



Möglichkeiten und Grenzen der mismatchbasierten Thrombektomie Wie weit öffnet sich das Zeitfenster noch?

Die Etablierung von Stroke Units und die Einführung der i. v. Thrombolyse Ende der 1990er-Jahre waren wichtige Meilensteine der Akutbehandlung ischämischer Schlaganfälle. Die Grenzen der i. v. Thrombolyse werden bei besonders schweren Schlaganfällen mit längerstreckigem Verschluss eines schädelbasinaren hirnversorgenden Gefäßes deutlich. Der therapeutische Ansatz, solche Gefäßverschlüsse interventionell mechanisch zu eröffnen (die so genannte mechanische Thrombektomie), wurde in den vergangenen zwei Jahrzehnten intensiv weiterentwickelt.

Thrombektomie im erweiterten Zeitfenster

Eine Reihe randomisiert kontrollierter Studien der vergangenen 5 Jahre hat überzeugend gezeigt, dass PatientInnen, die für diese Therapie in Frage kommen (das sind ca. 10 % aller akuten Schlaganfälle) zusätzlich zur i. v. Thrombolyse von einer Thrombektomie innerhalb der ersten 6 Stunden nach Symptombeginn deutlich profitieren. Hierbei gilt der wohlbekannte Leitsatz „Zeit ist Hirn“, oder, dass eine schnelle Behandlung mit einem besseren Outcome assoziiert ist. Zwei

neuere Studien (DAWN und DEFUSE 3) haben sich mit der Frage beschäftigt, ob eine Gruppe ausgewählter PatientInnen von der mechanischen Thrombektomie auch innerhalb eines längeren Zeitintervalls nach Symptombeginn profitieren kann. Hier hat man sich eine erweiterte Bildgebung zunutze gemacht, um eine Diskrepanz (sog. „mismatch“) zwischen darstellbarem Hirninfarkt und klinischem Defizit bzw. der Läsionsgröße und dem Umfang des minderperfundierten Arealen bei vorhandenem großem Gefäßverschluss festzustellen. Die DAWN-Studie schloss PatientInnen mit einem Symptombeginn 6–24 h vor der Randomisierung ein, die bei einem hohen NIHSS (ab 10 Punkten) einen entsprechend kleinen Infarktkern aufwiesen. Die DEFUSE-3-Studie untersuchte ein kleineres Zeitfenster (6–16 h nach Symptombeginn bzw. letztem bekanntem Zeitpunkt ohne Symptome) und schloss nur PatientInnen ein, die einen kleinen Infarktkern (< 70 ml) bei einem vorliegenden mindestens 1,8-mal größeren Perfusionsdefizit hatten. Beide Studien verglichen die mechanische Thrombektomie mittels Stent-Retriever mit einem konservativen Standard-



**Prim. Priv.-Doz.
Dr. Dimitre Staykov**
Abteilung für Neurologie,
Krankenhaus der Barmherzigen
Brüder Eisenstadt

Management. Die Ergebnisse fielen signifikant zum Vorteil der Intervention aus. Mit diesen beiden Studien wurden die Paradigmen des starren Zeitfensters bei einer mechanischen Thrombektomie aufgebrochen. Inzwischen sind die Selektionskriterien für die Intervention im erweiterten Zeitfenster bis zu 24 h nach Symptombeginn in die Leitlinien der AHA/ASA und ESO/ESMINT eingeflossen. Die Einschlusskriterien von DAWN und DEFUSE 3 würden nach aktuellen Untersuchungen für zusätzliche 1–4 % aller akuten SchlaganfallpatientInnen zutreffen und für diese Gruppe eine hochwirksame Therapie ermöglichen, was ein geringer, jedoch bedeutender Zugewinn ist.

