die Kontrollen sollen jährlich durchgeführt werden; bei moderater Niereninsuffizienz sollte die Nierenfunktion mindestens 2–3-mal pro Jahr bestimmt werden.	IV, GCP
Bei PatientInnen mit Vorhofflimmern und einer TIA sollte die OAK zum frühestmöglichen Zeitpunkt nach Ausschluss (CT, MRT) eines ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfalls begonnen werden.	II, B
Nach leichtem ischämischen Insult und Vorhofflimmern kann die orale Antikoagulation innerhalb von 3–14 Tagen begonnen werden. Bei großen Hirninfarkten und unkontrolliertem Hypertonus sollte mit der Einleitung einer Antikoagulation länger zugewartet werden.	IV, GCP
Der interventionelle Verschluss des linken Vorhofohres kann bei PatientInnen mit Vorhofflimmern und hohem Schlaganfallrisiko bei Kontraindikationen gegen eine Langzeittherapie mit oralen Antikoagulanzen in Erwägung gezogen werden.	IV, GCP
Bei SchlaganfallpatientInnen mit akutem Myokardinfarkt und echokardiografisch gesichertem muralen Thrombus ist neben der Gabe von ASS zur Prophylaxe eines Re-Insults die Indikation zu einer oralen Antikoagulation mit VKA (INR 2,0–3,0) für die Dauer von 3–12 Monaten gegeben.	II, B
Bei PatientInnen mit rheumatischen Herzklappenerkrankungen (Mitralklappe) ist aufgrund des sehr hohen systemischen Re-Embolierisikos (Observationsstudien) eine Langzeitantikoagulation mit VKA zu empfehlen, unabhängig davon, ob Vorhofflimmern vorliegt oder nicht.	III, B

Hypertonie sollte länger zugewartet werden (bis zu 3–4 Wochen).

- Ältere PatientInnen haben oft viele Begleiterkrankungen, zahlreiche Medikamente und ein hohes Thromboembolie-, aber auch ein erhöhtes Blutungsrisiko. Aufgrund der Datenlage ist höheres Lebensalter keine Kontraindikation für eine OAK. Die BAFTA-Studie⁶³ untersuchte den Effekt von Warfarin gegenüber Acetylsalicylsäure bei PatientInnen im Alter über 75 Jahre. In der antikoagulierten Gruppe traten weniger Schlaganfälle auf, verglichen mit Acetylsalicylsäure (1,8 % vs. 3,8 %). Für Dabigatran ist ab 80 Jahren eine Dosisreduktion auf 2-mal 110 mg empfohlen, ab 75 Jahren ist eine Dosisreduktion zu erwägen. Für Rivaroxaban wird keine altersabhängige Dosisänderung emp-

fohlen. Für Apixaban sollte ab einem Alter ≥ 80 Jahre die Dosis auf 2-mal 2,5 mg reduziert werden, wenn zusätzlich 1 der folgenden 2 Risikofaktoren vorliegt: Körpergewicht ≤ 60 kg oder/und Serum-Kreatinin $\geq 1,5$ mg/dl (133 $\mu\text{mol/l}$).

- Gerinnungsanalysen: Für die neuen Antikoagulanzen sind keine routinemäßigen Gerinnungsuntersuchungen notwendig. Es gibt jedoch Situationen im klinischen Alltag, welche die Bestimmung der Plasmakonzentrationen der neuen Antikoagulanzen notwendig machen: zur Abschätzung von Restspiegeln vor einem dringlichen operativen Eingriff, zur Abschätzung ihres aktuellen Beitrags zu einer unbeherrschbaren Blutung oder beim Verdacht einer akzidentellen Überdosierung. Eine klinisch relevante anti-

koagulatorische Aktivität von DOAK muss auch ausgeschlossen werden, wenn es um die Frage geht, ob bei PatientInnen, die unter Therapie mit einem DOAK stehen und einen akuten ischämischen Rezidivschlaganfall erleiden, eine Thrombolyse durchgeführt werden kann. Hier wird auf das Kapitel „Systemische Thrombolyse“ (Seite 5) und Publikationen von Fachgesellschaften verwiesen⁶².

Thrombozytenfunktionshemmer bei PatientInnen nach Schlaganfall mit Vorhofflimmern

Im European Atrial Fibrillation Trial (EAFT)⁵⁷ reduzierte die Gabe von Acetylsalicylsäure 300 mg täglich gegenüber Placebo die Rate für Rezidivinsulte um 15 %, war aber nicht signifikant. Ein

Cochrane Review dieser und einer kleineren randomisierten italienischen Studie zeigte, dass eine orale Antikoagulation bei PatientInnen mit Vorhofflimmern in der Sekundärprävention effektiver ist als eine Behandlung mit Thrombozytenfunktionshemmern⁶⁵. Da die Wirksamkeit von ASS bzw. einer ASS+Clopidogrel-Kombination in der Schlaganfallprophylaxe nur schlecht belegt ist (relative Risikoreduktion um ca. 20 %), aber trotzdem ein nicht unerhebliches Blutungsrisiko besteht, sind diese Medikamente nur mehr auf jene PatientInnen zu beschränken, die trotz Indikation für eine OAK jede Form der OAK ablehnen oder bei denen eine Kontraindikation für OAK besteht.

Herzohrverschluss bei PatientInnen nach Schlaganfall mit Vorhofflimmern

Der „Vorhofohrverschluss“ wurde als intervenentieller Therapieansatz zur Prävention des Schlaganfalls beim Vorhofflimmern entwickelt und basiert vor allem auf der Beobachtung, dass > 90 % der Thromben bei PatientInnen mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern im Vorhofohr nachweisbar sind. Die Protect-AF-Studie^{66, 67} und mehrere Registerstudien weisen darauf hin, dass der Vorhofohrverschluss Schlaganfälle bei PatientInnen mit Vorhofflimmern verhindern kann. Diese Therapieoption kann somit bei PatientInnen mit hohem Schlaganfallrisiko und Kontraindikation gegen eine Langzeittherapie mit oralen Antikoagulanzen in Betracht gezogen werden.

Vorhofflimmern – Screening

Die Häufigkeit von kardioembolischen Schlaganfällen bedingt durch Vorhofflimmern wird häufig unterschätzt, da Vorhofflimmern initial oft paroxysmal auftritt und so einer Detektion entgehen kann. Ganz rezent wurden die Ergebnisse der EMBRACE-Studie⁶⁸ und der CRYSTAL-AF-Studie⁶⁹ publiziert. In der EMBRACE-Studie⁶⁸ wurden 572 PatientInnen mit kryptogenem Schlaganfall und einem mittleren Alter von 72,5 Jahren mittels eines 30-tägigen kontinuierlichen EKG-Monitorings durch einen externen Loop-Recorder oder mittels mehrfachen 24-Stunden-EKGs (derzeitiges Standardvorgehen) untersucht. Das kontinuierliche Monitoring war signifikant überlegen ($p < 0,001$) und konnte bei nicht weniger als 16 % aller PatientInnen bislang noch nicht bekanntes Vorhofflimmern detektieren, während dies bei Hol-

ter-EKG nur bei 4 % der Fall war. Bei etwa drei Viertel der PatientInnen mit neu diagnostiziertem Vorhofflimmern wurde eine Antikoagulation eingeleitet.

Der Versuch, die Überlegenheit eines implantierten Herzmonitors bei der Erkennung von Vorhofflimmern im Zusammenhang mit kryptogenen Schlaganfällen im Vergleich zu herkömmlichen Methoden unter Beweis zu stellen, ist in der CRYSTAL-AF-Studie⁶⁹ unternommen worden. In die Studie wurden 441 PatientInnen mit kryptogenem Schlaganfall aufgenommen (mittleres Alter 61,5 Jahre). Davon wurden 221 PatientInnen mit einem subkutan im Brustbereich implantierten Herzmonitor (REVEAL XT, Medtronic) versorgt. Primärer Endpunkt war die erste Dokumentation von Vorhofflimmern (länger als 30 Sekunden anhaltend) innerhalb von sechs Monaten nach Randomisierung. Im Kontrollarm konnte in dieser Zeit mittels Standardmonitoring bei drei PatientInnen (1,4 %) Vorhofflimmern nachgewiesen werden. In der Gruppe mit implantierten Recordern wurde diese Arrhythmie dagegen in den sechs Monaten bei 19 PatientInnen (8,9 %) dokumentiert. Nach einem Jahr lagen die Raten für die Arrhythmie-Detektion bei 2,0 % (4 PatientInnen der Kontrollgruppe) und 12,4 % (29 PatientInnen der Herzmonitor-Gruppe), nach drei Jahren bei 3,0 % respektive 30 %. Bei 97 % aller PatientInnen mit neu entdecktem Vorhofflimmern wurde eine orale Antikoagulation als Prophylaxe begonnen. Aufgrund dieser Zahlen dürften kontinuierliche und langfristige EKG-Ableitungen beim kryptogenen Schlaganfall der künftige Standard werden.

Sonstige kardiogene Emboliequellen

Die Indikation zu einer oralen Antikoagulation in Kombination mit ASS ist bei PatientInnen nach ischämischen Schlaganfall oder TIA für die Dauer von 3 bis 12 Monaten indiziert, wenn ein akuter Myokardinfarkt und ein echokardiografisch gesicherter muraler Thrombus als Ursache nachgewiesen ist (siehe auch Empfehlungen der ACC/AHA). Obwohl keine randomisierten Studien vorliegen, ist bei rheumatischen Herzklappenerkrankungen (Mitralklappe) aufgrund des sehr hohen systemischen Embolierisikos (Observationsstudien) eine Langzeitantikoagulation zu empfehlen, unabhängig

davon, ob ein Vorhofflimmern vorliegt oder nicht. Treten unter Antikoagulation weitere zerebral-ischämische Ereignisse auf, kann zusätzlich ASS verabreicht werden. Bei PatientInnen mit mechanischen und biologischen Herzklappen wird auf die ACC/AHA-Empfehlungen verwiesen (Tab. 5).

