

KAPITEL
Vaskuläre Erkrankungen

Sekundärprophylaxe des ischämischen Insults

Entwicklungsstufe: S3
Stand: September 2012

[PDF Download](#)

AWMF-Registernummer: 030/133

[COI-Erklärung](#)

Federführend
Prof. Dr. Matthias Endres, Berlin
matthias.endres@charite.de

Was gibt es Neues?

Unter Federführung der Fachgesellschaften Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) und Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft (DSG) sowie Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) als korrespondierendes Mitglied wurde in Zusammenarbeit mit den am Konsensus beteiligten medizinisch wissenschaftlichen Fachgesellschaften, Berufsverbänden und Organisationen eine S3-Leitlinie zur Sekundärprophylaxe des ischämischen Insults entwickelt (AWMF Registernummer 030–133). Die Empfehlungen dieser Leitlinie wurden im Rahmen des Delphi-Konsensusverfahrens durch die Mandatsträger der beteiligten Fachgesellschaften konsentiert. Nach Fertigstellung der gesamten S3-Leitlinie müssen auch die Vorstände der Fachgesellschaften ihre Zustimmung geben. Aufgrund dessen ist es möglich, dass einzelne Empfehlungen durch Zusätze ergänzt werden können. Die S3-Leitlinie ist inhaltlich in 2 Teile aufgeteilt. In diesem Leitlinienbuch wird der erste Teil der S3-Leitlinie dargestellt, der folgende Aspekte der Sekundärprävention nach ischämischem Insult umfasst:

1. den Einsatz von Thrombozytenfunktionshemmern,
2. die Behandlung der Hyperlipidämie,
3. die orale Antikoagulation bei Vorhofflimmern und
4. die Behandlung der Hypertonie.

Neben der Langfassung werden eine Kurzfassung, ein Leitlinienreport und eine Leitliniensynopse herausgegeben (abzurufen auf der Leitlinienplattform der AWMF unter der Registernummer 030–133). Der zweite Teil der S3-Leitlinie behandelt weitere Themen zur Sekundärprophylaxe des ischämischen Insults und wird in der Folge erscheinen.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

1. Thrombozytenfunktionshemmer

Empfehlung 1.1: Acetylsalicylsäure (ASS) soll in der Sekundärprävention nach TIA oder ischämischem Insult zur Prävention vaskulärer Ereignisse gegeben werden.

Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ia

Empfehlung 1.3: ASS soll in einer Dosis von 100 mg verabreicht werden.

Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ia

Empfehlung 1.5: Patienten nach einem ischämischen Insult sollen ASS zur Sekundärprävention erhalten. Alternativ

sollte die Kombination aus ASS und retardiertem Dipyridamol oder Clopidogrel zur Sekundärprävention verabreicht werden.

Empfehlungsstärke für ASS (A), Kombination aus ASS (25 mg) und retardiertem Dipyridamol (200 mg) (B) und Clopidogrel (75 mg) (B); modifizierte Leitlinienadaptation Australia 2010

Empfehlung 1.6: Die Kombination von ASS mit Clopidogrel soll bei Patienten nach ischämischem Insult nicht zur langfristigen Sekundärprävention eingesetzt werden. Dies betrifft nicht Patienten nach ischämischem Insult, die eine zusätzliche Indikation wie akutes Koronarsyndrom oder koronare Stentimplantation haben.

Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ia; Leitlinienadaptation Australia 2010

Empfehlung 1.7: Die Sekundärprophylaxe mit ASS soll innerhalb der ersten 48 Stunden nach klinischem Verdacht auf ischämischen Schlaganfall und nach Ausschluss eines hämorrhagischen Schlaganfalls begonnen werden.

Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ia; Leitlinienadaptation Australia 2010

Empfehlung 1.8: Bei akuten Schlaganfallpatienten, die aufgrund einer Schluckstörung nicht in der Lage sind, ASS oral einzunehmen, kann alternativ eine Verabreichung über eine nasogastrale Sonde oder parenteral als intravenöse Infusion appliziert werden.

Empfehlungsgrad 0, Evidenzebene IV

Empfehlung 1.10: Eine Empfehlung zur Therapieeskalation bei wiederholtem Schlaganfall oder TIA kann mangels Daten nicht gegeben werden. Die Ätiologie des Schlaganfalls sollte erneut evaluiert werden.

GCP

Empfehlung 1.11: Bei Patienten nach ischämischem Insult mit vorangegangenem, abgeheiltem gastrointestinalem Ulcusleiden kann die Gabe von Thrombozytenfunktionshemmern (TFH) durch eine Gabe eines Protonenpumpen-Inhibitors (PPI) begleitet werden.

Empfehlungsgrad 0, Evidenzebene IV

Empfehlung 1.13: Patienten mit einer TIA oder einem ischämischen Hirninfarkt sollen mit einem Thrombozytenfunktionshemmer im Rahmen der Sekundärprävention behandelt werden, sofern keine Indikation zur Antikoagulation vorliegt.

Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ia; Leitlinienadaptation Australia 2010

Empfehlung 1.14: Die Therapie mit TFH soll dauerhaft erfolgen, es sei denn, dass Kontraindikationen auftreten oder sich im Verlauf eine Indikation zur Antikoagulation ergibt.

Empfehlungsgrad A; Leitlinienadaptation Australia 2010

Empfehlung 1.15: Aufgrund der hohen Komorbidität von Schlaganfällen und anderen kardiovaskulären Erkrankungen soll ein Absetzen von zur Sekundärprophylaxe verordneten TFH allenfalls in gut begründeten Ausnahmefällen erfolgen.

GCP

2. Hyperlipidämie

Empfehlung 2.1: Patienten mit einem ischämischen Hirninfarkt sollen mit einem Statin behandelt werden.

Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ia; Leitlinienadaptation Australia 2010

Empfehlung 2.2: Patienten mit Hirnblutungen sollten nur unter Abwägen von Risiko und Nutzen mit einem Statin behandelt werden, wenn eine andere eigenständige Indikation vorliegt.

Empfehlungsgrad B, Evidenzebene Ib; Leitlinienadaptation Australia 2010

Empfehlung 2.4: Basierend auf den Ergebnissen kardiovaskulärer Studien sollte auch bei der Behandlung von Schlaganfallpatienten mit einem Statin ein LDL-Cholesterinwert < 100 mg/dl ($< 2,6$ mmol/l) angestrebt werden.

GCP; Leitlinienadaptation Spain 2009

Empfehlung 2.5: Bei Patienten mit einem akuten Hirninfarkt, die bereits mit einem Statin behandelt werden, soll die Statingabe fortgeführt werden.

Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ib; Leitlinienadaptation SIGN 2008

Gegebenenfalls kann das Medikament per Magensonde verabreicht werden.

GCP

Empfehlung 2.6: Nikotinsäurederivate, Fibrate oder Ezetimib sollen bei Patienten nach ischämischem Insult zur Sekundärprophylaxe nicht routinemäßig eingesetzt werden.

GCP

3. Orale Antikoagulation bei Vorhofflimmern

Empfehlung 3.1: Patienten mit ischämischem Insult oder transienter ischämischer Attacke mit permanentem, persistierendem oder paroxysmalem Vorhofflimmern sollen eine orale Antikoagulation erhalten.

Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ib; Leitlinienadaptation Australia 2010

Empfehlung 3.2: Thrombozytenfunktionshemmer sollten in der Sekundärprävention nach akutem ischämischem Insult mit Vorhofflimmern nicht mehr verwendet werden, sofern keine kardiologische Indikation für die Gabe von Thrombozytenfunktionshemmern vorliegt.

GCP

Empfehlung 3.3: Höheres Lebensalter per se ist bei Patienten nach ischämischem Insult oder transienter ischämischer Attacke mit Vorhofflimmern keine Kontraindikation für eine orale Antikoagulation. Auch Patienten in höherem Lebensalter sollten antikoaguliert werden.

Empfehlungsgrad B, Evidenzebene Ib

Empfehlung 3.10: Patienten mit akutem ischämischem Insult und nicht valvulärem Vorhofflimmern sollen eine orale Antikoagulation erhalten.

Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ib; siehe Empfehlung 3.1

Die neuen Antikoagulanzen (d. h. Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban) stellen eine Alternative zu den Vitamin-K-Antagonisten dar und sollten aufgrund des günstigeren Nutzen-Risiko-Profiles zur Anwendung kommen (Apixaban ist in Deutschland zum Zeitpunkt der Erstellung der Leitlinie nicht zugelassen).

Empfehlungsgrad B, Evidenzebene Ib

Empfehlung 3.11: Zu Beginn der Behandlung mit den neuen oralen Antikoagulanzen (Dabigatran, Apixaban oder Rivaroxaban) muss die Nierenfunktion mittels Creatinin-Clearance (CrCl) überprüft werden. Eine CrCl < 30 ml/min stellt eine Kontraindikation für eine Behandlung mit Dabigatran dar. Eine Behandlung mit Apixaban oder Rivaroxaban ist bei einer CrCl < 15 ml/min kontraindiziert. Bei Patienten mit einem Alter über 75 Jahre und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion muss die Dosierung nach Herstellerangabe angepasst werden. Ferner sollte bei diesen Patienten mindestens einmal jährlich die Nierenfunktion überprüft werden.

GCP

Empfehlung 3.12: Patienten nach akutem ischämischem Insult mit Vorhofflimmern, die für Vitamin-K-Antagonisten ungeeignet sind und bisher dauerhaft mit einem Thrombozytenfunktionshemmer behandelt wurden und bei denen keine Kontraindikation für die Gabe von Apixaban vorliegt, sollten mit Apixaban behandelt werden (Apixaban ist in Deutschland zum Zeitpunkt der Erstellung der Leitlinie nicht zugelassen).

Empfehlungsgrad B, Evidenzebene Ib

Alternativ zu Apixaban können in dieser Konstellation auch Dabigatran oder Rivaroxaban eingesetzt werden.

GCP

Empfehlung 3.14: Die Behandlung von Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder transienter ischämischer Attacke (TIA) mit Vorhofflimmern mittels Antiarrhythmika ist einer Behandlung mit Placebo hinsichtlich des Auftretens des kombinierten Endpunkts oder eines Schlaganfalls nicht überlegen. Es sollte keine Behandlung mit Antiarrhythmika erfolgen, soweit sie nicht aus anderem Grund (z. B. tachykardes Vorhofflimmern) notwendig ist.

GCP

4. Arterieller Hypertonus

Empfehlung 4.1: Patienten nach einem ischämischen Insult mit arteriellem Hypertonus sollen langfristig antihypertensiv behandelt werden.

Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ia; modifizierte Leitlinienadaptation Australia 2010

Empfehlung 4.2: Grundsätzlich soll der Blutdruck unter 140/90 mmHg gesenkt werden.

GCP

Empfehlung 4.3: Da der Blutdruck nicht auf einen exakten Wert titriert werden kann, wird ein Zielkorridor empfohlen: Der Therapiekorridor des Zielblutdrucks sollte dabei zwischen 120/70 mmHg und 140/90 mmHg unter Berücksichtigung der Komorbiditäten und unerwünschten Wirkungen liegen.

GCP

Empfehlung 4.4: Werte < 120/70 mmHg sollen nicht angestrebt werden.

GCP

Empfehlung 4.5: Grundsätzlich sollen bei der Festlegung der Zielblutdruckwerte die individuellen Gegebenheiten und Beschwerden des Patienten sowie die Begleiterkrankungen in die Entscheidung einbezogen werden. Eine Festlegung des Zielblutdrucks ist deshalb immer individuell vorzunehmen.

GCP

Empfehlung 4.6: Bei Patienten mit Diabetes, die einen ischämischen Schlaganfall erlitten haben, sollten als Zielkorridor für eine antihypertensive Therapie systolische Werte von 120 bis <140 mmHg und diastolische Werte von 70 bis < 90 mmHg angestrebt werden.

GCP

Definition und Klassifikation

Transitorische ischämische Attacke (TIA): Durchblutungsstörung des Gehirns mit resultierendem neurologischem Defizit, das sich innerhalb von 24 Stunden zurückbildet.

Ischämischer Insult: Durchblutungsstörung des Gehirns mit resultierendem neurologischem Defizit, das über 24 Stunden persistiert.

Therapie

In dieser Leitlinie wird der erste Teil der S3-Leitlinie dargestellt, der folgende Aspekte der Sekundärprävention nach ischämischem Insult umfasst:

1. den Einsatz von Thrombozytenfunktionshemmern,
2. die Behandlung der Hyperlipidämie,
3. die orale Antikoagulation bei Vorhofflimmern und
4. die Behandlung der Hypertonie.

23.1 Sekundärprävention mit Thrombozytenfunktionshemmern

Präambel

In den Schlüsselfragen werden Patienten nach ischämischem Insult adressiert, wobei Patienten nach TIA dabei eingeschlossen sein sollen.

Schlüsselfrage 1

Welche Dosis ASS bietet den größten Nutzen bei Patienten nach ischämischem Insult verglichen mit Placebo hinsichtlich der Reduktion des kombinierten Endpunkts (Myokardinfarkt, Schlaganfall, vaskulärer Tod) oder eines Schlaganfalls im Vergleich zum Risiko schwerwiegender oder tödlicher Blutungen?

► Empfehlungen

Empfehlung 1.1: Acetylsalicylsäure (ASS) soll in der Sekundärprävention nach TIA oder ischämischem Insult zur Prävention vaskulärer Ereignisse gegeben werden.

Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ia

Statement 1.2: Dosierungen zwischen 50 und 1600 mg sind wirksam.

Evidenzebene Ia

Empfehlung 1.3: ASS soll in einer Dosis von 100 mg verabreicht werden.

Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ia

Statement 1.4: Das Risiko schwerwiegender und tödlicher Blutungen nimmt ab einer Dosis von ASS von über 150 mg zu.

Leitlinienadaptation Australia 2010

Begründung

Der präventive Effekt von Acetylsalicylsäure in der Sekundärprävention nach TIA und ischämischem Insult ist in einem Dosisbereich zwischen 50 und 1500 mg unabhängig von der Dosis (The Dutch TIA Trial Study Group 1991, aus QLL Australia 2010; Antithrombotic Trialists' Collaboration 2002, aus QLL Australia 2010). Die gastrointestinalen Nebenwirkungen und Blutungskomplikationen sind allerdings dosisabhängig. Das Risiko gastrointestinaler Blutungen nimmt mit der Dosis von Acetylsalicylsäure zu (The Dutch TIA Trial Study Group 1991, aus QLL Australia 2010). Im Rahmen der kardio- und zerebrovaskulären Prophylaxe mit ASS versus Placebo oder keiner Therapie steigt das relative Risiko für schwerwiegende Blutungskomplikationen um den Faktor 1,7, das Risiko gastrointestinaler Blutungen um den Faktor 2,07 und das Risiko intrakranieller Blutungen um den Faktor 1,65 (McQuaid u. Laine 2006). Die absoluten jährlichen Raten betragen für schwerwiegende Blutungskomplikationen 0,13 %, für gastrointestinale Blutungen 0,12 % und für intrakranielle Blutungen 0,03 %. Dabei bestehen für Dosisbereiche von ASS zwischen 75 und 162,5 mg und > 162,5 mg und 325 mg keine Unterschiede in den Blutungskomplikationen. Für ASS-Dosierungen über 300 mg besteht ein eindeutig erhöhtes Risiko für Blutungskomplikationen verglichen mit niedrigeren Dosierungen von ASS (Sostres u. Lanas 2011). Acetylsalicylsäure führt auch zu einem erhöhten Risiko zerebraler

Blutungen, wobei hier der Nutzen in der Verhinderung zerebraler Ischämien das Risiko übersteigt (He et al. 1998, aus QLL Spain 2009).

Schlüsselfrage 2

Ist die Kombination aus ASS plus Dipyridamol bei Patienten nach ischämischem Insult wirksamer als ASS oder Clopidogrel hinsichtlich des kombinierten Endpunkts oder eines Schlaganfalls im Vergleich zum Risiko schwerwiegender oder tödlicher Blutungen?

► Empfehlungen

Empfehlung 1.5: Patienten nach einem ischämischen Insult sollen ASS zur Sekundärprävention erhalten. Alternativ sollte die Kombination aus ASS und retardiertem Dipyridamol oder Clopidogrel* zur Sekundärprävention verabreicht werden.

Empfehlungsstärke für ASS (A), Kombination aus ASS (25 mg) und retardiertem Dipyridamol (200 mg) (B) und Clopidogrel (75 mg) (B); modifizierte Leitlinienadaptation Australia 2010

Begründung

In der ESPS 2-Studie (Diener et al. 1996, aus QLL Canada 2008) wurden 6602 Patienten mit leichtem oder mittelschwerem ischämischen Insult oder transientser ischämischer Attacke in 4 Gruppen randomisiert:

1. Acetylsalicylsäure 25 mg plus retardiertes Dipyridamol 200 mg 2 × täglich
2. Acetylsalicylsäure 25 mg 2 × täglich
3. retardiertes Dipyridamol als Monotherapie
4. Placebo

Verglichen mit Placebo war das Schlaganfallrisiko unter Acetylsalicylsäure um 18 % reduziert, um 16 % unter Dipyridamol-Monotherapie und um 37 % unter der Kombination. Das Blutungsrisiko wurde durch Dipyridamol nicht erhöht. Kopfschmerzen und gastrointestinale Beschwerden waren allerdings in der Kombinationstherapie signifikant häufiger.