Berechtigt ist natürlich die Frage, ob noch mehr PatientInnen von der Thrombektomie im erweiterten Zeitfenster profitieren könnten. Aus bereits jetzt vorhandenen Daten gibt es Hinweise, dass PatientInnen mit größeren Infarktkernvolumina bei gleichzeitig vorliegendem Mismatch-Profil von einer Thrombektomie profitieren. Des Weiteren zeigt eine Subanalyse der DEFUSE-Studie, dass im Kontrollarm ein günstiges Mismatch-Profil bei einem beträchtlichen Anteil der PatientInnen durchaus auch deutlich mehr als 24 h fortbestehen kann. Künftige prospektive, zum Teil bereits geplante und laufende Studien könnten klarere Antworten auf diese Fragen liefern. ■



Literatur beim Verfasser

Sekundärprophylaxe nach ischämischem Insult

Im Folgenden werden ausgewählte Themenbereiche besprochen, bei denen neue wissenschaftliche Daten und Therapieempfehlungen vorliegen.

Die sekundärprophylaktischen Maßnahmen nach akutem ischämischem Insult umfassen drei große Themenbereiche:

- antithrombotische Therapie
- Risikofaktoren-Therapie
- interventionelle Therapie

Antithrombose – NOAK

Das ESUS-Konzept (Embolic Stroke of Undetermined Source) geht davon aus, dass sich innerhalb der Gruppe kryptogener Schlaganfälle ein relevanter Prozentsatz nicht erkannter Schlaganfälle embolischer Ursache verbirgt. Nachdem gesicherte embolische Hirninfarkte von einer oralen Antikoagulation deutlich mehr als von einer Aggregationshemmer-Therapie profitieren, ist die Annahme plausibel, dass dies auch für ESUS-PatientInnen zutrifft. Dies umso mehr, als dass sich das Sicherheitsprofil von NOAKs praktisch nicht von Aggregationshemmern unterscheidet.

Auf diesem Konzept aufbauend wurden drei prospektiv randomisierte Studien aufgelegt. Bei definierten ESUS-Populationen wurde Rivaroxaban (NAVIGATE-ESUS), Dabigatran (RESPECT-ESUS) bzw. Apixaban (ATTICUS-ESUS) mit Thrombo ASS® 100 mg verglichen.

NAVIGATE-ESUS ist die bislang einzige Studie, die als Publikation vorliegt. Im Oktober 2017 musste sie vorzeitig abgebrochen werden, nachdem das Blutungsrisiko im Rivaroxaban-Arm deutlich über dem des ASS-Armes lag. Dieses ICH-Ungleichgewicht in der NAVIGATE-ESUS war aber nicht Ausdruck einer unerwartet hohen ICH-Rate in der Rivaroxaban-, sondern einer unerwartet niedrigen Blutungsrate in der ASS-Gruppe.

In der parallel laufenden **RESPECT-ESUS-Studie** (Dabigatran vs. ASS) ergab eine Zwischenanalyse kein Sicherheitsproblem, sodass die Studie wie geplant abgeschlossen werden konnte. Die Daten wurden bei der

11. World Stroke Conference im Oktober 2018 in Montreal/Kanada vorgestellt, aber bis dato nicht publiziert.

Festzuhalten ist aber, dass auch in dieser Studie kein Vorteil von Dabigatran gegenüber ASS dargestellt werden konnte, ein Sicherheitsungleichgewicht wurde ebenfalls nicht beobachtet.

In der vergleichsweise kleineren **ATTICUS-ESUS-Studie** sind gegenwärtig die Daten weder publiziert noch bekannt. Zusammenfassend ist nach ggw. Stand festzuhalten, dass die Erwartungen bzgl. eines NOAK-Einsatzes bei ESUS-PatientInnen nicht erfüllt werden konnten. Eine mögliche Erklärung dafür ist eine unpräzise Definition der Kategorie ESUS und eine unpräzise Selektion von ESUS-PatientInnen in den entsprechenden Studien.

Antithrombose – Sinusvenenthrombose

In Montreal wurde gleichzeitig die **RESPECT-CVT-Studie** vorgestellt. Dabei wurden je 60 Sinusvenenthrombose-PatientInnen für die Dauer von sechs Monaten entweder mit Dabigatran (2-mal 150 mg) oder Warfarin (INR 2–3) behandelt. In beiden Behandlungsgruppen wurde kein Rezidivereignis dokumentiert. In der Dabigatran-Gruppe kam es zu einer signifikanten Blutung (gastrointestinal), in der VKA-Gruppe zu zwei signifikanten Blutungen (intrazerebral) und zu zwei klinisch nichtsignifikanten Blutungen.