Intrakranielle Stenosen

Intrakranielle arteriosklerotisch bedingte Gefäßstenosen sind in ca. 5–10 % der weißen Bevölkerung, in 30–50 % bei Asiaten und in bis zu 30 % bei Farbigen die Ursache eines ischämischen Schlaganfalls⁷⁰. Das Schlaganfall-Rezidivrisiko bei intrakraniellen Gefäßstenosen ist hoch. Es wird wesentlich beeinflusst durch den Stenosegrad und ist zeitabhängig mit dem höchsten Risiko innerhalb der ersten Wochen nach dem „qualifizierenden Event“^{71, 72}. PatientInnen mit einer höhergradigen symptomatischen Stenose (Stenosegrad ≥ 70 %) haben das höchste Risiko für einen erneuten Insult im Gefäßterritorium der symptomatischen intrakraniellen Stenose. Bei 18 % der PatientInnen mit einer ≥ 70 %igen Stenose trat in der WASID-Studie innerhalb des ersten Jahres ein erneuter Schlaganfall auf, während dies bei PatientInnen mit einer Stenose < 70 % nur in 8 % der Fall war⁷². Rezentere Analysen weisen auch auf eine prominente prognostische Bedeutung des Kollateralflusses hin^{73, 74}. Der prognostische Einfluss von unterschiedlichen pathogenetischen Mechanismen (arterioarterielle Embolie, Plaquepropagation, Hämodynamik) ist noch nicht systematisch untersucht.

Diagnostik

Die transkranielle Doppler-/Duplexsonografie und MR-Angiografie haben einen guten negativen prädiktiven Wert (ca. 90 %), jedoch einen geringen positiv prädiktiven Wert (ca. 50 %) verglichen mit der „konventionellen“ digitalen Subtraktionsangiografie. Entsprechend sind TCD und MRI hilfreiche Screening-Verfahren zum Ausschluss intrakranieller Stenosen, aber nicht geeignet, den Schweregrad der Stenosierung festzulegen. Die CT-Angiografie scheint etwas besser zu sein, um > 50 %ige Stenosen nachzuweisen⁷⁰. Die konventionelle zerebrale Angiografie ist deshalb der Goldstandard für die Diagnose und Quantifizierung von Stenosen in der intrakraniellen Zirkulation.

Datenlage zur medikamentösen Therapie intrakranieller Stenosen

Die einzige bisher durchgeführte randomisierte, prospektive Sekundärpräventionsstudie ist die WASID-Studie, in der 2-armig Warfarin (Ziel-INR 2–3) vs. Acetylsalicylsäure (1.300 mg/Tag) getestet wurde. Die primären Endpunkte der Studie waren ischämischer Schlaganfall, Myokardinfarkt und plötzlicher Tod. Insgesamt wurden 569 PatientInnen mit hochgradiger Stenose ($\geq 50\%$) einer intrakraniellen Arterie mit einem mittleren Follow-up von 1,8 Jahren in die Studie eingeschlossen. Die Studie musste vorzeitig aus Sicherheitsgründen abgebrochen werden, weil im Warfarin-Arm eine signifikant höhere Letalität aufgetreten war (9,7 % unter Warfarin mit INR-Ziel 2–3 vs. 4,3 % unter ASS 1.300mg, $p = 0,02$)⁷². Ursache hierfür waren schwerwiegende Blutungskomplikationen (8,3 % vs. 3,2 %). Für den primären Endpunkt zeigte sich nach im Mittel 1,8 Jahren Follow-up ein Rezidivrisiko unter Warfarin von 21,8 % vs. ASS von 22,1 % (HR 1,04; 95%-KI 0,73–1,48; $p = 0,83$) Das Rezidivrisiko war besonders in den ersten 2–3 Wochen nach dem Ereignis hoch. Das hohe Rezidivrisiko im ersten Jahr (15 % insgesamt, 11 % im ipsilateralen Gefäßterritorium) sank im zweiten Jahr auf 3–5 % (2–3 % ipsilateral) ab. Auch war das Rezidivrisiko bei PatientInnen mit hochgradigen Stenosen ($\geq 70\%$) wesentlich höher als bei PatientInnen mit nur mittelgradigen Stenosen ($< 70\%$). Daraus kann abgeleitet werden, dass Thrombozytenfunktionshemmung (TFH) einer oralen Antikoagulation bei vergleichbarer Effektivität und geringerem Nebenwirkungsprofil überlegen ist. Die optimale Dosierung von ASS ist nicht klar: In WASID wurden 1.300 mg ASS, in SAMMPRIS hingegen 325 mg ASS verwendet. Vergleichsanalysen legen nahe, dass niedrige und hohe ASS-Dosierung vergleichbar effizient sind und somit eine Tagesdosis von 325 mg ASS zu bevorzugen ist.

Ob eine duale TFH bei symptomatischen intrakraniellen Stenosen zusätzlichen Nutzen bringt, ist bisher offen. Vergleichsstudien zwischen einfacher und dualer TFH liegen nicht vor. Allerdings könnte die kurzzeitige Verwendung einer dualen TFH gerade bei hochgradigen intrakraniellen Stenosen mit hohem (thromboembolischem) Rezidivrisiko von Vorteil sein. Eine symptomatische Stenose (bzw. die Plaque) ist bekannt-

Tab. 6: Zielwerte der vaskulären Risikofaktoren bei symptomatischer, intrakranieller Gefäßstenose (nach SAMMPRIS⁷⁵, adaptiert durch den europäischen Blutdruckkonsens⁸¹)

Risikofaktor	Zielwert
LDL-Cholesterin	< 70 mg/dl
Systolischer Blutdruck	< 140 mmHg (Diabetiker < 135 mmHg)
HbA _{1c}	< 7,0 %
Rauchen	Aufhören
Gewicht	BMI < 25 kg/m ² (bei initialem BMI 25–27) BMI –10 % (bei initialem BMI > 27 kg/m ²)
Körperliche Aktivität	≥ 30 min moderate Anstrengung ≥ 3 -mal pro Woche

lich für eine begrenzte Zeit nach dem Ereignis besonders vulnerabel und wird dann erst im weiteren Verlauf zunehmend stabil, um schließlich ein Risiko wie bei asymptomatischen Stenosen anzunehmen. Klinische Daten aus der SAMMPRIS-Studie, in der im Kontrollarm für 90 Tage eine Behandlung mit ASS 325 mg und Clopidogrel 75 mg/Tag verwendet wurden, zeigen im Vergleich zu historischen Kohorten (besonders der WASID-Studie) ein gutes Outcome unter dualer TFH, sodass eine Kombinationstherapie aus ASS und Clopidogrel bei HochrisikopatientInnen über einen begrenzten Zeitabschnitt sinnvoll erscheint. Primär dürften hierbei vor allem PatientInnen mit $\geq 70\%$ iger Stenose und einem rezenten thromboembolischen Ereignis (< 30 Tage zurückliegend) bei kalkulierbarem niedrigem Einblutungsrisiko profitieren. Bei länger als 30 Tage zurückliegender zerebraler Ischämie ist eine ASS-Monotherapie in Anlehnung an die WASID-Studie ausreichend. Unabhängig vom Stenosegrad sind konsequente Kontrollen der vaskulären Risikofaktoren und eine Anpassung des Lebensstiles dringend empfohlen. Die Zielwerte, die in der SAMMPRIS-Studie angestrebt und erreicht wurden, sind in **Tabelle 6** angeführt.

Interventionelle Behandlung

Bisher wurde nur eine einzige randomisierte, prospektive Sekundärpräventionsstudie durchgeführt. Die SAMMPRIS-Studie⁷⁵ schloss 451 PatientInnen mit TIA oder ischämischem Schlaganfall auf Basis einer 70- bis 99%igen intrakraniellen Gefäßstenose ein. Alle PatientInnen erhielten 325 mg ASS täglich und zusätzlich für drei Monate 75 mg Clopidogrel, kombiniert mit einer strengen Kontrolle der vaskulären Risikofaktoren (**Tab. 6**).

In einem zweiarmigen Design wurde die Hälfte der PatientInnen für eine interventionelle Versorgung mittels Wingspan-Stent randomisiert. Nach einem medianen Follow-up von 31,4 Monaten erlitten 15 % in der konservativ und 23 % in der invasiv behandelten Gruppe einen primären Endpunkt (Schlaganfall oder Tod innerhalb von 30 Tagen nach Einschluss, ischämischer Schlaganfall im Territorium der initial-symptomatischen Arterie, Schlaganfall oder Tod innerhalb von 30 Tagen nach Re-Intervention der initial-interventierten Arterie; $p = 0,0252$). Nach 30 Tagen trat im restlichen Nachverfolgungszeitraum bei 10 % der PatientInnen in beiden Gruppen ein primärer Endpunkt auf. Eine Subgruppe (Alter, Geschlecht, Gefäß, TIA vs. Schlaganfall, Tage nach Symptombeginn, alte Infarkte im symptomatischen Gefäßterritorium, TFH bei zerebraler Ischämie), die besonders von einer Stentversorgung profitiert, konnte nicht gefunden werden. Zusammenfassend bringt eine primäre Stentversorgung von intrakraniellen Gefäßstenosen keinen Vorteil gegenüber einem konservativen Management. Angioplastie oder Stenting einer intrakraniellen Gefäßstenose stellt einen individuellen Heilversuch dar. Selektionskriterien hierfür sind unklar, diskutiert werden derzeit zum Beispiel rezidivierende zerebrale Ischämien unter maximaler konservativer (medikamentös und Lebensstilveränderung) Therapie, hochgradige hämodynamisch wirksame Stenosen, eine schlechte Kollateralversorgung oder auch eine Kombination dieser Faktoren. Hierzu sei noch auf die eingeschränkte Zulassung der FDA für den Wingspan-Stent verwiesen: Alter 22 bis 80 Jahre, zwei oder mehr Schlaganfälle trotz ag-

gressivem konservativen Management, letzter Schlaganfall > 7 Tage vergangen, 70- bis 99%ige Stenose auf atherosklerotischer Basis, mRS ≤ 3. Der Wingspan-Stent ist nicht für die Behandlung von TIA oder innerhalb der ersten 7 Tage nach einem Schlaganfall zugelassen.