Die ESPRIT-Studie schloss Patienten mit TIA und leichtem ischämischen Insult ein (Halkes et al. 2006, aus QLL Spain 2009). Die Dosis von Acetylsalicylsäure rangierte zwischen 30 und 325 mg täglich; die mittlere Dosis betrug 55 mg. Im Monotherapie-Arm erhielten 46 % der Patienten eine Dosis von < 50 mg ASS, was dadurch zu erklären ist, dass die Studie vor allem in den Niederlanden durchgeführt wurde und dort Dosen von 30 mg ASS etabliert sind. Patienten, die mit Dipyridamol behandelt wurden, erhielten in 63 % der Fälle die retardierte Form und in 17 % die nicht retardierte Form. Der primäre Endpunkt war Schlaganfall, Myokardinfarkt, vaskulärer Tod oder schwerwiegende Blutungskomplikation. Diesen Endpunkt erreichten 16 % in der ASS-Monotherapie-Gruppe und 13 % in der Kombinationstherapie-Gruppe. Dies entspricht einer relativen Risikoreduktion von 20 % und einer absoluten Risikoreduktion von 1 % pro Jahr.

Die PRoFESS-Studie (Sacco et al. 2008, aus QLL Australia 2010) verglich die Kombination von 2 × 25 mg Acetylsalicylsäure plus 2 × 200 mg retardiertes Dipyridamol mit 75 mg Clopidogrel. Bezüglich vaskulärer Endpunkte ergab sich kein Unterschied. Schwerwiegende Blutungskomplikationen waren unter der Kombinationstherapie etwas häufiger als unter der Clopidogrel-Monotherapie. Auch die Abbruchrate war unter der Kombination von Dipyridamol plus ASS wegen Kopfschmerzen höher als in der Clopidogrel-Monotherapie-Gruppe.

Zwei Metaanalysen untersuchten den Vergleich einer Monotherapie mit ASS und der Kombination von ASS mit Dipyridamol (Leonardi-Bee et al. 2005; Halkes et al. 2008, aus QLL Australia 2010). In der Metaanalyse von Halkes et al. wurden 7612 Patienten mit TIA oder ischämischen Insult analysiert, die mit einer ASS-Monotherapie oder der Kombination von ASS plus Dipyridamol behandelt wurden. Die Hazard Ratio zugunsten der Kombinationstherapie für den Endpunkt Schlaganfall, Herzinfarkt und vaskulärem Tod betrug 0,82 (95 % KI 0,72–0,92). Die Studie von Leonardi-Bee et al. analysierte Daten von 11.459 Patienten aus 7 Studien. Die Odds Ratio für den kombinierten Endpunkt aus Schlaganfall, Myokardinfarkt und vaskulärem Tod betrug 0,84 (95 % KI 0,72–0,97) zugunsten der Kombinationstherapie.

Die JASAP-Studie (Japanese Aggrenox Stroke Prevention vs. Aspirin Programme) verglich die Kombination von 2 × 25 mg Acetylsalicylsäure plus 2 × 200 mg retardiertes Dipyridamol (Aggrenox) mit 81 mg ASS in einem randomisierten, doppelblinden und double-dummy, Nicht-Unterlegenheits-Design bei 1294 japanischen Patienten zur Verhinderung von Rezidivschlaganfällen über einen Zeitraum von 52 Wochen (Uchiyama et al. 2011). Der primäre Studienendpunkt der Nicht-Unterlegenheit von Aggrenox wurde nicht erreicht: Die Inzidenz von Reinfarkten betrug 6,9 % in der ER-DP plus ASS-Gruppe versus 5,0 % in der ASS-Gruppe (HR 1,47; 95 % KI 0,93–2,31). Zerebrale Blutungen kamen in der mit ER-DP plus ASA behandelten Gruppe häufiger vor als in der ASS-Gruppe (nicht signifikant; 12 vs. 7 Patienten), während die Mortalität geringer war (4 vs. 10).

Das IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) erstellte eine Nutzenbewertung über

„Dipyridamol + ASS zur Sekundärprävention nach Schlaganfall oder TIA“ und schloss die ESPRIT-Studie mit der Begründung von Mängeln hinsichtlich des Studiendesigns aus (IQWiG 2011). Das IQWiG gelangte zur Bewertung, dass es zwar einen Hinweis auf einen Nutzen der Kombinationsbehandlung mit Dipyridamol plus ASS bezüglich der Verhinderung nicht tödlicher Schlaganfälle und transitorisch ischämischer Attacken in der Langzeittherapie (Behandlungsdauer mindestens 12 Monate) gibt, jedoch kein Beleg dafür vorliegt, dass die Kombinationsbehandlung die Mortalität reduziert.

Keine der Studien zeigte eine Reduktion der Mortalität unter TFH. Die Bewertung der Wirksamkeit von ASS plus Dipyridamol hängt von der Frage ab, wie die Mängel der ESPRIT-Studie bewertet werden und ob die JASAP-Studie trotz der fraglichen Übertragbarkeit japanischer Daten auf Kaukasier in die Bewertung eingeschlossen wird. In der Zusammenschau aller relevanten Studien (inkl. der JASAP-Studie und der IQWiG-Metaanalyse) ergeht die Empfehlung (B) für die Gabe von ASS plus Dipyridamol zur Sekundärprävention des Schlaganfalls.

Clopidogrel wurde in der CAPRIE-Studie bezüglich seiner prophylaktischen Wirksamkeit nach Schlaganfall gegen ASS geprüft (CAPRIE Steering Committee 1996, aus QLL Canada 2008). Die absolute jährliche Risikoreduktion betrug 0,51 %. Eine Schlaganfall-Sekundärpräventionsstudie mit Clopidogrel gegen Placebo wurde nicht durchgeführt (Empfehlungsgrad B).

Schlüsselfrage 3

Ist eine Kombination von ASS mit Clopidogrel bei Patienten nach ischämischem Insult wirksamer als Placebo, ASS oder Clopidogrel hinsichtlich des kombinierten Endpunkts oder eines Schlaganfalls im Vergleich zum Risiko schwerwiegender oder tödlicher Blutungen?

► Empfehlungen

Empfehlung 1.6: Die Kombination von ASS mit Clopidogrel soll bei Patienten nach ischämischem Insult nicht zur langfristigen Sekundärprävention eingesetzt werden. Dies betrifft nicht Patienten nach ischämischem Insult, die eine zusätzliche Indikation wie akutes Koronarsyndrom oder koronare Stentimplantation haben. Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ia; Leitlinienadaptation Australia 2010

Begründung

Vergleich ASS gegen Thienopyridin

Ein systematisches Review bezog 26.865 Patienten ein, die ein hohes Risiko für vaskuläre Ereignisse hatten und in 10 qualitativ hochwertigen Studien untersucht wurden (Sudlow et al. 2009). In 9 Studien (7633 Patienten) wurde Ticlopidin mit ASS verglichen, in einer Studie (19.185 Patienten) wurde Clopidogrel mit ASS verglichen. Insgesamt resultierte die Gabe eines Thienopyridins in einer knappen, aber signifikanten Reduktion der Wahrscheinlichkeit, ein vaskuläres Ereignis zu erleiden (11,6 % vs. 12,5 %; OR 0,92; 95 % KI 0,85–0,99). Dies entspricht 10 (95 % KI 0–20) vermiedenen schweren vaskulären Ereignissen pro 1000 Patienten in 2 Jahren. Darüber hinaus waren unter der Therapie mit einem Thienopyridin im Vergleich zu ASS gastrointestinale Nebenwirkungen signifikant reduziert. Allerdings führte insbesondere Ticlopidin zu einem vermehrten Auftreten von Hauterscheinungen, Diarrhöen und Neutropenien. Letztere waren unter Clopidogrel nicht zu verzeichnen. Die Autoren schlossen aus diesen Daten, dass Thienopyridine mindestens so wirksam sind, vaskuläre Ereignisse zu vermeiden, wie ASS. Das Ausmaß dieses Zusatzeffekts ist allerdings unklar und möglicherweise vernachlässigbar. Insgesamt stellen Thienopyridine eine wirksame Alternative bei Patienten mit ASS-Unverträglichkeit dar.

Vergleich ASS gegenüber ASS in Kombination mit Clopidogrel in der Primärprävention bei VHF

Eine multizentrische doppelblinde, randomisierte Studie (ACTIVE A) untersuchte bei 7554 Patienten mit Vorhofflimmern und erhöhtem thrombembolischem Risiko, die für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten ungeeignet waren, die Wirksamkeit und Sicherheit von Clopidogrel + ASS im Vergleich zu Placebo + ASS (Connolly et al. 2009c, aus QLL Australia 2010). Der kombinierte ischämische Endpunkt, bestehend aus Schlaganfall und systemischer Embolie, Myokardinfarkt und vaskulärem Tod, trat mit 6,8 % pro Jahr in der mit Clopidogrel + ASS behandelten Gruppe gegenüber 7,6 % in der ASS Gruppe signifikant seltener auf (RR 0,89; 95 % KI 0,81–0,98; $p = 0,01$). Dies wurde vor allem durch eine reduzierte Rate ischämischer Schlaganfälle erreicht (1,9 % vs. 2,8 % pro Jahr). Auf der anderen Seite kam es unter der Kombinationstherapie zu einem signifikant häufigeren Auftreten von schweren Blutungen (2,0 % vs. 1,3 %; RR 1,57; 95 % KI 1,29–1,92; $p < 0,001$). Die Gesamtmortalität blieb unverändert. Etwa 13 % der in ACTIVE A eingeschlossenen Patienten hatten bereits zuvor einen Schlaganfall oder TIA erlitten. Diese Patienten profitierten im Trend stärker von der Kombination aus ASS und Clopidogrel als die Gesamtpopulation; statistische Signifikanz wurde allerdings nicht erreicht.

Vergleich ASS mit ASS + Clopidogrel in der Sekundärprävention

Die Studie „Clopidogrel for high Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance“ (CHARISMA) verglich bei 15.603 Patienten mit klinisch evidenten kardiovaskulären Erkrankungen oder mehreren

Risikofaktoren randomisiert die Gabe von Clopidogrel (75 mg/d) und ASS (75–162 mg/d) oder Placebo und ASS über einen Beobachtungszeitraum von 28 Monaten (Bhatt et al. 2006, aus QLL Australia 2010). Der primäre Wirksamkeitsendpunkt, eine Kombination aus nicht tödlichem Schlaganfall, nicht tödlichem Myokardinfarkt oder kardiovaskulärem Tod, trat bei 6,8 % der mit Clopidogrel und ASS behandelten Patienten auf und bei 7,3 % der Patienten der Vergleichsgruppe (RR 0,93; 95 % KI 0,83–1,05; $p = 0,22$). Die entsprechende Rate sekundärer Endpunkte, die auch Hospitalisierung aufgrund von ischämischen Ereignissen einschlossen, lag bei 16,7 % und 17,9 % (RR 0,92; 95 % KI 0,86–0,995; $p = 0,04$). Schwere Blutungen traten bei 1,7 % vs. 1,3 % der Patienten auf (RR 1,25; 95 % KI 0,97–1,61; $p = 0,09$). Unter den Patienten mit mehreren Risikofaktoren wurde der primäre Endpunkt von 6,6 % der mit Clopidogrel und ASS behandelten Patienten gegenüber 5,5 % in der Placebo + ASS-Gruppe erreicht. Auffällig war eine erhöhte kardiovaskuläre Todesrate von 3,9 % in der Clopidogrel + ASS-Gruppe versus 2,2 % in der Placebo + ASS-Gruppe ($p = 0,01$). In der Subgruppe mit klinisch evidenter Atherothrombose ergab sich eine geringe Reduktion des primären Endpunkts auf 6,9 % in der Clopidogrel + ASS-Gruppe gegenüber 7,9 % in der Placebo + ASS-Gruppe (RR 0,88; 95 % KI 0,77–0,998; $p = 0,046$). Die Autoren schlossen daraus, dass ein Vorteil der zusätzlichen Gabe von Clopidogrel bei den Patienten mit symptomatischer Atherothrombose vorliege, während bei Patienten mit mehreren Risikofaktoren Clopidogrel eher mit Nachteilen verbunden sei. Insgesamt war die Kombination aus ASS + Clopidogrel der Gabe von ASS alleine nicht überlegen bezüglich der Reduktion der Rate von Myokardinfarkten, Schlaganfällen oder der Rate an vaskulären Todesfällen. Außerdem wurde in einer präspezifizierten Substudie von CHARISMA gezeigt, dass sich der funktionelle Schweregrad eines Schlaganfalls zwischen den Therapiearmen nicht unterscheidet (Hankey et al. 2010).

Die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie „Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-Risk Patients with Recent TIA or Ischemic Stroke“ (MATCH) verglich die Gabe von ASS mit Placebo bei Patienten mit kürzlich aufgetretenem ischämischem Schlaganfall oder TIA, die bereits Clopidogrel einnahmen und mindestens einen weiteren Risikofaktor hatten (Diener et al. 2004, aus QLL Australia 2010). Der kombinierte ischämische primäre Endpunkt, bestehend aus ischämischem Schlaganfall, Myokardinfarkt, vaskulärem Tod oder Rehospitalisierung aufgrund einer akuten Ischämie (TIA, Angina pectoris, Progredienz der pAVK), war nach einer Beobachtungsdauer von 18 Monaten bei 15,7 % der Patienten unter ASS + Clopidogrel im Vergleich zu 16,7 % der Patienten unter Placebo + Clopidogrel aufgetreten (RR 6,4 %; 95 % KI –4,6–16,3 %; absolute Risikoreduktion 1 %; 95 % KI –0,6–2,7 %). Lebensbedrohliche Blutungen traten häufiger in der Kombinationsgruppe (ASS + Clopidogrel: 2,6 %) als unter Clopidogrel + Placebo auf (1,3 %; absolute Risikoreduktion: 1,3 %; 95 % KI 0,6–1,9 %). Schwere Blutungen waren ebenfalls unter ASS + Clopidogrel erhöht. Die Mortalität war vergleichbar. Die Autoren schlussfolgerten, dass die Hinzunahme von ASS zu Clopidogrel zu einer nicht signifikanten Reduktion ischämischer Ereignisse führte, jedoch mit einer signifikanten Zunahme von lebensbedrohlichen oder schwerwiegenden Blutungen einherging.

Insgesamt zeigt die Kombination aus ASS und einem Thienopyridin, insbesondere Clopidogrel, keine überlegene Effektivität in der Sekundärprophylaxe eines Schlaganfalls im Vergleich zu ASS alleine.

Schlüsselfrage 4

Sind Thrombozytenfunktionshemmer (TFH) innerhalb der ersten 48 Stunden nach dem Ereignis bei Patienten nach akutem ischämischem Insult wirksamer als keine Therapie oder Placebo hinsichtlich des kombinierten Endpunkts oder eines Schlaganfalls im Vergleich zum Risiko schwerwiegender oder tödlicher Blutungen?

► Empfehlungen

Empfehlung 1.7: Die Sekundärprophylaxe mit ASS soll innerhalb der ersten 48 Stunden nach klinischem Verdacht auf ischämischen Schlaganfall und nach Ausschluss eines hämorrhagischen Schlaganfalls begonnen werden. Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ia; Leitlinienadaptation Australia 2010

Begründung

Ein Cochrane Review, das 12 randomisierte kontrollierte Studien umfasste, ergab eine konsistente Reduktion von Tod oder Behinderung (RR 30 %; NNT = 79), wenn eine thrombozytenhemmende Therapie akut begonnen wurde (Sandercock et al. 2008, aus QLL Australia 2010). Die meisten Daten beziehen sich auf die Therapie mit ASS in einer Dosierung von 160–300 mg, die innerhalb von 48 Stunden nach dem Ereignis initiiert wurde. Obwohl mit dieser Therapie ein zusätzliches Blutungsrisiko bestand (hämorrhagischer Schlaganfall oder hämorrhagische Transformation des Schlaganfalls), war ein klinischer Nettonutzen festzustellen. Das bedeutet, dass durch die frühe Gabe von TFH 9 von 1000 Patienten vor einem erneuten Schlaganfall jeglicher Genese oder dem Versterben im Krankenhaus bewahrt werden konnten. Allerdings wurde bei den meisten Patienten die hämorrhagische Genese des Index-Schlaganfalls ausgeschlossen, bevor eine Therapie mit TFH begonnen wurde.