Die Daten sind noch nicht publiziert, lassen aber den Schluss zu, dass Dabigatran in Standarddosierung gleich effizient und zumindest gleich sicher wie eine VKA-Therapie in der Sekundärprävention von Sinusvenenthrombosen ist.



Univ.-Doz.
Dr. Hans-Peter Haring
Abteilung für Neurologie 1,
Kepler Universitätsklinikum Linz

Antithrombose – NOAK-Antidot

Während eine suffiziente Antagonisierung von Dabigatran im klinischen Alltag bereits etabliert ist, gilt dies für Faktor-Xa-Antagonisten in Österreich derzeit noch nicht.

Andexanet alfa ist seit 2018 von der FDA in den USA zugelassen. Während die Dabigatran-Wirkung durch eine Idarucizumab-Bolusinjektion innerhalb von Minuten neutralisiert werden kann, muss Andexanet alfa als zweistündige Infusion verabreicht werden, was eine Neutralisierung von Faktor-Xa-Antagonisten entsprechend verzögert. Die Erklärung dürfte in unterschiedlichen pharmakologischen Ansätzen liegen. Idarucizumab neutralisiert als humanisierter Antikörper das Zielmolekül Dabigatran direkt, Andexanet alfa wirkt hingegen als Faktor-Xa-Analogon. Andexanet alfa ist am österreichischen Markt derzeit noch nicht verfügbar.

Antithrombose – Aggregationshemmer

Duale Aggregationshemmer-Strategien (ASS und Clopidogrel) haben sich in mehreren Langzeit-Sekundärpräventionsstudien gegenüber einer Monotherapie als nicht überlegen dargestellt (MATCH, CHARISMA, ACTIVE-W, ACTIVE-A). Im Gegensatz dazu wurden 2013 (**CHANCE-Studie**) und 2018 (**POINT-Studie**) zwei prospektive randomisierte Studien publiziert, welche in der Frühprävention ►



nach TIA bzw. Minor Stroke eine Überlegenheit der Clopidogrel-ASS-Kombination gegenüber einer ASS-Monotherapie belegten. In beiden Studien wurden Hochrisiko-TIA-Populationen eingeschlossen (ABCD2-Score > 4). In der chinesischen CHANCE-Studie war die Therapiedauer deutlich kürzer (3 Wochen) als in der US-amerikanischen POINT-Studie (3 Monate). Abgesehen von der unterschiedlichen Therapiedauer lag der wesentliche Unterschied der beiden Studien darin, dass in der POINT-Studie signifikant mehr gastrointestinale Blutungen registriert wurden und – für die Indikation in Europa bzw. Österreich von Bedeutung – kaukasisch stämmige PatientInnen nicht profitierten.

Die Frage einer optimalen antithrombotischen Sekundärprävention nach Gefäßdissektion wurde in der **CADISS-Studie** adressiert. Dabei stellte sich eine Behandlung mit Aggregationshemmer als gleich effizient wie eine orale Antikoagulation mit VKA heraus. Die Aussagekraft der CADISS-Studie ist limitiert, nachdem in der Studie der Prozentsatz an dissektionsbedingten ischämischen Insulten gering und der radiologische Nachweis der Gefäßdissektion mangelhaft war.