Extra-/intrakranielle Bypass-Operation

Drei randomisierte Studien konnten keinen Vorteil für eine extra-/intrakranielle (EC/IC) Bypass-Operation bei symptomatischem Verschluss von extra-/intrakraniellen Gefäßen auf atherosklerotischer Basis nachweisen, auch nicht nach Selektion durch Sauerstoffextraktions-PET. Angemerkt werden muss, dass die JET-Studie nie publiziert wurde und der COSS-Studie⁷⁶ aufgrund eines hohen (15 % statt erwarteten bis zu 5 %) perioperativen Risikos eines Schlaganfalls eine eingeschränkte Interpretierbarkeit vorgeworfen wird. Es herrscht Konsens bei Expertinnen und Experten, dass der EC-/IC-Bypass in einer Subgruppe von PatientInnen mit intrakraniellen Gefäßverschlüssen mit hochfrequenten TIA auf hämodynamischer Basis eine Behandlungsoption darstellen könnte. Ob eine bessere operative Expertise, modernere Operationsmethoden, wie z. B. die Enzephaloduroarteriosynangiose⁷⁷ oder die Excimer-Laser-assistierte, non-okklusive Anastomose⁷⁸, Vorteile bringen, muss erst in klinischen Studien geprüft werden. Die Studienergebnisse an PatientInnen mit intrakraniell Gefäßverschluss scheinen sich mit jenen mit intrakraniellen Gefäßstenosen zu decken (Subgruppenanalyse der EC-/IC-Bypass-Study⁷⁹ und eine Fallserie⁸⁰).

Zusammenfassend sollten symptomatische intrakranielle Stenosen zunächst medikamentös behandelt werden, wobei wegen der hohen Rezidivrate eine besonders strikte Sekundärprophylaxe wichtig ist. Eine Stentbehandlung sollte aufgrund der Daten aus der SAMMPRIS-Studie erst nach einem Rezidiv unter medikamentöser Therapie erwogen werden. Die Stentbehandlung sollte auf spezialisierte Zentren beschränkt bleiben (**Tab. 7**).

Persistierendes Foramen ovale (PFO)

Ein PFO wird bei 15–25 % der Gesamtbevölkerung gefunden und bleibt als anlagebeding-

Tab. 7: Empfehlungen: Therapie intrakranieller Stenosen

	Evidenzgrad (Klasse I–IV) Empfehlungen (Level A–C, GCP)
Thrombozytenfunktionshemmer sind bei symptomatischen intrakraniellen Stenosen einer oralen Antikoagulation bei vergleichbarer Effektivität und geringerem Nebenwirkungsprofil überlegen und somit Therapie der ersten Wahl.	I, A
PatientInnen mit ≥ 70%iger symptomatischer Stenose (TIA und nichtbehindernder Insult) sollten eine duale TFH für 3 Monate erhalten, sofern das ischämische zerebrale Ereignis weniger als 30 Tage zurückliegt und kein hohes Einblutungsrisiko gegeben ist. Anschließend dann Umstellung auf eine TFH-Monotherapie. Bei symptomatischer, < 70%iger Stenose oder länger als 30 Tage zurückliegender zerebraler Ischämie ist eine TFH-Monotherapie ausreichend.	IV, GCP
PatientInnen mit symptomatischer intrakranieller Gefäßstenose auf atherosklerotischer Basis sollen ein intensives, multimodales Risikofaktoren- und Lebensstilmanagement erhalten.	IV, GCP
Eine primäre Stentversorgung von intrakraniellen Gefäßstenosen bringt keinen Vorteil gegenüber dem konservativen Management.	I, B
Angioplastie oder Stentversorgung intrakranieller Gefäßstenosen kann bei Rezidiv unter optimaler konservativer Therapie in spezialisierten Zentren in Betracht gezogen werden.	IV, GCP
Bei symptomatischem intrakraniellen Gefäßverschluss konnte durch eine EC-/IC-Bypassoperation in den bisher publizierten Studien gegenüber konservativem Management kein Vorteil nachgewiesen werden.	I, B
Eine EC-/IC-Bypassoperation kann in einer Subgruppe von PatientInnen mit extra-/intrakraniell Gefäßverschluss mit hochfrequenten TIA auf hämodynamischer Basis erwogen werden.	IV, GCP

te Normvariante meist lebenslang ohne Krankheitswert. Allerdings wird es neben kardiologisch-internistischen Krankheiten auch mit einigen neurologischen Krankheitsbildern wie zum Beispiel embolisch-ischämischen Schlaganfällen aufgrund einer paradoxen zerebralen Embolie und der zerebralen Dekompressionskrankheit in Zusammenhang gebracht. Seit einigen Jahren wird auch ein Zusammenhang von Migräne und PFO postuliert. Daneben werden spezifische Risikofaktoren und Konditionen vermutet, welche über ein PFO ursächlich für eine paradoxe Embolie wirken sollen: Gerinnungsstörungen, thrombotische Erkrankungen einschließlich der Beinvenenthrombose, längere Immobilisation, großer Shunt, permanenter Shunt, Druckerhöhung im rechten Kreislauf, Koinzidenz mit anderen Anomalien wie atriales Septumaneurysma (ASA) oder hypermobiles Vorhofseptum.

Die Relevanz des PFO als primärer Schlaganfallrisikofaktor ist vor allem in Hinblick auf die

Wertigkeit additiver Risikofaktoren nicht endgültig geklärt. Nach der 2000 vorgestellten Metaanalyse von Overell ließ sich anhand einer 3-fach erhöhten Prävalenz für den Schlaganfall mit PFO im Vergleich mit zerebrovaskulär asymptomatischen Personen vor allem im Lebensalter von < 55 Jahren (OR 3,1; 95%-KI = 2,29–4,21) eine Korrelation zwischen PFO und erstmaligem Schlaganfall vermuten (OR für jedes Lebensalter: 1,83; 95%-KI = 1,25–2,66)⁸². Eine 2007 publizierte prospektive Studie zeigte, dass im Vergleich zu PatientInnen mit bekannter Schlaganfallursache bei kryptogenem Insult in allen Altersgruppen eine signifikant höhere PFO-Assoziation besteht. Die PFO-Prävalenz betrug in der Altersgruppe < 55 Jahre 43,9 % (OR 4,7) vs. 14,3 % und bei den über 55-Jährigen 28,3 % (OR 2,92) vs. 11,9 %⁸³. Die 2006 publizierte SPARC-Studie zur Erhebung potenzieller Schlaganfallrisikofaktoren beschreibt die bislang größte mittels transösophagealer Echokardiografie untersuchte Kohorte. Dabei war das PFO auch

nach Alters- und Komorbiditätskorrektur kein signifikant unabhängiger Prädiktor für den Schlaganfall (RR 1,46; 95%-KI = 0,74–2,88; $p = 0,28$). Die errechnete Kaplan-Meier-Kurve für das Erreichen eines zerebrovaskulär freien Verlaufs innerhalb von 5 Jahren betrug 81 % für Personen mit PFO vs. 93 % ohne PFO (nicht signifikant). Interessant war auch, dass in dieser Studie sowohl die Größe des PFO als auch die venöse Thromboembolie nicht signifikant mit einem erhöhten zerebrovaskulären Risiko assoziiert waren. Ein erhöhtes Risiko scheint allerdings bei gleichzeitigem Vorliegen eines ASA zu bestehen⁸⁴. Nach der Metaanalyse von Overell besteht mit einem generell 5-fach erhöhten Risiko eine signifikante Korrelation zwischen PFO + ASA und erstmaligem Schlaganfall (OR 4,96; 95%-KI = 2,37–10,39). Im Alter von < 55 Jahren wurde sogar ein 16-fach erhöhtes Risiko (OR 15,59; 95%-KI = 2,83–85,87) erhoben⁸². Die Assoziation PFO + ASA als erhöhtes Schlaganfallrisiko im Vergleich mit einem PFO ohne ASA wurde auch 1999 in einer weiteren Analyse erhoben, wobei die Prävalenz eines ASA in der Normalbevölkerung mit 2,2 % signifikant niedriger war als bei PatientInnen mit kryptogenem Schlaganfall (7,9 %) ⁸⁵. Auch im Rahmen der SPARC-Studie fand sich ein Trend für ein erhöhtes zerebrovaskuläres Risiko bei Personen mit zusätzlichem ASA (RR 3,72; 95%-KI = 0,88–15,71; $p = 0,074$)⁸⁴.

Sekundärprävention mittels medikamentöser Therapie ohne Vergleich mit der interventionellen Therapie

Das Risiko eines Zweitereignisses nach kryptogenem Schlaganfall ist bei PatientInnen mit alleinigem PFO generell sehr gering. Nach der ersten großen multizentrischen Studie von Mas 2001 (PFO-ASA-Studie) betrug das Risiko für ein Schlaganfallrezidiv bei PatientInnen im Alter < 55 Jahren unter ASS-Therapie mit 300 mg nach 4 Jahren und bei alleinigem PFO 2,3 % (95%-KI = 0,3–4,3), bei Koinzidenz mit einem ASA 15,2 % (95%-KI = 1,8–28,6). Im Vergleich mit den PatientInnen mit PFO fand sich bei intaktem Vorhofseptum sogar ein höheres Rezidivrisiko von 4,2 % (95%-KI = 1,8–6,6). In dieser Studie waren sowohl das Vorliegen eines isolierten PFO als auch eines isolierten ASA kein Prädiktor für ein

erhöhtes Schlaganfallrezidivrisiko, dagegen führte die Kombination beider Septumanomalien zu einem signifikant höherem Risiko (HR 4,17; 95%-KI = 1,47–11,84). Die Sekundärprävention mit ASS zeigte sich in dieser nichtkontrollierten Studie bei PatientInnen mit isoliertem PFO als gleich wirksam wie die Anwendung einer oralen Antikoagulation (OAK)⁸⁶.