In der FASTER-Studie wurde die frühe Gabe (< 24 Stunden) von ASS alleine (162-mg-Bolus gefolgt von 81 mg/d) im Vergleich zu ASS in Kombination mit Clopidogrel (300-mg-Bolus gefolgt von 75 mg/d) mit oder ohne Simvastatin (40 mg/d) bei Patienten mit TIA oder Minor Stroke untersucht (Kennedy et al. 2007). Es zeigte sich eine Risikoreduktion von 3,7 % bezüglich eines erneuten Schlaganfalls bei den Patienten, die mit ASS und Clopidogrel behandelt wurden, im Vergleich zur ASS-Monotherapie. Das Blutungsrisiko war jedoch in der ASS + Clopidogrel-Gruppe höher. Diese Studie

wurde aufgrund der langsamen Rekrutierung vorzeitig beendet. Trotzdem schlossen die Autoren, dass die frühe Gabe von ASS und Clopidogrel das Auftreten erneuter Ereignisse reduzieren könnte. Bis zur Bestätigung dieser Daten in größeren Patientengruppen können noch keine klinisch relevanten Schlussfolgerungen gezogen werden.

In der EARLY-Studie wurden 543 Patienten mit Schlaganfall randomisiert mit 2 × täglich ASS 25 mg + Dipyridamol 200 mg oder ASS 100 mg behandelt (Dengler et al. 2010). Diese Therapie wurde innerhalb von 24 Stunden nach dem klinischen Ereignis begonnen. Die Patienten der 100-mg-ASS-Gruppe wurden nach 7 Tagen ebenfalls auf 2 × täglich ASS 25 mg + Dipyridamol 200 mg umgestellt. Das Auftreten klinischer Ereignisse unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. Die frühe Gabe von ASS + Dipyridamol war also nach diesen Daten genauso sicher und effektiv wie die verzögerte Gabe nach 7 Tagen. Allerdings kann diese Studie nicht die Frage beantworten, ob die Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern im Vergleich zu Placebo in der Frühphase nach Schlaganfall Vorteile bringt.

Schlüsselfrage 5

Gibt es Indikationen für die parenterale Gabe von TFH bei Patienten nach ischämischem Insult im Vergleich zu keiner oder oraler Therapie hinsichtlich des kombinierten Endpunkts oder eines Schlaganfalls im Vergleich zum Risiko schwerwiegender oder tödlicher Blutungen (z. B. schwere Schluckstörung, Resorptionsstörung)?

► Empfehlungen

Empfehlung 1.8: Bei akuten Schlaganfallpatienten, die aufgrund einer Schluckstörung nicht in der Lage sind, ASS oral einzunehmen, kann alternativ eine Verabreichung über eine nasogastrale Sonde oder parenteral als intravenöse Infusion appliziert werden.

Empfehlungsgrad 0, Evidenzebene IV

Begründung

Die NICE-Empfehlungen legen dar, dass spezifische Daten zur Applikation von Thrombozytenfunktionshemmern nicht vorliegen und vergleichende Studien zu den verschiedenen Verordnungsmöglichkeiten nicht durchgeführt wurden. In den meisten Studien wurde die bestmögliche Darreichungsform gewählt. Es wird empfohlen, ASS bei Patienten mit Dysphagie rektal oder via nasogastraler Sonde zu verabreichen.

Ein Cochrane Review (Sandercock et al. 2008, aus QLL Australia 2010), das 12 Studien und 43.041 Patienten umfasste, prüfte die Wirksamkeit und Sicherheit von Thrombozytenfunktionshemmern bei akuten Patienten mit ischämischem Insult. Zwei der darin eingeschlossenen Studien – die International Stroke Trial (International Stroke Trial Collaborative Group 1997, aus QLL Canada 2008) und die Chinese Acute Stroke Trial (CAST Collaborative Group 1997, aus QLL Canada 2008) – geben an, dass ASS bei Patienten mit einer Schluckstörung über eine nasogastrale Sonde verabreicht wurde (CAST-Studie) bzw. in diesen Fällen die Gabe von ASS als rektales Suppositorium (300 mg) oder intravenöse Injektion (100 mg) erfolgte (IST-Studie).

Die CAST-Studie ist eine randomisierte, placebokontrollierte Studie, die den Effekt von ASS (160 mg/d) bei 21.106 akuten Schlaganfallpatienten mit Therapiebeginn innerhalb der ersten 48 Stunden prüfte. Daten über die Anzahl der Patienten, die ASS über eine nasogastrale Sonde erhielten, werden nicht mitgeteilt. Das gleiche gilt für die IST-Studie.

Schlüsselfrage 6

Soll bei Patienten nach ischämischem Insult, die unter Behandlung mit einem TFH einen wiederholten Schlaganfall oder TIA erlitten haben, ein TFH-Funktionstest zum Nachweis einer effektiven TFH-Hemmung durchgeführt werden?

► Empfehlungen

Statement 1.9: Es liegen keine ausreichenden Daten vor, die die Durchführung eines TFH-Funktionstests rechtfertigen.

Begründung

Sowohl unter ASS als auch unter Clopidogrel weist eine Subgruppe von Patienten eine anhaltende Thrombozytenaktivierung auf, die als Ursache vaskulärer Ereignisse diskutiert wird (sog. ASS- bzw. Clopidogrel-Resistenz). Die Angaben zur Inzidenz variieren jedoch stark und die pharmakologischen Ursachen sind nicht geklärt. Außerdem lieferten die verschiedenen Analyseverfahren der Thrombozytenfunktion diskordante Ergebnisse, die zudem nur eingeschränkt mit dem klinischen Outcome korrelierten. Ein therapeutischer Nutzen des Monitorings der Thrombozytenfunktion mit individualisierter Therapie wird gegenwärtig nicht empfohlen (Weber u. Diener 2010, Field u. Benavente 2011).

Diese Schlussfolgerung legt auch eine Beobachtungsstudie (Gremmel et al. 2009) nahe, die 80 konsekutive Patienten mit Stentimplantation einbezog. Diese erhielten eine doppelte TFH mit ASS 100 mg/d für mindestens 2 Wochen und Clopidogrel 300 mg Loading Dose mindestens 24 Stunden vor der Intervention, gefolgt von 75 mg/d. Die perkutane

Intervention erfolgte aufgrund einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, einer Koronarstenose oder einer Karotisstenose; 39 % der Patienten hatten einen Schlaganfall oder eine TIA in der Vorgeschichte. Es wurde die diagnostische Verlässlichkeit von 4 verschiedenen Tests zur Erfassung der residuellen ADP-induzierten Plättchenfunktion evaluiert: VerifyNow P2Y Assay, Vasodilator-Stimulated Phosphoprotein (VASP) Phosphorylation Assay, Multiple Electrode Platelet Aggregometry (MEA) und Impact-R Test. Die Lichttransmissions-Aggregometrie (LTA) diente als Referenzmethode. Auch wenn alle 4 Tests signifikant mit dem LTA korrelierten, so sind die Spezifität und Sensitivität mit Werten zwischen 78 und 85 % bzw. 35 und 55 % nicht ausreichend, um klinische Schlussfolgerungen zu ziehen.

Schlüsselfrage 7

Soll bei Patienten nach ischämischem Insult, die unter Behandlung mit einem TFH einen wiederholten Schlaganfall oder TIA erlitten haben, die Dosis des jeweiligen TFH gesteigert oder auf einen anderen TFH bzw. auf orale Antikoagulation umgestellt werden?

► Empfehlungen

Empfehlung 1.10: Eine Empfehlung zur Therapieeskalation bei wiederholtem Schlaganfall oder TIA kann mangels Daten nicht gegeben werden. Die Ätiologie des Schlaganfalls sollte erneut evaluiert werden.
GCP

Begründung

Die RCP-Leitlinie gibt die Empfehlung ab, Patienten mit einem erneuten ischämischen Schlaganfall oder TIA mangels Evidenz für anderweitige Maßnahmen so zu behandeln wie Patienten mit erstmaligem Schlaganfall oder TIA.

Die RESQUE-Studie (Leo et al. 2008) untersuchte 889 Patienten, die aufgrund eines Reinfarkts in eine schwedische Stroke Unit aufgenommen wurden. 805 (91 %) Patienten erlitten einen erneuten ischämischen Schlaganfall, 78 (9 %) eine intrazerebrale Blutung und 6 (< 1 %) einen Schlaganfall unbestimmter Ätiologie. 79 % der Patienten mit einem ischämischen Reinfarkt nahmen einen Thrombozytenfunktionshemmer ein, wohingegen nur 21 % der Patienten mit einem kardioemboligen Reinfarkt antikoaguliert waren. Die Arbeit lässt keine Rückschlüsse über eine Therapieeskalation nach einem Reinfarkt zu, zeigt aber, dass mangelnde Therapieadhärenz ein kausaler Faktor sein kann.

Anderweitige Studienevidenz liegt nicht vor.

Schlüsselfrage 8

Ist bei Patienten nach ischämischem Insult mit gastrointestinalen Problemen (z. B. Ulzera) das Nutzen-Risiko-Verhältnis beim Einsatz von TFH mit oder ohne PPI noch günstig hinsichtlich des kombinierten Endpunkts oder eines Schlaganfalls im Vergleich zum Risiko schwerwiegender gastrointestinaler Komplikationen?

► Empfehlungen

Empfehlung 1.11: Bei Patienten nach ischämischem Insult mit vorangegangenem, abgeheiltem gastrointestinales Ulkusleiden kann die Gabe von Thrombozytenfunktionshemmern (TFH) durch eine Gabe eines Protonenpumpen-Inhibitors (PPI) begleitet werden.

Empfehlungsgrad 0, Evidenzebene IV

Begründung

Protonenpumpen-Inhibitoren werden unter anderem in der Sekundärprävention der peptischen Ulkuskrankheit eingesetzt, insbesondere dann, wenn zusätzliche Risikofaktoren wie die Einnahme von TFH vorliegen.

Zwei randomisierte Studien haben die Frage untersucht, ob bei Patienten mit abgeheiltem gastrointestinales Ulkus und Indikation zur Therapie mit TFH die zusätzliche Gabe von Esomeprazol zu ASS oder die Umstellung auf Clopidogrel anstelle von ASS mehr Rezidivblutungen vermeiden kann. Chan et al. (2005, aus QLL SIGN 2008) berichten, dass 8,6 % der Patienten, die mit Clopidogrel behandelt wurden, eine Rezidiv-Ulkusblutung erlitten haben, während dies unter ASS (80 mg/d) in Kombination mit Esomeprazol (20 mg/d) nur bei 0,7 % der Patienten der Fall war ($p < 0,001$).

Eine ähnliche Studie wurde von Lai et al. (2006) durchgeführt. Nach gesicherter Abheilung eines gastrointestinales Ulkus wurden die Patienten randomisiert entweder mit ASS (100 mg/d) in Kombination mit Esomeprazol (20 mg/d) oder mit Clopidogrel behandelt. Alle Patienten, die unter einer erneuten Komplikation des gastrointestinales Ulkus litten, waren in der Clopidogrel-Gruppe.

Zusammengenommen bedeuten diese Daten, dass bei Patienten mit stattgehabtem gastrointestinales Ulkus die Gabe von ASS in Kombination mit einem PPI (Esomeprazol) der Gabe von Clopidogrel klinisch überlegen ist.

Schlüsselfrage 9

Ist Clopidogrel bei Patienten nach ischämischem Insult wirksamer als ASS hinsichtlich des kombinierten Endpunkts oder eines Schlaganfalls?

► Empfehlungen

Empfehlung 1.12: Patienten mit ischämischem Hirninfarkt sollen mit ASS (allein oder in Kombination mit verzögert freigesetztem Dipyridamol) oder Clopidogrel behandelt werden. Keine der beiden Substanzen ist der jeweils anderen sicher überlegen.

Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ib; Leitlinienadaptation SIGN 2008

Begründung

Ein direkter Vergleich von ASS mit Clopidogrel (Hydrogensulfat) erfolgte in der CAPRIE-Studie, die in einem randomisierten, kontrollierten Design die Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse mit 75 mg Clopidogrel gegenüber 325 mg ASS bei 19.185 Patienten in 384 Zentren verglich (CAPRIE Steering Committee 1996, aus QLL Spain 2009). Nach medianem Follow-up über 1,91 Jahre ergab sich eine absolute Differenz kardiovaskulärer Ereignisse (ischämischer Schlaganfall, Myokardinfarkt oder vaskulärer Tod) von 0,5 % zugunsten von Clopidogrel, entsprechend einer relativen Risikoreduktion von 8,7 % (95 % KI 0,3–16,5; $p = 0,043$). In der Subgruppe der Patienten mit ischämischem Insult betrug die absolute Abnahme kardiovaskulärer Ereignisse 0,56 %, entsprechend einer relativen Risikoreduktion von 7,3 % (95 % KI –5,7–18,7; $p = 0,26$). Zwei spätere Analysen der Datenbasis zeigten, dass der Nutzen von Clopidogrel bei Diabetikern und Patienten mit vorausgehendem Insult oder Myokardinfarkt (vor dem Index-Ereignis) im Vergleich zu ASS relativ größer war (Bhatt et al. 2002; Ringleb et al. 2004, aus QLL RCP 2009; Sudlow et al. 2009). Diese Subgruppenanalysen müssen jedoch mit Vorsicht beurteilt werden, da die Daten post hoc erhoben wurden. Die Häufigkeit von Nebenwirkungen war unter ASS und Clopidogrel insgesamt vergleichbar, mit einer etwas höheren Rate gastrointestinaler Blutungen unter ASS (0,49 vs. 0,71 %; $p < 0,05$). Es liegen keine Angaben zur Altersverteilung der Patienten in der CAPRIE-Studie vor. Eine geringe Reduktion des vaskulären Risikos nach vorausgehendem Schlaganfall oder TIA ergab auch eine gepoolte Analyse von Clopidogrel und Ticlopidin (Sudlow et al. 2009).

Die randomisierte verblindete PRoFESS-Studie verglich Clopidogrel (75 mg) mit der Kombination aus ASS 25 mg und verzögert freigesetztem Dipyridamol 200 mg hinsichtlich Sekundärprävention von Schlaganfällen und funktionellen Endpunkten (Diener et al. 2008, aus QLL Spain 2009; Sacco et al. 2008, aus QLL Australia 2010). Es wurden 22.332 Patienten innerhalb von 4 Monaten nach Schlaganfall oder TIA eingeschlossen und über eine mediane Dauer von 2,4 (1,5–4,4) Jahren beobachtet. Die gleiche Studie prüfte im 2×2 faktoriellen Design auch Telmisartan. Als primärer Endpunkt ereigneten sich Re-Insulte bei 9,0 % der mit ASS/Dipyridamol behandelten und bei 8,85 % der mit Clopidogrel behandelten Patienten (HR 1,01; 95 % KI 0,92–1,11). Der sekundäre Endpunkt (Schlaganfall, Myokardinfarkt oder Tod) trat in beiden Gruppen bei 13,1 % auf (HR 0,99; 95 % KI 0,92–1,07). Größere Hämorrhagien ereigneten sich bei 4,1 % unter der Kombination und bei 3,6 % unter Clopidogrel (HR 1,15; 95 % KI 1,0–1,32). Es wurden keine Unterschiede im funktionellen Outcome beobachtet. Das Nettorisiko von Re-Insult und größerer Blutung war ebenfalls vergleichbar in beiden Behandlungsgruppen (HR 0,99; 95 % KI 0,92–1,07). Die Kombination ASS/Dipyridamol führte infolge von Nebenwirkungen (Kopfschmerz) zu einer etwas höheren Abbruchrate. (Zur Kombination ASS/Dipyridamol siehe auch Schlüsselfrage 2, ► [siehe dort](#).)

Zusammengefasst reduzieren ASS, ASS in Kombination mit Dipyridamol und Clopidogrel bei Patienten in der Sekundärprävention das Risiko für ischämischen Schlaganfall. Daten zum Vergleich von Clopidogrel mit ASS bei älteren Patienten liegen bisher nicht vor (Alhusban u. Fagan 2011).

Schlüsselfrage 10

Ist der Einsatz von TFH bei Patienten nach ischämischem Insult wirksamer im Vergleich zu Placebo hinsichtlich des kombinierten Endpunkts oder eines Schlaganfalls?

► Empfehlungen

Empfehlung 1.13: Patienten mit einer TIA oder einem ischämischen Hirninfarkt sollen mit einem Thrombozytenfunktionshemmer im Rahmen der Sekundärprävention behandelt werden, sofern keine Indikation zur Antikoagulation vorliegt.

Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ia; Leitlinienadaptation Australia 2010

Begründung

Die bisherigen Leitlinien beziehen sich auf die Metaanalyse der Antithrombotic Trialists' Collaboration aus dem Jahr 2002 (Antithrombotic Trialists' Collaboration 2002, aus QLL Australia 2010). Es konnten keine Studien identifiziert werden, die nach dem Erscheinen dieser Metaanalyse Thrombozytenfunktionshemmer mit Placebo verglichen haben. Die Metaanalyse der Antithrombotic Trialists' Collaboration fasste 21 randomisierte kontrollierte Studien zur

Sekundärprävention nach Schlaganfall oder TIA und 7 Studien nach akutem Schlaganfall zusammen. Sie kam zu dem Ergebnis, dass TFH über eine mediane Behandlungsdauer von 29 Monaten das Risiko für vaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt, Schlaganfall, vaskulärer Tod) von 21,4 auf 17,8 % herabsetzen (Odds Reduction 22 %). Eine Analyse der Subgruppen nach der Ätiologie der Schlaganfälle zeigte, dass TFH das Risiko für ischämische Insulte vermindern (OR 0,7), das Risiko für hämorrhagische Insulte (einschließlich hämorrhagischer Transformation) jedoch erhöhen (OR 1,22). Die Mehrzahl der Studien wurde mit ASS durchgeführt. Eine Dosisabhängigkeit der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse durch ASS konnte nicht nachgewiesen werden.