Antithrombose – NOAK und Aggregationshemmer (AGH)

Bei PatientInnen mit Vorhofflimmern und gleichzeitiger Indikation zur Stentbehandlung steht man häufig vor dem Problem, dass antithrombotische Kombinationstherapien

(orale Antikoagulation + Aggregationshemmer-Therapien) indiziert sind. Diese Dual- oder Dreifachkombination sind mit einem signifikant erhöhten ICH-Risiko assoziiert. Die **PIONEER-Studie** hat diese klinisch sehr relevante Fragestellung untersucht. Eingeschlossen wurden PatientInnen mit Vorhofflimmern nach kardialer Stentapplikation. Für die Dauer von sechs bzw. zwölf Monaten wurden die PatientInnen in einen von drei Behandlungsarmen eingeschlossen (Rivaroxaban 15 mg 1-mal tgl. + 1 AGH; Rivaroxaban 2-mal 2,5 mg + dualer AGH mit Switch auf Rivaroxaban 1-mal 15 mg + niedrigdosiertes ASS; VKA [INR 2–3] + duales AGH mit Switch auf VKA + niedrigdosiertes ASS). Alle drei antithrombotischen Behandlungsstrategien waren gleich effizient. Hingegen waren beide Rivaroxaban-Behandlungsstrategien mit einem signifikant besseren Sicherheitsprofil assoziiert. Allerdings hatte die Studie eine zu geringe statistische Power, um in Hinblick auf eine Wirksamkeit entweder Überlegenheit oder Nichtunterlegenheit nachzuweisen. Das grundsätzlich gleiche Konzept verfolgte die **RE-DUAL-PCI-Studie**. Bei der gleichen Population (Vorhofflimmern + koronares Stenting) wurden die PatientInnen in einem von drei Therapiearmen eingeschlossen (Dabigatran 2-mal 150 mg + AGH; Dabigatran 2-mal 110 mg + AGH; VKA [INR 2–3] + duales AGH). Die Dabigatran-Dosis wurde darüber hinaus nach PatientInnenalter stratifiziert (über 80 Jahre nur mehr Dabigatran 2-mal 110 mg). Die Ergebnisse waren sehr ähnlich wie in der PIONEER-Studie. Bei glei-

cher Effizienz war das ICH-Risiko in der Pradaxa+AGH-Gruppe im Vergleich zur VKA-Triple-Therapie signifikant reduziert. Die beiden Studien erlauben derzeit noch keine endgültigen Therapieempfehlungen, weisen aber die Richtung in ein duales Behandlungsregime aus NOAK (derzeit Rivaroxaban oder Dabigatran) und Aggregationshemmer.

Risikofaktormanagement – PCSK9-Inhibitor

Dem Prinzip „the lower, the better“ folgend profitieren vaskuläre HochrisikopatientInnen von einer rigorosen LDL-Senkung. Entsprechend aktuell gültigen Guidelines ist ein Ziel-LDL-Wert von unter 70 mg/dl jedenfalls anzustreben, idealerweise deutlich darunter mit Ziel-LDL-Werten bis zu 30 mg/dl. Derart niedrige LDL-Zielwerte sind in einem Stufenkonzept anzustreben, wobei bei Nichterreichen des Zielwertes die jeweils nächste Therapiestufe umzusetzen ist.

1. Statin, hochpotent und ausdosiert (z. B. Rosuvastatin, Atorvastatin)
2. Statin und Ezetimib
3. Statin und PCSK9-Inhibitor

Die wünschenswerten Zielwerte konnten unter Einsatz von hochdosierten und hochpotenten Statinen mit und ohne Kombination mit Ezetimib häufig nicht erreicht werden. Seit der Verfügbarkeit von PCSK9-Inhibitoren steht eine parenterale Therapieoption zur Verfügung, um bei diesen PatientInnen



sogar extrem niedrige LDL-Werte (bis 30 mg/dl) zu erreichen. In der **FOURIER-Studie** konnte auch die klinische Wirksamkeit von PCSK9-Inhibitoren belegt werden. Der Einsatz dieser Medikamente resultierte in einer Reduktion vaskulärer Ereignisse (zerebrovaskulär und koronar) auch dann noch, wenn PatientInnen bereits niedrige LDL-Ausgangswerte (70 mg/dl) aufwiesen. Das zum Teil extreme Absenken der LDL-Spiegel nährte die Sorge, dass sich dies allenfalls kognitiv ungünstig auswirken könnte, was in der **EBBINGHAUS-Substudie** ausgeräumt wurde.

Intervention – PFO-Verschluss

Das individuelle PFO-Management war über viele Jahre von wechselnden Empfehlungen geprägt.