Dass die Koinzidenz mit dem ASA ein erhöhtes Risiko für ein Schlaganfallrezidiv darstellt, lässt sich auch nach den Ergebnissen einer MRT-DWI-Studie annehmen, welche eine statistisch signifikant höhere Inzidenz embolischer Läsionen bei kryptogenem Schlaganfall bei PatientInnen mit PFO + ASA im Vergleich zu isoliertem PFO zeigte (OR 7,27; 95%-KI = 1,5–35,22; $p = 0,014$)⁸⁷. Die zweite große und einzige randomisierte Studie, die so genannte PICSS-Studie (eine Substudie der WARSS-Studie) zeigte keinen signifikanten Unterschied bezüglich des 2-Jahres-Rezidivrisikos bei PatientInnen mit kryptogenem Schlaganfall mit und ohne PFO (HR 1,17; 95%-KI = 0,60–2,37; $p = 0,65$; Ereignisrate 14,3 % vs. 12,7 %). Auch die Wahl der Sekundärprävention (Warfarin, durchschnittliche INR 2,04 oder ASS 325 mg/Tag) hatte keinen signifikanten Einfluss auf die 2-Jahres-Schlaganfallrezidivrate (HR 1,29; 95%-KI = 0,63–2,64; $p = 0,49$; Ereignisrate 16,5 % vs. 13,2 %). Interessant ist ebenfalls, dass in dieser Studie weder die Größe des PFO noch die Kombination aus PFO mit ASA einen Risikofaktor für ein Schlaganfallrezidiv darstellten ($p = 0,84$)⁸⁸.

Die Ergebnisse der PFO-ASA- und der PICSS-Studie wurden in Folge im Rahmen einer Metaanalyse zusammengefasst. Das relative Risiko für Schlaganfall oder Tod bei PatientInnen mit PFO, verglichen mit jenen ohne PFO, war nicht signifikant erhöht (RR 0,95; 95%-KI = 0,62–1,44)⁸⁹. Nach einem systematischen Review und einer Metaanalyse von 15 Studien, die bis 2008 publiziert wurden und das medikamentöse Management bei PatientInnen mit PFO und kryptogenen Schlaganfällen/TIA untersuchten, zeigte sich bei Vorliegen eines PFO ein statistisch nicht signifikant erhöhtes Risiko. Auch wurde für keine der medikamentösen Therapieformen eine Überlegenheit gefunden⁹⁰.

Das Langzeitrisiko für neuerliche zerebrovaskuläre ischämische Ereignisse (Schlaganfall + TIA) lag in einer kleinen prospektiven Kohorte von 86

PatientInnen in einem mittleren Beobachtungszeitraum von 4,9 Jahren bei 14 % und war dabei nicht assoziiert mit der Art der medikamentösen Sekundärprophylaxe, der Größe des PFO oder dem Vorliegen eines ASA⁹¹.

Sekundärprävention mittels katheterinterventionellem Verschluss. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien

Bis vor circa 2 Jahren existierten keine großen randomisierten Studienergebnisse zum Vergleich konservativ-medikamentöser mit interventionellen Therapien bzw. waren diese Studien noch nicht abgeschlossen. Die Entscheidung für ein interventionelles Vorgehen beruhte demnach auf den Ergebnissen von Registern und Metaanalysen nichtrandomisierter Studien, wie zum Beispiel der gepoolten Analyse von Khairy, in welcher 10 katheterinterventionelle mit 6 medikamentösen Studien verglichen wurden. Hier war die 1-Jahres-Rezidivrate für das Auftreten eines Schlaganfalles oder einer TIA unter der medikamentösen Sekundärprophylaxe mit 3,8–12 % zwar höher als mit 0–4,9 % nach der interventionellen Therapie, bei Letzterer wurde dafür eine interventionelle Komplikationsrate von 1,5–7,9 % dokumentiert⁹².

Eine Metaanalyse von 58 Beobachtungsstudien (> 10.000 PatientInnen) berichtete von einer gepoolten Inzidenz für neurologische Rezidivereignisse von 0,8 pro 100 PatientInnenjahre nach PFO-Verschluss vs. 5,0 in der konservativ-medikamentösen Gruppe (relatives Risiko in der interventionellen Gruppe: 0,25; 95%-KI = 0,11–0,58; $p = 0,002$). Die häufigste Komplikation in der Verschlussgruppe war das Auftreten von Vorhofflimmern (3,9 %) ⁹³.

2013 wurden die Ergebnisse einer Metaanalyse, welche die Daten von 11 nicht randomisierten Beobachtungsstudien mit denen der nun verfügbaren randomisierten Studien verglich, publiziert. Für die nichtrandomisierten Studien wurde ein Vorteil für den PFO-Verschluss im Vergleich mit der konservativen Therapie erhoben für: Schlaganfallrezidive (0,7 % vs. 6,9 %) und für das relative Risiko für den Schlaganfall (0,37 % in der Verschlussgruppe, $p < 0,001$). Kein Unterschied fand sich bezüglich des Auftretens von Rezidiv-TIA, Blutungskomplikationen, der Mortalitätsrate und Episoden von Vorhofflimmern (1 %) ⁹⁴.

2013 wurden die Ergebnisse der TACET-Studie (The Austrian Paradoxical Cerebral Embolism Trial), einer österreichischen, prospektiven, nicht-randomisierten Multicenterstudie publiziert. Unter 201 PatientInnen mit Schlaganfall und/oder TIA (188 kryptogen) und kardialen oder pulmonalen Rechts-Links-Shunts fand sich nach einer mittleren Beobachtungszeit von 2 Jahren ein Trend ($p = 0,066$) zu weniger Rezidivereignissen nach interventioneller (4 TIAs bei 4 PatientInnen) als unter konservativ-medikamentöser Therapie (7 TIAs, 3 Schlaganfälle bei 9 PatientInnen). In diesem Register wurde auch die Wichtigkeit einer möglichen paradoxen zerebralen Embolie über einen pulmonalen Rechts-Links-Shunt berücksichtigt. Bei den 12 PatientInnen mit echokardiografisch gesichertem Shunt auf pulmonaler Ebene traten 7 Rezidivereignisse (2 Schlaganfälle, 5 TIA) auf, 1 Patient mit angiografisch diagnostizierten Lungenfisteln erlitt 2 Schlaganfall- und 2 TIA-Rezidive⁹⁵.

Sekundärprävention mit katheter-interventionellem Verschluss. Ergebnisse aus prospektiven randomisierten Studien

Die erste prospektive, multizentrische, randomisierte Studie, welche den interventionellen Schirmverschluss mit der medikamentösen Therapie verglich, wurde 2012 publiziert (CLOSURE I). Rekrutiert wurden 909 PatientInnen im Alter < 60 Jahren mit kryptogenem Schlaganfall oder TIA und PFO. Behandelt wurden die PatientInnen entweder mittels ASS (325 mg/Tag), Antikoagulanzen (Warfarin, Ziel-INR 2–3) oder beidem (nach Entscheidung des jeweiligen Studienzentrums) oder interventionell unter Verwendung des STARFlex-Verschlussystems (diese Device befindet sich nicht mehr im Handel). Die mittlere Beobachtungszeit betrug 24 Monate. Primärer Endpunkt war die Kombination aus erneutem Schlaganfall oder TIA innerhalb der ersten 2 Jahre, Tod jeglicher Genese während der ersten 30 Tage oder Tod mit neurologischer Ursache zwischen 31 Tagen und 2 Jahren. Der primäre Endpunkt trat bei 5,5 % in der Verschlussgruppe und 6,8 % in der Gruppe der medikamentösen Therapie (HR 0,78; 95%-KI = 0,45–1,35; $p = 0,37$) auf. Die Ereignisraten für ein erneutes ischämisches Geschehen betragen 2,9 % und 3,1 % für den Schlaganfall ($p = 0,79$) sowie

3,1 % und 4,1 % für die TIA ($p = 0,44$). Todesfälle traten nicht auf, die häufigsten Komplikationen waren bedingt durch Hämatome oder Blutungsereignisse (3,2 %). Allerdings fand sich eine hoch signifikant höhere Rate von Vorhofflimmern in der Verschlussgruppe (5,7 % vs. 0,7 %, $p < 0,001$). Hervorzuheben ist die Tatsache, dass bei den meisten PatientInnen mit Rezidivschlaganfall die neuerliche gründliche Abklärung eine alternative Ätiologie als das PFO identifizieren konnte⁹⁶.

2013 wurden die Ergebnisse der prospektiven randomisierten RESPECT-Studie veröffentlicht. 980 PatientInnen im Alter < 60 Jahren mit kryptogenem Schlaganfall und PFO wurden entweder mit dem Amplatzer-PFO-Occluder oder konservativ-medikamentös (TFH oder OAK) behandelt. Die durchschnittliche Beobachtungszeit betrug 31,2 Monate. Primärer Endpunkt war die Kombination aus erneutem, nichttödlichem ischämischen Schlaganfall, tödlichem ischämischen Schlaganfall oder Tod innerhalb von 30 Tagen nach der Implantation bzw. 45 Tagen nach Randomisierung. Insgesamt wurden in der Intention-to-treat-Analyse 25 primäre Endpunkte verzeichnet, 9 Ereignisse in der Gruppe mit PFO-Verschluss vs. 16 in der medikamentösen Gruppe (HR 0,49; 95%-KI = 0,22–1,11; $p = 0,08$). Da allerdings 3 Ereignisse bei PatientInnen auftraten, welche in die Gruppe mit PFO-Verschluss randomisiert worden waren, aber keinen Verschluss erhielten, wurde eine Per-Protocol-Analyse angeschlossen. In dieser waren 20 primäre Endpunkte, davon 6 in der Verschlussgruppe und 14 in der konservativen Gruppe zu verzeichnen (HR 0,3; 95%-KI = 0,14–0,96; $p = 0,03$). Eine As-treated-Analyse ergab einen noch höheren signifikanten Vorteil für die interventionell behandelten PatientInnen (HR 0,27; 95%-KI = 0,10–0,75; $p = 0,007$). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten statistisch nichtsignifikant unterschiedlich auf (bei 23 % der interventionell behandelten PatientInnen vs. 21,6 % in der konservativen Gruppe). Die Rate von Vorhofflimmerepisoden war zwar in der Verschlussgruppe höher, allerdings ohne statistische Signifikanz (3,0 % vs. 1,5 %, $p = 0,13$)⁹⁷.