Eine Metaanalyse zum Risiko von Blutungskomplikationen aus 51 Studien ($n > 300.000$) zeigte, dass Thrombozytenfunktionshemmer (ASS, Dipyridamol, Clopidogrel) das Auftreten von „major“ Blutungen um 1–2,5 % erhöhen (Serebruany et al. 2004, aus QLL Australia 2010). Eine weitere Metaanalyse analysierte 22 Studien, die ASS mit Placebo bzw. Clopidogrel verglichen (McQuaid u. Laine 2006). ASS (75–325 mg) erhöhte das Risiko für größere Blutungen insgesamt (RR 1,71; 95 % KI 1,41–2,08), wie auch das Risiko für schwere gastrointestinale (RR 2,07; 95 % KI 1,61–2,66) und intrakranielle Blutungen (RR 1,65; 95 % KI 1,06–5,99). Die absolute Zunahme von Blutungen war unter ASS insgesamt aber gering (0,13 %; 95 % KI 0,08–0,20). Gegenüber Clopidogrel waren schwere gastrointestinale Blutungen unter ASS um 0,12 % häufiger (95 % KI 0–0,28 %).

Zusammenfassend sprechen die Daten dafür, dass im Rahmen der Sekundärprävention mit TFH die Reduktion ischämischer Schlaganfälle die Zunahme größerer Blutungen überwiegt.

Schlüsselfrage 11

Wie lange sollten TFH bei Patienten nach ischämischem Insult hinsichtlich des kombinierten Endpunkts oder eines Schlaganfalls gegeben werden?

► Empfehlungen

Empfehlung 1.14: Die Therapie mit TFH soll dauerhaft erfolgen, es sei denn, dass Kontraindikationen auftreten oder sich im Verlauf eine Indikation zur Antikoagulation ergibt.
Empfehlungsgrad A; Leitlinienadaptation Australia 2010

Begründung

Die sofort eingeleitete langfristige Behandlung mit einem Thrombozytenaggregationshemmer senkt das Risiko für einen erneuten Hirninfarkt, einen Herzinfarkt sowie für den Tod infolge eines kardiovaskulären Ereignisses bei Patienten mit Hirninfarkt oder TIA (O'Donnell et al. 2008, aus QLL Canada 2008). Die verfügbaren Daten sprechen nicht dafür, dass TFH bei lang dauernder Anwendung in der Sekundärprophylaxe nach Hirninfarkt ihre Wirkung verlieren. Die Therapie muss somit lebenslang erfolgen, sofern nicht schwerwiegende Nebenwirkungen ein Absetzen der TFH erfordern.

Schlüsselfrage 12

Erhöht bei Patienten nach akutem ischämischem Insult das plötzliche Absetzen von TFH verglichen mit der kontinuierlichen TFH-Gabe das Auftreten des kombinierten Endpunkts oder eines Schlaganfalls?

► Empfehlungen

Empfehlung 1.15: Aufgrund der hohen Komorbidität von Schlaganfällen und anderen kardiovaskulären Erkrankungen soll ein Absetzen von zur Sekundärprophylaxe verordneten TFH allenfalls in gut begründeten Ausnahmefällen erfolgen.
GCP

Begründung

Ob TFH vorübergehend abgesetzt werden können, spielt eine große praktische Rolle beim perioperativen Management von Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Ischämierisiko.

Bislang existieren keine prospektiven Studien, die die Folgen des Absetzens von TFH spezifisch bei Patienten mit Schlaganfällen in der Vorgeschichte untersucht haben. Das Absetzen von TFH bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko erhöhte in einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie das Risiko, einen Schlaganfall in den folgenden 4 Wochen zu erleiden, um den Faktor 3,4 (Maulaz et al. 2005) (LoE III). Nach einer Übersichtsarbeit zum perioperativen Absetzen von ASS von Burger und Mitarbeitern (Burger et al. 2005), die auf kleinen Fallserien beruht, ereigneten sich ischämische Schlaganfälle $14,3 \pm 11,3$ Tage nach dem perioperativen Absetzen der TFH (Evidenzebene IV).

Das präoperative Absetzen von ASS und anderen TFH bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit erhöht die Gefahr einer perioperativen ischämischen Komplikation erheblich. Infolgedessen muss eine sehr kritische Nutzen-Risiko-Abwägung unter Berücksichtigung sowohl des kardiovaskulären Risikos ohne TFH als auch des Blutungsrisikos bei einer Operation unter TFH erfolgen. Für die meisten Operationen wird derzeit eine Beibehaltung der Therapie mit ASS

empfohlen, da das Blutungsrisiko bei den meisten Operationen begrenzt ist (Armstrong et al. 2006). Das Blutungsrisiko unter Therapie mit Thienopyridinen gilt als erhöht. Besonders gefährlich ist das Absetzen von TFH in den ersten Monaten nach Implantation von koronaren (besonders beschichteten) Stents. Elektive Eingriffe, die ein Absetzen der TFH erfordern, sollten in der frühen Phase möglichst verschoben werden. Entsprechende Daten nach Stenting in der A. carotis und der intrakraniellen Arterien existieren bislang nicht.

Insgesamt sollte aufgrund der hohen Komorbidität von Schlaganfällen und anderen kardiovaskulären Erkrankungen ein Absetzen von zur Sekundärprophylaxe verordneten TFH allenfalls in gut begründeten Ausnahmefällen erfolgen.

23.2 Behandlung der Hyperlipidämie

Schlüsselfrage 1

Verhindern Statine bei Patienten nach ischämischem Insult auch unter Berücksichtigung des Schlaganfallsubtyps (lakunär, atherothrombotisch, kardioembolisch) und der Komorbidität (KHK, Diabetes etc.) verglichen mit Placebo das Auftreten des kombinierten Endpunkts oder eines Schlaganfalls?

► Empfehlungen

Empfehlung 2.1: Patienten mit einem ischämischen Hirninfarkt sollen mit einem Statin behandelt werden. Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ia; Leitlinienadaptation Australia 2010

Empfehlung 2.2: Patienten mit Hirnblutungen sollten nur unter Abwägen von Risiko und Nutzen mit einem Statin behandelt werden, wenn eine andere eigenständige Indikation vorliegt. Empfehlungsgrad B, Evidenzebene Ib; Leitlinienadaptation Australia 2010

Begründung

Ein systematisches Review fasste 8.832 Patienten nach Schlaganfall oder TIA zusammen, die mit einem Statin behandelt wurden (d. h. 40 mg Simvastatin, 80 mg Atorvastatin sowie 40 mg Pravastatin) (Vergouwen et al. 2008, aus QLL Australia 2010). Die relative Risikoreduktion für Schlaganfall (alle Subtypen) betrug 12 % (HR 0,88; 95 % KI 0,78–0,99). Das relative Risiko für einen ischämischen Hirninfarkt wurde um 20 % reduziert (HR 0,80; 95 % KI 0,70–0,92), hingegen fand sich ein erhöhtes Risiko für hämorrhagische Schlaganfälle (HR 1,73; 95 % KI 1,19–2,5) (Evidenzebene Ia). Die Reduktion des Schlaganfallrisikos verhält sich proportional zur Senkung des LDL-Cholesterinspiegels und ist unabhängig von der Höhe des Ausgangs-LDL-Cholesterinwerts nachweisbar. Darüber hinaus reduzierte die Statintherapie den gemeinsamen vaskulären Endpunkt, definiert als nicht tödlicher Schlaganfall, nicht tödlicher Myokardinfarkt sowie vaskulärer Tod, um 26 % (OR 0,74; 95 % KI 0,67–0,82) (Manktelow u. Potter 2009, aus QLL Australia 2010). Es fand sich kein Unterschied in der Gesamtsterblichkeit (OR 1,03; 95 % KI 0,84–1,25) (Manktelow u. Potter 2009, aus QLL Australia 2010).

Die Heart Protection Study (HPS) untersuchte die Rolle einer Statintherapie bei Patienten mit hohem vaskulärem Risiko (Heart Protection Study Collaborative Group 2002, aus QLL Australia 2010; Collins et al. 2004, aus QLL RCP 2008). In der Studie wurden 20.536 Patienten mit einem Gesamtcholesterin > 3,4 mmol/l (> 131 mg/dl) für eine Behandlung mit Simvastatin oder Placebo randomisiert. Eingeschlossen wurden Patienten mit einer der folgenden Erkrankungen: koronare Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankungen (Schlaganfall oder TIA), pAVK, Diabetes sowie Patienten über 65 Jahre mit Bluthochdruck. Die Studie zeigte, dass die einmal tägliche Gabe von 40 mg Simvastatin das Risiko für einen ischämischen Hirninfarkt signifikant reduzierte (RR 25 %; 95 % KI 15–44 %), und zwar unabhängig vom Alter, Geschlecht sowie den LDL-Cholesterinwerten bei Behandlungsbeginn. Die HPS zeigte darüber hinaus, dass Simvastatin das Risiko für vaskuläre Ereignisse bei der Subgruppe von Patienten mit Zustand nach Schlaganfall und TIA senkte, selbst dann, wenn diese Patienten keine begleitende KHK oder Diabetes hatten. Zudem war die Rate von Karotisendarterektomien sowie Stentangioplastien in der Behandlungsgruppe signifikant reduziert. Diese Behandlungsvorteile waren in allen getesteten Subgruppen nachweisbar: bei Patienten mit und ohne KHK, bei Patienten mit Zustand nach Schlaganfall, pAVK, Diabetes, Männer wie Frauen, jünger und älter als 75 Jahre bei Studienbeginn, LDL-Cholesterinwerte oberhalb oder unterhalb von 2,6 mmol/l (101 mg/dl). Die Ergebnisse der HPS implizieren, dass die Behandlung mit einem Statin sich am globalen vaskulären Risiko eines Patienten orientieren sollte und nicht primär an den Ausgangs-LDL-Cholesterinkonzentrationen.

„Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels“ (SPARCL) ist eine doppelblinde, randomisierte Studie, in der 4731 Patienten mit Zustand nach Schlaganfall oder TIA innerhalb der letzten 1–6 Monate, LDL-Cholesterinspiegeln von 2,6–4,9 mmol/l (101–189 mg/dl) und ohne komorbide KHK mit Atorvastatin 80 mg einmal täglich versus Placebo behandelt wurden (Amarenco et al. 2006, aus QLL Australia 2010). Der durchschnittliche LDL-Cholesterinspiegel lag bei 1,9 mmol/l (73 mg/dl) in der Atorvastatin-Gruppe und bei 3,3 mmol/l (128 mg/dl) in der Placebo-Gruppe. Die absolute Risikoreduktion für den gemeinsamen vaskulären Endpunkt betrug 3,5 % (entsprechend einer relativen Risikoreduktion von 20 % bzw. einer HR von 0,80; 95 % KI 0,69–0,92; p = 0,002). Die

absolute Risikoreduktion für jeglichen Schlaganfall im Zeitraum von 5 Jahren betrug 2,2 % (HR 0,84; 95 % KI 0,71–0,99; $p = 0,03$). Die Reduktion ischämischer Hirninfarkte (HR 0,78; 95 % KI 0,66–0,94) wurde hierbei zumindest teilweise durch ein erhöhtes Risiko für Hirnblutungen aufgehoben (HR 1,66; 95 % KI 1,08–2,55). In SPARCL waren auch einige Patienten mit Hirnblutung eingeschlossen worden. Eine multivariate Regressionsanalyse ergab, dass neben der Behandlung mit Atorvastatin (HR 1,68; 95 % KI 1,09–2,59; $p = 0,029$) folgende Faktoren mit einem höheren Risiko für Hirnblutungen assoziiert waren: Hirnblutung bei Einschluss (HR 5,65; 95 % KI 2,82–11,30; $p < 0,001$), männliches Geschlecht (HR 1,79; 95 % KI 1,13–2,84; $p = 0,01$) und Alter (pro 10 Jahre HR 1,42; 95 % KI 1,16–1,74; $p < 0,001$). Es fand sich keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Faktoren. Erhöhte Blutdruckwerte bei der letzten Studienuntersuchung waren mit einem erhöhten Risiko für Hirnblutungen assoziiert (HR 6,19; 95 % KI 1,47–26,11; $p = 0,01$), hingegen fand sich kein Zusammenhang mit den LDL-Cholesterinwerten.

Bezüglich der Behandlung alter Patienten analysierte ein standardisiertes Review 9 randomisierte kontrollierte Behandlungsstudien mit insgesamt 19.569 alten Patienten (65–82 Jahre) mit manifester KHK. Eine Statinbehandlung reduzierte die Mortalität (Gesamt- sowie koronare Sterblichkeit), Myokardinfarkte, Revaskularisierungen sowie Schlaganfälle. Bezüglich des Endpunkts Schlaganfall fand sich eine relative Risikoreduktion bei alten Patienten von 25 % (HR 0,75; 95 % KI 0,56–0,94) (Afilalo et al. 2008, aus QLL Spain 2009).

Eine jüngere sogenannte Network-Metaanalyse fasste insgesamt 170.255 Patienten mit vaskulärem Risiko aus 76 randomisierten kontrollierten Behandlungsstudien mit verschiedenen Statinen zusammen (Mills et al. 2011). Hiervon schloss nur die SPARCL Studie (s. o.) Patienten mit Schlaganfall ein, hingegen 42 Studien Patienten mit KHK. Insgesamt zeigte sich eine Reduktion der Gesamtsterblichkeit (RR 0,90; 95 % KI 0,86–0,94) sowie der kardiovaskulären Sterblichkeit (RR 0,80; 95 % KI 0,74–0,87). Ebenso war der kombinierte Schlaganfallendpunkt („fatal“ plus „non-fatal“) signifikant reduziert (RR 0,86; 95 % KI 0,78–0,95), der isolierte Endpunkt Tod durch Schlaganfall verfehlte die Signifikanz (RR 0,92; 95 % KI 0,86–1,07). Zusammenfassend werden also durch eine Statintherapie in einem weitgefassten kardiovaskulären Risikokollektiv neben der Sterblichkeit und kardiovaskulären Ereignissen auch Schlaganfälle signifikant reduziert.

Komorbidität, Schlaganfallsubtyp: Koronare Herzkrankheit und Diabetes mellitus stellen auch ohne Vorliegen eines ischämischen Hirninfarkts bereits eine Indikation für die Behandlung mit einem Statin dar. Die SPARCL Studie war hingegen die erste Studie, die nachgewiesen hat, dass auch Schlaganfallpatienten ohne sonstige vaskuläre Komorbidität von einem Statin profitieren. Subgruppenauswertungen beispielsweise aus SPARCL oder HPS bezüglich der Schlaganfallsubtypen (z. B. nach der TOAST-Klassifikation) liegen nicht vor. Umgekehrt gibt es aber keinen Hinweis, dass bestimmte Schlaganfallsubtypen von einer Behandlung nicht profitieren würden. Insbesondere zeigte eine retrospektive Analyse, dass auch jüngere Patienten (15–49 Jahre; mittleres Alter $39,1 \pm 8,6$ Jahre) mit einem ersten kryptogenen Hirninfarkt von einer Statintherapie profitieren (HR 0,23; 95 % KI 0,08–0,66) (Putala et al. 2011).

Schlüsselfrage 2

Welche Zielwerte – Gesamt-, LDL-, HDL-Cholesterin, Triglyzeride, hsCRP, Lp(a) – sollen bei Patienten nach ischämischem Insult auch unter Berücksichtigung des Schlaganfallsubtyps (lakunär, atherothrombotisch, kardoembolisch) und der Komorbidität (KHK, Diabetes etc.) angestrebt werden?

► Empfehlungen

Statement 2.3: Es liegt für die Behandlung von Schlaganfallpatienten mit einem Statin keine direkte Evidenz vor, welche Zielwerte (insbesondere welche LDL-Cholesterinwerte) angestrebt werden sollen.