Drei prospektive Studien mit größeren Fallzahlen, längerer Nachbeobachtungsperiode und besserer PatientInnenselektion wurden

2017 publiziert (**CLOSE-, RESPECT-Ext.- und REDUCE-Studie**). Alle drei Studien kamen übereinstimmend zum Ergebnis einer deutlichen Überlegenheit der Interventionsbehandlung gegenüber einem rein medikamentösen Regime.

Die derzeit gültige Empfehlung zum PFO-Management kann kurz wie folgt zusammengefasst werden: Bei PatientInnen mit erstem zerebrovaskulären ischämischen Ereignis, Alter ≤ 60 Jahren und großem PFO (Durchmesser > 2 mm) reduziert der interventionelle Schirmverschluss das Risiko für ein Schlaganfallrezidiv, führt aber auch zu einem geringfügig erhöhten Risiko für Vorhofflimmern.

Bei PFO-PatientInnen mit zusätzlicher tiefer Beinvenenthrombose wird in einem ersten Schritt eine OAK nach den entsprechenden gültigen Richtlinien für mindestens drei Monate empfohlen. Erst danach oder bei OAK-Kontraindikation soll ein Schirmverschluss erfolgen (Details siehe z. B. ÖGSF-Positionspapier, Update 2018).

Intervention – Herzohrverschluss

In Einzelfällen muss trotz bestehender Indikation bei Vorhofflimmer-PatientInnen auf eine orale Antikoagulation verzichtet werden (z. B. fortgeschrittene Amyloidangiopathie, Zustand nach Aneurysmablutung etc.). In diesen Fällen kommt als interventionelle Therapiealternative ein interventioneller Verschluss des linken Herzohres in Frage.

Die Outcome-Daten der **PREVAIL-** und **PROTECT-AF-Studie** wurden über fünf Jahre verfolgt und ausgewertet. Dabei zeigte sich, dass insbesondere PatientInnen mit hämorrhagischem Insult bzw. PatientInnen mit einem HAS-BLED-Score > 2 von einem interventionellen LAA-Verschluss gegenüber Warfarin-Therapie profitieren können. Entsprechend ist diese Therapiealternative in entsprechenden Einzelfällen in Absprache mit dem interventionellen Kardiologen/der interventionellen Kardiologin in Erwägung zu ziehen. ■

Literatur:

- Robert G et al. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source; the NAVIGATE ESUS Investigators, N Engl J Med 2018; 378:2191–201
- Pollack Charles V. et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal —Full Cohort Analysis; N Engl J Med 2017; 377:431–441
- Connolly SJ et al. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors; for the ANNEXA-4 Investigators, N Engl J Med 2019 February 7. doi: 10.1056/NEJMoa1814051. [Epub ahead of print]
- Wang Y et al. Clopidogrel with Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack; for the CHANCE Investigators, N Engl J Med 2013; 369:11–19
- Johnston S. Claiborne et al. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA; the POINT

- Investigators; N Engl J Med 2018; 379:215–25
- Gibson CM et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI; N Engl J Med 2016; 375:2423–2434
- Cannon CP et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation; for the RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators; N Engl J Med 2017; 377:1513–24
- Sabatine MS et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease; for the FOURIER Steering Committee and Investigators N Engl J Med 2017; 376:1713–1722
- Giugliano RP et al. Cognitive Function in a Randomized Trial of Evolocumab; for the EBBINGHAUS Investigators; N Engl J Med 2017; 377:633–43
- Mas J-L et al. Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke; for the CLOSE Investigators; N Engl J Med 2017; 377:1011–1021
- Saver JL et al. Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke; for the RESPECT Investigators; N Engl J Med 2017; 377:1022–1032
- Søndergaard L et al. Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke; for the Gore REDUCE Clinical Study Investigators; N Engl J Med 2017; 377:1033–1042
- Reddy VY et al. 5-year Outcomes after left atrial Appendage Closure; From the Prevail and Protect AF Trials; JACC; Vol. 70; No. 24; 2017: 2964–7. doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.021





Eine kritische Reflexion

Ist die CEA wirklich besser als der Karotisstent?