Ebenfalls 2013 wurde die dritte prospektive, multizentrische, randomisierte Studie, das PC-Trial, publiziert. 414 PatientInnen im Alter < 60 Jahren mit Einschlusskriterien Schlaganfall oder periphe-

re Embolie und PFO wurden entweder interventionell mit dem Amplatzer-PFO-Occluder oder konservativ-medikamentös (TFH oder OAK) behandelt. Die mittlere Beobachtungszeit betrug 48,6 Monate. Primärer Endpunkt war die Kombination aus Tod, nichttödlichem Schlaganfall, TIA oder peripherer Embolie. Dieser wurde bei 7 PatientInnen der Verschlussgruppe vs. bei 11 PatientInnen der konservativen Gruppe (3,4 % vs. 5,2 %; HR 0,63; 95%-KI = 0,24–1,62; $p = 0,34$) beobachtet. Schlaganfallrezidive erlitt 1 Patient der Verschlussgruppe und 7 PatientInnen der Medikamenten-Gruppe (HR = 0,14; 95%-KI = 0,02–1,17; $p = 0,07$). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse fanden sich statistisch nicht signifikant häufiger in der Verschlussgruppe (21,1 % vs. 17,6 %). Neu aufgetretenes Vorhofflimmern hatten 2,9 % der VerschlusspatientInnen und 1,0 % der nur medikamentös Behandelten ($p = 0,16$)⁹⁸.

Eine Metaanalyse von CLOSURE I, RESPECT und des PC-Trials zeigte keinen statistisch signifikanten Vorteil für den Schirmverschluss im Vergleich mit der konservativen Therapie für Schlaganfallrezidive (1,7 % vs. 2,9 %, relatives Risiko für den Schlaganfall 0,66 in der Verschlussgruppe, $p = 0,171$), für eine TIA (0,77, $p = 0,405$) und für die Mortalität (0,65, $p = 0,458$). Die kombinierte Rate für Vorhofflimmern betrug 3,7 %, das relative Risiko in der Verschlussgruppe war signifikant höher als in der Medikamentengruppe (3,5; 95%-KI = 1,47–8,35; $p = 0,005$)⁹⁴.

Eine zweite Metaanalyse von CLOSURE I, RESPECT und des PC-Trials zeigte eine generell niedrige Schlaganfallrezidivrate in beiden Behandlungsgruppen (0,76 pro 100 Personenjahre in der Verschlussgruppe vs. 1,3 in der Medikamentengruppe – entsprechend einer absoluten Risikoreduktion von lediglich 0,5 % pro Jahr beziehungsweise einer number needed to treat von 200). Die relative Risikoreduktion für den Schlaganfall war mit 45 % in der Verschlussgruppe nicht statistisch signifikant niedriger. Die Intention-to-treat-Analyse deutet auf eine Überlegenheit der Verschlusstherapie hin, allerdings nur für den kombinierten Endpunkt (HR 0,67; 95%-KI = 0,44–1,00)⁹⁹.

Therapeutische Prinzipien

Generell kann eine medikamentöse Veränderung der Gerinnungs- oder Thrombozytenfunktion

mittels Thrombozytenfunktionshemmern oder einer OAK durchgeführt werden. Daneben bieten interventionelle Therapieformen (chirurgischer Verschluss oder – in den letzten Jahren bevorzugt eingesetzt – der katheterinterventionelle Schirmverschluss) die Möglichkeit, das PFO als modifizierbaren Risikofaktor für den Schlaganfall zu behandeln.

Nichtrandomisierte Studien und Ergebnisse aus Beobachtungsstudien und Registern und deren Metaanalysen lassen einen Vorteil für den Schirmverschluss im Vergleich mit der konservativen Therapie vermuten. Vor allem scheint ein Nutzen bei Hochrisiko-PatientInnen gegeben. Die häufigste Komplikation in der Verschlussgruppe war das Auftreten von Vorhofflimmern (3,9 %)93. Im Verlauf von über 10 Jahren scheint die Implantation eines Devices darüber hinaus mit keinen Langzeitkomplikationen und keiner Reduktion der Mortalitätsrate verbunden zu sein100.

Therapieentscheidungen, vor allem wenn es sich um die Überlegung einer invasiven Therapie handelt, sollten sich aber ausschließlich auf die Ergebnisse großer randomisierter Studien stützen, obwohl auch diese (CLOSURE I, RESPECT, PC-Trial) eine Reihe methodischer Probleme und Diskussionspunkte aufweisen. Nach der bisherigen Datenlage findet sich ein Trend zugunsten einer Reduktion von Schlaganfallrezidiven für den katheterinterventionellen Schirmverschluss, aber ohne statistische Signifikanz. Somit ist der Beweis, dass der katheterinterventionelle Verschluss einer medikamentösen Therapie überlegen ist, bislang nicht erbracht.

Auch zeigten die Subgruppenanalysen keinen eindeutigen Hinweis bezüglich der Wertigkeit additiver Risikofaktoren und Wahl der konservativen Sekundärprophylaxe, vor allem in Hinblick einer Nutzen-Risiko-Abschätzung bei Anwendung einer OAK. CLOSURE I dokumentiert keine Überlegenheit der OAK gegenüber der Acetylsalicylsäure-Therapie. Nach RESPECT ergab sich für PatientInnen mit Antikoagulation kein Unterschied zur Intervention, aber ein signifikanter Unterschied im Vergleich zur Behandlung mit TFH. Auch profitierten PFO mit großem Shuntvolumen und ASA am ehesten von einem Verschluss. Die Subgruppenanalysen des PC-Trials, welche PatientInnen mit vorangegangenen ischämischen Ereignissen, Koinzidenz mit dem ASA und Alter unter/über 45 Jahre untersuchte,

Tab. 8: Empfehlungen: Persistierendes Foramen ovale (PFO)

	Evidenzgrad (Klasse I–IV) Empfehlungen (Level A–C, GCP)
Die Behandlung eines PFO (mit oder ohne Vorhofseptumaneurysma) bei zerebrovaskulär asymptomatischen Personen ist aus neurologischer Sicht nicht indiziert. Prothrombotische Risikofaktoren (z. B. hormonelle Kontrazeptiva, Nikotinabusus) und Konditionen, die das Risiko einer paradoxen zerebralen Embolie erhöhen können, sollen vermieden werden (z. B. durch Thromboseprophylaxe bei längerer Immobilisation).	IV, GCP
Für PatientInnen mit PFO (mit oder ohne Vorhofseptumaneurysma) und erstem zerebrovaskulär-ischämischen Ereignis ist die Gabe eines Thrombozytenfunktionshemmers (TFH) zu empfehlen.	II, B
Für PatientInnen mit erstem zerebrovaskulär-ischämischen Ereignis und PFO (mit oder ohne Vorhofseptumaneurysma) und zusätzlicher tiefer Beinvenenthrombose wird eine orale Antikoagulation (OAK) nach den entsprechenden gültigen Richtlinien (aktuell mindestens 3 Monate) empfohlen (I, A). Danach oder bei Kontraindikation für eine OAK kann auf Basis von Einzelfallentscheidungen ein interventioneller Verschluss (Schirmverschluss) in Betracht gezogen werden.	IV, GCP
Ob für einzelne Subgruppen (z. B. großer Shunt) ein Benefit durch einen primären interventionellen Verschluss (Schirmverschluss) gegeben ist, bleibt offen.	IV, GCP
Für PatientInnen mit PFO und rezidivierenden zerebrovaskulären Ereignissen unter TFH ist eine Re-Evaluierung der Schlaganfallursache durchzuführen. Sollte weiterhin eine paradoxe zerebrale Embolie als wahrscheinlichste Schlaganfallursache vorliegen, kann alternativ zur Sekundärprophylaxe mittels TFH der interventionelle Verschluss (Schirmverschluss) oder eine OAK in Erwägung gezogen werden.	IV, GCP
Die Voraussetzungen für einen katheterinterventionellen (Schirm-)Verschluss sind: a) präinterventionelle interdisziplinäre (kardiologisch-neurologische) PatientInnen-Auswahl, b) exakte Abklärung bezüglich „paradoxe zerebrale Embolie als wahrscheinlichste Schlaganfallursache“ und kein Nachweis alternativer Schlaganfallursachen, c) Lebensalter (bevorzugt ≤ 60 Jahre), d) präinterventionelle exakte PatientInnen-Aufklärung vor allem bezüglich eventueller Risiken (z. B. mögliche postinterventionelle Vorhofflimmerarrhythmie), e) lebenslange Fortführung der Sekundärprophylaxe mit TFH auch nach erfolgreicher Intervention, f) als Therapieform nach Erstereignis nur im Rahmen prospektiver, randomisierter Studien oder standardisierter und kontrollierter Register mit nachweislicher Datendokumentation.	IV, GCP

zeigten hingegen keinen Unterschied zwischen Intervention und konservativer Therapie.