Empfehlung 2.4: Basierend auf den Ergebnissen kardiovaskulärer Studien sollte auch bei der Behandlung von Schlaganfallpatienten mit einem Statin ein LDL-Cholesterinwert < 100 mg/dl ($< 2,6$ mmol/l) angestrebt werden. GCP; Leitlinienadaptation Spain 2009

Begründung

Aus den vorliegenden randomisierten Studien zum Einsatz von Statinen bei Patienten mit ischämischen Schlaganfall (Collins et al. 2004, aus QLL RCP 2008; Kamstrup et al. 2009, aus QLL Australia 2010; Manktelow u. Potter 2009, aus QLL Australia 2010) und einer großen Metaanalyse zur Wirksamkeit von Statinen bei Patienten mit Schlaganfall (Amarencu u. Labreuche 2009, aus QLL Australia 2010) lässt sich keine direkte Evidenz für diskrete LDL-Cholesterinzielwerte ableiten. Die Evidenz für eine größere Risikoreduktion durch eine stärkere LDL-Cholesterinsenkung mit Statinen stammt primär aus kardiovaskulären Studien (Baigent et al. 2010). In einem systematischen Review, der 27.548 Patienten und 2.385 Gefäßereignisse einschloss, wurde die Effektivität einer Statinstandarddosis mit einer höheren Dosis für die Sekundärprävention bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit verglichen. Hier zeigte sich, dass die höhere Dosis den gemeinsamen Endpunkt Myokardinfarkt sowie Tod durch Myokardinfarkt signifikant reduzierte (OR im Vergleich zu Standarddosis: 0,84; 95 % KI: 0,77–0,91) (Cannon et al. 2006, aus QLL Spain 2009). Zusätzlich reduzierte die Hochdosis in diesem Kollektiv auch das Schlaganfallrisiko (OR 0,82; 95 % KI 0,71–0,96), wohingegen sich keine Unterschiede in der Gesamtmortalität bzw. der vaskulären Mortalität zeigten. Auch ein zweites systematisches Review kam zu einem ähnlichen Ergebnis (Josan et al. 2008, aus QLL

Spain 2009).

Ein ischämischer Schlaganfall identifiziert Patienten mit einem hohen Herzinfarkt- und Schlaganfallrisiko (Amarenco et al. 2011). Analog der Experten-Empfehlung für vaskuläre Hochrisikopatienten (Putala et al. 2011, aus QLL Spain 2009) wird daher nach ischämischem Schlaganfall eine Statintherapie mit dem Ziel einer Senkung des LDL-Cholesterins auf < 100 mg/dl empfohlen. Dies gilt natürlich insbesondere für Patienten mit Diabetes und/oder KHK, bei denen schon unabhängig vom Schlaganfall die Statinindikation besteht (Baigent et al. 2005, aus QLL NICE 2008).

Die vorliegende Datenlage ist unzureichend, um nach Schlaganfallsubtyp differenzierte Empfehlungen zu geben.

Die Bedeutung einer medikamentösen Beeinflussung des HDL-Cholesterins, der Triglyzeride, des Lp(a) und des hsCRP in der Sekundärprävention von Schlaganfallpatienten ist noch unbekannt, daher können für diese Parameter keine Zielwerte angegeben werden.

Schlüsselfrage 3

Erhöht bei Patienten nach ischämischem Insult das plötzliche Absetzen der Gabe von Statinen verglichen mit der kontinuierlichen Gabe das Auftreten des kombinierten Endpunkts oder eines Schlaganfalls?

► Empfehlungen

Empfehlung 2.5: Bei Patienten mit einem akuten Hirninfarkt, die bereits mit einem Statin behandelt werden, soll die Statingabe fortgeführt werden.

Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ib; Leitlinienadaptation SIGN 2008

Gegebenenfalls kann das Medikament per Magensonde verabreicht werden.

GCP

Begründung

Zur Frage, ob das plötzliche Absetzen von Statinen bei Patienten mit akutem Hirninfarkt nachteilig sein könnte, gibt es einige retrospektive und eine kleine ($n = 89$) monozentrische prospektive Studie im PROBE-Design (Blanco et al. 2007). Patienten mit einem akuten Hirninfarkt (Aufnahme innerhalb von 24 Stunden) mit Statinvorbehandlung wurden randomisiert zu „Pausieren des Statins für 3 Tage“ oder „sofortige Gabe von 20 mg Atorvastatin“. Hirninfarktpatienten im Beobachtungszeitraum ohne Statinvorbehandlung dienten als weitere Vergleichsgruppe. Primärer Studienendpunkt war Tod oder Abhängigkeit ($mRS > 2$) nach 3 Monaten; sekundäre Endpunkte waren die Häufigkeit einer frühen neurologischen Verschlechterung (Verschlechterung um wenigstens 4 Punkte auf der NIH Stroke Scale innerhalb von 48 Stunden nach der Aufnahme) und die Infarktgröße an Tag 4–7. Die Basisdaten der beiden Patientengruppen (statin-withdrawal $n = 46$) und (non-statin-withdrawal $n = 43$) unterschieden sich nicht signifikant. In der Gruppe mit der Statinpause war das Risiko für Tod oder Abhängigkeit nach 3 Monaten deutlich höher (60 % vs. 39 %; OR 2,39; 95 % KI 1,02–5,62); nach Adjustierung für Alter und Aufnahme-NIH SSS betrug die OR 4,66 (95 % KI 1,46–14,9). Auch das Infarktvolumen war in der Gruppe mit Statinpause deutlich höher (75 ml vs. 26 ml; $p = 0,02$). Ein Vergleich mit der Gruppe der Patienten ohne Statinvorbehandlung mit der Gruppe mit Statinpause, ergab in Bezug auf den primären Endpunkt keinen signifikanten Unterschied (59 % vs. 42 %; $p = 0,059$); die Rate von Patienten mit früher neurologischer Verschlechterung war in der Gruppe mit Statinpause deutlich größer (65 % vs. 28 %; $p < 0,0001$).

Schlüsselfrage 4

Verringern Fibrate alleine, Nikotinsäurederivate alleine, Ezetimib alleine oder jeweils in Kombination mit einem Statin bei Patienten nach ischämischem Insult verglichen mit Placebo das Auftreten des kombinierten Endpunkts oder eines Schlaganfalls?

► Empfehlungen

Empfehlung 2.6: Nikotinsäurederivate, Fibrate oder Ezetimib sollen bei Patienten nach ischämischem Insult zur Sekundärprophylaxe nicht routinemäßig eingesetzt werden.

GCP

Statement 2.7: Für die Wirksamkeit einer Therapie mit Nikotinsäurederivaten, Fibraten oder Ezetimib, jeweils allein oder in Kombination mit Statin, liegt für Patienten nach ischämischem Insult keine oder keine einheitliche Evidenz vor.

Begründung

Nikotinsäure: Für die Behandlung mit einem Nikotinsäurederivat allein oder in Kombination mit einem Statin sind die vorliegenden Daten widersprüchlich. In der AIM-HIGH-Studie wurde der Effekt von Niacin zusätzlich zu einem Statin hinsichtlich einer kardiovaskulären Risikoreduktion untersucht (Boden et al. 2011). Diese Studie wurde vorzeitig wegen fehlender Effektivität und Sicherheitsbedenken beendet. Der primäre Endpunkt dieser Studie setzte sich zusammen aus: Erstereignis Tod durch KHK, nicht tödlicher Herzinfarkt, ischämischer Schlaganfall, Hospitalisierung

aufgrund eines akuten Koronarsyndroms, symptombedingte koronare oder zerebrale Revaskularisierung. In der tertiären Endpunktanalyse der primären Endpunktkomponente „ischämischer Schlaganfall“ zeigte sich ein nicht signifikanter Trend (HR 1,61; 95 % KI 0,89–2,90; $p = 0,11$) zuungunsten der Niacin-Gruppe.

Demgegenüber wurden in einer Metaanalyse die Daten von 11 randomisierten kontrollierten Studien zusammengefasst (Bruckert et al. 2010). Daten von insgesamt 2682 Patienten mit aktiver Therapie und von 3934 Patienten mit Placebobehandlung wurden verglichen. Die Therapie mit einem Nikotinsäurederivat reduzierte dabei das Risiko für schwere koronare Ereignisse (OR 0,75; 95 % KI 0,65–0,86), für Schlaganfall (OR 0,74; 95 % KI 0,59–0,92) und für jegliche kardiovaskuläre Ereignisse (OR 0,73; 95 % KI 0,63–0,85). Die Heterogenität der Studienpopulationen und z. T. erhebliche methodische Schwächen in den eingeschlossenen Studien werden als qualitätsmindernd für die Aussagekraft der Metaanalyse bewertet (Evidenzgrad IIa). So wurden Studien sowohl mit primärprophylaktischer als auch mit sekundärprophylaktischer Zielstellung sowie mit unterschiedlichen Vergleichskollektiven (Placebo, „usual care“, andere lipidsenkende Therapie) analysiert.

Fibrate: In einer Cochrane-Analyse wurden Daten aus 8 randomisierten kontrollierten Studien analysiert hinsichtlich des Effekts einer lipidsenkenden Therapie bei Patienten mit Schlaganfall (ischämischer oder hämorrhagischer Infarkt oder TIA) in Bezug auf Prognose und erneutem Schlaganfall (Manktelow u. Potter 2009). Darin zeigten 2 Studien mit Fibraten als lipidsenkender Therapie einen nicht signifikanten Nachteil der Fibrattherapie gegenüber der Placebobehandlung (OR 1,48, 95 % KI 0,94–2,30). In der ACCORD-Studie wurde bei 5518 Patienten mit Typ-2-Diabetes und kardiovaskulärer Komorbidität oder kardiovaskulärem Risiko der Effekt einer Fenofibrattherapie zusätzlich zu einem Statin randomisiert untersucht (Ginsberg et al. 2010). 36,5 % der Patienten hatten eine kardiovaskuläre Erkrankung, der Anteil der Patienten mit einem Schlaganfall als Vorerkrankung wurden dabei nicht gesondert berichtet. In dieser Studie hatte die Kombinationstherapie keinen Effekt auf kardiovaskuläre Endpunkte einschließlich Schlaganfall.

Ezetimib: Für die Therapie mit Ezetimib allein oder in Kombination mit einem Statin gegenüber Placebo zur Prävention des Schlaganfalls liegen keine Daten vor.

23.3 Orale Antikoagulation bei Vorhofflimmern

Schlüsselfrage 1

Verringert bei Patienten nach ischämischem Insult mit permanentem, persistierendem oder paroxysmalem Vorhofflimmern die orale Antikoagulation oder die Gabe von Thrombozytenfunktionshemmern das Auftreten eines Schlaganfalls oder einer systemischen Embolie verglichen mit Placebo?

► Empfehlungen

Empfehlung 3.1: Patienten mit ischämischem Insult oder transients ischämischer Attacke mit permanentem, persistierendem oder paroxysmalem Vorhofflimmern sollen eine orale Antikoagulation erhalten.
Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ib; Leitlinienadaptation Australia 2010

Empfehlung 3.2: Thrombozytenfunktionshemmer sollten in der Sekundärprävention nach akutem ischämischem Insult mit Vorhofflimmern nicht mehr verwendet werden, sofern keine kardiologische Indikation für die Gabe von Thrombozytenfunktionshemmern vorliegt.

GCP

Begründung

Eine größere placebokontrollierte Studie zum Einsatz von oralen Antikoagulanzen bei Patienten mit TIA oder leichtem Schlaganfall war die European Atrial Fibrillation Trial (EAFT Study Group 1993, aus QLL Canada 2008). Diese Studie randomisierte 1007 Patienten mit nicht rheumatischem Vorhofflimmern zu Placebo, Acetylsalicylsäure 300 mg und Warfarin mit einer angestrebten INR zwischen 2,5 und 4,0. Die tatsächliche INR während der Studie lag zwischen 2,0 und 3,0. Die relative Risikoreduktion für Acetylsalicylsäure gegenüber Placebo betrug 14 % und war statistisch nicht signifikant. Die relative Risikoreduktion zugunsten oraler Antikoagulanzen verglichen mit Placebo betrug 66 % (4 % vs. 12 % pro Jahr; HR 0,34; 95 % KI 0,20–0,57) und war statistisch signifikant. Eine Cochrane-Analyse dieser und einer kleineren randomisierten italienischen Studie zeigte, dass eine orale Antikoagulation bei Patienten mit Vorhofflimmern in der Sekundärprävention effektiver ist als eine Behandlung mit Thrombozytenfunktionshemmern (Morocutti et al. 1997, aus QLL Canada 2008; Saxena u. Koudstaal 2004, aus QLL Australia 2010). Die Risikoreduktion bezüglich vaskulärer Ereignisse betrug 33 % (Peto OR 0,67; 95 % KI 0,50–0,91) und bezüglich erneuter Insulte 51 % (Peto OR 0,49; 95 % KI 0,33–0,72). Der Erfolg der oralen Antikoagulation hängt allerdings von der Qualität der Einstellung ab. Liegt die INR unter 2,0, steigt das Insultrisiko, liegt die INR über 4,5, steigt das Risiko von Blutungskomplikationen (Hylek et al. 2007, aus QLL Canada 2008).

Schlüsselfrage 2

Ist bei Patienten nach ischämischem Insult mit Vorhofflimmern mit Risikokonstellationen für schwerwiegende Blutungen (z. B. Sturzneigung, zerebrale Mikroangiopathie, Alter oder Demenz) die Gabe von oralen Antikoagulanzen verglichen mit Thrombozytenfunktionshemmern hinsichtlich des Auftretens eines Schlaganfalls oder einer systemischen Embolie gerechtfertigt?

► Empfehlungen

Empfehlung 3.3: Höheres Lebensalter per se ist bei Patienten nach ischämischem Insult oder transientscher ischämischer Attacke mit Vorhofflimmern keine Kontraindikation für eine orale Antikoagulation.

Auch Patienten in höherem Lebensalter sollten antikoaguliert werden.
Empfehlungsgrad B, Evidenzebene Ib

Statement 3.4: Sturzgefahr per se ist bei Patienten nach ischämischem Insult oder transientscher ischämischer Attacke mit Vorhofflimmern keine Kontraindikation für eine orale Antikoagulation.
Evidenzebene III

Statement 3.5: Eine orale Antikoagulation bei Patienten mit kognitiven Einschränkungen oder einer Demenz und Vorhofflimmern ist gerechtfertigt, solange die regelmäßige Medikamenteneinnahme und Kontrolle gewährleistet sind.
Evidenzebene III

Statement 3.6: Eine schwere zerebrale Mikroangiopathie erhöht das Risiko von zerebralen Blutungskomplikationen bei einer oralen Antikoagulation. Mit dieser Feststellung ist keine Aussage über den Nettonutzen einer oralen Antikoagulation bei diesen Patienten getroffen.
Evidenzebene III
Die zerebrale Mikroangiopathie sollte für die Mehrheit der Patienten keine Kontraindikation darstellen.
Evidenzebene III

Begründung

Das Schlaganfallrisiko steigt bei Patienten mit Vorhofflimmern mit dem Alter. Parallel dazu steigt aber auch das Risiko schwerwiegender Blutungskomplikationen, insbesondere intrakranieller Blutungen. Die BAFTA-Studie untersuchte explizit den Nutzen einer oralen Antikoagulation mit Warfarin bei Patienten mit Vorhofflimmern im Alter über 75 Jahren. 13 % dieser Patienten hatten eine TIA oder einen Schlaganfall erlitten. In der antikoagulierten Gruppe traten Schlaganfall und systemische Embolien in einer Häufigkeit von 1,8 % pro Jahr auf verglichen mit Acetylsalicylsäure mit 3,8 % (Mant et al. 2007, aus QLL Australia 2010).

Die einzige Studie, die den Zusammenhang zwischen Sturzgefahr und oraler Antikoagulation bei 1245 gefährdeten Patienten und 18.261 Kontrollen untersuchte, fand eine Häufung intrakranieller Blutungen bei Stürzen. Die Häufigkeit betrug 2,8/100 Patientenjahre für sturzgefährdete Patienten und 1,1/100 Patientenjahre für Patienten ohne Sturzgefahr. Betrug der CHADS2-Score 2 oder mehr, überstieg aber der Nutzen der Antikoagulation das Risiko einer traumatischen Blutung (Gage et al. 2005).

Flaker et al. untersuchten die Qualität der Antikoagulation sowie ischämische Ereignisse und Blutungskomplikationen in Abhängigkeit vom kognitiven Status, gemessen mit der Mini Mental State Examination (MMSE) (Flaker et al. 2010). Dabei zeigte sich, dass kognitive Störungen mit niedrigen INR-Werten einhergehen und das Risiko ischämischer Ereignisse und Blutungskomplikationen erhöht ist.

Bildgebende Indikatoren für eine zerebrale Mikroangiopathie (ischämische Marklagerläsionen und Mikroblutungen) sind mit einem erhöhten Risiko für intrakranielle Blutungen bei oraler Antikoagulation assoziiert. Eine Fall-Kontroll-Studie an 26 Patienten mit Warfarin-assoziiertes intrazerebraler Blutung und vorangegangenen ischämischen Schlaganfall sowie 56 Kontrollen fand eine Assoziation zwischen dem Vorliegen von Marklagerläsionen und Warfarin-assoziiertes intrazerebraler Blutung (RR 12,9; 95 % KI 2,8–59,8) mit einem Dosisseffekt (Smith et al. 2002). Die Assoziation war in multivariaten Analysen signifikant (OR 8,4; 95 % KI 1,4–51,5) und sowohl für lobäre als auch tiefe Hirnblutungen nachweisbar. In einer weiteren Studie an 79 Patienten mit intrazerebraler Blutung (davon 15 % unter Warfarin) fand sich eine Assoziation zwischen ischämischen Marklagerläsionen und einem größeren Blutungsvolumen (Lou et al. 2010). Der Nettonutzen einer oralen Antikoagulation wurde in diesen Studien nicht untersucht. Nach einer aktuellen Metaanalyse sind ischämische Marklagerveränderungen auch ein unabhängiger Prädiktor für Schlaganfall (DeBette u. Markus 2010). In einer gepoolten Analyse von 1460 Patienten mit intrazerebraler Blutung waren Mikroblutungen in der Gruppe der mit Warfarin behandelten Patienten signifikant häufiger als bei Patienten, die nicht mit Warfarin behandelt waren (OR 2,7; 95 % KI 1,6–4,4). In einer parallelen Analyse von 3817 Patienten mit ischämischen Schlaganfall oder TIA war dies nicht der Fall (Lovelock et al. 2010). Der Einfluss von Mikroblutungen auf den Nettonutzen einer oralen Antikoagulation wurde nicht untersucht.

Schlüsselfrage 3

Ist die Behandlung von Patienten nach akutem ischämischem Insult mit Vorhofflimmern mit Dabigatran, Apixaban oder Rivaroxaban einer Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten überlegen hinsichtlich des Auftretens eines Schlaganfalls oder einer systemischen Embolie im Vergleich zum Risiko schwerwiegender oder tödlicher Blutungen?

► Empfehlungen

Statement 3.7: Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban sind einer Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern hinsichtlich des Auftretens eines Schlaganfalls oder einer systemischen Embolie nicht unterlegen (zu den detaillierten Studienergebnissen siehe Begründung, Apixaban ist in Deutschland zum Zeitpunkt der Erstellung der Leitlinie nicht zugelassen).

Evidenzebene Ib

Statement 3.8: Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban sind bei Beachtung ihrer Kontraindikationen einer Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern überlegen, da infolge der Behandlung mit Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban weniger lebensbedrohliche oder fatale Blutungen auftreten.

Evidenzebene Ib

Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban sind bei Beachtung ihrer Kontraindikationen einer Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern überlegen, da infolge der Behandlung mit Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban weniger intrakranielle Blutungen auftreten.

Evidenzebene Ib

Statement 3.9: Die Ergebnisse in der Untergruppe der Patienten mit Schlaganfall oder TIA waren mit denen in der Gesamtstudie jeweils vereinbar.

Evidenzebene Ib

Empfehlung 3.10: Patienten mit akutem ischämischem Insult und nicht valvulärem Vorhofflimmern sollen eine orale Antikoagulation erhalten.

Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ib; siehe Empfehlung 3.1

Die neuen Antikoagulanzen (d. h. Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban) stellen eine Alternative zu den Vitamin-K-Antagonisten dar und sollten aufgrund des günstigeren Nutzen-Risiko-Profiles zur Anwendung kommen (Apixaban ist in Deutschland zum Zeitpunkt der Erstellung der Leitlinie nicht zugelassen).

Empfehlungsgrad B, Evidenzebene Ib

Empfehlung 3.11: Zu Beginn der Behandlung mit den neuen oralen Antikoagulanzen (Dabigatran, Apixaban oder Rivaroxaban) muss die Nierenfunktion mittels Creatinin-Clearance (CrCl) überprüft werden. Eine CrCl < 30 ml/min stellt eine Kontraindikation für eine Behandlung mit Dabigatran dar. Eine Behandlung mit Apixaban oder Rivaroxaban ist bei einer CrCl < 15 ml/min kontraindiziert. Bei Patienten mit einem Alter über 75 Jahre und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion muss die Dosierung nach Herstellerangabe angepasst werden. Ferner sollte bei diesen Patienten mindestens einmal jährlich die Nierenfunktion überprüft werden.

GCP

Begründung

Zu Dabigatran

Die Behandlung von Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit Dabigatran ist bei einer Dosierung von 2 × 110 mg/d der Behandlung mit Vitamin K Antagonisten nicht unterlegen bezüglich der Ereignisrate für das Auftreten eines Schlaganfalls. (hier: ischämisch, hämorrhagisch oder unspezifiziert) oder einer systemischen Embolie (Connolly et al. 2009b). Bei einer Dosierung von 2 × 110 mg/d zeigt Dabigatran im Vergleich zu einer Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten eine geringere Ereignisrate hinsichtlich des Auftretens eines Schlaganfalls oder einer systemischen Embolie. Diener et al. (2010) analysierten eine vordefinierte Subpopulation (Patienten mit vorherigem Hirninfarkt oder TIA) der RELY-Studie (Connolly et al. 2009b). Die Patienten erhielten Dabigatran (2 × 110 mg/d oder 2 × 150 mg/d) oder Warfarin. Es konnte anhand von 3623 Patienten gezeigt werden, dass die Behandlung mit Dabigatran hinsichtlich des Auftretens eines Schlaganfalls (hier: ischämisch, hämorrhagisch oder unspezifiziert) oder einer systemischen Embolie ein mit der Gesamtstudie vereinbares Ergebnis zeigt (relatives Risiko gegenüber Warfarin: 2 × 110 mg/d Dabigatran: 0,84; [KI 0,58–1,20; p = 0,62 für Interaktion]; 2 × 150 mg/d Dabigatran: RR 0,75 [95 % KI 0,52–1,08, p = 0,34 für Interaktion]). Auch hinsichtlich des Auftretens eines ausschließlich ischämischen Schlaganfalls war das Ergebnis mit der Gesamtstudie vereinbar (relatives Risiko gegenüber Warfarin: 2 × 110 mg/d Dabigatran: 1,26 [95 % KI 0,84–1,90; p = 0,46 für Interaktion]; 2 × 150 mg/d Dabigatran: 1,0 [95 % KI 0,65–1,54; p = 0,12 für Interaktion]). Für Patienten mit schwerem Schlaganfall sind die vorgenannten Aussagen nicht belegt. Für Patienten mit TIA oder Schlaganfall innerhalb von ≤ 14 Tagen sind die vorgenannten Aussagen nicht belegt.

Evidenzebene Ib: Es existiert nur eine randomisierte Studie.

Empfehlungsgrad B: Es handelt sich um eine (vordefinierte) Subgruppenanalyse (mit direktem Bezug zur Empfehlung) aus einer anderen randomisierten kontrollierten Studie (Connolly et al. 2009b). Für die Untergruppe der Patienten

nach ischämischem Schlaganfall oder TIA waren die Ergebnisse mit denen der Gesamtstudie vereinbar.

Patienten im Alter ≥ 75 Jahre haben unter einer Therapie mit der höheren Dosis von Dabigatran ein vergleichbares oder leicht erhöhtes Risiko von schwerwiegenden Blutungskomplikationen (Eikelboom et al. 2011).

Eine eingeschränkte Nierenfunktion ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) ist eine Kontraindikation für den Einsatz von Dabigatran. Eine $\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$ stellt eine Kontraindikation für eine Behandlung mit Rivaroxaban bzw. Apixaban dar. Im klinischen Einsatz wurden Fälle von tödlichen Blutungskomplikationen unter der Einnahme von Dabigatran bei Patienten berichtet, bei denen sich unbemerkt eine Niereninsuffizienz entwickelt hatte. Das BfArM und die EMA haben daher eine Empfehlung ausgesprochen, zu Beginn der Therapie mit Dabigatran die Kreatinin-Clearance zu messen.

Für die Handhabung und das Vorgehen in einer Akutsituation (z. B. lebensbedrohliche Blutung, dringender operativer Eingriff) bestehen offene Fragen.

Zu Rivaroxaban

In einer randomisierten kontrollierten Studie (Patel et al. 2011) wurden 14.264 Patienten mit Vorhofflimmern und erhöhtem Hirninfarktrisiko mit Rivaroxaban ($1 \times 20 \text{ mg}$) oder Warfarin behandelt. Ziel der Studie war es, die Nicht-Unterlegenheit bezüglich der Verhinderung von Schlaganfall (hier: ischämisch oder hämorrhagisch) oder einer systemischen Embolie zu prüfen. In der ITT-Analyse zeigte sich eine Hazard Ratio von 0,88 (95 % KI: 0,75–1,03; $p < 0,001$ für Nicht-Unterlegenheit und $p < 0,12$ für Überlegenheit) für die gesamte Studienpopulation.

Auch für den Endpunkt ischämischer Schlaganfall liegen lediglich die Daten der gesamten Studienpopulation (Patienten mit Vorhofflimmern und erhöhtem Hirninfarktrisiko) vor. Hier zeigte sich in der „Safety on-treatment“-Population eine Hazard Ratio von 0,94 (95 % KI: 0,75–1,17; $p = 0,581$). Bezüglich der Verhinderung von systemischen Embolien war Rivaroxaban Warfarin überlegen (Ereignisrate pro Jahr unter Rivaroxaban 0,04 %, unter Warfarin 0,19 %, Hazard Ratio 0,23; 95 % KI 0,09–0,61; $p = 0,003$). Daten zur Kombination der vorgenannten Endpunkte wurden nicht vorgelegt.

Hankey et al. (2012) analysierten eine vordefinierte Subpopulation – Patienten mit vorherigem Hirninfarkt oder TIA (52,4 % der Studienpopulation) – der ROCKET AF-Studie (Patel et al. 2011). Es konnte anhand von 7468 Patienten gezeigt werden, dass die Behandlung mit Rivaroxaban hinsichtlich des Auftretens eines Schlaganfalls (hier: ischämisch, hämorrhagisch oder unspezifiziert) 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). Auch hinsichtlich des Auftretens eines ischämischen oder unspezifizierten Schlaganfalls war das Ergebnis mit der Gesamtstudie vereinbar (relatives Risiko gegenüber Warfarin: 1,03; 95 % KI 0,82–1,30 $p = 0,41$ für Interaktion).

Für Patienten mit schwerem Schlaganfall (Rankin Score 4–5) und für Patienten mit Schlaganfall innerhalb von ≤ 14 Tagen sind die vorgenannten Aussagen nicht belegt.

Evidenzebene Ib: Es existiert nur eine randomisierte Studie, Einschränkungen in der Interpretation ergeben sich aus fehlender Information bezüglich der tatsächlichen Dosierung (bei Niereninsuffizienz erfolgte eine Dosisanpassung auf $1 \times 15 \text{ mg/d}$).

Empfehlungsgrad B: Es handelt sich um eine (vordefinierte) Subgruppenanalyse (mit direktem Bezug zur Empfehlung) aus einer anderen RCT Studie (Patel et al. 2011). Für die Untergruppe der Patienten nach ischämischen Schlaganfall oder TIA waren die Ergebnisse mit denen der Gesamtstudie vereinbar.

Zu Apixaban

In einer randomisierten kontrollierten Studie (Granger et al. 2011) wurden 18.201 Patienten mit Vorhofflimmern und erhöhtem Schlaganfallrisiko mit Apixaban ($2 \times 5 \text{ mg/d}$) oder Warfarin behandelt. Ziel der Studie war es, die Nicht-Unterlegenheit bezüglich der Verhinderung von Schlaganfall (hier: ischämisch oder hämorrhagisch) oder einer systemischen Embolie zu prüfen. Unter der Behandlung mit Apixaban waren die Ereignisraten für den primären Endpunkt niedriger als unter der Behandlung mit Warfarin (HR 0,79; 95 % KI: 0,66–0,95; $p < 0,001$ für Nicht-Unterlegenheit; $p = 0,01$ für Überlegenheit). Für den Endpunkt Schlaganfall (hier: ischämisch oder unspezifiziert) war Apixaban im Vergleich zu Warfarin nicht unterlegen bezüglich der Ereignisrate (HR 0,92; 95 % KI 0,74–1,13; $p = 0,42$).

Daten für die Wirksamkeit von Apixaban für die in der Schlüsselfrage angesprochene Patientenpopulation (hier: vorangegangener Schlaganfall oder TIA; Anteil Apixaban-Arm: 19,2 %; Anteil Warfarin-Arm: 19,7 %) liegen lediglich für den primären Endpunkt der Studie vor. Danach sind die Ergebnisse bei Patienten mit stattgehabter TIA oder stattgehabtem Schlaganfall mit denen in der Gesamtstudie vergleichbar ($p = 0,71$ für Interaktion) (Easton et al. 2012).

Für Patienten mit schwerem Schlaganfall und für Patienten mit TIA oder Schlaganfall innerhalb von ≤ 7 Tagen sind die vorgenannten Aussagen nicht belegt. Apixaban ist in Deutschland zum Zeitpunkt der Erstellung der Leitlinie nicht zugelassen.

Evidenzebene Ib: Es existiert nur eine randomisierte Studie.

Empfehlungsgrad B: Es handelt sich um abgeleitete Daten aus einer Subgruppe (die nur knapp 20 % der gesamten Studienpopulation umfasst).

Schlüsselfrage 4

Ist die Behandlung von Patienten nach akutem ischämischem Insult mit Vorhofflimmern mit Apixaban einer Behandlung mit Thrombozytenfunktionshemmern überlegen hinsichtlich des Auftretens eines Schlaganfalls oder einer systemischen Embolie im Vergleich zum Risiko schwerwiegender oder tödlicher Blutungen?

► Empfehlungen

Empfehlung 3.12: Patienten nach akutem ischämischem Insult mit Vorhofflimmern, die für Vitamin-K-Antagonisten ungeeignet sind und bisher dauerhaft mit einem Thrombozytenfunktionshemmer behandelt wurden und bei denen keine Kontraindikation für die Gabe von Apixaban vorliegt, sollten mit Apixaban behandelt werden.

Empfehlungsgrad B, Evidenzebene Ib

Alternativ zu Apixaban können in dieser Konstellation auch Dabigatran oder Rivaroxaban eingesetzt werden (Apixaban ist in Deutschland zum Zeitpunkt der Erstellung der Leitlinie nicht zugelassen).

GCP

Thrombozytenfunktionshemmer sollten in der Sekundärprävention nach akutem ischämischem Insult mit Vorhofflimmern nicht mehr verwendet werden, sofern keine kardiologische Indikation für die Gabe von Thrombozytenfunktionshemmern vorliegt (siehe Empfehlung 3.2).

GCP

Statement 3.13: Bei Patienten nach ischämischem Schlagfall oder transients ischämischer Attacke mit Vorhofflimmern und Kontraindikationen gegen Vitamin-K-Antagonisten vermindert die Behandlung mit Apixaban die Wahrscheinlichkeit eines erneuten Schlaganfalls oder einer systemischen Embolie in größerem Maße als die Behandlung mit Acetylsalicylsäure ohne wesentliche Zunahme klinisch relevanter Blutungen.

Evidenzebene Ib

Begründung

Es liegt eine einzige Studie zur dieser Fragestellung vor (Connolly et al. 2011b). In diese multizentrische prospektive randomisierte Doppelblindstudie wurden 5599 Patienten eingeschlossen, die aus unterschiedlichen Gründen nicht für eine Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten infrage kamen. Insgesamt 764 Patienten (14 %) hatten bereits einen Schlaganfall oder eine TIA in der Vorgeschichte.

Voraussetzung zur Studienteilnahme waren dokumentiertes Vorhofflimmern und mindestens ein weiterer Risikofaktor für Schlaganfälle. Das mittlere Alter der Patienten betrug 70 Jahre.

Ausschlusskriterien waren eine schwere Blutung in den letzten 6 Monaten oder ein hohes Blutungsrisiko (z. B. Thrombozyten $< 100.000/m^3$, aktiver Magenulkus), ein Schlaganfall in den letzten 10 Tagen, eine andere Erkrankung, die eine Antikoagulation erforderte, eine operationspflichtige Herzklappenerkrankung, Alkohol- oder Medikamentenmissbrauch, psychosoziale Probleme, Niereninsuffizienz mit einem Serum-Kreatinin von $> 2,5 \text{ mg/dl}$, GPT- oder GOT-Erhöhung um mehr als das Doppelte des Referenzbereiches, Bilirubin mehr als 1,5-Fache des Referenzbereiches. Ein bestimmtes Lebensalter in Jahren war kein Ausschlusskriterium; die Lebenserwartung musste allerdings mehr als 1 Jahr betragen.

Die Studie wurde aufgrund der überlegenen Wirksamkeit von Apixaban frühzeitig abgebrochen. Apixaban reduzierte in einer Tagesdosis von $2 \times 5 \text{ mg}$ im Vergleich zu Acetylsalicylsäure ($81\text{--}324 \text{ mg/d}$) die Wahrscheinlichkeit eines ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfalls oder einer systemischen Embolie signifikant (1,6 % Schlaganfälle/Embolien pro Jahr unter Apixaban versus 3,7 % unter Acetylsalicylsäure; HR unter Apixaban 0,45; 95 % KI 0,32–0,62; $p < 0,001$). Die Rate an schweren Blutungen war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (1,4 % pro Jahr unter Apixaban versus 1,2 % pro Jahr unter Acetylsalicylsäure; HR unter Apixaban 1,13; 95 % KI 0,74–1,75, $p = 0,57$). Die Rate an ischämischen Schlaganfällen war unter der Behandlung mit Apixaban niedriger als unter der Behandlung mit Acetylsalicylsäure (HR unter Apixaban 0,37; 95 % KI 0,25–0,55; $p < 0,001$).

Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Apixaban für die in der Schlüsselfrage angesprochene Patientenpopulation (vorangegangener Schlaganfall oder TIA) finden sich in einer vordefinierten Subgruppenanalyse der AVERROES-Studie (Lawrence et al. 2012); Apixaban-Arm: 390 Patienten; Acetylsalicylsäure-Arm: 374 Patienten). Danach sind die Ergebnisse bei Patienten mit stattgehabter TIA oder stattgehabtem Schlaganfall mit denen in der Gesamtstudie vergleichbar (primärer Endpunkt: $p = 0,17$ für Interaktion).

Evidenzebene Ib: Es existiert nur eine randomisierte Studie.

Empfehlungsgrad B: Es handelt sich um eine (vordefinierte) Subgruppenanalyse (mit direktem Bezug zur Empfehlung) aus einer anderen randomisierten kontrollierten Studie (Connolly et al. 2011b). Für die Untergruppe der Patienten nach ischämischen Schlaganfall oder TIA waren die Ergebnisse mit denen der Gesamtstudie vereinbar.

Bezüglich der gleichzeitigen Behandlung mit Thrombozytenfunktionshemmern und oralen Antikoagulanzen bei Patienten, die mit einem koronaren Stent behandelt werden, wird auf die Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) verwiesen.

Schlüsselfrage 5

Ist die Behandlung von Patienten nach ischämischem Schlaganfall mit Vorhofflimmern mit Antiarrhythmika einer Behandlung mit Placebo überlegen hinsichtlich des Auftretens des kombinierten Endpunkts (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder vaskulärem Tod) oder eines Schlaganfalls?

► Empfehlungen

Empfehlung 3.14: Die Behandlung von Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder transientser ischämischer Attacke (TIA) mit Vorhofflimmern mittels Antiarrhythmika ist einer Behandlung mit Placebo hinsichtlich des Auftretens des kombinierten Endpunkts oder eines Schlaganfalls nicht überlegen. Es sollte keine Behandlung mit Antiarrhythmika erfolgen, soweit sie nicht aus anderem Grund (z. B. tachykardes Vorhofflimmern) notwendig ist. GCP

Begründung

Für die bei Vorhofflimmern empfohlenen Antiarrhythmika (Amiodaron, Dronedaron, Flecainid, Propafenon und Sotalol) konnte bisher keine Reduktion hinsichtlich des Auftretens des kombinierten Endpunkts (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder vaskulärer Tod) oder eines Schlaganfalls im Vergleich zu Placebo gezeigt werden.

Zum Antiarrhythmikum Dronedaron liegen Ergebnisse aus 2 randomisierten placebokontrollierten Studien vor, wobei das Profil der Studienpopulation sich in diesen 2 Studien deutlich unterscheidet. In ATHENA wurden Patienten mit paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern, in PALLAS Patienten mit permanentem Vorhofflimmern eingeschlossen.

In der ATHENA-Studie (Hohnloser et al. 2009), der bislang größten doppelblinden randomisierten Studie bei Vorhofflimmern, wurde bei 4628 Patienten mit nicht permanentem Vorhofflimmern und mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor gezeigt, dass Dronedaron 2 × 400 mg gegenüber Placebo zusätzlich zur Standardtherapie den primär kombinierten Endpunkt aus Tod jeglicher Ursache und kardiovaskulärer Hospitalisierung signifikant senkt (RRR 24 %; 95 % KI 0,69–0,84; $p < 0,001$). Eine Post-hoc-Analyse ergab für den nicht präspezifizierten sekundären Endpunkt Schlaganfall verglichen mit Placebo zusätzlich zur Antikoagulation oder Thrombozytenfunktionshemmung eine 34 %ige Reduktion der Schlaganfallereignisse unter Dronedaron: 46 (1,2 % pro Jahr) versus 70 (1,8 % pro Jahr) Schlaganfälle (HR 0,66; 95 % KI 0,46–0,96; $p = 0,027$) (Connolly et al. 2009a). Auch in der multivariaten Analyse war die Behandlung mit Dronedaron mit einem reduzierten Schlaganfallrisiko von 36 % (HR 0,64; 95 % KI 0,44–0,93; $p = 0,02$) assoziiert. Den kombinierten Endpunkt aus Schlaganfall, akutem Koronarsyndrom und kardiovaskulärer Mortalität erreichten 3,8 % der Patienten pro Jahr in der Dronedaron- und 5,5 % pro Jahr in der Placebo-Gruppe (HR 0,68; 95 % KI 0,55–0,84; $p < 0,001$). Durch eine in der Subgruppenanalyse vorgenommene Testung auf Interaktion zwischen dem Vorliegen eines Hirninfarktes oder TIA als Einschlusskriterium konnte dieser Behandlungseffekt für den in der Schlüsselfrage genannten Endpunkt nicht bestätigt werden.

Evidenzebene IIa: Es existiert nur eine randomisierte Studie.

Einschränkungen in der Interpretation ergeben sich dahingehend, dass die Ergebnisse aus einer Post-hoc-Analyse mit nicht präspezifiziertem Endpunkt stammen. Die Anzahl der in die ATHENA-Studie eingeschlossenen Patienten mit TIA oder ischämischem Schlaganfall lag lediglich bei 14 % der Studienpopulation (616 von 4628 Patienten) und ist somit zu klein um eine valide Aussage für diese in der Schlüsselfrage genannte Patientengruppe ableiten zu können.

Die PALLAS-Studie (Connolly et al. 2011a) untersuchte den Einfluss von Dronedaron zusätzlich zur Standardtherapie auf die Rate von kardiovaskulären Ereignissen oder Todesfällen bei Patienten über 65 Jahren mit permanentem Vorhofflimmern im Vergleich zu Placebo. Die Studie wurde nach Einschluss von 3.236 der insgesamt 10.800 geplanten Patienten und einem medianen Follow-up von 3,5 Monaten wegen Sicherheitsaspekten mit Auftreten schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse vorzeitig beendet. Der primäre kombinierte Endpunkt bestehend aus Myokardinfarkt, systemischer Embolie oder vaskulärem Tod trat bei 43 Patienten in der Verum-Gruppe (8,2 % pro 100 Patientenjahre) und 19 in der Placebo-Gruppe (3,6 % pro 100 Patientenjahre) auf (HR 2,29; 95 % KI 1,34–3,94; $p = 0,002$). Außerdem kam es zu 21 (4,0 % pro 100 Patientenjahre) vaskulär bedingten Todesfällen in der Dronedaron-Gruppe und 10 (1,9 % pro 100 Patientenjahre) in der Placebo-Gruppe (HR 2,11; 95 % KI 1,00–4,49; $p = 0,046$) und es wurden 23 Patienten (4,4 % pro 100 Patientenjahre) mit Schlaganfall in der Dronedaron Gruppe und 10 (1,9 % pro 100 Patientenjahre) in der Placebo-Gruppe registriert (HR 2,32; 95 % KI 1,11–4,88; $p = 0,02$). Auch die Zahl der Hospitalisierungen war signifikant größer in der Dronedaron-Gruppe. Der Anteil der in die Studie eingeschlossenen Patienten mit ischämischem Schlaganfall oder TIA betrug 26,9 % in der Verum-Gruppe (436/1619) und 28,3 % in der Placebo-Gruppe (458/1617). Analysen des kombinierten Endpunkts bzw. Schlaganfalls für die Subgruppe von Patienten mit vorangegangener TIA oder ischämischem Schlaganfall liegen nicht vor.

Evidenzebene Ib: Es existiert nur eine randomisierte Studie.

Durch die vorzeitige Beendigung der Studie ist die statistische Power gemindert, sodass bei der Interpretation der Signifikanzen möglicherweise Verzerrungen möglich sind. Die Ergebnisse sind jedoch äußerst konsistent und zeigen, dass sich unter Dronedaron bei Patienten mit permanentem Vorhofflimmern das Risiko in Bezug auf den primären und alle sekundären Endpunkte mit Ausnahme von Myokardinfarkt verdoppelt. Analysen des kombinierten Endpunkts oder Schlaganfalls für die Subgruppe von Patienten mit vorangegangener TIA oder ischämischem Schlaganfall liegen nicht vor.

23.4 Behandlung des arteriellen Hypertonus

Schlüsselfrage 1

Vermindert bei Patienten nach ischämischem Insult die Behandlung mit Antihypertensiva verglichen mit Placebo oder verschiedenen Mono- oder Kombinationstherapien das Auftreten des kombinierten Endpunkts oder eines Schlaganfalls?

► Empfehlungen

Empfehlung 4.1: Patienten nach einem ischämischen Insult mit arteriellem Hypertonus sollen langfristig antihypertensiv behandelt werden.

Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ia; modifizierte Leitlinienadaptation Australia 2010

Begründung

Die arterielle Hypertonie stellt einen wesentlichen Risikofaktor sowohl für erstmalige als auch für Rezidivschlaganfälle dar. Ein systematischer Review über 10 randomisierte kontrollierte Studien kam zu dem Ergebnis, dass eine antihypertensive Therapie nach ischämischem Insult sowohl das Risiko für einen Rezidivschlaganfall reduziert (OR 0,71; 95 % KI 0,59–0,86) als auch das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (OR 0,69; 95 % KI 0,57–0,85). Das Myokardinfarktrisiko wurde nicht reduziert (OR 0,86; 95 % KI 0,73–1,01), ebenso wenig die Gesamtmortalität (OR 0,95; 95 % KI 0,83–1,07) (Lakhan u. Sapko 2009, aus QLL Australia 2010). Die beste direkte Evidenz existiert für ACE-Hemmer (als Monotherapie oder in Kombination mit einem Diuretikum). Allerdings sind auch andere Substanzen wirksam mit Ausnahme von Betablockern (Rashid et al. 2003, aus QLL Australia 2010). Eine große kontrollierte Studie (n = 20.332) fand keinen Nutzen für eine Therapie mit Angiotensin-Rezeptorblockern (ARB) zusätzlich zu einer antihypertensiven Standardtherapie (Yusuf et al. 2008, aus QLL Australia 2010). In einer Metaanalyse über 25 Studien mit Daten von 64.162 Patienten nach einem vaskulären Ereignis oder mit erhöhtem vaskulärem Risikoprofil, aber ohne arterielle Hypertonie in der Anamnese (RR \leq 140/90 mmHg), wurde der Nutzen einer antihypertensiven Therapie bezüglich der Verhinderung eines vaskulären Ereignisses (Schlaganfall, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, vaskulärer Tod) analysiert. Für alle Endpunkte konnte eine signifikante Risikoreduktion belegt werden. Das relative Risiko für Schlaganfall betrug 0,77 (95 % KI 0,61–0,98), für Myokardinfarkt 0,80 (95 % KI 0,69–0,93), für Herzinsuffizienz 0,71 (95 % KI 0,65–0,77), für alle vaskulären Ereignisse 0,85 (95 % KI 0,80–0,90) und für die vaskuläre Mortalität 0,83 (95 % KI 0,69–0,99) (Thompson et al. 2011). Die Studie weist einige methodische Mängel auf, so wurde nicht in allen Studien die genaue Zahl der Endpunkte angegeben und die Blutdruckmessungen wurden in den verschiedenen Studien mit unterschiedlichen Standards durchgeführt. Darüber hinaus ist ein Publikationsbias nicht auszuschließen. Die Aussagekraft der Studie wird dadurch eingeschränkt, dass nur ein Teil der Patienten ein vorausgegangenes Schlaganfallereignis hatte.

Schlüsselfrage 2

Welche Zielwerte des systolischen und diastolischen Blutdrucks sollen bei Patienten nach ischämischem Insult hinsichtlich des Auftretens des kombinierten Endpunkts oder eines Schlaganfalls angestrebt werden?

► Empfehlungen

Empfehlung 4.2: Grundsätzlich soll der Blutdruck unter 140/90 mmHg gesenkt werden.

GCP

Empfehlung 4.3: Da der Blutdruck nicht auf einen exakten Wert titriert werden kann, wird ein Zielkorridor empfohlen: Der Therapiekorridor des Zielblutdrucks sollte dabei zwischen 120/70 mmHg und 140/90 mmHg unter Berücksichtigung der Komorbiditäten und unerwünschten Wirkungen liegen.

GCP

Empfehlung 4.4: Werte < 120/70 mmHg sollen nicht angestrebt werden.

GCP

Empfehlung 4.5: Grundsätzlich sollen bei der Festlegung der Zielblutdruckwerte die individuellen Gegebenheiten und Beschwerden des Patienten sowie die Begleiterkrankungen in die Entscheidung einbezogen werden. Eine Festlegung des Zielblutdrucks ist deshalb immer individuell vorzunehmen.

GCP

Begründung

Um zu belegen, dass niedrigere Zielblutdrücke die Morbidität und Mortalität reduzieren und die medikamentösen Nebenwirkungen der eingesetzten Antihypertensiva aufwiegen, bedarf es Studien, in denen Patienten zu unterschiedlichen Zielblutdruckwerten randomisiert werden. Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden jedoch keine sekundären Präventionsstudien identifiziert, in denen unterschiedliche Zielblutdruckwerte an Schlaganfallpatienten gegeneinander getestet wurden. Die Post-hoc-Beobachtungsanalyse der PROFESS-Studie schloss 2332 Patienten nach nicht kardioembolischem ischämischem Schlaganfall ein und untersuchte die Assoziation verschiedener Blutdruckbereiche mit dem primären Endpunkt „jedweder Schlaganfall“. Folgende Blutdruckbereiche wurden definiert: very low normal (VLN, < 120 mmHg), low normal (LN, 120 bis < 130 mmHg), high normal (HN, 130 bis < 140 mmHg), high (H, 140 bis < 150 mmHg) und very high (VH, ≥ 150 mmHg). Das Risiko, einen erneuten Schlaganfall zu erleiden, war in den Blutdruckbereichen VLN, H und VH in dieser Studienpopulation erhöht. Die adjustierte HR bezogen auf den Blutdruckbereich HN betrug bei VLN 1,29 (95 % KI 1,07–1,56), bei LN 1,10 (95 % KI 0,95–1,28), bei H 1,24 (95 % KI 1,07–1,41) und bei VH 2,08 (95 % KI 1,83–2,37) (Ovbiagele et al. 2011).

Schlüsselfrage 3

Welche Zielwerte des systolischen und diastolischen Blutdrucks sollen bei Patienten nach ischämischem Insult und Diabetes mellitus hinsichtlich des Auftretens des kombinierten Endpunkts oder eines Schlaganfalls angestrebt werden?

► Empfehlungen

Empfehlung 4.6: Bei Patienten mit Diabetes, die einen ischämischen Schlaganfall erlitten haben, sollten als Zielkorridor für eine antihypertensive Therapie systolische Werte von 120 bis < 140 mmHg und diastolische Werte von 70 bis < 90 mmHg angestrebt werden.

GCP

Begründung

In einer randomisierten, kontrollierten Interventionsstudie wurden 2 antihypertensive Behandlungsregime bei Patienten mit Typ-2-Diabetes miteinander verglichen (Cushman et al. 2010). Bei 2362 Patienten wurde eine intensiviertere antihypertensive Therapie mit einem Blutdruckzielwert von systolisch < 120 mmHg durchgeführt, bei 2371 Patienten eine Standardtherapie mit einem Zielwert systolisch < 140 mmHg. Die Behandlungsdauer betrug im Durchschnitt über 4,7 Jahre. Bezüglich des primären Endpunkts nicht tödlicher Herzinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall oder kardiovaskulärer Tod ergab sich kein signifikanter Unterschied (1,87 % vs. 2,09 % pro Jahr; HR 0,88; 95 % KI 0,73–1,06; p = 0,20). Die Rate der prädefinierten Endpunkte „jedweder Schlaganfall“ bzw. nicht tödlicher Schlaganfall war in der intensiv behandelten Gruppe signifikant geringer (0,32 % vs. 0,53 % (HR 0,59; 95 % KI 0,39–0,89; p = 0,01) bzw. 0,30 % vs. 0,47 % (HR 0,63; 95 % KI 0,41–0,96; p = 0,03).

Schwerwiegende Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der antihypertensiven Therapie traten bei 3,3 % der intensiv behandelten Patienten auf im Vergleich zu 1,3 % in der Vergleichsgruppe (p < 0,001). Die Aussagekraft der Studie wird dadurch eingeschränkt, dass nur 33,7 % der Patienten ein vorausgehendes kardiovaskuläres Ereignis hatten. Wie groß die Zahl der Patienten mit vorausgegangenem Schlaganfall war, wird nicht berichtet.

Schlüsselfrage 4

Ist bei Patienten nach ischämischem Insult mit Risikokonstellationen (z. B. hochgradige Gefäßstenosen oder Verschlüsse hirnversorgender Gefäße) die Gabe von Antihypertensiva verglichen mit keiner Blutdruckbehandlung hinsichtlich des Auftretens des kombinierten Endpunkts oder eines Schlaganfalls gerechtfertigt?

► Empfehlungen

Statement 4.7: Bei Patienten nach ischämischem Insult mit intrakraniellen Stenosen ≥ 50 % sind höhere Blutdruckwerte mit einem größeren Schlaganfallrezidivrisiko assoziiert als niedrige Blutdruckwerte.

Evidenzebene IIa

Begründung

In die WASID-Studie (Turan et al. 2007) wurden 567 Patienten nach ischämischem Insult innerhalb der letzten 90 Tage und Nachweis einer ≥ 50 %igen intrakraniellen Stenose eingeschlossen mit dem Ziel, ASS mit Marcumar in der Sekundärprophylaxe zu vergleichen. In einer sekundären Analyse wurde im Sinne einer Beobachtungsstudie der

Zusammenhang zwischen den während der Studienlaufzeit gemessenen mittleren Blutdruckwerten und der zerebrovaskulären Prognose untersucht. Hierzu wurden die Patienten in folgende Blutdruckgruppen unterteilt: systolisch < 120, 120–139, 140–159 und ≥ 160 mmHg, diastolisch < 80, 80–89 und ≥ 90 mmHg. Als Endpunkte wurden das allgemeine Schlaganfallrezidivrisiko und das Schlaganfallrezidivrisiko im von der stenosierten Arterie versorgten Stromgebiet definiert. Hohe Blutdruckwerte waren prognostisch ungünstig. In der höchsten sowohl systolischen als auch diastolischen Blutdruckkategorie waren beide Endpunktereignisse signifikant häufiger als in der niedrigsten Blutdruckkategorie. Für den Endpunkt „allgemeines Schlaganfallrezidivrisiko“ betrug die Hazard Ratio 4,6 (95 % KI 1,3–16,2; $p = 0,017$), für den anderen Endpunkt 3,9 (95 % KI 1,1–14,1; $p = 0,04$). Als qualitätsmindernd für die Aussagekraft der Studie muss die Tatsache gewertet werden, dass es sich nicht um eine Interventionsstudie zur Blutdruckbehandlung, sondern um eine Sekundäranalyse einer auf ein anderes Therapieregime angelegten Studie handelt (Evidenzebene IIa).

Bei den Patienten der Karotisoperationsstudien ECST (European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group 1991, aus QLL Spain 2009) und NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators 1991, aus QLL Spain 2009) wurde der Zusammenhang zwischen Blutdruckwerten und Schlaganfallrezidivrate bei Patienten mit symptomatischer ACI-Stenose ≥ 70 % analysiert. In der NASCET-Studie zeigte sich eine signifikante Zunahme der Schlaganfallrezidivrate bei steigenden systolischen und diastolischen Blutdruckwerten, in der ECST-Studie war dieser Zusammenhang statistisch nicht signifikant. Für die Frage, ob dieser Zusammenhang auch bei Patienten mit kontralateralem ACI-Verschluss bzw. beidseitiger ACI-Stenose ≥ 70 % zutrifft, wurden die Patienten mit derartigen Gefäßveränderungen in 2 Blutdruckgruppen unterteilt (unter bzw. über dem Blutdruckmedian). Bei Patienten mit kontralateralem ACI-Verschluss bestand der Zusammenhang in gleicher Weise wie bei Patienten ohne kontralateralen ACI-Verschluss (p für Interaktion = 0,56 [systolisch] bzw. 0,07 [diastolisch]). Bei Patienten mit beidseitiger ACI-Stenose ≥ 70 % war das Schlaganfallrezidivrisiko bei höheren systolischen Blutdruckwerten signifikant niedriger (systolisch: HR 0,41; 95 % KI 0,19–0,90; $p = 0,02$; p für Interaktion = 0,002) (Rothwell et al. 2003) (Evidenzebene IIa).

Versorgungskoordination

Die Behandlung von Patienten mit Schlaganfall umfasst eine Betreuung im stationären sowie ambulanten Bereich. In Abhängigkeit von Schweregrad, Behandlungsverlauf und den individuellen Bedürfnissen der Patienten erstreckt sich die Betreuung über die Akutbehandlung, die Rehabilitation, die ambulante Nachsorge sowie die Sekundärprävention. Die in dieser Leitlinie thematisierten Maßnahmen zur Sekundärprävention des Schlaganfalls werden größtenteils durch Neurologen stationär initiiert und durch die Hausärzte, die meist die weitere ambulante Nachbehandlung dieser Patienten übernehmen, gemeinsam mit niedergelassenen Neurologen und Internisten/Kardiologen kontrolliert.

Redaktionskomitee

Prof. Dr. Matthias Endres, Klinik für Neurologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin
Prof. Dr. Hans Christoph Diener, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Essen
Prof. Dr. Joachim Röther, Klinik für Neurologie, Asklepios Klinik Altona

Federführend: Prof. Dr. Matthias Endres, Klinik für Neurologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Tel.: +49 30/450560-102, Fax: +49 30/450560-932
E-Mail: matthias.endres@charite.de

Arbeitsgruppen:

AG Thrombozytenfunktionshemmer:
Prof. Dr. Joachim Röther (AG-Leiter)
Prof. Dr. Hans Christoph Diener
Prof. Dr. Thomas Hohlfeld
Prof. Dr. Martin Moser
Prof. Dr. Roland Veltkamp
Prof. Dr. Roland Nau

AG Hyperlipidämie:
Prof. Dr. Matthias Endres (AG-Leiter)
Prof. Dr. Thomas Hohlfeld
Prof. Dr. Ulrich Laufs
Prof. Dr. Peter Ringleb
Prof. Dr. Norbert Weiss
Prof. Dr. Wolfram Döhner

AG Orale Antikoagulation bei Vorhofflimmern:
Prof. Dr. Martin Dichgans (AG-Leiter)
Prof. Dr. Hans Christoph Diener

Prof. Dr. Stefan Hohnloser
Prof. Dr. Marek Jauß
PD Dr. Rupert Püllen
Prof. Dr. Johann Willeit

AG Arterielle Hypertonie:

Prof. Dr. Martin Grond (AG-Leiter)
Prof. Dr. Hans Christoph Diener
Prof. Dr. Christian Gerloff
Prof. Dr. Tobias Neumann-Haefelin
Prof. Dr. Erich B. Ringelstein
Prof. Dr. Joachim Schrader

Leitlinienkoordination und Projektmanagement

Prof. Dr. Peter Heuschmann
Dr. Ian Wellwood
Manuel Olma

Entwicklungsstufe der Leitlinie: S3

Literatur

- Afilalo J, Duque G, Steele R et al. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical bayesian meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 37–45
- Alhusban A, Fagan SC. Secondary prevention of stroke in the elderly: a review of the evidence. *Am J Geriatr Pharmacother* 2011; 9: 143–152
- Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355: 549–559
- Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol* 2009; 8: 453–463
- Amarenco P, Lavalley PC, Labreuche J et al. Prevalence of coronary atherosclerosis in patients with cerebral infarction. *Stroke* 2011; 42: 22–29
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J* 2002; 324: 71–86
- Armstrong MJ, Schneck MJ, Biller J. Discontinuation of perioperative antiplatelet and anticoagulant therapy in stroke patients. *Neurol Clin* 2006; 24: 607–630
- Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–1681
- Baigent C, Keech A, Kearney PM et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267–1278
- Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706–1717
- Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT et al. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002; 90: 625–628
- Blanco M, Nombela F, Castellanos M et al. Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study. *Neurology* 2007; 69: 904–910
- Boden WE, Probstfield JL, Anderson T et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011; 365: 2255–2267
- Bruckert E, Labreuche J, Amarenco P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2010; 210: 353–361
- Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD et al. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention - cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation - review and meta-analysis. *J Intern Med* 2005; 257: 399–414
- Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA et al. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 438–445
- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348: 1329–1339
- CAST Collaborative Group. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. *Lancet* 1997; 349: 1641–1649
- Chan FK, Ching JY, Hung LC et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005; 352: 238–244
- Collins R, Armitage J, Parish S et al. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004; 363: 757–767

- Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL et al. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011a; 365: 2268–2276
- Connolly SJ, Crijns HJ, Torp-Pedersen C et al. Analysis of stroke in ATHENA: a placebo-controlled, double-blind, parallel-arm trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg BID for the prevention of cardiovascular hospitalization or death from any cause in patients with atrial fibrillation/atrial flutter. *Circulation* 2009a; 120: 1174–1180
- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011b; 364: 806–817
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009b; 361: 1139–1151
- Connolly SJ, Pogue J, Hart RG et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009c; 360: 2066–2078
- Cushman WC, Evans GW, Byington RP et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1575–1585
- Debette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2010; 341: c3666
- Dengler R, Diener HC, Schwartz A et al. Early treatment with aspirin plus extended-release dipyridamole for transient ischaemic attack or ischaemic stroke within 24 h of symptom onset (EARLY trial): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol* 2010; 9: 159–166
- Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM 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: 331–337
- Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD 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: 1157–1163
- Diener HC, Cunha L, Forbes C et al. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 143: 1–13
- Diener HC, Sacco RL, Yusuf S et al. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) trial: a double-blind, active and placebo-controlled study. *Lancet Neurol* 2008; 7: 875–884
- EAFT Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet* 1993; 342: 1255–1262
- Easton JD, Lopes RD, Bahit MC et al. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol* 2012; 11(6): 503–511
- Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011; 123: 2363–2372
- European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70–99 %) or with mild (0–29 %) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1991; 337: 1235–1243
- Field TS, Benavente OR. Current status of antiplatelet agents to prevent stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2011; 11: 6–14
- Flaker GC, Pogue J, Yusuf S et al. Cognitive function and anticoagulation control in patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; 3: 277–283
- Gage BF, Birman-Deych E, Kerzner R et al. Incidence of intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation who are prone to fall. *Am J Med* 2005; 118: 612–617
- Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1563–1574
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–992
- Gremmel T, Steiner S, Seidinger D et al. Comparison of methods to evaluate clopidogrel-mediated platelet inhibition after percutaneous intervention with stent implantation. *Thromb Haemost* 2009; 101: 333–339
- Halkes PH, Gray LJ, Bath PM et al. Dipyridamole plus aspirin versus aspirin alone in secondary prevention after TIA or stroke: a meta-analysis by risk. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 1218–1223
- Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ et al. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1665–1673
- Hankey GJ, Hacke W, Easton JD et al. Effect of clopidogrel on the rate and functional severity of stroke among high vascular risk patients: a prespecified substudy of the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance (CHARISMA) trial. *Stroke* 2010; 41: 1679–1683
- Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR 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: 315–322
- He J, Whelton PK, Vu B et al. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis of randomized controlled

- trials. *J Am Med Ass* 1998; 280: 1930–1935
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22
 - Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 668–678
 - Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C et al. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2007; 115: 2689–2696
 - International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,435 patients with acute ischaemic stroke. *International Stroke Trial Collaborative Group. Lancet* 1997; 349: 1569–1581
 - IQWiG. Dipyridamol + ASS zur Sekundärprävention nach Schlaganfall oder TIA. *IQWiG-Berichte* 2011; 81
 - Josan K, Majumdar SR, McAlister FA. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *Can Med Ass J* 2008; 178: 576–584
 - Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R et al. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *J Am Med Ass* 2009; 301: 2331–2339
 - Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ et al. Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomised controlled pilot trial. *Lancet Neurol* 2007; 6: 961–969
 - Lai KC, Chu KM, Hui WM et al. Esomeprazole with aspirin versus clopidogrel for prevention of recurrent gastrointestinal ulcer complications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 860–865
 - Lakhan SE, Sapko MT. Blood pressure lowering treatment for preventing stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Int Arch Med* 2009; 2: 30
 - Lawrence J, Pogue J, Synhorst D et al. Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a predefined subgroup analysis from AVERROES, a randomised trial. *Lancet Neurol* 2012; 11: 225–231
 - Leonardi-Bee J, Bath PM, Bousser MG et al. Dipyridamole for preventing recurrent ischemic stroke and other vascular events: a meta-analysis of individual patient data from randomized controlled trials. *Stroke* 2005; 36: 162–168
 - Leoo T, Lindgren A, Petersson J et al. Risk factors and treatment at recurrent stroke onset: results from the Recurrent Stroke Quality and Epidemiology (RESQUE) Study. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 254–260
 - Lou M, Al-Hazzani A, Goddeau RP Jr et al. Relationship between white-matter hyperintensities and hematoma volume and growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2010; 41: 34–40
 - Lovelock CE, Cordonnier C, Naka H et al. Antithrombotic drug use, cerebral microbleeds, and intracerebral hemorrhage: a systematic review of published and unpublished studies. *Stroke* 2010; 41: 1222–1228
 - Manktelow BN, Potter JF. Interventions in the management of serum lipids for preventing stroke recurrence. *Stroke* 2009 Sep 17. [Epub ahead of print]
 - Mant J, Hobbs FD, Fletcher K 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; 370: 493–503
 - Maulaz AB, Bezerra DC, Michel P et al. Effect of discontinuing aspirin therapy on the risk of brain ischemic stroke. *Arch Neurol* 2005; 62: 1217–1220
 - McQuaid KR, Laine L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am J Med* 2006; 119: 624–638
 - Mills EJ, Wu P, Chong G et al. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials. *QJM* 2011; 104: 109–124
 - Morocutti C, Amabile G, Fattapposta F et al. Indobufen versus warfarin in the secondary prevention of major vascular events in nonrheumatic atrial fibrillation. SIFA (Studio Italiano Fibrillazione Atriale) Investigators. *Stroke* 1997; 28: 1015–1021
 - North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. N Engl J Med* 1991; 325: 445–453
 - O'Donnell MJ, Hankey GJ, Eikelboom JW. Antiplatelet therapy for secondary prevention of noncardioembolic ischemic stroke: a critical review. *Stroke* 2008; 39: 1638–1646
 - Oviagele B, Diener HC, Yusuf S et al. Level of systolic blood pressure within the normal range and risk of recurrent stroke. *J Am Med Ass* 2011; 306: 2137–2144
 - Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–891
 - Putaala J, Haapaniemi E, Kaste M et al. Statins after ischemic stroke of undetermined etiology in young adults. *Neurology* 2011; 77: 426–430
 - Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke* 2003; 34: 2741–2748
 - Ringleb PA, Bhatt DL, Hirsch AT et al. Benefit of clopidogrel over aspirin is amplified in patients with a history of ischemic events. *Stroke* 2004; 35: 528–532
 - Rothwell PM, Howard SC, Spence JD. Relationship between blood pressure and stroke risk in patients with symptomatic carotid occlusive disease. *Stroke* 2003; 34(11): 2583–2590
 - Sacco RL, Diener HC, Yusuf S et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent

- stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1238–1251
- Sandercock PA, Counsell C, Gubitz GJ et al. Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 3: CD000029
 - 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
 - Serebruany VL, Malinin AI, Eisert RM et al. Risk of bleeding complications with antiplatelet agents: meta-analysis of 338,191 patients enrolled in 50 randomized controlled trials. *Am J Hematol* 2004; 75: 40–47
 - Smith EE, Rosand J, Knudsen KA et al. Leukoaraiosis is associated with warfarin-related hemorrhage following ischemic stroke. *Neurology* 2002; 59: 193–197
 - Sostres C, Lanas A. Gastrointestinal effects of aspirin. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 385–394
 - Sudlow CL, Mason G, Maurice JB et al. Thienopyridine derivatives versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD001246
 - The Dutch TIA Trial Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. The Dutch TIA Trial Study Group. *N Engl J Med* 1991; 325: 1261–1266
 - Thompson AM, Hu T, Eshelbrenner CL et al. Antihypertensive treatment and secondary prevention of cardiovascular disease events among persons without hypertension: a meta-analysis. *J Am Med Ass* 2011; 305: 913–922
 - Turan TN, Cotsonis G, Lynn MJ et al. Relationship between blood pressure and stroke recurrence in patients with intracranial arterial stenosis. *Circulation* 2007; 115: 2969–2975
 - Uchiyama S, Ikeda Y, Urano Y et al. The Japanese aggrenox (extended-release dipyridamole plus aspirin) stroke prevention versus aspirin programme (JASAP) study: a randomized, double-blind, controlled trial. *Cerebrovasc Dis* 2011; 31: 601–613
 - Vergouwen MD, de Haan RJ, Vermeulen M et al. Statin treatment and the occurrence of hemorrhagic stroke in patients with a history of cerebrovascular disease. *Stroke* 2008; 39: 497–502
 - Weber R, Diener HC. Controversies and future perspectives of antiplatelet therapy in secondary stroke prevention. *J Cell Mol Med* 2010; 14: 2371–2380
 - Yusuf S, Diener HC, Sacco RL et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008; 359: 1225–1237

Aus: Hans-Christoph Diener, Christian Weimar (Hrsg.)
Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie
Herausgegeben von der Kommission "Leitlinien" der Deutschen Gesellschaft für
Neurologie
Thieme Verlag, Stuttgart, September 2012

© Deutsche Gesellschaft für Neurologie