Geschichtliches

Hans Chiari konnte bereits 1905 zeigen, dass von einer Karotisstenose thrombotisches Material losgelöst werden und nachfolgend einen ischämischen zerebralen Infarkt verursachen kann. Anfang der 1950er-Jahre beschrieb Charles Miller Fisher spezielle klinische Symptome bei PatientInnen mit Stenosen oder Verschlüssen der extrakraniellen ACI, die häufig einem schweren Schlaganfall vorausgingen.

Insgesamt werden ca. 10–20 % aller ischämischen Schlaganfälle durch eine Stenose oder einen Verschluss der extrakraniellen A. carotis interna verursacht. Speziell bei PatientInnen mit transienten ischämischen Attacken oder einem ischämischen Insult, die ipsilateral eine hochgradige Stenose der A. carotis interna aufweisen, liegt ein eindeutig erhöhtes Schlaganfallrisiko vor. Zur Reduktion dieses Risikos stehen bekanntlich zwei Verfahren zur Verfügung: die Operation (Karotis-Endarteriektomie mittels Patchplastik oder Eversionstechnik, CEA, EEA) oder die interventionelle Stentbehandlung mit Ballondilatation (CAS). Ob diese Methoden gleichwertig sind, soll nachstehend kritisch reflektiert werden.

Asymptomatische Karotisstenose

Das jährliche Risiko, einen ischämischen Schlaganfall als Folge einer asymptomatischen Karotisstenose zu erleiden, beträgt je nach Stenosegrad ca. 1,25 % (70–80%ige Stenose nach ECST; 50–60%ige Stenose nach NASCET), 1,5 % (80–90%ige Stenose nach ECST; 60–80%ige Stenose nach NASCET) oder 2 % (> 90%ige Stenose nach ECST; > 80%ige Stenose nach NASCET). In den vergangenen 25 Jahren hat das karotis-assoziierte Schlaganfallrisiko aber deutlich

abgenommen. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2010 konnte zeigen, dass das Risiko eines Schlaganfalles bei einer hochgradigen asymptomatischen Karotisstenose nur mehr bei 0,5 % liegt. Dies ist vor allem auf eine bessere medikamentöse Primär- (und Sekundär-)Prävention der Atherosklerose (insbesondere durch Statine) zurückzuführen. Die ersten Studien, die die Operation mit der medikamentösen Therapie verglichen, wurden bereits vor etlichen Jahren durchgeführt und zeigten eine absolute Risikoreduktion für das Auftreten eines Schlaganfalls von 5,9 % (ACAS) bzw. 5,4 % (ACST) zugunsten der Operation. Da zu diesem Zeitpunkt aber die medikamentöse Therapie noch lange nicht dem jetzigen „best medical treatment“ (BMT) entsprach und das Risiko eines Schlaganfalles, wie oben erwähnt, durch diese verbesserte Therapie auf 0,5 % pro Jahr gesunken ist, müssen Ergebnisse laufender Studien, welche die BMT mit einer Revaskularisation vergleichen, abgewartet werden. Eine dieser Studien (SPACE-2) wurde kürzlich beendet, allerdings vorzeitig, da aufgrund von Rekrutierungsproblemen nur 513 statt der geplanten 3.550 PatientInnen eingeschlossen werden konnten. Somit ist die Studie „underpowered“ und sind die Ergebnisse mit Vorsicht zu betrachten. Es