Die am meisten beachtete Nebenwirkung des PFO-Verschusses ist das Auftreten einer neuen Vorhofflimmerarrhythmie. Diese fand sich statistisch signifikant häufiger im Rahmen der CLOSURE-I-Studie und in der Metaanalyse aus allen drei Studien (RR 3,5).

Sowohl die FDA als auch die europäische kardiologische und neurologische Gesellschaft haben in den letzten Jahren Behandlungsalgorithmen hinsichtlich des medikamentösen und interventionellen Vorgehens in der Primär- und Sekundär-

prävention bei PatientInnen mit TIA oder Schlaganfall und PFO publiziert, diese jedoch vor Abschluss der CLOSURE-I-, RESPECT- und PC-Studien. Gemeinsamer Tenor dieser Expertengremien, zuletzt bekräftigt in den Richtlinien des American College of Chest Physicians (ACCP, 2012)101 ist, dass bei zerebrovaskulär asymptomatischen Personen mit PFO oder ASA keine Behandlungsbedürftigkeit mit antithrombotischen Medikamenten oder einer interventionellen Therapie besteht. PatientInnen mit erstmaligem Schlaganfall und PFO oder ASA sollten konservativ-medikamentös mit TFH (Acetylsalicylsäure)

behandelt werden. Erst bei Schlaganfallrezidiv(en) sollten weitere Therapieformen wie die OAK oder der interventionelle Verschluss zum Einsatz kommen. Für PatientInnen mit kryptogenem Schlaganfall, PFO und tiefer Beinvenenthrombose wird entsprechend 2012 ACCP eine OAK für 3 Monate und der PFO-Verschluss als Therapie der Wahl, falls keine OAK oder nur Acetylsalicylsäure möglich ist, empfohlen¹⁰². Ferner empfiehlt die American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA, 2011), die OAK nur bei Hochrisiko-PatientInnen mit dafür entsprechender Indikation wie Gerinnungsstörung mit erhöhtem thrombotischen Risiko dafür einzusetzen¹⁰³. Generell ist auch bei PatientInnen mit kryptogenem Schlaganfall und PFO vor allem in Hinblick auf Therapieentscheidungen eine Risikostratifizierung auf Basis der Ätiologie des Schlaganfalls, des Risikofaktorenprofils, echokardiografischer und bildgebender zerebraler Untersuchungsmethoden von Wichtigkeit. Im Rahmen der RoPE-Studie wurde ein 10-Punkte-Risiko-Score zur Identifizierung von PatientInnen mit Schlaganfall aufgrund einer paradoxen zerebralen Embolie entwickelt und somit eine Unterscheidung zu PatientInnen mit kryptogenem Schlaganfall und PFO als Zufallsbefund versucht¹⁰⁴ (Tab. 8).

Diagnosestandards beim akuten Schlaganfall

SchlaganfallpatientInnen sind als medizinischer Notfall zu betrachten.

Prähospitaldiagnostik^{105, 106}

Diese umfasst folgende Maßnahmen: a) Assessment in Hinblick auf neurologische Symptome/Zeichen und Vitalparameter; b) Blutzuckerbestimmung; c) Blutdruckmessung; d) EKG; e) Pulsoxymetrie; f) Erhebung des Zeitpunkts des Eintritts der Symptomatik; g) Erhebung bestehender Medikation sowie der Kontaktdaten von Angehörigen; h) rascher Transport ins Krankenhaus unter Kontaktaufnahme mit nächstgelegener Stroke Unit oder mit neurologischer Notaufnahme mit Anbindung an eine Stroke Unit (Aviso!).

Das prähospital Management sollte nach Möglichkeit das Legen eines intravenösen Zugangs umfassen. Eine Verabreichung spezieller, insbesondere gerinnungsbeeinflussender Medikamente darf nicht erfolgen, außer dies ist notfallmedizinisch indiziert.

Tab. 9: Mögliche Diagnosealgorithmen für die akute zerebrale Bildgebung in Abhängigkeit von klinischer Präsentation und Fragestellung

Klinik	Diagnoseziele	bildgebendes Verfahren
Thrombolyse unter 4,5 h	Blutungsausschluss	CT oder MRT (inkl. DWI, T2*GRE)
PatientInnen > 4,5 h „wake-up stroke“	Nutzen-Risiko-Abschätzung einer i. v. Lyse	MRT (DWI, PWI), MRA oder CT, CT-Perfusion, CTA
NIHSS > 10, Kontraindikation für i. v. Lyse	Auswahl für interventionelle Rekanalisation	MRT (DWI, PWI) + MRA oder CT + CTA
TIA	Ausschluss nichtischämischer Ursachen, Rezidivrisikoeinschätzung	CT MRT (DWI) + MRA

CT = Computertomografie; MRT = Magnetresonanztomografie; DWI = Diffusion weighted imaging; T2* GRE = Gradientenecho; MRA = MR-Angiografie; CTA = CT-Angiografie

Intrahospitaldiagnostik

Folgende Ziele sind in Form von Notfalldiagnostik sowie weiterführender Diagnostik zu verfolgen:

a) Differenzierung des „Schlaganfalls“ von anderen akuten Gefäßerkrankungen wie Myokardinfarkt, Aortendissektion, Pulmonalarterienembolie; b) Differenzierung des „Schlaganfalls“ von anderen neurologischen Erkrankungen wie Enzephalitis, Epiduralhämatom, Subduralhämatom, Abszess, Hirntumor, demyelinisierende Erkrankung, Epilepsie etc.; c) Differenzialdiagnose des Schlaganfalls in Hinblick auf die Morphologie wie ischämischer Infarkt, intrazerebrales Hämatom, Subarachnoidalblutung, venöser Infarkt; d) Differenzierung in Bezug auf Ätiologie und Mechanismen des Schlaganfalls: Veränderungen der großen und kleinen hirnersorgenden Gefäße (Atherosklerose und Arteriosklerose, Dissektion, Angiopathien, Vaskulitis) mit Thromboembolien, Stenosen, Verschlüssen; kardiogene Ursachen und paradoxe Embolien; Gefäßmissbildungen; Thrombosen venöser Blutleiter; hämatologische Erkrankungen und Störungen der Gerinnung etc. Die Abklärung einer TIA sollte wie die eines Schlaganfalls erfolgen, wobei das Zeitfenster der Akutabklärung etwas weniger kritisch, das Spektrum differenzialdiagnostischer Überlegungen allerdings noch größer ist.

Notfalldiagnostik¹⁰⁵⁻¹⁰⁷: Sie dient der Differenzierung der Ätiopathogenese des vermuteten Schlaganfalls und soll möglichst rasch die Entscheidung bezüglich einer durchzuführenden Lysetherapie ermöglichen. Sie besteht aus folgenden Maßnahmen:

a) allgemein klinisches Assessment; b) neurologischer Status inklusive NIH-SS; c) Akutlabor (Blutbild inkl. Thrombozyten, Blutzucker, Kreatinin

und eGFR, Gerinnung – INR, aPTT; cave: bei Verdacht auf Einnahme direkter oraler Antikoagulanzen sind diese Parameter nicht ausreichend, um eine klinisch relevante antikoagulatorische Aktivität nachzuweisen oder auszuschließen); d) Computertomografie (CT) und CT-Angiografie (CTA; fakultativ), alternativ Magnetresonanztomografie (MRT) und MR-Angiografie (MRA; fakultativ) des Gehirns inklusive Diffusion (DWI) und Perfusion (PWI) (fakultativ); e) Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien für die Thrombolyse.

Eine zerebrale Bildgebung (CT oder MRT) zum Ausschluss einer Blutung oder von anderen morphologischen Kontraindikationen ist die Grundvoraussetzung für eine Lysetherapie und muss daher so rasch als möglich vorgenommen werden. Die CT ist wegen der einfachen Durchführung und Verfügbarkeit noch immer die wichtigste apparative Untersuchung bei akuten SchlaganfallpatientInnen, da sie die für Akutmaßnahmen notwendigen Informationen liefert. Die MRT erlaubt den Nachweis einer akuten intrazerebralen Einblutung bei Einsatz von Hämosequenzen mit gleicher Sicherheit und stellt zudem ischämische Läsionen bei diffusionsgewichteten Aufnahmen früher und sensitiver dar, insbesondere im Bereich der hinteren Schädelgrube. Zum Nachweis einer akuten subarachnoidalen Blutansammlung ist die MRT der CT jedoch unterlegen. Bei ergänzenden Untersuchungen ist zwischen zusätzlichem Zeitbedarf und möglichem Informationsgewinn abzuwägen. CTA oder MRA können zum Nachweis von Gefäßverschlüssen, eines Aneurysmas oder von Thrombosen venöser Blutleiter eingesetzt werden. Perfusionsbildgebung kann das Vorliegen und die Ausdehnung einer Mangel durchblutung noch vor dem

Auftreten morphologischer Veränderungen anzeigen. Inwieweit der kombinierte Einsatz von diffusions- und perfusionsgewichteten MRT-Sequenzen zusätzliche klinisch relevante Informationen zur Risiko-Nutzen-Abschätzung einer revaskularisierenden Therapie liefert, ist noch unklar.

Wegen der notwendigerweise bestehenden Unterschiede in Hinblick auf apparative Ausstattung und therapeutisches Angebot sollte jede Schlaganfallversorgende Einrichtung für sich den optimalen Geräteeinsatz und die bestmögliche Ablauforganisation in der Notfalldiagnostik festlegen. Ein Beispiel dafür liefert **Tabelle 9**.