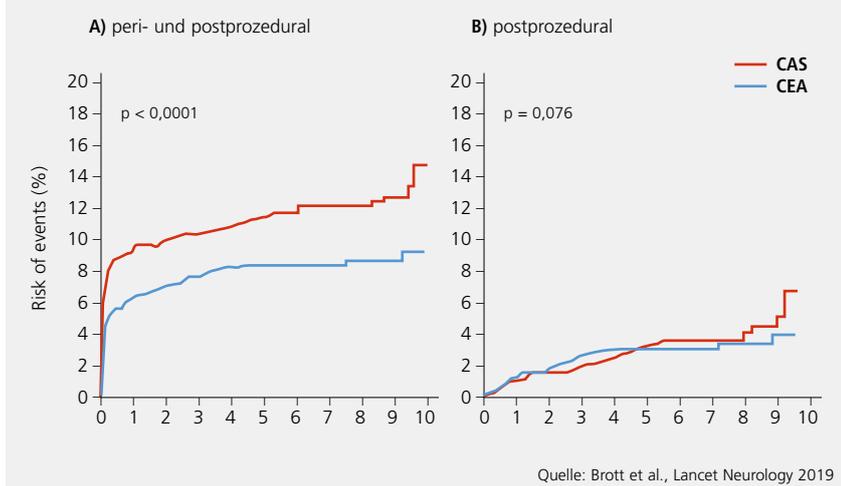
Priv.-Doz. Dr. Julia Ferrari
Abteilung für Neurologie,
Krankenhaus der Barmherzigen
Brüder Wien

zeigte sich jedoch, dass das periprozedurale Risiko eines Schlaganfalls, Todes oder Myokardinfarktes nach 30 Tagen in allen Gruppen (CEA + BMT, CAS + BMT bzw. BMT allein) nahezu gleich war; dies war auch nach einem Jahr noch der Fall. Vor zwei Jahren wurden auch die Langzeitergebnisse der ACT-1-Studie (Vergleich CEA versus Stent bei höhergradigen asymptomatischen Stenosen der A. carotis interna) veröffentlicht. Hier zeigte sich ein gleichwertiger Effekt beider Behandlungsmethoden hinsichtlich aller untersuchten Endpunkte. Die ungleiche Gruppengröße lässt jedoch neben der insgesamt statistisch nicht ausreichenden Fallzahl die Aussagefähigkeit dieser Studie hinterfragen. Abzuwarten sind die Ergebnisse der ACST-2- und CREST-2-Studien, die ebenfalls den Stellenwert der „CEA versus CAS“ (ACST-2) sowie „CEA/CAS + BMT versus BMT als Single-Therapie“ bei nur symptomfreien Stenosen untersuchen. Einige Faktoren sprechen jedoch für eine

Tab.: 2018 ESVS-Guidelines

Clinical/imaging Features associated with an increased Risk of Stroke in Patients with asymptomatic carotid Stenosis treated medically	
Clinical	history of contralateral TIA or Stroke
CT/MRI	ipsilateral „silent“ Infarction
Ultrasound	Stenosis Progression > 20 %; spontaneous Embolisation on TCD; impaired cerebral vascular Reserve; large Volume Plaques; large juxta-luminal black Area (> 8 mm ²)
MRI	intraplaque Haemorrhage

Abb.: Kaplan-Meier-Kurven für das primäre Outcome (Schlaganfall, Tod, Myokardinfarkt)



Revaskularisation bei einer asymptomatischen Karotisstenose. Diese sind in der **Tabelle** zusammengefasst.

Symptomatische Karotisstenose

Nach einer stattgehabten Embolie liegt das Risiko für einen weiteren Schlaganfall innerhalb des nächsten Jahres in Abhängigkeit von der Ausprägung der Karotisstenose zwischen 6 % und 18 %, im zweiten Jahr zwischen 6 % und 13,5 %. Auch wenn das Risiko durch die verbesserte medikamentöse Therapie der letzten Jahre ebenfalls bei der symptomatischen Karotisstenose reduziert werden konnte, ergibt sich aus diesen Zahlen eine eindeutige Indikation zur Revaskularisation des Gefäßes. Der Nutzen der Karotisoperation wurde in zwei großen randomisierten Studien in den Vereinigten Staaten und in Europa bereits in den 1980er-Jahren eindeutig belegt. Bei über 70%igen Stenosen der *Aorta carotis interna* beträgt die relative Risikoreduktion zugunsten der Operation ca. 60 %. Für das Karotisstenting mit Ballondilatation liegen in der Zwischenzeit vier Vergleichsstudien mit der Karotis-Endarteriektomie vor (EVA-3S, SPACE, ICSS und CREST). Kürzlich wurden im *Lancet Neurology* die Langzeitergebnisse dieser 4 RCTs veröffentlicht. Das Risiko eines Schlaganfalles oder Todes betrug in den ersten 120 Tagen 8,3 % in der CEA-Gruppe versus 11,4 % in der

CAS-Gruppe (entspricht einer Risikodifferenz von 3,2 %); dieses erhöhte periprozedurale Risiko in der Stentgruppe ist vor allem bei älteren PatientInnen vorhanden. Bis zu 10 Jahre nach dem Eingriff betrug das Risiko in beiden Gruppen lediglich 1 % (**Abb.**).

Endarteriektomie oder Stent?

Auf die Frage, „Endarteriektomie oder Stent: Was schützt PatientInnen mit symptomatischer Karotisstenose besser vor einem Schlaganfall?“, sagt eine internationale Forschungsgruppe nach Analyse dieser Daten, dass beide Verfahren gut sind. Aufgrund des erhöhten periprozeduralen Risikos sollte die Operation aktuell noch bevorzugt werden. Es gibt aber Situationen, in denen der Stent einen Vorteil zu bieten scheint: bei PatientInnen mit hohem operativem Risiko, v. a. kardial, bei chirurgisch nicht zugänglicher Stenose, bei Rezidivstenose nach CEA, bei Stenosen nach Bestrahlung, bei Tandemstenosen und bei PatientInnen mit akutem Schlaganfall und Tandemokklusion in Kombination mit mechanischer Thrombektomie.

Ob durch verbesserte Techniken und Materialien beim Stenten („Closed cell“-Stents, „protection devices“ etc.) noch bessere Ergebnisse zu verzeichnen sind, wird sich in Zukunft zeigen.

Viel diskutiert wird auch die Frage nach dem optimalen Zeitpunkt der Revaskularisation.

Eine Subgruppenanalyse aus den früheren Studien zeigte, dass eine Revaskularisation innerhalb der ersten 14 Tage nach dem Ereignis am besten sei. Eine sehr frühe Revaskularisation (innerhalb von 48 Stunden nach dem Ereignis) scheint nach den derzeitigen Daten mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko verbunden zu sein, insbesondere für einen Schlaganfall mit leichter Ausfallsymptomatik. Dies besagen Daten aus einer Metaanalyse des letzten Jahres, welche 13 Studien, allerdings davon nur eine randomisierte kontrollierte Studie aus dem Jahr 2004, beinhaltet. Bei 5.751 Interventionen (5.385 CEA, 366 CAS) zeigte sich ein zweifach erhöhtes 30-Tage-Schlaganfallrisiko (OR 2,19; 95%-KI 1,46–3,26, $p < 0,001$) in der Gruppe, die eine sehr frühe Revaskularisation, also innerhalb von 48 Stunden, erhalten hat. Eine randomisierte Studie – SPREAD-STACI (Surgical Treatment of Acute Cerebral Ischaemia) wird aktuell durchgeführt und vergleicht das Risiko bei PatientInnen, die innerhalb von 48 Stunden operiert werden, mit dem der PatientInnen, die zwischen 48 Stunden und 15 Tagen operiert werden. Die Ergebnisse sind abzuwarten. Aktuell scheint eine Revaskularisation zwischen 48 Stunden und 14 Tagen am sichersten.

Resümee

Zusammenfassend ist bei asymptomatischen Karotisstenosen die Therapie der Wahl die medikamentöse Therapie mit „best medical treatment“. Wenn aufgrund bestimmter Faktoren wie z. B. einer rasch progredienten Stenose eine Revaskularisation durchgeführt werden sollte, scheinen aktuell beide Methoden – CEA oder CAS – gleichwertig.

Bei der symptomatischen hochgradigen Karotisstenose ist die CEA – aufgrund des niedrigeren periprozeduralen Risikos – der CAS vorzuziehen. Das postprozedurale Langzeitrisiko ist bei beiden Methoden gleichwertig und gering, so dass die CAS eine gute Alternative bei ausgewählten PatientInnen ist. ■

Literatur bei der Verfasserin