Weiterführende Schlaganfalldiagnostik: Nach der ersten notfallmäßigen ätiologischen Zuordnung und allfälliger Thrombolyse, ist eine weiterführende Schlaganfalldiagnostik durchzuführen. Diese dient der Ursachenfindung des Schlaganfalls zur gezielten Sekundärprophylaxe und soll möglichst rasch an die Notfalldiagnostik angeschlossen werden oder evtl. schon in deren Rahmen erfolgen (z. B. Blutabnahme zur weiteren Labordiagnostik, EKG). Bei ischämischem Schlaganfall sind folgende Abklärungsschritte notwendig:

Stufe 1 bzw. obligate Untersuchungen:

a) EKG; b) Labor (zusätzlich zum Akutlabor): Leberfunktionswerte, Nierenwerte, Elektrolyte, Nüchternblutzucker, Blutfette, CRP; c) Sonografie der extrakraniellen Hirnarterien oder entsprechende CTA/MRA.

Stufe 2 bzw. fakultative Untersuchungen:

a) Labor: Herzenzyme, erweiterte Gerinnungsdiagnostik, Vaskulitisparameter, genetische Untersuchungen, Erregerdiagnostik, Schwangerschaftstest, toxikologisches Screening – Blutalkohol, endokrinologische Parameter; b) Sonografie der intrakraniellen Hirnarterien oder entsprechende CTA/MRA; c) erweiterte kardiale Abklärung: Langzeit-EKG (24 h), transthorakale Echokardiografie (TTE), transösophageale Echokardiografie (TEE); d) erweiterte zerebrale Bildgebung (z. B. MRT des Halses bei Verdacht auf Dissektion); e) Lumbalpunktion mit Liquoranalyse; f) EEG und sonstige neurophysiologische Methoden; g) digitale Subtraktionsangiografie.

Die individuelle Auswahl der fakultativen Untersuchungen muss sich an der Gesamtkonstellation

Tab. 10: Diagnosestandards bei akutem Schlaganfall

	Evidenzgrad (Klasse I-IV) Empfehlungen (Level A-C,GCP)
Prähospitalphase: a) Neurologisch-internistisches Assessment b) Blutdruckmessung c) Blutzuckerbestimmung d) EKG e) Pulsoxymetrie f) Erhebung des Zeitpunkts des Eintritts der Symptomatik g) Erhebung bestehender Medikation sowie der Kontaktdaten von Angehörigen h) Kontaktaufnahme mit nächstgelegener Stroke Unit	IV, GCP
Notfalldiagnostik im Krankenhaus: a) Neurologischer Status inklusive NIH-SS b) Akutlabor (Blutbild, Gerinnung, Blutzucker, Kreatinin und eGFR) c) CT oder MRT des Gehirns d) Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien für die Thrombolyse bei ischämischem Schlaganfall	IV, GCP
Obligate Untersuchungen im Krankenhaus: a) EKG b) Labor (zusätzlich zum Akutlabor: Leberfunktionswerte, Nierenwerte, Elektrolyte, Nüchternblutzucker, Blutfette, CRP) c) Sonografie oder entsprechende andere Form der Darstellung der extrakraniellen Hirngefäße	IV, GCP
Fakultative Untersuchungen im Krankenhaus nach Wahrscheinlichkeit entsprechender Ätiologien sowie klinischer und therapeutischer Relevanz	IV, GCP

der Patientin/des Patienten sowie der für die/den Betreffende(n) klinischen und therapeutischen Relevanz der Ergebnisse bzw. der daraus eventuell abzuleitenden Konsequenzen orientieren. Dabei ist auch auf die Wahrscheinlichkeit entsprechender Ätiologien in Abhängigkeit von Alter, Lebensgewohnheiten und Begleiterkrankungen zu achten. Bezüglich detaillierterer Hinweise sei auf andere umfangreiche Leitlinien und Empfehlungen auch mit Fokussierung auf spezielle Altersgruppen verwiesen^{105, 106, 108}.

Eine EKG-Ableitung über längere Zeiträume durch einen externen Loop-Recorder oder durch Implantation eines Recorders bei PatientInnen ohne sonstige erkennbare Schlaganfallursachen (kryptogener Schlaganfall) erlaubt in einem höheren Prozentsatz den Nachweis von Vorhofflimmern¹⁰⁹. Die klinischen Implikationen dieser Befunde sind derzeit allerdings noch unklar. Auch die Bemühungen um eine Charakterisierung von Karotisplaques mittels MRI zur Identifikation spezieller Risikosituationen befinden sich noch im Stadium der wissenschaftlichen Untersuchung¹¹⁰.

Die transiente ischämische Attacke (TIA) ist als klinische Manifestation einer zerebralen Ischämie zu werten und muss deshalb demselben diagnostischen Management unterliegen^{105, 107}. Mit Hilfe der diffusionsgewichteten MRT kann eine TIA ohne und mit ischämischer Gewebsveränderung unterschieden werden. Die TIA mit Infarkt hat eine schlechtere Prognose und kann eine intensivere Behandlung erfordern. Auch zur Risikostratifizierung einer TIA kann eine Diffusions-MRT hilfreich sein. Während diese Unterscheidung von der American Heart Association eingefordert wird^{111, 112}, ist die europäische Sichtweise differenzierter¹¹³. In jedem Fall muss auch hier die mögliche klinische und therapeutische Relevanz bei der Entscheidung über die Notwendigkeit einer MRT-Untersuchung Berücksichtigung finden.

Bezüglich der erweiterten diagnostischen Abklärung einer intrazerebralen oder subarachnoidalen Blutung sowie einer venösen zerebralen Verschlusskrankheit wird ebenfalls auf spezielle Empfehlungen und umfangreichere Leitlinien verwiesen.^{105, 114-116} ■

Literatur:

- Brainin M et al., Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces – revised recommendations 2004. *Eur J Neurol* 2004; 11(9):577–81
- Hacke W et al., Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004; 363(9411):768–74
- Hacke W et al., Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359(13):1317–29
- Sandercock P et al., The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379(9834):2352–63
- Wardlaw JM et al., Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379(9834):2364–72
- Davis SM et al., Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol* 2008; 7(4):299–309
- Mishra NK et al., Mismatch-based delayed thrombolysis: a meta-analysis. *Stroke* 2010; 41(1):e25–e33
- Ogata T et al., The effects of alteplase 3 to 6 hours after stroke in the EPITHET-DEFUSE combined dataset: post hoc case-control study. *Stroke* 2013; 44(1):87–93
- Thomalla G et al., A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to test efficacy and safety of magnetic resonance imaging-based thrombolysis in wake-up stroke (WAKE-UP). *Int J Stroke* 2013
- Ma H et al., A multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled Phase III study to investigate Extending the time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits (EXTEND). *Int J Stroke* 2012; 7(1):74–80
- Manawadu D et al., A case-controlled comparison of thrombolysis outcomes between wake-up and known time of onset ischemic stroke patients. *Stroke* 2013; 44(8):2226–31
- Roveri L et al., Wake-up stroke within 3 hours of symptom awareness: imaging and clinical features compared to standard recombinant tissue plasminogen activator treated stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013; 22(6):703–8
- Barreto AD et al., Thrombolytic therapy for patients who wake-up with stroke. *Stroke* 2009; 40(3):827–32
- Reiter M et al., Diabetes and thrombolysis for acute stroke: a clear benefit for diabetics. *Eur J Neurol* 2014; 21(1):5–10
- Nikneshan D et al., Predicting clinical outcomes and response to thrombolysis in acute stroke patients with diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36(7):2041–7
- Mishra NK et al., Thrombolysis outcomes in acute ischemic stroke patients with prior stroke and diabetes mellitus. *Neurology* 2011; 77(21):1866–72
- Menon BK et al., Risk score for intracranial hemorrhage in patients with acute ischemic stroke treated with intravenous tissue-type plasminogen activator. *Stroke* 2012; 43(9):2293–9
- Fuentes B et al., Diabetes and previous stroke: hazards for intravenous thrombolysis? *Eur J Neurol* 2012; 19(4):587–93
- Prabhakaran et al., Symptomatic intracerebral hemorrhage among eligible warfarin-treated patients receiving intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Arch Neurol* 2010; 67(5):559–63
- Ruecker M et al., Subtherapeutic warfarin therapy entails an increased bleeding risk after stroke thrombolysis. *Neurology* 2012; 79(1):31–8
- Vergouwen MD et al., Subtherapeutic warfarin is not associated with increased hemorrhage rates in ischemic strokes treated with tissue plasminogen activator. *Stroke* 2011; 42(4):1041–5
- Matute MC et al., Safety and outcomes following thrombolytic treatment in stroke patients who had received prior treatment with anticoagulants. *Cerebrovasc Dis* 2012; 33(3):231–9
- Xian Y et al., Risks of intracranial hemorrhage among patients with acute ischemic stroke receiving warfarin and treated with intravenous tissue plasminogen activator. *JAMA* 2012; 307(24):2600–8
- Mazyra MV et al., Safety of intravenous thrombolysis for ischemic stroke in patients treated with warfarin. *Ann Neurol* 2013; 74(2):266–74
- Connolly SJ et al., Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361(12):1139–51
- Patel MR et al., Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(10):883–91
- Granger CB et al., Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(11):981–92
- Steiner T et al., Recommendations for the emergency management of complications associated with the new direct oral anticoagulants (DOACs), apixaban, dabigatran and rivaroxaban. *Clin Res Cardiol* 2013; 102(6):399–412
- Baglin T, The role of the laboratory in treatment with new oral anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2013; 11 Suppl 1:122–8
- Pfeilschifter W et al., Thrombolysis in a stroke patient on dabigatran anticoagulation: case report and synopsis of published cases. *Case Rep Neurol* 2013; 5(1):56–61
- Hankey GJ et al., Management of acute stroke in patients taking novel oral anticoagulants. *Int J Stroke* 2014 July; 9(5):627–32
- Ciccone A et al., Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013; 368(10):904–13
- Broderick JP et al., Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* 2013; 368(10):893–903
- Kidwell CS et al., A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013; 368(10):914–23
- Saver JL et al., Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 380(9849):1241–9
- Nogueira RG et al., Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet* 2012; 380(9849):1231–40
- Galimansis A et al., Endovascular therapy of 623 patients with anterior circulation stroke. *Stroke* 2012; 43(4):1052–7
- Bhatt DL et al., Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354(16):1706–17
- Diener HC et al., Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364(9431):331–7
- Benavente OR et al., Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med* 2012; 367(9):817–25
- Lee M et al., Risk-benefit profile of long-term dual- versus single-antiplatelet therapy among patients with ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013; 159(7):463–70
- Palacio S et al., Effect of addition of clopidogrel to aspirin on mortality: systematic review of randomized trials. *Stroke* 2012; 43(8):2157–62
- Amarencu P et al., Clopidogrel plus aspirin versus warfarin in patients with stroke and aortic arch plaques. *Stroke* 2014; 45(5):1248–57
- Kennedy J et al., Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomised controlled pilot trial. *Lancet Neurol* 2007; 6(11):961–9
- Dengler R et al., Early treatment with aspirin plus extended-release dipyridamol 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; 9(2):159–66
- Wang Y, Johnston SC, Wang Y, Clopidogrel with aspirin in minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013; 369(14):1376–7
- Wong KS et al., Early dual versus mono antiplatelet therapy for acute non-cardioembolic ischemic stroke or transient ischemic attack: an updated systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2013; 128(15):1656–66
- Steg PG et al., ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33(20):2569–619
- Depta JP et al., Clinical outcomes using a platelet function-guided approach for secondary prevention in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack *Stroke* 2012; 43:2376–81
- Collet JP et al., Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med* 2012; 367(22):2100–9
- Price MJ et al., Platelet reactivity and cardiovascular outcomes after percutaneous coronary intervention: a time-dependent analysis of the Gauging Responsiveness with a VerifyNow P2Y12 assay: Impact on Thrombosis and Safety (GRAVITAS) trial. *Circulation* 2011; 124(10):1132–7
- Willeit P et al., Circulating microRNAs as novel biomarkers for platelet activation. *Circ Res* 2013; 112(4):595–600
- Shinohara Y et al., Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 2010; 9(10):959–68
- Morrow DA et al., Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2012; 366(15):1404–13
- Bousser MG et al., Terutroban versus aspirin in patients with cerebral ischaemic events (PERFORM): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 2011; 377(9782):2013–22
- Camm AJ et al., Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31(19):2369–429
- Camm AJ et al., 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012 November; 33(21):2719–47
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI, Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146(12):857–67
- Diener HC et al., Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol* 2010; 9(12):1157–63
- Connolly SJ et al., The Long-Term Multicenter Observational Study of Dabigatran Treatment in Patients With Atrial Fibrillation (RE-LY-ABLE™) Study. *Circulation* 2013; 128(3):237–43
- Hankey GJ et al., Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol* 2012; 11(4):315–22
- Connolly SJ et al., Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011 March 3; 364(9):806–17
- Giugliano RP et al., Edoxaban versus Warfarin in patients with atrial fibrillation. *NEJM* 2013; 369:2093–104
- Heidbuchel H et al., EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J* 2013; 34(27):2094–106
- Diener HC et al., Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Herausgegeben von der Kommission „Leitlinien“ der DGN. 5. Auflage 2012 Georg Thieme Verlag. Kapitel: Sekundärprävention des Schlaganfalls; <http://www.dgn.org/leitlinien-online-2012/linhalte-nach-kapitel/2332-ll-23-2012-sekundaerprophylaxe-des-ischaemischen-insults.html>
- Mant J et al., Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007 August 11; 370(9586):493–503
- Reilly PA et al., The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(4):321–8

- 65 Saxena R, Koudstaal P, Anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischemic attack. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (4):CD000187
- 66 Holmes DR et al., Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2009 August 15; 374(9689):534–42
- 67 Reddy VY et al., Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-Year Follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) Trial. *Circulation* 2013 February 12; 127(6):720–9
- 68 Gladstone DJ et al., Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2014 June 26; 370(26):2467–77
- 69 Sanna T et al., Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2014 June 26; 370(26):2478–86
- 70 Holmstedt CA, Turan TN, Chimowitz MI, Atherosclerotic intracranial arterial stenosis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol* 2013; 12(11):1106–14
- 71 Chimowitz MI et al., Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2005; 352(13):1305–16
- 72 Kasner SE et al., Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis. *Circulation* 2006; 113(4):555–63
- 73 Lau AY et al., Significance of good collateral compensation in symptomatic intracranial atherosclerosis. *Cerebrovasc Dis* 2012; 33(6):517–24.
- 74 Liebeskind DS et al., Collaterals dramatically alter stroke risk in intracranial atherosclerosis. *Ann Neurol* 2011 June; 69(6):963–74
- 75 Derdeyn CP et al., Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): the final results of a randomised trial. *Lancet* 2013
- 76 Powers WJ et al., Extracranial-intracranial bypass surgery for stroke prevention in hemodynamic cerebral ischemia: the Carotid Occlusion Surgery Study randomized trial. *JAMA* 2011; 306(18):1983–92
- 77 Dusick JR et al., Indirect revascularization for nonmoyamoya intracranial arterial stenoses: clinical and angiographic outcomes. *J Neurosurg* 2012; 117(1):94–102
- 78 van Doormaal TP et al., Patency, flow, and endothelialization of the sutureless Excimer Laser Assisted Non-occlusive Anastomosis (ELANA) technique in a pig model. *J Neurosurg* 2011; 115(6):1221–30
- 79 Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial. The EC/IC Bypass Study Group. *N Engl J Med* 1985; 313(19):1191–200
- 80 Awad I, Furlan AJ, Little JR, Changes in intracranial stenotic lesions after extracranial-intracranial bypass surgery. *J Neurosurg* 1984 April; 60(4):771–6
- 81 Mancia G et al., 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013 July; 34(28):2159–219
- 82 Overell JR, Bone I, Lees KR, Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000; 55(8):1172–9
- 83 Handke M et al., Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. *N Engl J Med* 2007; 357(22):2262–8
- 84 Meissner I et al., Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(2):440–5
- 85 Agmon Y et al., Frequency of atrial septal aneurysms in patients with cerebral ischemic events. *Circulation* 1999 April 20; 99(15):1942–4
- 86 Mas JL et al., Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001 December 13; 345(24):1740–6
- 87 Santamarina E et al., Stroke patients with cardiac atrial septal abnormalities: differential infarct patterns on DWI. *J Neuroimaging* 2006 October; 16(4):334–40
- 88 Homma S et al., Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation* 2002; 105(22):2625–31
- 89 Messe SR et al., Practice parameter: recurrent stroke with patent foramen ovale and atrial septal aneurysm: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2004 April 13; 62(7):1042–50
- 90 Almekhlafi MA et al., Recurrent cerebral ischemia in medically treated patent foramen ovale: a meta-analysis. *Neurology* 2009; 73(2):89–97
- 91 Fischer D et al., Sustained risk of recurrent thromboembolic events in patients with patent foramen ovale and paradoxical embolism: long-term follow-up over more than 15 years. *Clin Res Cardiol* 2012 April; 101(4):297–303
- 92 Khairy P, O'Donnell CP, Landzberg MJ, Transcatheter closure versus medical therapy of patent foramen ovale and presumed paradoxical thromboemboli: a systematic review. *Ann Intern Med* 2003; 139(9):753–60
- 93 Agarwal S et al., Meta-analysis of transcatheter closure versus medical therapy for patent foramen ovale in prevention of recurrent neurological events after presumed paradoxical embolism. *JACC Cardiovasc Interv* 2012; 5(7):777–89
- 94 Wolfrum M et al., Stroke prevention by percutaneous closure of patent foramen ovale: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2014; 100(5):389–95
- 95 Horner S et al., Management of right-to-left shunt in cryptogenic cerebrovascular disease: results from the observational Austrian paradoxical cerebral embolism trial (TACET) registry. *J Neurol* 2013; 260(1):260–7
- 96 Furlan AJ et al., Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med* 2012 March 15; 366(11):991–9
- 97 Carroll JD et al., Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2013; 368(12):1092–100
- 98 Meier B et al., Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med* 2013 March 21; 368(12):1083–91
- 99 Kitsios GD, Thaler DE, Kent DM, Potentially large yet uncertain benefits: a meta-analysis of patent foramen ovale closure trials. *Stroke* 2013; 44(9):2640–3
- 100 Wahl A et al., Long-term propensity score-matched comparison of percutaneous closure of patent foramen ovale with medical treatment after paradoxical embolism. *Circulation* 2012 February 14; 125(6):803–12
- 101 Whitlock RP et al., Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl):e576S–e600S
- 102 Lansberg MG et al., Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl):e601S–e636S
- 103 Furie KL et al., Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011 January; 42(1):227–76
- 104 Kent DM et al., An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology* 2013 13; 81(7):619–25
- 105 Hennerici M et al., Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen. In: Diener H et al., editors. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG 2012; 294-305
- 106 Jauch EC et al., Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013; 44(3):870–947.
- 107 European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and ESO Writing Committee. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008. *Cerebrovasc Dis*. 2008; 25(5):457–507
- 108 Singhal AB et al., Recognition and management of stroke in young adults and adolescents. *Neurology*. 2013; 81(12):1089–97
- 109 Sanna T et al., Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2014; 370(26):2478–86
- 110 Gupta A et al., Carotid plaque MRI and stroke risk: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2013; 44(11):3071–7
- 111 Easton JD et al., Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2009; 40(6):2276–93
- 112 Sacco RL et al., An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013; 44(7):2064–89
- 113 Brazzelli M et al., Diffusion-weighted imaging and diagnosis of transient ischemic attack. *Ann Neurol*. 2013
- 114 Morgenstern LB et al., Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2010; 41(9):2108–29
- 115 Connolly ES, Jr. et al., Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2012; 43(6):1711–37
- 116 Steiner T et al., European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2013; 35(2):93–112

Druck dieses Supplementums wurde ermöglicht durch die finanzielle Unterstützung von:

