

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

publiziert bei:  **AWMF online**  
Das Portal der wissenschaftlichen Medizin

# **Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke – Teil 2: Lebensstil, arterielle Stenosen, andere Antithrombotika-Indikationen, Hormone, Diabetes mellitus, Schlafapnoe**

**Entwicklungsstufe: S2k**

**Koordination: Dr. Manuel C. Olma, Berlin  
Prof. Tobias Kurth, Berlin**

**Herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für  
Neurologie (DGN) und der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft  
(DSG)**

**Unter Mitwirkung der am Konsensusprozess beteiligten Fachgesellschaften,  
Berufsverbände und Organisationen**

**Disclaimer: Keine Haftung für Fehler in Leitlinien der DGN e. V.**

Die medizinisch-wissenschaftlichen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der Deutschen Schlaganfallgesellschaft (DSG) e. V. sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die „Leitlinien“ sind für Ärzte rechtlich nicht bindend; maßgeblich ist immer die medizinische Beurteilung des einzelnen Untersuchungs- bzw. Behandlungsfalls. Leitlinien haben daher weder – im Fall von Abweichungen – haftungsbegründende noch – im Fall ihrer Befolgung – haftungsbefreiende Wirkung.

Die Mitglieder jeder Leitliniengruppe, die Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften e. V. und die in ihr organisierten Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, wie die DGN, erfassen und publizieren die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt – dennoch können sie für die Richtigkeit des Inhalts keine rechtliche Verantwortung übernehmen. Insbesondere bei Dosierungsangaben für die Anwendung von Arzneimitteln oder bestimmten Wirkstoffen sind stets die Angaben der Hersteller in den Fachinformationen und den Beipackzetteln sowie das im einzelnen Behandlungsfall bestehende individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis des Patienten und seiner Erkrankungen vom behandelnden Arzt zu beachten! Die Haftungsbefreiung bezieht sich insbesondere auf Leitlinien, deren Geltungsdauer überschritten ist.

**Version 1.1**

AWMF-Versionsnr.: 1.1

Vollständig überarbeitet: 01.02.2022

Gültig bis: 31.01.2027

Kapitel: Vaskuläre Erkrankungen

**Zitierhinweis**

Olma M. C., Röther J., Grau A., Kurth T. et al., Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke – Teil 2, S2k-Leitlinie, 2022, Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) und Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft (DSG), Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) (abgerufen am TT.MM.JJJJ).

**Korrespondenz**

[manuel.olma@charite.de](mailto:manuel.olma@charite.de)

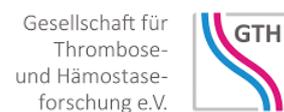
**Im Internet**

[www.dgn.org](http://www.dgn.org)

[www.awmf.org](http://www.awmf.org)



Hochdruckliga



INSULT | HILFE



## Steuergruppe

- Prof. Armin Grau, Ludwigshafen
- Prof. Joachim Röther, Hamburg
- Prof. Tobias Kurth, Berlin

## Herausgeber

- Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
- Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft (DSG)

## Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

- Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR)
- Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin (DGA)
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)
- Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK)
- Deutsche Hochdruckliga e. V. DHL®/Deutsche Hypertonie Gesellschaft
- Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)
- Deutsche Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie e. V. (DGGG)
- Deutsche Gesellschaft für Pharmakologie (DGP)
- Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin (DGCH)
- Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe
- Insulthilfe e. V.
- Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG)
- Berufsverband Deutscher Neurologen (BDN)
- Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH)
- Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW)
- Schweizerische Hirnschlaggesellschaft (SHG)
- Österreichische Schlaganfall-Gesellschaft
- Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM)

## 13.12.2022 – Bitte beachten Sie folgende Korrektur

Im Kapitel „Dissektion“ wurden auf S. 48 folgende zwei Korrekturen vorgenommen:

- Statt „Zum gegenwärtigen Zeitpunkt liegt eine randomisierte, prospektive Studie vor,...“ heißt es jetzt: „Zum gegenwärtigen Zeitpunkt **liegen zwei abgeschlossene randomisierte, prospektive Studien vor, die die Therapie von OAK und THF vergleichen. Die erste Studie (CADISS trial investigators et al., 2015) randomisierte...**“
- Statt „Es zeigte sich eine Nichtunterlegenheit für die Gabe von ASS...“ heißt es jetzt: „Es zeigte sich **keine** Nichtunterlegenheit...“

## Vorbemerkung

**Liebe Leserinnen und Leser der Leitlinie „Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls“,**

möglicherweise wundern Sie sich über die Aufteilung dieses Themas in zwei Teile, die doch inhaltlich kaum zu verstehen ist. Der Grund hierfür ist ein rein pragmatischer, erfordert doch die Vielfalt der abzubildenden Aspekte einen besonders großen Expertenkreis mit etlichen Arbeitsgruppen, was die Abstimmung untereinander erschwert. Nur aus diesem Grund haben die federführenden Fachgesellschaften sich dafür entschieden, die Leitlinie in zwei Themenfelder zu gliedern, die hoffentlich aber auch Ihre Suche vorzustrukturieren hilft:

**LL 030/133 Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke – Teil 1: Plättchenhemmer, Vorhofflimmern, Hypercholesterinämie und Hypertonie**

**LL 030/143 – Teil 2: Lebensstil, arterielle Stenosen, andere Antithrombotika-Indikationen, Hormone, Diabetes mellitus, Schlafapnoe**

## Gender-Hinweis

In dieser Leitlinie werden Personenbezeichnungen fallweise männlich/weiblich oder genderneutral verwendet. Dies hat nur redaktionelle Gründe und beinhaltet grundsätzlich keine Wertung. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter.

## Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

Der zweite Teil der Leitlinie Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke beschäftigt sich mit der Lebensstilmodifikation, der oralen Antikoagulation jenseits des Vorhofflimmerns, der Therapie von Dissektionen der hirnversorgenden Arterien, der Behandlung intrakranieller Gefäßstenosen, der Hormonersatztherapie, dem Diabetes mellitus bei Schlaganfallpatienten und dem obstruktiven Schlafapnoesyndrom.

### ■ **Lebensstilmodifikation**

Regelmäßige körperliche Aktivität, der regelmäßige Verzehr von Obst und Gemüse oder eine mediterrane, kardioprotektive Diät reduzieren das Risiko eines Schlaganfallrezidivs und vaskulärer Folgeereignisse. Der Konsum von Fisch kann als Komponente einer mediterranen Diät empfohlen werden, wohingegen für den Einsatz von Nahrungsergänzungsmitteln oder die routinemäßige Substitution von Vitaminen keine eindeutige Evidenz besteht. Der Salzkonsum sollte reduziert werden und bei übergewichtigen Patienten sollte durch die Erfassung des BMI ein Bewusstsein für das Körpergewicht geschaffen werden, der Nutzen einer Gewichtsreduktion ist jedoch ungewiss. Das Rauchen sollte vollständig eingestellt und der Alkoholkonsum reduziert werden.

### ■ **Andere Indikationen für eine orale Antikoagulation (jenseits des Vorhofflimmerns)**

Eine Sekundärprävention mit oralen Antikoagulanzen ist bei komplexen Plaques im Aortenbogen, bei Gerinnungsstörungen und bei embolischem Schlaganfall ohne kardiale Emboliequelle nicht wirksamer als eine Thrombozytenfunktionshemmung. Bei Schlaganfällen im Zusammenhang mit einer onkologischen Erkrankung und einer tumorinduzierten Hyperkoagulopathie sowie bei einer Herzinsuffizienz mit einer Ejektionsfraktion < 35 % kann eine OAK anstelle einer Thrombozytenfunktionshemmung erwogen werden.

### ■ **Dissektionen der hirnversorgenden Arterien**

OAK sind in der Behandlung eines ischämischen Insultes infolge einer Dissektion der extrakraniellen Gefäße einer Thrombozytenfunktionshemmung nicht überlegen, können als Einzelfallentscheidung nach pathophysiologischen Erwägungen jedoch eingesetzt werden.

### ■ **Intrakranielle Stenosen**

Bei Patienten mit symptomatischen intrakraniellen Stenosen sollten die Patienten ASS oder alternativ Clopidogrel erhalten. Bei akut symptomatischen höhergradigen intrakraniellen Stenosen soll eine doppelte Thrombozytenaggregationshemmung (ASS und Clopidogrel) für einen Zeitraum von 3 Monaten erfolgen. Ergänzend sollten langfristig eine aggressive Cholesterinsenkung mit einem LDL-Zielwert < 55 mg/dl und eine Senkung des systolischen Blutdrucks auf < 140 mmHg erfolgen. Die Stentimplantation kann in Einzelfällen erwogen werden, wenn trotz optimierter medikamentöser Therapie rezidivierende Symptome oder Hirninfarkte auftreten. Bei Vorliegen einer symptomatischen 50–99%igen Stenose der extrakraniellen Arteria vertebralis kann eine rekanalisierende Therapie erwogen werden.

- **Hormonersatztherapie**

Für die Mehrzahl der hormonellen Präparationen besteht ein erhöhtes Schlaganfallrisiko, sodass bei Patientinnen nach ischämischem Insult nicht hormonelle Behandlungsalternativen vorgezogen werden sollen.

- **Diabetes mellitus und ischämischer Schlaganfall**

Sofern eine strenge metabolische Kontrolle grundsätzlich indiziert ist, sollte bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall oder TIA und Diabetes mellitus < 65 Jahre ein HbA1c-Zielwert  $\leq 7,0\%$  (6,5 % bis 7 %) und bei Patienten > 65 Jahre ein HbA1c-Zielwert  $\leq 7,5\%$  (6,5–7,5 %) angestrebt werden.

Die Gabe von Pioglitazon kann nach ischämischem Schlaganfall in Erwägung gezogen werden; ein erhöhtes Frakturrisiko muss allerdings beachtet werden. Der Stellenwert von SGLT-2-Inhibitoren und GLP-1-Rezeptor-Agonisten kann in der Sekundärprävention des Schlaganfalls noch nicht ausreichend bewertet werden.

- **Obstruktives Schlafapnoesyndrom**

Bei Vorliegen einer mittel- bis schwergradigen Schlafapnoe sollte eine nächtliche Überdruckbeatmung erfolgen.

## Inhalt

<b>5. Lebensstilmodifikation</b> .....	<b>9</b>
Einführung.....	9
Schlüsselfrage 1.....	10
Schlüsselfrage 2.....	12
Schlüsselfrage 3.....	14
Schlüsselfrage 4.....	15
Schlüsselfrage 5.....	18
Schlüsselfrage 6.....	20
Schlüsselfrage 7.....	23
Schlüsselfrage 8.....	24
Schlüsselfrage 9.....	26
<b>7. Andere Indikationen für OAK</b> .....	<b>34</b>
Einführung.....	34
Schlüsselfrage 1.....	34
Schlüsselfrage 2.....	36
Schlüsselfrage 3.....	40
Schlüsselfrage 4.....	43
<b>8. Dissektion</b> .....	<b>45</b>
Einführung.....	45
Schlüsselfrage 1.....	47
<b>9. Stenosen der hirnversorgenden Gefäße (ausgenommen A. Carotis)</b> .....	<b>50</b>
Einführung.....	50
Schlüsselfrage 1.....	50
Schlüsselfrage 2.....	53
Schlüsselfrage 3.....	59
Schlüsselfrage 4.....	61
<b>10. Hormonersatztherapie</b> .....	<b>70</b>
Einführung.....	70
Schlüsselfrage 1.....	71
<b>11. Diabetes</b> .....	<b>78</b>
Einführung.....	78
Schlüsselfrage 1.....	80
Schlüsselfrage 2.....	82
Schlüsselfrage 3.....	85
Schlüsselfrage 4.....	87
<b>12. Obstruktives Schlafapnoesyndrom</b> .....	<b>90</b>
Einführung.....	90
Schlüsselfrage 1.....	91
<b>Gesamtverzeichnis Literatur</b> .....	<b>94</b>

## 5. Lebensstilmodifikation

### Einführung

Lebensstilfaktoren beziehen sich vor allem auf Gewichtsreduktion und Vermeidung von Übergewicht, gesunde Ernährung und gesunde Diäten, Beendigung des Rauchens, vermehrte körperliche Aktivität, Reduktion eines übermäßigen Alkoholkonsums, Vermeidung von Drogenabusus, Reduktion des Genusses von Salz, optimale Vitaminversorgung und Elektrolytzufuhr.

Die Evidenz, dass Lebensstilinterventionen für die Primärprävention kardiovaskulärer und zerebrovaskulärer Ereignisse eine Rolle spielen, ist überwältigend. Wenige hoch qualitative wissenschaftliche Daten liegen zur Sekundärprävention von Schlaganfall und TIA vor. Grundsätzlich ist anzunehmen, dass Veränderungen des Lebensstils in der Sekundärprävention ähnlich wichtig sind wie in der Primärprävention.

Patienten, die fünf Kriterien eines Lebensstils mit einem niedrigen Schlaganfallrisiko erfüllen (kein Rauchen, regelmäßige körperliche Aktivität über 30 Minuten pro Tag, gesunde Ernährung – mediterrane Kost, moderate Alkoholzufuhr, BMI unter 25 kg/m<sup>2</sup>) hatten ein um 80 % reduziertes Schlaganfallrisiko gegenüber Patienten, die keines dieser Kriterien erfüllten (Chiuve et al., 2008). Lebensstilbeeinflussungen können in theoretischen Ansätzen und im Idealfall das Schlaganfallrisiko um bis zu 70 % reduzieren (Niewada & Michel, 2016).

Aufgrund der aktuellen Entwicklungen in der Medizin mit Betonung von präventiven Ansätzen werden diese Faktoren immer bedeutsamer und ihre Beachtung ist auch in der Sekundärprävention des Schlaganfalls wesentlich.

Dieses Kapitel der Leitlinie Sekundärprävention fasst die wesentlichen Empfehlungen zusammen.

### Literatur

1. Chiuve SE, Rexrode KM, Spiegelman D, Logroscino G, Manson JAE, Rimm EB. Primary Prevention of Stroke by Healthy Lifestyle. *Circulation* 2008; 118: 947-54.
2. Niewada M, Michel P. Lifestyle Modification for Stroke Prevention: Facts and Fiction. *Curr Opin Neurol* 2016; 29: 9-13.

## Schlüsselfrage 1

**Verringert bei Patienten nach ischämischem Insult eine regelmäßige körperliche Aktivität, verglichen mit unregelmäßiger oder keiner zusätzlichen körperlichen Aktivität, das Auftreten des kombinierten Endpunkts (Myokardinfarkt, Schlaganfall, vaskulärer Tod) oder eines Schlaganfalls?**

### Empfehlung 1.1

Nach TIA oder Hirninfarkt sollte regelmäßige körperliche Aktivität durchgeführt werden, um eine positive Beeinflussung vaskulärer Risikofaktoren zu erreichen.

Empfehlungsgrad: ↑

### Statement 1.2

Nach TIA oder Hirninfarkt kann körperliche Aktivität das Risiko eines Schlaganfallrezidivs und vaskulärer Folgeereignisse verringern.

### Empfehlung 1.3

Sofern möglich, sollen Maßnahmen zur regelmäßigen körperlichen Aktivität in ein strukturiertes Programm zur Lebensstilmodifikation integriert und ggf. ärztlich begleitet werden.

Empfehlungsgrad: ↑↑

## Begründung

In einer großen, rezenten Datenbankanalyse konnte gezeigt werden, dass beeinflussbare Lebensstilfaktoren eine stärkere Auswirkung auf das individuelle Schlaganfallrisiko haben als nicht beeinflussbare, genetische Faktoren (Rutten-Jacobs et al., 2018). Der Einfluss regelmäßiger körperlicher Aktivität auf erstmalige Schlaganfälle und vaskuläre Erstereignisse im Rahmen der Primärprävention ist gut belegt. In einer Metaanalyse von 33 prospektiven Kohortenstudien ging körperliche Aktivität, je nach Schlaganfalltyp, mit einer Risikoreduktion für den ersten Schlaganfall zwischen 25 % für ischämische Infarkte (RR 0,75; 95 % KI 0,67–0,84) und 33 % für Hirnblutungen (RR 0,67; 95 % KI 0,52–0,86) einher (Feigin et al., 2016). In einer älteren Metaanalyse aus dem Jahre 2003 konnte zudem ein Dosis-Wirkungs-Effekt bezüglich der Intensität der regelmäßigen körperlichen Aktivität aufgezeigt werden (Reimers, Knapp & Reimers, 2009). Einschränkend ist festzustellen, dass die Definition und die Quantifizierung der körperlichen Aktivität in den Studien sehr heterogen ausfielen, sodass die Studienergebnisse nur eingeschränkt vergleichbar sind und genaue Angaben zur

optimalen Intensität und Dauer der körperlichen Aktivität erschweren. Häufig werden meist allgemeine Empfehlungen für ältere Erwachsene ausgesprochen, die nicht spezifisch für Schlaganfallpatienten gehalten sind (Lee, Folsom & Blair, 2003).

Mangels gezielter prospektiver Studien ist bislang ungeklärt, ob körperliche Aktivität nach ischämischem Schlaganfall oder TIA auch sekundärpräventiv wirksam ist. Dabei sind auch unerwünschte Ereignisse zu beachten, wie z. B. erhöhtes Sturzrisiko und vermehrte kardiovaskuläre Ereignisse. In einer rezenten prospektiven, randomisierten Studie im subakuten Stadium (~ 28 Tage) nach Schlaganfall ging eine zusätzliche aerobe Aktivität auf dem Laufband über 4 Wochen mit vermehrten unerwünschten Ereignissen einher (Nave et al., 2019). In der INSPIRE-Studie wurde der Effekt einer intensivierten Betreuung nach Schlaganfall im Vergleich zu einer regulären Nachsorge auf das Risiko vaskulärer Folgeereignisse untersucht (Ahmadi et al., 2020). Dazu gehörte auch eine gezielte Lebensstilintervention. Nach einem mittleren Follow-up von 3,6 Jahren waren die Zielwerte (z. B. Blutdruck, LDL, körperliche Aktivität) in der Interventionsgruppe häufiger erreicht. Allerdings konnte lediglich ein nicht signifikanter sekundärpräventiver Trend bzgl. Tod und vaskulärer Folgeereignisse beobachtet werden. Zu einem ähnlich neutralen Resultat gelangten eine Metaanalyse aus dem Jahre 2017 aus 22 kleineren randomisierten Studien mit insgesamt 2574 Patienten zur Sekundärprävention nach Schlaganfall/TIA (Deijle et al., 2017) sowie eine Cochrane-Analyse aus dem Jahre 2016 (Saunders et al., 2016). Auch hier war die gezielte Lebensstilintervention mit einer günstigen Entwicklung vaskulärer Risikofaktoren assoziiert, jedoch ohne signifikante Verminderung vaskulärer Folgeereignisse oder Tod. Trotz der fehlenden direkten Datenlagen zur Sekundärprävention legt die Übertragung der klaren Daten aus der Primärprävention den Schluss nahe, dass regelmäßige körperliche Aktivität im Rahmen eines strukturierten Programms auch für die Sekundärprävention sinnvoll ist. „

#### Literatur

1. Rutten-Jacobs LCA, Larsson SC, Malik R. et al. (2008). Genetic risk, incident stroke, and the benefits of adhering to a healthy lifestyle: cohort study of 306 473 UK biobank participants. *BMJ* 2018; 363: k4168.
2. Feigin VL, Roth GA, Naghavi M, et al. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 (2016). *Lancet Neurol* 15: 913-924.
3. Reimers, C. D., G. Knapp and A. K. Reimers (2009). Exercise as stroke prophylaxis. *Dtsch Arztebl Int* 106: 715-721.
4. Lee, C. D., A. R. Folsom and S. N. Blair (2003). Physical activity and stroke risk: a metaanalysis. *Stroke* 34: 2475-2481.
5. Nave AH, Rackoll T, Grittner U, et al. Physical Fitness Training in Patients with Subacute Stroke (PHYS-STROKE): multicentre, randomised controlled, endpoint blinded trial (2019). *BMJ* 366: 15101.

6. Ahmadi M, Laumeier I, Ihl T, et al. (2020). A support programme for secondary prevention in patients with transient ischaemic attack and minor stroke (INSPIRE-TMS): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 19: 49-60.
7. Deijle IA, Van Schaik SM, Van Wegen EE, et al. (2017). Lifestyle Interventions to Prevent Cardiovascular Events After Stroke and Transient Ischemic Attack: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 48:174-179.
8. Saunders DH, Sanderson M, Hayes S, et al. Physical fitness training for stroke patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016;(3):CD003316.

## Schlüsselfrage 2

**Verringert bei Patienten nach ischämischem Insult die regelmäßige Aufnahme von Obst und/oder Gemüse, verglichen mit unregelmäßiger oder keiner Aufnahme, das Auftreten des kombinierten Endpunkts (Myokardinfarkt, Schlaganfall, vaskulärer Tod) oder eines Schlaganfalls?**

### Empfehlung 2.1

Nach TIA oder Hirninfarkt sollten regelmäßig Obst und Gemüse verzehrt werden und/oder eine mediterrane Diät eingehalten werden, da dies zu einer positiven Beeinflussung vaskulärer Risikofaktoren führen kann.

Empfehlungsgrad: ↑

### Statement 2.2

Nach TIA oder Hirninfarkt kann der regelmäßige Verzehr von Obst und Gemüse und/oder eine mediterrane Diät das Risiko eines Schlaganfallrezidivs und vaskulärer Folgeereignisse verringern.

### Empfehlung 2.3

Sofern möglich, sollten täglich mindestens 3 Portionen Gemüse/Obst (vorzugsweise Gemüse) verzehrt werden.

Empfehlungsgrad: ↑

## Begründung

In einer großen, rezenten Datenbankanalyse konnte gezeigt werden, dass beeinflussbare Lebensstilfaktoren eine stärkere Auswirkung auf das individuelle Schlaganfallrisiko haben als nicht beeinflussbare, genetische Faktoren (Rutten-Jacobs et al., 2018). Die Bedeutung von Lifestyle-Faktoren zeigte sich auch in der Global Burden of Stroke Study, unabhängig von dem wirtschaftlichen Status eines Landes (GBD 2016 Stroke Collaborators, 2019). Der Einfluss der Ernährung auf das Risiko von Schlaganfällen und anderen vaskulären Erstereignissen an gesunden Probanden ist gut belegt. In einer rezenten Cochrane-Metaanalyse zeigte sich ein geringer, statistisch signifikanter Effekt auf den Blutdruck (systolisch  $-3$  mm Hg, diastolisch  $-2$  mmHg) und auf das Schlaganfallrisiko (RR 0,6 nach 4,8 Jahren) [Rees et al., 2019]. Die Verminderung von Myokardinfarkten und kombinierten relevanten vaskulären Ereignissen erreichte hingegen nicht das Signifikanzniveau. In einer älteren Metaanalyse aus dem Jahre 2006, basierend auf 9 unabhängigen Kohortenstudien mit mehr als 250.000 Probanden, konnte zudem eine Dosis-Wirkungs-Beziehung des präventiven Effekts aufgezeigt werden: Im Vergleich zu Probanden mit  $< 3$  Obst- und Gemüseportionen täglich zeigten solche mit 3–5 Portionen ein 11 % niedrigeres (RR 0,89; 95 % KI 0,83–0,97), Individuen mit  $> 5$  Portionen ein 26 % niedrigeres Schlaganfallrisiko (RR 0,74; 95 % KI 0,69–0,79) (Rees et al., 2019).

Die Datenlage für den sekundärpräventiven Effekt einer speziellen Ernährung ist deutlich schwächer. In der bereits erwähnten Cochrane-Metaanalyse erfüllte nur eine randomisierte Studie die geforderten Qualitätskriterien und zeigte eine reduzierte vaskuläre Sterblichkeit (RR 0,35; 95 % KI 0,15–0,82) (Rees et al., 2019). In der INSPIRE-Studie wurde der Effekt einer intensivierten Betreuung im Vergleich zu einer regulären Nachsorge auf das Risiko vaskulärer Folgeereignisse nach Schlaganfall-Erstereignis untersucht (Ahmadi et al., 2020). Die Interventionsgruppe wurde u. a. zu einer gesunden Ernährung angeleitet: entweder durch Verzehr von 4–5 Portionen Obst/Gemüse täglich mit vermindertem Salzkonsum oder einer mediterranen Diät. Nach einem mittleren Follow-up von 3,6 Jahren waren die vaskulären Zielwerte (z. B. Blutdruck, LDL, körperliche Aktivität) in der Interventionsgruppe signifikant häufiger erreicht. Allerdings konnte lediglich ein nicht signifikanter sekundärpräventiver Trend bzgl. Tod und vaskulärer Folgeereignisse beobachtet werden (RR 0,75–1,14). Ob digitale Technologien das Präventionsverhalten verbessern, ist derzeit noch ungeklärt (Krishnamurthi et al., 2018). Trotz der schwächeren Datenlage für die Sekundärprävention unterstützt die klare Datenlage für die Primärprävention die Empfehlung.

## Literatur

1. Rutten-Jacobs LCA, Larsson SC, Malik R. et al. (2018). Genetic risk, incident stroke, and the benefits of adhering to a healthy lifestyle: cohort study of 306 473 UK biobank participants. *BMJ* 2018; 363: k4168.
2. GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burdens of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 (2019). *Lancet Neurol* 18: 439-458.
3. Rees K, Takeda A, Martin N, Ellis L, Wijesekara D, Vepa A, Das A, Hartley L, Stranges S. Mediterranean-style diet for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 3. Art. No.: CD009825.

4. Ahmadi M, Laumeier I, Ihl T, et al. A support programme for secondary prevention in patients with transient ischaemic attack and minor stroke (INSPIRE-TMS): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2020; 19: 49-60.
5. Krishnamurthi R, Hale L, Barker-Collo S, et al. Mobile Technology for Primary Stroke Prevention (2018). *STROKE*. doi:10.1161/STROKEAHA.118.023058.

### Schlüsselfrage 3

**Verringert bei Patienten nach ischämischem Insult die regelmäßige Aufnahme von Fisch und/oder Fischöl verglichen mit unregelmäßiger oder keiner Aufnahme das Auftreten des kombinierten Endpunkts (Myokardinfarkt, Schlaganfall, vaskulärer Tod) oder eines Schlaganfalls?**

#### Empfehlung 3.1

Fischkonsum kann als Komponente einer an der mediterranen Kost orientierten Ernährung empfohlen werden.

Empfehlungsgrad: ⇔

#### Statement 3.2

Für den Einsatz von Nahrungsergänzungsmitteln wie Fischöl bzw. Omega-3-Fettsäuren bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA zur Sekundärprophylaxe gibt es keine eindeutige Evidenz.

### Begründung

Die günstigen Wirkungen einer mediterranen Kost, inklusive des häufigen Verzehrs von Fisch, zur Prävention von kardiovaskulären Ereignissen und Schlaganfall sind belegt (Larsson, 2017).

Bezüglich einer Supplementation von Fischöl bzw. Omega-3-Fettsäuren gibt es hingegen eine kontroverse Studienlage: Während die Mehrzahl der Studien keinen Effekt auf klinische Ereignisse nachwies (Abdelhamid et al., 2018), zeigte eine aktuelle randomisierte Multicenter-Studie bei kardiovaskulären Risikopatienten mit hohen Triglyzeriden eine signifikante Reduktion ischämischer Endpunkte (u. a. Schlaganfall, Myokardinfarkt und kardiovaskulärer Tod) durch Gabe von 4 g/d Icosapent-Ethyl (Bhatt et al., 2019). Es werden aktuell weitere Studien durchgeführt, die u. a. die Dosis und Patientenselektion für eine Supplementation mit Omega-3-Fettsäuren thematisieren.

## Literatur

1. Larsson SC. Dietary approaches for stroke prevention. *Stroke* 2017;48:2905-2911.
2. Abdelhamid AS et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;7:CD003177.
3. Bhatt DL et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380:11-22.

## Schlüsselfrage 4

**Verringert bei Patienten nach ischämischem Insult die Reduktion des Salzkonsums im Vergleich zu keiner Reduktion das Auftreten des kombinierten Endpunkts (Myokardinfarkt, Schlaganfall, vaskulärer Tod) oder eines Schlaganfalls?**

### Statement 4.1

Eine Reduktion des Salzkonsums bei Patienten mit einer kardiovaskulären Erkrankung, insbesondere mit einem arteriellen Bluthochdruck, kann bei der Mehrzahl der Patienten zu einer zwar leichten, aber eindeutigen Reduktion des arteriellen Blutdrucks führen und dadurch die Sekundärprophylaxe des Schlaganfalls unterstützen.

### Empfehlung 4.2

Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA mit arteriellem Bluthochdruck sollten ihren Salzkonsum reduzieren (möglichst unter 5 g pro Tag), um den Blutdruck zu senken, sofern keine Hyponatriämie vorliegt.

Empfehlungsgrad: ↑

## Begründung

Ein Lebensstil, der die Minderung gesundheitlicher kardiovaskulärer Risiken berücksichtigt, reduziert das Risiko für Schlaganfall und auch das Risiko für ein Schlaganfallrezidiv nach einem ersten Schlaganfall. Arterielle Hypertonie ist der wichtigste beeinflussbare Risikofaktor für Schlaganfall. Neuere Studien zeigen, dass eine Verminderung des Salzgehalts in Nahrungsmitteln zu einer Ausschaltung des Risikofaktors Hypertonie bei einem Drittel der Bevölkerung führen könnte; daraus lässt sich die Vermutung ableiten, dass auch durch eine deutliche Verminderung des Salzkonsums, des Verhältnisses von Natrium- zu Kaliumaufnahme (durch vermehrte pflanzliche Kost) und die daraus resultierende Blutdrucksenkung das Schlaganfallrisiko um bis zu 30 % vermindert werden könnte (Jayedi, Ghomashi, Zargar & Shab-Bidar, 2019). Dies trifft sowohl für den ischämischen wie auch für den hämorrhagischen Schlaganfall zu (Cho et al., 2016).

Ein hoher Kochsalzkonsum ist nicht nur mit einem erhöhten Blutdruck verbunden (Alderman, 2011; Aleksandrova, Pischon, & Weikert, 2011; Appel et al., 2011; Frohlich, 2007; Gardener, Rundek, Wright, Elkind, & Sacco, 2012; Graudal, Hubeck-Graudal, & Jurgens, 2011; He, Appel, Cappuccio, de Wardener, & MacGregor, 2011; He & MacGregor, 2011; Intake, 2010; Sacks et al., 2001; Strazzullo, D’Elia, Kandala, & Cappuccio, 2009), sondern hat durch Fibrosebildung im Bereich des Herzens, der Nieren und der Arterien, einschließlich der hirnversorgenden Arterien, auch direkte negative Effekte, unabhängig vom Blutdruck (Alderman, 2011; Aleksandrova et al., 2011; Appel et al., 2011; Strazzullo et al., 2009).

Eine Reduktion des Salzkonsums führt zu einer Blutdrucksenkung (Sacks et al., 2001). Als ausreichender täglicher Konsum von Kochsalz wird für gesunde Erwachsene im Alter zwischen 9 und 50 Jahren eine Kochsalzmenge von 3,75 g/Tag angesehen. Im Alter von 51–70 Jahren sollte der Kochsalzkonsum auf 3,25 g Salz/Tag und für über 70-Jährige auf 3,00 g/Tag vermindert werden. Ein durchschnittlicher Tageskonsum sollte nach diesen Vorstellungen in keiner Altersgruppe über 5,75 g/Tag (Intake, 2010) liegen. US-amerikanische und kanadische Regierungen haben diese Grenzwerte für ihre Gesundheitspolitik akzeptiert (Quellleitlinie Canada, 2012). Der mittlere Salzkonsum in Deutschland liegt jedoch um 6,5 g/Tag bei Frauen und bei Männern um 9 g/Tag (Gesundheitsberichterstattung des Bundes). Eine Reduktion des Salzkonsums um 3 g/Tag würde nach einer US-Modellkalkulation das Schlaganfallrisiko bei über 55-jährigen Personen um 6 % bis 10 % reduzieren, bei Frauen tendenziell etwas stärker als bei Männern; die Gesamtmortalität würde um 2,6–4,1 % reduziert werden (Bibbins-Domingo et al., 2010). Das Ziel einer Halbierung des Kochsalzkonsums bei einer in der Regel älteren Patientenpopulation erscheint jedoch wenig realistisch. Eine Reduktion des Kochsalzkonsums nach Schlaganfall erscheint nach epidemiologischen Daten zwar wünschenswert, randomisierte Studien über die Auswirkungen eines verminderten Kochsalzkonsums bei Patienten nach Schlaganfall liegen jedoch derzeit noch nicht vor, sodass sich die Empfehlungen für den Kochsalzkonsum an epidemiologischen Daten und Beobachtungsstudien orientieren müssen (Kernan et al., 2014; Perk, De Backer, Gohlke, Graham, Reiner, Verschuren, Albus, Benlian, Boysen, Cifkova, Deaton, Ebrahim, Fisher, Germano, Hobbs, Hoes, Karadeniz, Mezzani, Prescott, Ryden, Scherer, Syvanne, Scholte op Reimer, Vrints, Wood, Zamorano, & Zannad, 2012).

#### Literatur

1. Jayedi A, Ghomashi Fb, Zargar MS, Shab-Bidar S. Dietary sodium, sodium-to-potassium ratio, and risk of stroke: A systematic review and nonlinear dose-response meta-analysis. *Clinical Nutrition* 2019; 38: 1092e1100.
2. Cho Y, Cudhea F, Park JH, et al. Estimating change in cardiovascular disease and diabetes burdens due to dietary and metabolic factors in Korea 1998–2011: a comparative risk assessment analysis. *BMJ Open* 2016;6:e013283.doi:10.1136/bmjopen-2016-013283.
3. He FJ, MacGregor GA. Salt reduction lowers cardiovascular risk: meta-analysis of outcome trials. *Lancet*. 2011;378(9789):380-2. Epub 2011/08/02.
4. Alderman MH. The Cochrane review of sodium and health. *American journal of hypertension*. 2011;24(8):854-6. Epub 2011/07/07.

5. Aleksandrova K, Pischon T, Weikert C. Urinary sodium excretion and cardiovascular disease mortality. *Jama*. 2011;306(10):1083; author reply 6-7. Epub 2011/09/16.
6. Appel LJ, Frohlich ED, Hall JE, Pearson TA, Sacco RL, Seals DR, et al. The importance of population-wide sodium reduction as a means to prevent cardiovascular disease and stroke: a call to action from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(10):1138-43. Epub 2011/01/15.
7. Frohlich ED. The salt conundrum: a hypothesis. *Hypertension*. 2007;50(1):161-6. Epub 2007/05/02.
8. Gardener H, Rundek T, Wright CB, Elkind MS, Sacco RL. Dietary sodium and risk of stroke in the Northern Manhattan study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2012;43(5):1200-5. Epub 2012/04/14.
9. Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jurgens G. Effects of low sodium diet versus high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011(11):Cd004022. Epub 2011/11/11.
10. He FJ, Appel LJ, Cappuccio FP, de Wardener HE, MacGregor GA. Does reducing salt intake increase cardiovascular mortality? *Kidney international*. 2011;80(7):696-8. Epub 2011/08/05.
11. Strazzullo P, D'Elia L, Kandala NB, Cappuccio FP. Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospective studies. *BMJ (Clinical research ed)*. 2009;339:b4567. Epub 2009/11/26.
12. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *The New England journal of medicine*. 2001;344(1):3-10. Epub 2001/01/04.
13. Institute of Medicine (US) Committee on Strategies to Reduce Sodium Intake. *Strategies to Reduce Sodium Intake in the United States*. Henney JE, Taylor CL, Boon CS, editors. Washington DC, National Academies Press; 2010.
14. Quelleitlinie Canada. Canadian best practice recommendations for stroke care, 4th ed. In: Group CSSBPaSW, editor.: Canadian Stroke network and the Heart and Stroke Foundation of Canada; 2012.
15. Bundes Gd. Gesundheitsberichterstattung des Bundes; Available from: [http://www.gbe-bund.de/gbe10/pkg\\_isgbe5.prc\\_isgbe?p\\_uid=gastd&p\\_aid=&p\\_sprache=D](http://www.gbe-bund.de/gbe10/pkg_isgbe5.prc_isgbe?p_uid=gastd&p_aid=&p_sprache=D)
16. Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Coxson PG, Moran A, Lightwood JM, Pletcher MJ, et al. Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. *The New England journal of medicine*. 2010;362(7):590-9. Epub 2010/01/22.
17. Kernan Walter N., Ovbiagele Bruce, Black Henry R., Bravata Dawn M., Chimowitz Marc I., Ezekowitz Michael D., et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. *Stroke*. 2014 Jul 1;45(7):2160-236.

18. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *European Heart Journal*. 2012;33(13):1635-701. Epub 2012/05/05.

## Schlüsselfrage 5

**Verringert bei Patienten nach ischämischem Insult die Vitaminsubstitution (z. B. Vitamin B, C, D oder E, Folsäure) im Vergleich mit Placebo oder keiner Substitution das Auftreten des kombinierten Endpunkts (Myokardinfarkt, Schlaganfall, vaskulärer Tod) oder eines Schlaganfalls?**

### Empfehlung 5.1

Die Substitution von Folsäure mit oder ohne weitere B-Vitamine, Vitamine A, C, E oder Vitamin D mit oder ohne Kalzium sollte nach ischämischem Schlaganfall oder TIA nicht routinemäßig zur Sekundärprävention empfohlen werden.

Empfehlungsgrad: ↓

### Begründung

Die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte VITATOPS-Studie untersuchte an 8164 Patienten nach Schlaganfall oder TIA eine kombinierte Vitamin-B- und Folsäuresubstitution über im Median 3,4 Jahre im Hinblick auf den primären kombinierten Endpunkt Schlaganfall, Myokardinfarkt oder vaskulären Tod (VITATOPS Trial Study V. T. S. Group, 2010). Die Studie zeigte keine Wirksamkeit zur Prävention des primären Endpunktes (Risk Ratio: 0,91; 95 % KI 0,82–1,00; absolute Risikoreduktion: 1,56 %; 95 % KI –0,01–3,16 %). Im Hinblick auf unerwünschte Ereignisse fanden sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. In einer Post-hoc-Analyse dieser Studie fanden sich Hinweise dafür, dass bei Patienten ohne Thrombozytenaggregationshemmung ein protektiver Effekt der B-Vitamin- und Folsäuresubstitution zur Verhinderung des primären Endpunktes auftrat (HR 0,76; 95 % KI 0,60–0,96) (Hankey et al., 2012). Die Evidenz dieses Ergebnisses reicht durch die Heterogenität dieser Subgruppe nicht aus, um hieraus eine Empfehlung für die Sekundärprävention nach Hirninfarkt zu formulieren.

Die National Clinical Guideline for Stroke des Royal College of Physicians (2016) empfiehlt keine Vitaminsubstitution (B-Vitamine oder Folsäure; Vitamine A, C, E oder Selen; Kalzium mit oder ohne Vitamin D) nach Hirninfarkt (Bazzano, Reynolds, Holder, & He, 2006; Bin, Hu, Cao, & Gao, 2011; Bolland et al., 2010; Bolland, Grey, Gamble, & Reid, 2014; Galan et al., 2010). Die Aktualisierung des Cochrane Reviews aus 2017 zur Homocystein-Reduktion durch Vitamin B6, B9 oder B12 an kardiovaskulären Risikopatienten im Vergleich zu Placebo (Marti-Carvajal, Sola, & Lathyrus, 2015) ergibt eine minimale Reduktion der Schlaganfallrate (RR 0,90; 95 % KI 0,82–0,99) ohne signifikanten Effekt auf die Myokardinfarktrate oder die Gesamtsterblichkeit. Die chinesische

Primärpräventionsstudie CSPPT an 20.702 Hypertonikern (Huo et al., 2015) untersuchte über 4,5 Jahre eine fixe Kombination aus Enalapril 10 mg plus Folsäure 0,8 mg täglich vs. Enalapril 10 mg täglich mit Stratifizierung nach dem MTHFR677T-Genotyp (CC, CT oder TT) und fand eine signifikante Reduktion des primären Outcomes (erster Schlaganfall) (2,7 % vs. 3,4 %, HR 0,79; 95 % KI 0,68–0,93;  $p = 0,003$ ; NNT = 141). Der stärkste Nutzen wurde bei Patienten mit niedrigem Folat Spiegel (< 5,6 ng/ml) (2,8 % vs. 4,6 %, HR 0,61) beobachtet, insbesondere bei Patienten mit CC- und CT-Genotyp. Diese Studie beeinflusste maßgeblich die Ergebnisse einer Metaanalyse aus 179 randomisierten Studien (RCT) zur Supplementierung von Vitaminen und Mineralien zur Prävention und Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen (Jenkins et al., 2018). Sowohl Folsäure allein (RR: 0,80; 95 % KI 0,69–0,93;  $p = 0,003$ ) als auch B-Komplex-Vitamine (inkl. Folsäure) (RR: 0,90; 95 % KI 0,81–1,0;  $p = 0,04$ ) reduzierten das Schlaganfallrisiko, allerdings ohne die Schlaganfall- oder Gesamtmortalität signifikant zu beeinflussen. Wegen des möglicherweise erhöhten Prostatakarzinomrisikos unter Folsäuresubstitution und der Annahme, dass der Effekt der CSPPT-Studie durch die fehlende Folsäureanreicherung der Nahrung in China zu erklären ist, wird in der Metaanalyse von einer Vitaminsubstitution zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen inkl. des Schlaganfalls abgeraten und eine Ernährung mit hohem pflanzlichem Anteil empfohlen.

#### Literatur

1. VITATOPS Trial Study Group. B vitamins in patients with recent transient ischaemic attack or stroke in the VITamins TO Prevent Stroke (VITATOPS) trial: a randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010;9:855-865.
2. Hankey GJ, Eikelboom JW, Yi Q, Lees KR, Chen C, Xavier D, Navarro JC, Ranawaka UK, Uddin W, Ricci S, Gommans J, Schmidt R; VITATOPS trial study group. Antiplatelet therapy and the effects of B vitamins in patients with previous stroke or transient ischaemic attack: a post-hoc subanalysis of VITATOPS, a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2012;11:512-20.
3. Bazzano LA, Reynolds K, Holder KN, He J. Effect of folic acid supplementation on risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;296: 2720-2726.
4. Galan P, Kesse-Guyot E, Czernichow S, Briancon S, Blacher J, Hercberg S. Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010, 341 c6273.5.
5. Bin Q, Hu X, Cao Y, Gao F. The role of vitamin E (tocopherol) supplementation in the prevention of stroke. A meta-analysis of 13 randomised controlled trials. *Thromb Haemost* 2011;105:579-585.
6. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD, Reid IR. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 2010, 341 c3691.

7. Bolland MJ, Grey A, Gamble GD, Reid IR. The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes: A trial sequential meta-analysis. *Lancet Diabetes & Endocrinology* 2014, 2:307-320.
8. Marti-Carvajal AJ, Sola I, Lathyris D, Dayer M. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, 1, CD006612.
9. Huo Y, Li J, Qin X, et al., on behalf of the CSPPT Investigators. Efficacy of Folic Acid Therapy in Primary Prevention of Stroke Among Adults With Hypertension in China: The CSPPT Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015;313:1325-1335.
10. Jenkins DJA, Spence JD, Giovannucci EL, et al. Supplemental Vitamins and Minerals for CVD Prevention and Treatment. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2570-2584.

## Schlüsselfrage 6

**Verhindert bei übergewichtigen Patienten (erfasst mit BMI, Taillenumfang oder Waist to Hip Ratio) nach ischämischem Insult die Gewichtsreduktion im Vergleich zu keiner Gewichtsreduktion das Auftreten des kombinierten Endpunkts (Myokardinfarkt, Schlaganfall, vaskulärer Tod) oder eines Schlaganfalls?**

### Empfehlung 6.1

Durch die Erfassung zumindest des BMI sollte bei allen Patienten mit Schlaganfall oder TIA überprüft werden, ob Übergewicht (25 bis  $< 30 \text{ kg/m}^2$ ) oder Adipositas ( $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) vorliegt.

Empfehlungsgrad:  $\uparrow$

### Statement 6.2

Trotz der nachgewiesenermaßen positiven Auswirkungen einer beabsichtigten Gewichtsabnahme auf kardiovaskuläre Risikofaktoren ist der Nutzen einer Gewichtsreduktion bei Patienten nach TIA oder ischämischem Schlaganfall und Übergewicht oder Adipositas ungewiss (Adipositas-Paradoxon).

### Begründung

Adipositas, definiert als ein Body-Mass-Index (BMI) von  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ , ist ein etablierter Risikofaktor für koronare Herzerkrankung (KHK) und vorzeitigen Tod (Fontaine, Redden, Wang, Westfall, & Allison, 2003; Williams et al., 2002). Die Erhöhung des Risikos ist bedingt durch vaskuläre Risikofaktoren wie Fettstoffwechselstörungen, Bluthochdruck, Insulinresistenz, Diabetes mellitus und Inflammation

(Kernan, Inzucchi, Sawan, Macko, & Furie, 2013). Übergewicht (25 bis  $< 30 \text{ kg/m}^2$ ) oder Adipositas ( $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) sind ebenfalls Risikofaktoren für einen ersten Schlaganfall (Dey, Rothenberg, Sundh, Bosaeus, & Steen, 2002; Kuklina, Tong, George, & Bansil, 2012; Yatsuya et al., 2010). Das Schlaganfallrisiko nimmt laut einer Metaanalyse aus prospektiven Kohortenstudien an 102.466 Teilnehmern ab einem BMI  $> 25 \text{ kg/m}^2$  mit einer J-förmigen Dosis-Wirkungs-Relation zu (Liu et al., 2018). Wie für die KHK ist auch für den Schlaganfall das erhöhte Risiko durch die vaskulären Risikofaktoren (Ruland et al., 2005) erklärt.

Unter den Patienten nach Schlaganfall oder TIA sind die Folgen von Übergewicht für das Risiko eines wiederholten Schlaganfalls oder des kombinierten Endpunkts umstrittener und weniger gut etabliert als bei Patienten ohne zerebrovaskuläre Vorerkrankung. Eine Adipositas ist bei 18 % bis 44 % der Patienten nach TIA oder ischämischem Schlaganfall präsent, wobei erhebliche regionale Unterschiede bestehen (Kernan et al., 2013). Bei fettleibigen Patienten nach TIA oder Schlaganfall finden sich häufiger vaskuläre Risikofaktoren (Ruland et al., 2005). Trotz dieser Beziehung wurde Übergewicht nicht als Risikofaktor für ein Schlaganfallrezidiv identifiziert. Im Gegenteil zeigten Studien, dass übergewichtige Patienten nach Schlaganfall ein niedrigeres Risiko für ein weiteres schwerwiegendes vaskuläres Ereignis haben als normalgewichtige Patienten (Doehner, Schenkel, Anker, Springer, & Audebert, 2013; Ovbiagele, Bath, Cotton, Vinisko, & Diener, 2011). In einer dänischen Studie mit 29.326 Schlaganfallpatienten hatten übergewichtige und adipöse im Vergleich zu normalgewichtigen Patienten nicht nur eine geringere Mortalität (HR 0,72; 95 % KI 0,68–0,78 bzw. HR 0,80; 95 % KI 0,73–0,88), sondern es fand sich bei den Adipösen auch ein niedrigeres Schlaganfallrezidivrisiko (HR 0,84; 95% KI 0,72–0,92) (Andersen & Olsen, 2015). Diese unerwartete positive Beziehung zwischen Fettleibigkeit und verbesserter Prognose nach Schlaganfall wird als „Adipositas-Paradoxon“ bezeichnet, wobei nicht abschließend geklärt ist, ob es sich um ein methodisches Bias oder den Einfluss nicht genügend berücksichtigter Störgrößen handelt (Hennekens & Andreotti, 2013).

Eine Gewichtsreduktion kann durch Verhaltensänderungen, Medikamente oder Adipositaschirurgie erreicht werden. Es gibt keine Interventionsstudien zu den Auswirkungen der Gewichtsreduktion nach Schlaganfall oder TIA. In einer Post-hoc-Analyse der PROactive-Studie zeigte sich bei übergewichtigen und adipösen Patienten mit Typ-2-Diabetes und kardiovaskulärer Komorbidität eine erniedrigte Mortalität (Doehner et al., 2012). Eine Gewichtsabnahme ( $\geq 7,5 \%$  des Körpergewichts) war im Gegensatz zu einer Gewichtszunahme mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (adj. HR 4,42; 95 % KI 3,30–5,94). Eine Subgruppenanalyse von Patienten nach Schlaganfall wurde nicht beschrieben. Aufgrund des hohen Risikos für ein methodisches Verzerrungspotenzial dieser Post-hoc-Analyse lässt sich keine Empfehlung zur Sekundärprävention für Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA ableiten.

Für die Primärprävention liegt eine Kohortenstudie an 2010 Patienten nach Adipositaschirurgie, verglichen mit 2037 Kontrollpatienten mit nicht operativer Standardbehandlung, über einen medianen Beobachtungszeitraum von 14,7 Jahren vor (Sjostrom et al., 2012). Hier zeigte sich bei den sekundären Endpunkten eine signifikante Reduktion der Häufigkeiten von Myokardinfarkt (adjustierte HR 0,71; 95 % KI 0,54–0,94;  $p = 0,02$ ) und Schlaganfall (adjustierte HR 0,66; 95 % KI 0,49–0,90;  $p = 0,008$ ).

## Literatur

1. Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of life lost due to obesity. *JAMA*. 2003;289:187-193.
2. Williams MA, Fleg JL, Ades PA, Chaitman BR, Miller NH, Mohiuddin SM, Ockene IS, Taylor CB, Wenger NK. Secondary prevention of coronary heart disease in the elderly (with emphasis on patients  $\geq 75$  years of age): an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention. *Circulation* 2002;105:1735-1743.
3. Kernan WN, Inzucchi SE, Sawan C, Macko RF, Furie KL. Obesity: a stubbornly obvious target for stroke prevention. *Stroke* 2013;44:278-286.
4. Dey D K, Rothenberg E, Sundh V, Bosaeus I, Steen B. Waist circumference, body mass index, and risk for stroke in older people: a 15 year longitudinal population study of 70- year-olds. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1510-1518.
5. Kuklina EV, Tong X, George MG, Bansil P. Epidemiology and prevention of stroke: a worldwide perspective. *Expert Rev Neurother* 2012;12:199-208.
6. Yatsuya H, Yamagishi K, North KE, Brancati FL, Stevens J, Folsom AR; for the ARIC Study Investigators. Associations of obesity measures with subtypes of ischemic stroke in the ARIC Study. *J Epidemiol* 2010;20:347-354.
7. Liu X, Zhang D, Liu Y et al. A J-shaped relation of BMI and stroke: Systematic review and dose-response meta-analysis of 4.43 million participants. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2018;28:1092-1099.
8. Ruland S, Hung E, Richardson D, Misra S, Gorelick PB; African American Antiplatelet Stroke Prevention Study Investigators (AAASPS). Impact of obesity and the metabolic syndrome on risk factors in African American stroke survivors: a report from the AAASPS. *Arch Neurol* 2005;62:386-390.
9. Ovbiagele B, Bath PM, Cotton D, Vinisko R, Diener HC. Obesity and recurrent vascular risk after a recent ischemic stroke. *Stroke* 2011;42:3397-3402.
10. Doehner W, Schenkel J, Anker SD, Springer J, Audebert HJ. Overweight and obesity are associated with improved survival, functional outcome, and stroke recurrence after acute stroke or transient ischaemic attack: observations from the TEMPiS trial. *Eur Heart J* 2013;34:268-277.
11. Andersen KK, Olsen TS. The obesity paradox in stroke: Lower mortality and lower risk of readmission for recurrent stroke in obese stroke patients. *Int J Stroke* 2015;10:99-104.
12. Hennekens CH, Andreotti F. Leading avoidable cause of premature deaths worldwide: case for obesity. *Am J Med* 2013;126:97-98.
13. Doehner W, Erdmann E, Cairns R, Clark AL, Dormandy JA, Ferrannini E, Anker SD. Inverse relation of body weight and weight change with mortality and morbidity in patients with

type 2 diabetes and cardiovascular co-morbidity: an analysis of the PROactive study population. *Int J Cardiol* 2012;162:20-26.

14. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, Sjöström CD, Karason K, Wedel H, Ahlin S, Anveden Å, Bengtsson C, Bergmark G, Bouchard C, Carlsson B, Dahlgren S, Karlsson J, Lindroos AK, Lönroth H, Narbro K, Näslund I, Olbers T, Svensson PA, Carlsson LM. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA* 2012;307:56-65.

## Schlüsselfrage 7

**Verringern bei Patienten nach ischämischem Insult kardioprotektive Diäten (z. B. mediterrane Diät, Diät gemäß Lyon Diet Heart Study oder DASH-Diät) im Vergleich zu nicht kardioprotektiver Ernährung das Auftreten des kombinierten Endpunkts (Myokardinfarkt, Schlaganfall, vaskulärer Tod) oder eines Schlaganfalls?**

### Empfehlung 7.1

Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA sollten eine kardioprotektive Ernährung zu sich nehmen, um das zerebro- und kardiovaskuläre Risiko zu verringern. Eine kardioprotektive Diät sollte eine ausgewogene Mischkost beinhalten, die reich an frischen Früchten und Gemüse ist.

Empfehlungsgrad: ↑

### Begründung

Ungesunde Ernährung ist ein relevanter Risikofaktor für zerebro- und kardiovaskuläre Erkrankungen. Eine Ernährung mit viel Obst und Gemüse, die sich an einem mediterranen Ernährungskonzept bzw. der DASH-Diät orientiert, ist mit einer verringerten Inzidenz von Schlaganfällen assoziiert (Larsson, 2017).

Ob gesunde Ernährung auch sekundärpräventive Eigenschaften nach Schlaganfall hat, ist nicht gut untersucht. In verschiedenen Studien wurde eine kardioprotektive Diät als Teil multifaktorieller Sekundärpräventionsprogramme (Lebensstilmodifikationen) geprüft. Es zeigte sich eine Verringerung des Risikos für Schlaganfälle, wobei der spezifische Anteil der Diät unklar ist (Hookway, Gomes, & Weekes, 2015). Eine epidemiologische chinesische Studie beobachtete bei Patienten nach Schlaganfällen/TIAs mit hohem Obstkonsum (> 100 g/Tag) eine nicht signifikante Reduktion der kardiovaskulären Mortalität (HR 0,79; 95 % KI 0,58–1,08) (Tian et al., 2017).

Insgesamt erscheint eine kardioprotektive Diät nach Schlaganfällen (trotz eingeschränkter Evidenzlage) sinnvoll, um das Risiko für erneute Ereignisse zu reduzieren.

Bei allen Diätempfehlungen sollte für ältere Menschen immer die hohe Prävalenz der Protein- und Kalorien-Mangelernährung in dieser Altersgruppe mit ihren schwerwiegenden Folgen berücksichtigt werden (DGEM-Empfehlung: > 1 g Protein/kg Körpergewicht/Tag).

#### Literatur

1. Larsson SC. Dietary approaches for stroke prevention. Stroke 2017;48:2905-2911.
2. Hookway C et al. Royal College of Physicians Intercollegiate Stroke Working Party evidence-based guidelines for the secondary prevention of stroke through nutritional or dietary modification. J Hum Nutr Diet 2015;28:107-125.
3. Tian X et al. Fruit consumption and physical activity in relation to all-cause and cardiovascular mortality among 70,000 Chinese adults with pre-existing vascular disease. PLoS One 2017;12(4):e0173054.

### Schlüsselfrage 8

**Verringert bei Patienten nach ischämischem Insult der regelmäßige moderate Alkoholkonsum (gemäß Definition DGE), verglichen mit keinem oder erhöhten Alkoholkonsum, das Auftreten des kombinierten Endpunkts (Myokardinfarkt, Schlaganfall, vaskulärer Tod) oder eines Schlaganfalls?**

#### Empfehlung 8.1

Generell sollte der Alkoholkonsum nach einem Schlaganfall limitiert werden. Patienten, die Alkohol konsumieren, sollten die derzeit gültige allgemeine Empfehlung einhalten: Männer sollten den Alkoholkonsum auf zwei oder weniger Standardgläser pro Tag (20 g/Tag) und Frauen, die nicht schwanger sind oder stillen, auf ein oder weniger Standardgläser Alkohol pro Tag (10 g/Tag) begrenzen.

Empfehlungsgrad: ↑

#### Empfehlung 8.2

Patienten, die regelmäßig Alkohol konsumieren, sollten an mindestens 2 Tagen pro Woche auf Alkoholkonsum verzichten. Alkoholkonsum ist mit einer Reihe von schwerwiegenden Erkrankungen verbunden und kann Abhängigkeit verursachen.

Empfehlungsgrad: ↑

**Empfehlung 8.3**

Personen, die keinen Alkohol konsumieren, sollte zur Schlaganfallprävention nicht zum Alkoholkonsum geraten werden.

Empfehlungsgrad: ↓

**Begründung**

Daten, die eine direkte Beantwortung dieser Fragestellung zulassen, gibt es bisher nicht. Die überwiegende Mehrheit der Daten zu Alkoholkonsum und Risiko eines Schlaganfalls kommen aus der Primärprävention (Kernan et al., 2014). Eine Dosis-Wirkungs-Metaanalyse, basierend auf 27 prospektiven Studien (15 davon berichteten in 20 Kohorten über ischämischen Schlaganfall), fand für geringen Alkoholkonsum ein reduziertes Risiko für einen ischämischen Schlaganfall (relatives Risiko (RR) 0,81; 95 % KI 0,74–0,90). Für moderaten und hohen Alkoholkonsum gab es keine signifikanten Effekte auf den ischämischen Schlaganfall (Zhang et al., 2014), jedoch eine Erhöhung des relativen Risikos für einen Schlaganfall insgesamt (RR 1,20; 95 % KI 1,01–1,43). In der Dosis-Wirkungs-Analyse zeigte sich ein nicht linearer Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und ischämischem Schlaganfall. Der protektive Effekt eines niedrigen bis moderaten Alkoholkonsums ist bei täglichen Mengen > 45g Alkohol pro Tag nicht mehr nachweisbar.

In einer anderen Metaanalyse von 27 prospektiven Studien (25 davon zum ischämischen Schlaganfall) zeigte sich eine leichte Reduktion des RR des inzidenten ischämischen Schlaganfalls für geringen bis moderaten Alkoholkonsum (RR 0,90; 95 % KI 0,85–0,95 für weniger als 1 alkoholisches Getränk pro Tag und RR 0,92 (95 % KI 0,87–0,97 für 1–2 alkoholische Getränke pro Tag), aber eine Erhöhung des RR bei höherem Alkoholkonsum (bis zu RR 1,14 (95 % KI 1,02–1,28) für mehr als 4 alkoholische Getränke pro Tag) (Larsson, Wallin, Wolk, & Markus, 2016).

Eine Mendelsche Randomisierungs-Metaanalyse von 56 epidemiologischen Studien zeigte, dass Personen, die einen genetischen Marker für eine reduzierte Alkoholverträglichkeit hatten, ein reduziertes Risiko für ischämischen Schlaganfall aufwiesen. Diese kausale Analyse legt nahe, dass selbst Personen, die nur eine geringe oder moderate Menge Alkohol konsumieren, von einer Reduktion profitieren können (Holmes et al., 2014).

Die Richtlinien der American Heart Association/American Stroke Association für die Prävention von Schlaganfall bei Patienten mit Schlaganfall oder transitorischen ischämischen Attacken empfehlen, den Alkoholkonsum zu limitieren (Kernan et al., 2014). Die Definition des Alkoholkonsums in epidemiologischen Beobachtungsstudien variiert je nach Studie sowie nach Land (Mazzaglia, Britton, Altmann, & Chenet, 2001). Aus diesem Grund wurde in der aktuellen Empfehlung die Alkoholmenge als akzeptable Obergrenze angegeben, die nach derzeitigem Kenntnisstand von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e. V. (DGE) zusammen mit den beiden Fachgesellschaften aus Österreich (A) und der Schweiz (CH) als D-A-CH-Referenzwerte für die maximal tolerierbare Alkoholmenge für gesunde Frauen und Männer angesehen werden kann (Deutsche Gesellschaft für Ernährung, 2013).

## Literatur

1. Deutsche Gesellschaft für Ernährung. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr: 2. Auflage. 2., verb. Aufl. Neuer Umschau Buchverlag GmbH; 2015.
2. Holmes MV, Dale CE, Zuccolo L, Silverwood RJ, Guo Y, Ye Z, et al. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ*. 2014 Jul 10;349:g4164.
3. Kernan Walter N., Ovbiagele Bruce, Black Henry R., Bravata Dawn M., Chimowitz Marc I., Ezekowitz Michael D., et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. *Stroke*. 2014 Jul 1;45(7):2160-236.
4. Larsson SC, Wallin A, Wolk A, Markus HS. Differing association of alcohol consumption with different stroke types: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2016 Nov 24;14(1):178.
5. Mazzaglia G, Britton AR, Altmann DR, Chenet L. Exploring the relationship between alcohol consumption and non-fatal or fatal stroke: a systematic review. *Addiction*. 2001 Dec;96(12):1743-56.
6. Zhang C, Qin Y-Y, Chen Q, Jiang H, Chen X-Z, Xu C-L, et al. Alcohol intake and risk of stroke: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Int J Cardiol*. 2014 Jul 1;174(3):669-77.

## Schlüsselfrage 9

**Verringert bei Patienten nach ischämischem Insult der Verzicht auf einen Zigarettenkonsum im Vergleich zur Reduktion oder unverändertem Zigarettenkonsum das Auftreten des kombinierten Endpunkts (Myokardinfarkt, Schlaganfall, vaskulärer Tod) oder eines Schlaganfalls?**

### Empfehlung 9.1

Allen Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA, die rauchen, soll empfohlen werden, mit dem Rauchen vollständig aufzuhören, um das Risiko eines Schlaganfalls oder für das Auftreten des kombinierten Endpunkts zu verringern.

Empfehlungsgrad: ↑↑

### **Empfehlung 9.2**

Raucherentwöhnung in der Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls sollte unter Anwendung individualisierter Maßnahmen umgesetzt werden, die psychologische Unterstützung und/oder pharmakologische Therapien beinhalten.

Empfehlungsgrad: ↑

### **Empfehlung 9.3**

Maßnahmen zur Raucherentwöhnung können idealerweise bereits in die initiale Planung der Sekundärprävention unter Einsatz eines strukturierten Raucherentwöhnungsprogramms einbezogen werden.

Empfehlungsgrad: ↔

### **Empfehlung 9.4**

Die Reduktion des Tabakkonsums ist gegenüber der Beendigung des Rauchens mit einer deutlich geringeren Risikoreduktion verbunden. Patienten sollten zur vollständigen Beendigung des Tabakkonsums statt zu einer Dosisreduktion ermutigt werden.

Empfehlungsgrad: ↑

### **Empfehlung 9.5**

Die Bedeutung des Konsums von E-Zigaretten, Kau- und Schnupftabak für das Schlaganfallrezidivrisiko kann nicht abschließend beurteilt werden. Allerdings gibt es Hinweise dafür, dass diese Methoden des Tabak- bzw. Nikotinkonsums generell ähnlich gefährlich wie Zigarettenrauchen sind. Daher sollten diese Methoden des Tabak- und Nikotinkonsums ebenso wie das Rauchen vermieden werden.

**Empfehlung 9.6**

Patienten nach Schlaganfall oder TIA sollen Umgebungen mit Rauchexposition (passives Rauchen) vermeiden.

**Begründung**

Tabakkonsum, insbesondere Zigarettenkonsum, ist ein bedeutsamer Risikofaktor für viele chronische Erkrankungen, einschließlich vaskulärer Erkrankungen wie koronare Herzerkrankung, Schlaganfall, periphere Verschlusskrankungen sowie kardiovaskulären Tod (Batra, 2015). Alle Formen des Tabakkonsums (Rauchen, Schnupfen, Kauen, E-Zigaretten) führen langfristig zu gesundheitlichen Problemen – es gibt keinen unschädlichen Tabakkonsum. Die schädlichste Form des Tabakkonsums ist allerdings die Inhalation der Tabak-Verbrennungsprodukte (Batra, 2015). Die epidemiologischen Daten zum Rauchen sind eindeutig, die Quote der Raucher an der Gesamtbevölkerung ist deutlich rückläufig (Benjamin et al., 2017). Rauchten 1965 in den USA 51 % der Männer, waren dies 2017 nur noch 16,7 %. Bei den Frauen ist der Abfall nicht so dramatisch, 34 % der Frauen rauchten 1965, 13,7 % 2017. Die Mortalität wird durch das Rauchen ca. 3-fach erhöht. Zigarettenrauchen erhöht vor allem das Risiko für ischämische Schlaganfälle und Subarachnoidalblutungen, vor allem in der Kombination mit erhöhtem Blutdruck und der Einnahme von weiblichen Geschlechtshormonen. Personen, die zum Zeitpunkt ihres Schlaganfalls noch rauchen, haben ein 2- bis 4-fach erhöhtes Risiko eines erneuten Schlaganfalls, verglichen mit Nichtrauchern oder denen, die vor mehr als 10 Jahren aufgehört haben zu rauchen. Rauchen ist ein Risikofaktor für ischämischen Schlaganfall und Subarachnoidalblutungen (Benjamin et al., 2017; Meschia et al., 2014). Nach der S3-Leitlinie „Screening, Diagnostik und Behandlung des schädlichen und abhängigen Tabakkonsums“ (AWMF 076-006) rauchte in Deutschland in 2009 ein Anteil von 25,7 %, bei Frauen 21,2 % und bei Männern 30,5 %. Die Quote gelegentlicher oder täglicher Raucher, bezogen auf die Bevölkerung der 18- bis 79-jährigen Erwachsenen, beträgt 29,7 % (Batra, 2015). Als starker Raucher gilt, wer entsprechend den Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) mehr als 20 Zigaretten pro Tag raucht. Dieses Kriterium erfüllen Daten des Mikrozensus 2009 zufolge in der Bevölkerung ab 15 Jahren 17,3 % der männlichen Raucher und 9,6 % der weiblichen Raucherinnen (Batra, 2015). In gesellschaftlichen Gruppen mit niedrigem sozioökonomischem Niveau ist der Zigarettenkonsum verstärkt. Bei Jugendlichen und jüngeren Nikotinbenutzern ist der Anteil von E-Zigaretten relativ hoch. Das Risiko für die Nikotinabhängigkeit und für zerebrovaskuläre Erkrankungen im Zusammenhang mit E-Zigaretten-Benutzung ist unbekannt. Im Jahr 2016 hat die US FDA E-Zigaretten unter die gleiche Regulierung und Restriktion wie normale Zigaretten gesetzt. Zigarettenrauchen ist ein wichtiger Risikofaktor für einen ersten ischämischen Schlaganfall und auch ein wichtiger Risikofaktor für stumme Hirninfarkte (Kernan et al., 2014; Meschia et al., 2014). Die Beweislage, dass Rauchen ein Risikofaktor für einen ersten ischämischen Schlaganfall ist, wird ausführlich in den American Heart Guidelines für die Schlaganfall-Primärprävention und die Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen diskutiert (Arnett et al., 2019; Meschia et al., 2014). Die Global-Burden-of-Stroke-Studie (Feigin et al., 2016) untersuchte im Rahmen der GBD-2013-Studie die

Belastung durch Schlaganfälle und die Ursachen der verschiedenen Risikofaktoren. 17 Risikofaktoren wurden untersucht, es wurde festgestellt, dass 90,5 % aller Schlaganfälle durch die modifizierbaren Risikofaktoren bedingt sind, hierbei 74 % durch die sogenannten verhaltensabhängigen Risikofaktoren wie Rauchen, Ernährung, niedrige körperliche Aktivität. In dieser Studie waren 21,3 % (18,8–23,5 %) der Schlaganfälle durch direktes Rauchen und 2,3 % (2,2–2,4 %) durch passives Rauchen bedingt. Rauchen variierte zwischen Rang 4 und Rang 12 der wichtigsten Schlaganfallrisikofaktoren, global nahm es Rang 5 der Schlaganfallrisikofaktoren ein.

Eine Untersuchung des kardiovaskulären Risikos durch Rauchen an einer 1.937.360 Menschen umfassenden Gruppe in England wurde 2015 veröffentlicht (Pujades-Rodriguez et al., 2015). In dieser Kohortenstudie von Patienten mit über 30 Jahren Nachverfolgung, ohne Vorgeschichte einer zerebrovaskulären Erkrankung zwischen 1997 und 2010 in England, kam es im Verlauf von 11,6 Millionen Personenjahren zu 114.895 zerebrovaskulären Ereignissen. Das Risiko für ischämische Hirninfarkte wurde durch das Rauchen um den Faktor 1,9 gesteigert (95 % KI 1,72–2,10).

Im Gegensatz zu den ausführlichen Daten über den Zusammenhang zwischen Rauchen und einem ersten Schlaganfall ist die Assoziation zu einem wiederholten Schlaganfall schwächer. In der Cardiovascular Health Study war Rauchen mit einem substanziellen Risiko einer Schlaganfallwiederholung verbunden (HR 2,06; 95 % KI 1,39–3,56) (Kaplan et al., 2005). Raucher haben ein bis zu dreifach erhöhtes Risiko eines Schlaganfalls und ein doppelt so hohes Risiko eines erneuten Schlaganfalls, verglichen mit Nichtrauchern (Rudd, Bowen, Young, & James, 2017). Es besteht eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der Anzahl der Zigaretten, die pro Tag geraucht werden, und einem erhöhten Risiko für Schlaganfälle insgesamt sowie für ischämische oder hämorrhagische Schlaganfälle (O'Donnell et al., 2010).

Die Interstroke-Studie (O'Donnell et al., 2010) untersuchte in 32 Ländern Risikofaktoren für einen Schlaganfall. Rauchen war einer dieser Risikofaktoren. Rauchen erhöhte das Risiko für einen Schlaganfall um den Faktor 1,67 (95 % KI 1,49–1,87). Es war für etwa 12,4 % aller Schlaganfälle verantwortlich (95 % KI 10,2–14,9 %). Bei intrazerebralen Blutungen spielte Rauchen keine große Rolle, sondern vor allem beim ischämischen Hirninfarkt.

Daten aus der Gotenburg-Studie (Blomstrand, Blomstrand, Ariai, Bengtsson, & Bjorkelund, 2014) an einer Population von 1462 Frauen, die von 1968 bis 2001 nachverfolgt wurden und bei denen 184 erstmalige Schlaganfälle auftraten, ergaben in einer multivariablen Analyse, dass Rauchen das Risiko eines Schlaganfalls um den Faktor 1,78 (1,23–2,57) steigert, verglichen mit z. B. anderen Risikofaktoren wie erhöhtem BMI (HR 1,07, 1,02–1,12). Weitere statistisch signifikante Risikofaktoren waren Hypertonus, Vorhofflimmern und Diabetes.

Es gibt auch Hinweise, dass die Belastung durch sogenanntes Passivrauchen das Risiko eines Schlaganfalls erhöht (Oono, Mackay, & Pell, 2011).

Sind Raucher in der Lage, ihr Rauchen zu beenden, fällt das Risiko eines Schlaganfalls deutlich ab und ist nach etwa 5 Jahren auf dem Niveau des Risikos eines Nichtrauchers (Rudd et al., 2017). Im Rahmen der randomisierten IRIS (Insuline Resistance Intervention after Stroke)-Studie erhielten 3876 nicht diabetische Männer und Frauen für 180 Tage nach einem qualifizierenden Schlaganfall oder TIA

und einem mittleren Follow-up von 4,8 Jahren Pioglitazon oder Placebo. Zum Zeitpunkt des Index-Ereignisses waren 1072 (28 %) der Patienten Raucher. Zum Zeitpunkt der Randomisierung in die Studie hatten 450 (42 %) der Patienten das Rauchen beendet. Unter den Patienten, die das Rauchen beendeten, war die 5-Jahres-Rate von Schlaganfall, Herzinfarkt oder Tod mit 15,7 %, verglichen mit 22,6 % für Patienten, die weiter rauchten, um 34 % reduziert (HR 0,66, 95 % KI 0,48–0,90). Die Beendigung des Rauchens nach einem Schlaganfall ist mit einer deutlichen Reduktion vaskulärer Ereignisse verbunden (Epstein et al., 2017).

In Beobachtungsstudien wurde gezeigt, dass das Risiko eines erstmaligen Schlaganfalls und eines ischämischen Schlaganfalls bei Frauen mittleren Alters innerhalb von 2 bis 4 Jahren nach Beendigung des Rauchens weitgehend auf das Niveau von Nichtraucherern sank (Kawachi et al., 1993). Das Risiko für die gesamte sowie die kardiovaskuläre Mortalität befand sich 10–14 Jahre nach Aufgabe des Rauchens wieder auf dem Niveau des Risikos von Nichtrauchern (Kawachi et al., 1993). Die Tabakabhängigkeit ist eine chronische Erkrankung, für die es effektive verhaltens- und pharmakotherapeutische Behandlungen gibt, die jedem Patienten angeboten werden sollten (Batra, 2015). Wichtige Ergebnisse lieferte die Studie von Hackshaw et al. (2018; 360: J5855): In diese Metaanalyse wurden 55 Publikationen mit 141 Kohortenstudien eingeschlossen. Es stellte sich heraus, dass das Rauchen einer Zigarette pro Tag das Risiko für koronare Herzerkrankung und Schlaganfall sehr viel stärker beeinflusst als erwartet worden war. Das Risiko einer Zigarette pro Tag war halb so hoch wie das Risiko von Menschen, die 20 Zigaretten pro Tag rauchten, und doppelt so hoch wie das Risiko eines Nichtrauchers. Die Autoren schlussfolgern, dass es kein sicheres niedriges Niveau des Rauchens gibt. Männer, die eine Zigarette am Tag rauchen, haben ein um 48 % erhöhtes Risiko für Herzerkrankungen, verglichen mit Nichtrauchern, und ein um 25 % erhöhtes Risiko für Schlaganfälle. Frauen haben ein um 57 % erhöhtes Risiko für Herzerkrankungen und ein um 31 % erhöhtes Risiko für Schlaganfälle.

Pathophysiologisch interessant ist der Zusammenhang zwischen Rauchen und Vorhofflimmern. Tabakrauchen trägt zum Risiko des Vorhofflimmerns bei: Eine Metaanalyse (Aune, Schlesinger, Norat, & Riboli, 2018) mit insgesamt 29 Studien ergab, dass das Risiko von Vorhofflimmern für Raucher, die weiterrauchten, bei 1,32 lag und bei 1,09 für frühere Raucher und bei 1,21 für Menschen, die früher oder jetzt rauchen, verglichen jeweils mit Nichtrauchern. Das relative Risiko war pro 10 Zigaretten pro Tag 1,14 oder pro 10 Pack-years 1,16. Diese Metaanalyse zeigte, dass Rauchen mit einem deutlich erhöhten Risiko für Vorhofflimmern assoziiert ist und somit auch zum erhöhten Schlaganfallrisiko beiträgt.

Zur Raucherentwöhnung stehen verschiedene effektive Maßnahmen, auch unter Zuhilfenahme pharmakologischer Wirkstoffe (z. B. Nikotinersatztherapie/verschreibungspflichtige Medikamente) und/oder psychologischer Unterstützung, zur Verfügung, deren Ergebnisse in einer Reihe von systematischen Übersichtsarbeiten zusammengefasst wurden (Batra, 2015). Eine ganze Reihe von Maßnahmen kann in der Raucherentwöhnung nach einem Schlaganfall erfolgversprechend sein: Nikotinersatztherapie, Nikotinrezeptorantagonisten wie Vareniclin und Cytisin, antidepressive Medikamente wie Bupropion und Nortriptylin, kombinierte Pharmakotherapie und verhaltenstherapeutische Interventionen, finanzielle Anreize, motivierende Interviews, körperliche

Übungen, Anleitung per Druckerzeugnisse, Telefonberatung, ärztliche oder pflegerische Interventionen (Rudd et al., 2017).

Allerdings basieren diese Empfehlungen meist nicht auf spezifischen Untersuchungen im Rahmen der Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls.

Einige Leitlinien fordern, mit Maßnahmen der Raucherentwöhnung zur Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls so früh wie medizinisch möglich zu beginnen oder diese Maßnahmen in den initialen Präventionsplan aufzunehmen (Rudd et al., 2017; Wein et al., 2018). Die Empfehlung wurde hierzu übernommen.

#### Literatur:

1. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, Himmelfarb CD, Khera A, Lloyd-Jones D, McEvoy JW, Michos ED, Miedema MD, Muñoz D, Smith Jr SC, Virani SS, Williams Sr KA, Yeboah J, Ziaeian B. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines *Circulation* 2019; 140:e596-e646.
2. Aune D, Schlesinger S, Norat T, Riboli E. Tobacco Smoking and the Risk of Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *Eur J Prev Cardiol* 2018; 25: 1437-1451.
3. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SF, Cushman M, Das SR, Deo R, de Ferranti SD, Floyd J, Fornage M, Gillespie C, Isasi CR, Jiménez MC, Jordan LC, Judd SE, Lackland D, Lichtman JH, Lisabeth L, Liu S, Longenecker CT, Mackey RH, Matsushita K, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Palaniappan L, Pandey DK, Thiagarajan RR, Reeves MJ, Ritchey M, Rodriguez CJ, Roth GA, Rosamond WD, Sasson C, Towfighi A, Tsao CW, Turner MB, Virani SS, Voeks JH, Willey JZ, Wilkins JT, Wu JH, Alger HM, Wong SS, Muntner P, American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2017; 135: e146-e603.
4. Blomstrand A, Blomstrand C, Ariai N, Bengtsson C, Björkelund C. Stroke Incidence and Association With Risk Factors in Women: A 32-year Follow-Up of the Prospective Population Study of Women in Gothenburg. *BMJ Open* 2014; 4:e005173.
5. Epstein KA, Viscoli CM, Spence JD, Young LH, Inzucchi SE, Gorman M, Gerstenhaber B, Guarino PD, Dixit A, Furie KL, Kernan WN, IRIS Trial Investigators. Smoking Cessation and Outcome After Ischemic Stroke or TIA: *Neurology* 2017; 89:1723-1729.
6. Feigin VL, Roth GA, Naghavi M, Parmar P, Krishnamurthi R, Chugh S, Mensah GA, Norrving B, Shiu I, Ng M, Estep K, Cercy K, Murray CJL, Forouzanfar MH, Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors Study 2013 and Stroke Experts Writing Group. Global Burden of Stroke and Risk Factors in 188 Countries, During 1990-2013: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Neurol* 2016; 15: 913-924.

7. Hackshaw A, Morris JK, Boniface S, Tang J-L, Milenković D. Low Cigarette Consumption and Risk of Coronary Heart Disease and Stroke: Meta-Analysis of 141 Cohort Studies in 55 Study Reports. *BMJ* 2018; 360: j5855
8. Kaplan RC, Tirschwell DL, Longstreth Jr WT, Manolio TA, Heckbert SR, Lefkowitz D, El-Saed A, Psaty BM. Vascular Events, Mortality, and Preventive Therapy Following Ischemic Stroke in the Elderly. *Neurology* 2005; 65:835-42.
9. Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Smoking Cessation and Decreased Risk of Stroke in Women. *JAMA* 1993; 269: 232-6.
10. Kernan WK, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, Fang MC, Fisher M, Furie KL, Heck DV, Johnston SCC, Kasner SE, Kittner SJ, Mitchell PH, Rich MW, Richardson DJ, Schwamm LH, Wilson JA, American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45: 2160-236.
11. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S, Creager MA, Eckel RH, Elkind MSV, Fornage M, Goldstein LB, Greenberg SM, Horvath SE, Iadecola C, Jauch EC, Moore WS, Wilson JA, American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Functional Genomics and Translational Biology; Council on Hypertension. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45: 3754-832.
12. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, Rangarajan S, Islam S, Pais P, McQueen MJ, Mondo C, Damasceno A, Lopez-Jaramillo P, Hankey GJ, Dans AL, Yusuf S, Truelsen T, Diener H-C, Sacco RL, Ryglewicz D, Czlonkowska A, Weimar C, Wang X, Yusuf S, INTERSTROKE investigators. Risk Factors for Ischaemic and Intracerebral Haemorrhagic Stroke in 22 Countries (The INTERSTROKE Study): A Case-Control Study. *Lancet* 2010; 376: 112-23.
13. Oono IP, Mackay DF, Pell JP. Meta-analysis of the Association Between Secondhand Smoke Exposure and Stroke. *J Public Health (Oxf)* 2011; 33: 496-502.
14. Ovbiagele B, Saver JL, Fredieu A, Suzuki S, Selco S, Rajajee V, McNair N, Razinia T, Kidwell CS. In-hospital Initiation of Secondary Stroke Prevention Therapies Yields High Rates of Adherence at Follow-Up. *Stroke* 2004; 35: 2879-83.
15. Pujades-Rodriguez M, George J, Shah AD, Rapsomaniki E, Denaxas S, West R, Smeeth L, Timmis A, Hemingway H. Heterogeneous Associations Between Smoking and a Wide Range of Initial Presentations of Cardiovascular Disease in 1937360 People in England: Lifetime Risks and Implications for Risk Prediction. *Int J Epidemiol* 2015; 44: 129-41.
16. Rudd AG, Bowen A, Young GR, James MA. The latest national clinical guideline for stroke. *Clin Med (Lond)*. 2017; 17: 154-155. [www.strokeaudit.org.uk](http://www.strokeaudit.org.uk)

17. *S3-Leitlinie* Screening, Diagnostik und Behandlung des schädlichen und abhängigen Tabakkonsums. AWMF 076-006.
18. Wein T, Lindsay MP, Côté R, Foley N, Berlingieri J, Bhogal S, Bourgoin A, Buck BH, Cox J, Davidson D, Dowlatshahi D, Douketis J, Falconer J, Field T, Gioia L, Gubitz G, Habert J, Jaspers S, Lum C, McNamara Morse D, Pageau P, Rafay M, Rodgerson A, Semchuk B, Sharma M, Shoamanesh A, Tamayo A, Smitko E, Gladstone DJ, Heart and Stroke Foundation Canadian Stroke Best Practice Committees. Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Secondary Prevention of Stroke, Sixth Edition Practice Guidelines, Update 2017. *Int J Stroke* 2018; 13: 420-443.

## 7. Andere Indikationen für OAK

### Einführung

Eine orale Antikoagulation (OAK) mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) oder direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) ist in der Primär- und Sekundärprophylaxe des ischämischen Schlaganfalls bei Patienten mit Vorhofflimmern effektiver als die Einnahme von Thrombozytenfunktionshemmern (TFH) ebenso die OAK mit VKA bei Trägern mechanischer Herzklappen. Der Einsatz von OAK anstelle von TFH wird in der Sekundärprophylaxe nach Schlaganfall darüber hinaus auch bei anderen Indikationen wie Aortenplaques, Gerinnungsstörungen, anderen kardialen Emboliequellen sowie bei Patienten ohne Nachweis einer kardialen Emboliequelle erwogen. Die Evidenz hierfür soll in diesem Kapitel dargestellt werden.

Die Datenlage für eine OAK ist in der Primär- und Sekundärprophylaxe des ischämischen Schlaganfalls bei Patienten, die nicht an Vorhofflimmern leiden, schlecht im Vergleich zu der Studienlage bei Patienten mit VHF. Es liegen kaum verlässliche Daten bezüglich des Altersdurchschnitts und der Altersgrenzen in diesen Studien vor. Auch geriatrische Patienten wurden in der Regel nicht berücksichtigt. Dieser Sachverhalt ist bei der Therapieentscheidung für eine OAK zu berücksichtigen.

### Schlüsselfrage 1

**Ist die Behandlung von Patienten nach ischämischem Insult mit komplexen Plaques im Aortenbogen mit OAK wirksamer als TFH hinsichtlich des Auftretens des kombinierten Endpunkts (Myokardinfarkt, Schlaganfall, vaskulärer Tod) oder eines Schlaganfalls?**

#### Statement 1.1

Eine OAK mit dem Vitamin-K-Antagonisten Warfarin ist in der Sekundärprophylaxe von Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA mit komplexen Plaques im Aortenbogen nicht wirksamer als eine Thrombozytenfunktionshemmung mit einer ASS-Monotherapie oder eine duale Thrombozytenfunktionshemmung mit ASS und Clopidogrel.

Dies gilt analog auch für Phenprocoumon (Marcumar) als Vitamin-K-Antagonist.

**Empfehlung 1.2**

Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA mit komplexen Plaques im Aortenbogen sollten sekundärprophylaktisch mit Thrombozytenfunktionshemmern behandelt werden.<sup>1</sup>

Empfehlungsgrad: ↑

**Begründung**

Die Literaturrecherche im vorgegebenen Zeitraum ergab eine aufgrund unzureichender Rekrutierung vorzeitig abgebrochene randomisiert-kontrollierte, offene Studie, die die Kombinationstherapie ASS und Clopidogrel vs. eine orale Antikoagulation mit Warfarin untersuchte (Amarenco et al., 2014), und eine für die Fragestellung relevante Kohortenstudie (Di Tullio et al., 2009), die auf einer Subgruppenanalyse der vom NINDS gesponserten WARSS-Studie (Mohr et al., 2001) basierte. Aus der Publikation der Kohortenstudie geht nicht hervor, ob diese Subgruppenanalyse präspezifiziert war.

In der Kohortenstudie der WARSS-Studie wurden insgesamt 516 Patienten analysiert, die innerhalb der letzten 30 Tage einen ischämischen Schlaganfall erlitten hatten und eine transösophageale Echokardiographie mit Beurteilung des Aortenbogens erhalten hatten. 256 der 516 Patienten hatten randomisiert und doppelblind Warfarin (Ziel-INR 1,4–2,8) und 260 Patienten ASS 325 mg/d erhalten. Die demographischen, klinischen Charakteristika, kardiovaskulären Risikofaktoren und Häufigkeiten von kleinen, großen und großen komplexen Aortenplaques unterschieden sich nicht signifikant zwischen beiden Behandlungsgruppen. Die Nachbeobachtungszeit betrug  $24 \pm 1$  Monate. Der kombinierte primäre Endpunkt erneuter ischämischer Schlaganfall oder Tod unterschied sich nach 2 Jahren nicht signifikant zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Warfarin 43/256, 16,4 % vs. ASS 41/260, 15,8 %;  $p = 0,43$ ). Die Inzidenz von schweren Blutungskomplikationen unterschied sich auch nicht signifikant zwischen beiden Behandlungsgruppen (0,88 vs. 2,16 pro 100 Patientenjahre;  $p = 0,13$ ).

In der im PROBE-Design durchgeführten prospektiven, randomisiert-kontrollierten, offenen ARCH (Aortic Arch Related Cerebral Hazard Trial)-Studie wurde die Kombinationstherapie ASS 75–150 mg/d plus Clopidogrel 75 mg/d mit einer oralen Antikoagulation mit Warfarin (INR-Ziel 2,0–3,0) bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall, TIA oder peripherer Embolie mit Aortenplaques > 4 mm in der thorakalen Aorta (TEE-basiert untersucht) und keiner anderen Emboliequelle verglichen (Amarenco et al., 2014). Der primäre kombinierte Endpunkt setzte sich aus Hirninfarkt, Herzinfarkt, peripherer Embolie, vaskulärem Tod oder intrakranieller Blutung zusammen. Die Studie musste nach 349 eingeschlossenen Patienten aufgrund schlechter Rekrutierung nach 8 Jahren und 3 Monaten vorzeitig gestoppt werden (es war eine mittlere Patientenzahl von 372 Patienten pro

<sup>1</sup> Bzgl. der Dauer der Sekundärprophylaxe wird auf das Kapitel Thrombozytenfunktionshemmer aus Teil 1 der S3-Leitlinie zur Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall verwiesen. Bzgl. der Indikation von dualer Thrombozytenfunktionshemmung verweisen wir auf das Kapitel intrakranielle Stenosen dieser Leitlinie.

Behandlungsarm vorgesehen). Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 3,4 Jahre. 67 % der eingeschlossenen Patienten hatten einen ischämischen Schlaganfall als qualifizierendes Event und 32 % eine TIA. Nur 1 Patient mit einer peripheren Embolie wurde eingeschlossen. Die Patienten im Warfarin-Arm waren zu 67 % im therapeutischen INR-Bereich (2,0–3,0). Der primäre Endpunkt trat bei 13 von 172 (7,6 %) der Patienten unter ASS und Clopidogrel ein und bei 20 von 177 (11,3 %) unter Warfarin, dieser Unterschied war nicht signifikant ( $p = 0,2$ ). Die adjustierte Hazard Ratio betrug 0,76 (95 % Konfidenzintervall 0,36–1,61,  $p = 0,5$ ). Schwerwiegende Blutungen traten bei 4 von 172 (2,3 %) Patienten unter ASS und Clopidogrel und 6 von 177 (3,4 %) Patienten unter Warfarin auf ( $p = 0,17$ ). Ein vaskulärer Tod trat bei 0 Patienten unter ASS und Clopidogrel und statistisch signifikant häufiger bei 6 von 177 (3,4 %) Patienten unter Warfarin auf ( $p = 0,013$ ).

Zusammenfassend ergab sich in der nicht ausreichend gepowerten ARCH-Studie kein Unterschied im primären Endpunkt zwischen einer dualen Thrombozytenfunktionshemmung mit ASS und Clopidogrel und einer oralen Antikoagulation mit Warfarin mit einem INR-Zielwert von 2,0–3,0 über eine Nachbeobachtungszeit von 3,4 Jahren bei Schlaganfall-/TIA-Patienten mit Aortenplaques > 4 mm in der thorakalen Aorta.

#### Literatur

1. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, Kistler JP, Albers GW, Pettigrew LC, Adams HP Jr, Jackson CM, Pullicino P; Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2001 Nov 15;345(20):1444-51.
2. Di Tullio MR, Russo C, Jin Z, Sacco RL, Mohr JP, Homma S; Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study Investigators. Aortic arch plaques and risk of recurrent stroke and death. *Circulation*. 2009 May 5;119(17):2376-82. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.811935. Epub 2009 Apr 20.
3. Amarenco P, Davis S, Jones EF, Cohen AA, Heiss WD, Kaste M, Laouénan C, Young D, Macleod M, Donnan GA; Aortic Arch Related Cerebral Hazard Trial Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus warfarin in patients with stroke and aortic arch plaques. *Stroke*. 2014 May;45(5):1248-57. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.004251. Epub 2014 Apr 3.

## Schlüsselfrage 2

**Ist die Behandlung von Patienten nach ischämischem Insult mit Gerinnungsstörungen (z. B. Protein-C-, -S-Mangel, Antiphospholipid-AK-Syndrom, Faktor-V-Leiden-Mutation, tumorassoziierte Gerinnungsstörung) mit OAK wirksamer als TFH hinsichtlich des Auftretens des kombinierten Endpunkts (Myokardinfarkt, Schlaganfall, vaskulärer Tod) oder eines Schlaganfalls?**

#### **Statement 2.1**

Eine OAK ist in der Sekundärprophylaxe von Patienten nach ischämischem Insult mit Gerinnungsstörungen nicht wirksamer als eine Thrombozytenfunktionshemmung.

#### **Empfehlung 2.2**

Beim einmaligen Nachweis von Antiphospholipid-Antikörpern (Lupus-Antikoagulanz und/oder Anticardiolipin-Antikörper) bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall sollte eine Therapie mit ASS erfolgen.

Empfehlungsgrad: ↑

#### **Statement 2.3**

Bei dem Nachweis eines Antiphospholipid-AK-Syndroms (zweimaliger Nachweis von Lupus-Antikoagulanz und/oder Anticardiolipin-Antikörper im Abstand von mindestens 3 Monaten) besteht bei Patienten mit rezidivierenden ischämischen Schlaganfällen neben der Gabe von TFH die Möglichkeit der OAK mit VKA. NOACs werden nicht empfohlen.

Empfehlungsgrad: ↓

#### **Empfehlung 2.4**

Bei Schlaganfällen in Zusammenhang mit einer onkologischen Erkrankung muss an eine tumorinduzierte Hyperkoagulopathie gedacht werden, v. a. bei multiplen Hirninfarkten und erhöhten D-Dimeren. Hier kann unter Berücksichtigung des individuellen Blutungsrisikos eine OAK mit einem NOAK oder mit LMWH erwogen werden, sofern dies nicht der Tumorthherapie entgegenläuft.

Empfehlungsgrad: ↔

#### **Begründung**

Die Literaturrecherche ergab 2 relevante Kohortenstudien, eine systematische Metaanalyse und eine randomisierte Studie. Es gibt keinen Nachweis, dass eine OAK in der Sekundärprophylaxe von Patienten nach ischämischem Insult mit Gerinnungsstörungen wirksamer ist als TFH.

In der prospektiven Antiphospholipid Antibodies and Stroke Study (Levine et al., 2004), einer präspezifizierten Kohortenstudie innerhalb der randomisierten und doppelblinden WARSS-Studie (Mohr et al., 2001), wurden bei 1770 Patienten mit einem vorausgegangenem Schlaganfall innerhalb der letzten 90 Tage vor der Randomisierung zu Warfarin (INR-Ziel 1,4–2,8) oder ASS 325 mg/d Antiphospholipid-Antikörper gegen das Lupus-Antikoagulanz und Anticardiolipin (IgG, IgM, IgA) bestimmt. Der primäre kombinierte Endpunkt war Tod jeglicher Ursache oder ein thromboembolisches Ereignis (ischämischer Schlaganfall, TIA, Herzinfarkt, tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, systemische viszerale Embolie, periphere arterielle Embolie). Die Nachbeobachtungszeit betrug 2 Jahre.

Von den 1770 Patienten waren bei 720 (41 %) Antiphospholipid-Antikörper nachweisbar (APL+) und bei 1050 (59 %) Patienten (APL-) nicht. Der primäre Endpunkt trat unadjudiziert bei 175/720 (24,3 %) der APL+-Patienten und bei 251/105 (23,9 %) der APL--Patienten auf. Nach Risikofaktor-Korrektur zeigte sich weder unter den mit Warfarin noch unter den mit ASS behandelten APL-Patienten ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für Tod oder thromboembolisches Ereignis gegenüber den APL--Patienten (Warfarin: 26,2 % nach 2 Jahren für APL+ vs. 26,2 % für APL-, relatives Risiko 0,99; 95 % KI 0,75–1,31;  $p = 0,94$ ; ASS 22,2 % nach 2 Jahren für APL+ vs. 21,8 % für APL-, relatives Risiko 0,94; 95 % KI 0,70–1,28;  $p = 0,71$ ) Es fand sich keine signifikante Interaktion zwischen der Therapie und dem APL-Status ( $p = 0,91$ ).

Zusammengefasst hatten Patienten mit positiven Antiphospholipid-Antikörpern nach 2 Jahren kein erhöhtes Risiko für Tod oder ein thromboembolisches Ereignis im Vergleich zu Patienten, bei denen keine Antiphospholipid-Antikörper nachweisbar waren. Ebenso zeigte sich kein Unterschied auf das Ansprechen von APL+- und APL--Patienten auf Warfarin oder ASS. Einschränkend muss zu dieser Kohortenstudie erwähnt werden, dass APL+-Patienten nicht auf Warfarin oder ASS randomisiert wurden, sodass kein direkter Vergleich zwischen beiden Therapien vorlag.

Die zweite Kohortenstudie war eine nicht präspezifizierte Subgruppenanalyse aus der prospektiven Beobachtungsstudie einer multizentrischen deutschen Schlaganfall-Datenbank (Weber et al., 2009). 339 Patienten mit einem kryptogenen Schlaganfall oder TIA wurden über eine mittlere Beobachtungszeit von 2,5 Jahren bzgl. erneuter zerebrovaskulärer Ereignisse nachverfolgt. Von diesen Patienten hatten 89 Patienten eine angeborene oder erworbene Gerinnungsstörung. Bei den restlichen 250 Patienten war keine Gerinnungsstörung nachweisbar, sie dienten als Kontrollgruppe. Der Kaplan-Meier-Schätzer für ein erneutes zerebrovaskuläres Ereignis nach 3 Jahren unterschied sich nicht signifikant zwischen Patienten mit und ohne Gerinnungsstörung (13,6 %, 95 % KI 5,9–21,2 % vs. 9,3 %, 95 % KI 5,4–13,2 %). Dieser Unterschied war auch nach Korrektur für potenzielle Risikofaktoren in einer Cox-Regressionsanalyse nicht signifikant. Die antithrombotische Sekundärprophylaxe (OAK oder TFH) war kein signifikanter Prädiktor für ein erneutes zerebrovaskuläres Ereignis (Hazard Ratio der OAK 0,68, 95 % KI 0,24–1,91,  $p = 0,46$ ).

Eine Metaanalyse zu den vorhandenen Studien mit verschiedenen gerinnungshemmenden Substanzen (Bala et al., 2017) schloss 5 randomisierte Studien mit 419 Patienten in ihre Analyse ein. Es ergaben sich keine Hinweise, dass OAK einer ASS-Gabe vorzuziehen sei, ebenso ergaben sich keine

Hinweise, dass eine intensivierete OAK einer regulären OAK-Therapie vorzuziehen sei, noch ergaben sich Hinweise, dass NOACs einer Vitamin-K-Antagonisten (VKA)-Therapie vorzuziehen seien.

Eine aktuelle multizentrische, randomisierte Studie (Pengo et al., 2018) verglich Rivaroxaban (20 mg oder 15 mg bei eingeschränkter Nierenfunktion) bei Patienten mit Antiphospholipid-Antikörpersyndrom und hohem Risiko für thromboembolische Komplikationen (dreifach positiv für Lupus-Antikoagulanzen mit Anticardiolipin und Anti-Beta-2-Glykoprotein) mit der Gabe von VKA mit der Ziel-INR von 2,5. Es handelte sich um eine offene Studie, die Endpunkt-verblindet war. Sie wurde nach Rekrutierung von 120 Patienten (59 unter Rivaroxaban und 61 unter VKA) und einem mittleren Follow-up von 569 Tagen abgebrochen. Es gab unter Rivaroxaban 11 (19 %) Endpunktereignisse (thromboembolische Ereignisse, große Blutungen oder vaskulärer Tod), verglichen mit 2 (3 %) Endpunktereignissen unter VKA. Dabei waren 7 (12 %) thromboembolische Ereignisse (4 ischämische Hirninfarkte und 3 Herzinfarkte) in der Rivaroxaban-Gruppe zu verzeichnen und unter VKA kein thromboembolisches Ereignis. Große Blutungsereignisse waren bei 4 Patienten unter Rivaroxaban und 2 unter VKA zu verzeichnen. Somit sollten NOAK bei dieser Patientengruppe nicht eingesetzt werden. Tumorassoziierte Hirninfarkte sind oft durch eine tumorinduzierte Hyperkoagulabilität bedingt (Bang et al., 2020). Typisch ist das sog. Trousseau-Syndrom, ursprünglich beim Magen-CA beschrieben. Die häufigsten Tumoren mit Hirninfarkten und Hyperkoagulabilität sind Adenokarzinome, v. a. der Lunge, des Magen-Darm-Trakts (v. a. Magen und Pankreas) und der Prostata (Bang et al., 2020). Klassisch ist ein embolisches Hirninfarktmuster, kombiniert mit erhöhten D-Dimeren, niedrigem HB und erhöhtem Fibrinogen. Medikamente, die bei venösen Thrombosen im Rahmen von Tumorerkrankungen empfohlen werden, sind LMWH, UFH, Fondaparinux oder Rivaroxaban. Die onkologischen Leitlinien (Key et al., 2020) empfehlen die Gabe von Low-Molecular-Weight-Heparinen (LMWH, therapeutische Dosierung) für 5–10 Tage, wenn eine parenterale Gabe notwendig ist. Danach sollten LMWH, Apixaban (Agnelli et al., 2020; McBane et al., 2020), Rivaroxaban (Young et al., 2018) oder Edoxaban (Raskob et al., 2018) für ca. 6 Monate gegeben werden.

Keine dieser Empfehlungen bezieht sich auf Hirninfarktpatienten, bei denen sicher eine noch schwierigere Abwägung der Vorteile und der Blutungskomplikationen im Einzelfall nötig ist, verglichen mit der ebenfalls schwierigen Gruppe der Tumorpatienten an sich. Eine Übersicht im „Deutschen Ärzteblatt“ (Beyer-Westendorf et al., 2019) betont, dass NOACs einen Vorteil im Langzeitverlauf haben, wenn es sich nicht um Patienten mit erhöhten Blutungsrisiken durch das Tumorleiden handelt.

#### Literatur

1. Bang OY, Chung J-W, Lee MJ, Seo W-K, Kim G-M, Ahn M-J and OASIS-Cancer Study Investigators. Cancer-Related Stroke: An Emerging Subtype of Ischemic Stroke with Unique Pathomechanisms. *J Stroke*. 2020 Jan; 22: 1-10.
2. Bala M M, Celinska-Lowenhoff M, Szot W, Padjas A, Kaczmarczyk M, Swierz M J, Undas A. Antiplatelet and anticoagulant agents for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in people with antiphospholipid syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Oct 2;10:CD012169. doi: 10.1002/14651858.CD012169.pub2.

3. Beyer-Westendorf J, Klamroth R, Kreher S, Langer F, Matzdorff A, Riess H: Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOAC) as an alternative treatment option in tumor-related venous thromboembolism. *Dtsch Arztebl Int* 2019; 116: 31-8. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0031.
4. Levine SR, Brey RL, Tilley BC, Thompson JL, Sacco RL, Sciacca RR, Murphy A, Lu Y, Costigan TM, Rhine C, Levin B, Triplett DA, Mohr JP; APASS Investigators. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA*. 2004 Feb 4;291(5):576-84.
5. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, Kistler JP, Albers GW, Pettigrew LC, Adams HP Jr, Jackson CM, Pullicino P; Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2001 Nov 15;345(20):1444-51.
6. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JI, Wong SL, Balaban EP, Flowers CR, Francis CW, Gates LE, Kakkar AK, Levine MN, Liebman HA, Tempero MA, Lyman GH, Falanga A. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2020 Feb 10;38(5):496-520.
7. Pengo V, Denas G, Zoparello G. et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood* 2018; 132: 1365-1371.
8. Weber R, Goertler M, Benemann J, Diener HC, Weimar C; German Stroke Study Collaboration. Prognosis after cryptogenic cerebral ischemia in patients with coagulopathies. *Cerebrovasc Dis*. 2009;28(6):611-7. doi: 10.1159/000251172. Epub 2009 Oct 22.
9. Agnelli, G., Becattini, C., Meyer, G., Munoz, A., Huisman, M. V., Connors, J. M., Caravaggio, I. (2020). Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med*, 382(17), 1599-1607. doi:10.1056/NEJMoa191510.
10. McBane et al. 2020 .Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: the ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost* 2020;18(02):411-421.
11. Raskob et al., Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism, *N Engl J Med*, 2018 Feb 15;378(7):615-624. doi: 10.1056/NEJMoa1711948. Epub 2017 Dec 12.
12. Young et al., 2018, Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D), *J Clin Oncol*. 2018 Jul 10;36(20):2017-2023. doi: 10.1200/JCO.2018.78.8034. Epub 2018 May 10.

### Schlüsselfrage 3

**Ist die Behandlung von Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA mit kardialen Emboliequellen (wie z. B. Herzinsuffizienz, Endokarditis, akuter Herzinfarkt mit oder ohne LV-**

**Thrombus) mit OAK wirksamer als TFH hinsichtlich des Auftretens des kombinierten Endpunkts (Myokardinfarkt, Schlaganfall, vaskulärer Tod) oder eines Schlaganfalls? (Die kardialen Emboliequellen „Vorhofflimmern“ und „offenes Foramen ovale (PFO)“ werden hier ausgenommen und werden in gesonderten Kapiteln behandelt.)**

#### **Statement 3.1**

Eine OAK ist in der Sekundärprophylaxe nach ischämischem Schlaganfall oder TIA bei Patienten mit Herzinsuffizienz ohne Vorhofflimmern nicht signifikant wirksamer als eine Thrombozytenfunktionshemmung.

#### **Empfehlung 3.2**

Bei Nachweis einer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion ( $EF \leq 35\%$ ) kann bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall oder TIA im Sinusrhythmus eine Therapie mit OAK anstelle einer Thrombozytenfunktionshemmung erwogen werden. Für Patienten mit Herzinsuffizienz und einer Ejektionsfraktion  $> 35\%$  ohne Vorhofflimmern wird eine Thrombozytenfunktionshemmung empfohlen.

Empfehlungsgrad:  $\uparrow$

#### **Empfehlung 3.3**

Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA mit Nachweis eines Thrombus im linken Ventrikel sollten antikoaguliert werden.

Empfehlungsgrad:  $\uparrow$

#### **Begründung**

Nur die NIH-geförderte doppelblinde WARCEF-Studie hat bei Patienten mit Herzinsuffizienz eine Antikoagulation mit einer Thrombozytenaggregationshemmung verglichen. Allerdings wurden in diese Studie nur Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion eingeschlossen und etwa 90 % der eingeschlossenen Patienten hatten keinen Schlaganfall in der Vorgeschichte.

WARCEF randomisierte 2305 Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion ( $< 35\%$ ) zu Warfarin (Zielbereich 2 bis 3,5) oder 325 mg Acetylsalicylsäure (Homma et al., 2012). Die Patienten wurden im Mittel für 3,5 Jahre und insgesamt bis zu 6 Jahre nachverfolgt. Der primäre Endpunkt war zusammengesetzt aus ischämischem Schlaganfall, intrazerebraler Blutung und Tod. Er

trat mit einer Häufigkeit von 7,47 Ereignissen/100 Patientenjahre in der Warfarin-Gruppe und 7,93 Ereignissen/100 Patientenjahre in der Acetylsalicylsäure-Gruppe auf ( $p = 0,40$ ).

In einer Post-hoc-Subgruppenanalyse konnte für die Patientengruppe mit früherem Schlaganfall (248 Patienten, 10,8 % der Studienpopulation) kein signifikanter Nutzen einer Behandlung mit OAK versus Thrombozytenfunktionshemmung in Bezug auf den kombinierten Endpunkt nachgewiesen werden (HR 0,72, 95 % KI 0,47–1,11). Dies beruht im Wesentlichen auf der hohen Mortalität, welche nicht durch eine OAK reduziert wurde. Die Risikoreduktion für den sekundären Endpunkt ischämischer Schlaganfall war unter OAK versus Thrombozytenfunktionshemmung (Rate Ratio 0,60,  $p = 0,262$ ) ebenfalls nicht signifikant reduziert, die Rate Ratio war aber vergleichbar zur Gruppe der Patienten ohne ischämischen Schlaganfall in der Vorgeschichte (Rate Ratio 0,49,  $p = 0,005$ ). Die Subgruppe der Schlaganfallpatienten in der WARCEF-Studie war zu klein, um eine Aussage zuzulassen. Eine explorative Subgruppenanalyse zeigte allerdings, dass ein früherer Schlaganfall sowie der Schweregrad der Herzinsuffizienz die wichtigsten Risikofaktoren für einen ischämischen Schlaganfall darstellen und Patienten mit früherem Schlaganfall und hochgradig eingeschränkter EF ( $< 15\%$ ) von einer OAK profitieren. Für Patienten mit Herzinsuffizienz und einer Ejektionsfraktion  $> 35\%$  liegen keine randomisierten Daten vor, sodass für diese Patientengruppe bei Sinusrhythmus eine Thrombozytenaggregationshemmung nach einem Schlaganfall empfohlen wird.

Es wurden keine randomisierten kontrollierten Studien identifiziert, in denen der Nutzen einer Behandlung mit OAK versus Thrombozytenfunktionshemmung bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall (oder entsprechenden Subgruppen) und den anderen in der Schlüsselfrage adressierten kardialen Emboliequellen (Endokarditis, kardiale Thromben und Z. n. Herzinfarkt) untersucht wurde.

Für Patienten mit dem Nachweis eines linksventrikulären Thrombus konnten Fallserien zeigen, dass es unter einer Antikoagulation mit direkten Antikoagulanzen oder Vitamin-K-Antagonisten in über 70 % der Fälle zu einer Auflösung des Thrombus kommt (Daher et al., 2020). Dass durch die Antikoagulation Schlaganfälle verhindert werden, ist nicht bewiesen. Für die Sekundärprophylaxe bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall aufgrund von Klappenerkrankungen sowie entzündlichen Herzklappenerkrankungen wird auf die Leitlinien der European Society of Cardiology (Baumgartner et al., 2017; Habib et al., 2015) verwiesen. Bzgl. der Sekundärprophylaxe bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall im Rahmen eines akuten Herzinfarkts, mit oder ohne Nachweis eines linksventrikulären Wandthrombus, verweisen wir auf die Leitlinie der American Heart Association (Powers et al., 2019).

#### Literatur

1. Homma S, Thompson JL, Pullicino PM, Levin B, Freudenberger RS, et al. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *N Engl J Med* 2012; 366: 1859-69.
2. Homma S, Thompson JL, Sanford AR, Mann DL, Sacco RL, Levin B, Pullicino PM, Freudenberger RS, Teerlink JR, Graham S, Mohr JP, Massie BM, Labovitz AJ, Di Tullio MR, Gabriel AP, Lip GY, Estol CJ, Lok DJ, Ponikowski P, Anker SD; WARCEF Investigators. Benefit of warfarin compared with aspirin in patients with heart failure in sinus rhythm: a subgroup analysis of WARCEF, a randomized controlled trial. *Circ Heart Fail*. 2013 Sep 1;6(5):988-97.

3. Pullicino PM, Qian M, Sacco RL, Freudenberger R, Graham S, Teerlink JR, Mann D, Di Tullio MR, Ponikowski P, Lok DJ, Anker SD, Lip GY, Estol CJ, Levin B, Mohr JP, Thompson JL, Homma S; WARCEF Investigators. Cerebrovasc Dis. 2014;38(3):176-81.
4. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2019; 50: e344-e418.
5. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, de Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J 2017; 38: 2739-2791.
6. Habib G, Lancelotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, del Zotti F, et al.; 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). Eur Heart J 2015; 36: 3075-3128.
7. Daher J, Da Costa A, Hilaire C, Frerreira T, Pierrard R, Guichard JB, Romeyer C, Isaaq K. Management of left ventricular thrombi with direct oral anticoagulants: retrospective comparative study with Vitamin K Antagonists. Clinical Drug Investigation 40, 343-353; 2020.

## Schlüsselfrage 4

**Ist die Behandlung von Patienten nach ischämischem Insult ohne nachweisbare kardiale Emboliequelle mit OAK wirksamer als TFH hinsichtlich des Auftretens des kombinierten Endpunkts (Myokardinfarkt, Schlaganfall, vaskulärer Tod) oder eines Schlaganfalls?**

### Empfehlung 4.1

Patienten mit ischämischem Insult ohne Nachweis einer kardialen Emboliequelle sollen als Sekundärprophylaxe nicht mit OAK, sondern mit einem Thrombozytenfunktionshemmer behandelt werden.

Bei Patienten mit einem embolischen Schlaganfall ungeklärter Ätiologie (ESUS; embolic stroke of unknown source) sollen Thrombozytenfunktionshemmer angewendet werden.

Empfehlungsgrad: ↑↑

### Begründung

Zwei systematische Metaanalysen aus 8 bzw. 12 randomisierten Studien mit jeweils mehr als 5000 Patienten mit ischämischem Insult ohne Nachweis kardialer Emboliequellen konnten übereinstimmend keine Überlegenheit einer oralen Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten versus TFH nachweisen. Es besteht dabei keine Evidenz für ein erhöhtes Blutungsrisiko unter Low-

Dose-Antikoagulation (INR 1,4–2,8). Eine strengere Antikoagulation (INR 2–3,6) ist jedoch mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert (De Schryver, Algra, Kappelle, van Gijn, & Koudstaal, 2012; Schachter, Tran, & Anand, 2008). In der Patientenpopulation mit einem embolischen Schlaganfall ohne erklärende Ursache (Hart et al., 2014) konnten bisher zwei randomisierte Studien publiziert werden, die ein neues orales Antikoagulanz gegen ASS getestet haben (NAVIGATE ESUS, RE-SPECT ESUS): In der NAVIGATE-ESUS-Studie (Hart et al., 2018) wurden 7213 Patienten mit einem embolischen Schlaganfall ohne erklärende Ursache auf Rivaroxaban 15 mg oder ASS 100 mg randomisiert und im Median 11 Monate nachverfolgt. Der primäre Endpunkt (Schlaganfall oder systemische Embolie) trat bei 172 Patienten in der Rivaroxaban-Gruppe (5,1 % pro Jahr) und bei 160 Patienten in der ASS-Gruppe auf (4,8 % pro Jahr) (HR 1,07; 95 % KI 0,87–1,33; P = 0,52. Ischämische Schlaganfälle traten bei 158 (4,7 % pro Jahr) und 156 (4,7 % pro Jahr) Patienten auf, wohingegen größere Blutungen bei 62 (1,8 % pro Jahr) bzw. 23 Patienten (0,7 % pro Jahr) (HR 2,72; 95 % KI 1,68–4,39; P < 0,001) in der Rivaroxaban- und der ASS-Gruppe auftraten. Die Studie wurde wegen der erhöhten Rate an Blutungen in dem Rivaroxaban-Arm vorzeitig beendet.

In der RE-SPECT-ESUS-Studie (Diener et al., 2019) wurden 5390 Patienten zu Dabigatran oder ASS 100 mg randomisiert und über einen Median von 19 Monaten nachverfolgt. Re-Schlaganfälle waren bei 177 Patienten in der Dabigatran-Gruppe (4,1 % pro Jahr) und bei 207 Patienten in der ASS-Gruppe (4,8 % pro Jahr) zu beobachten (HR 0,85; 95 % KI 0,69–1,03; P = 0,10). Ischämische Schlaganfälle traten bei 172 (4,0 % pro Jahr) und 203 Patienten (4,7 % pro Jahr), (HR 0,84; 95 % KI 0,68–1,03) und Blutungen bei 77 (1,7 % pro Jahr) bzw. bei 64 Patienten (1,4 % pro Jahr) (HR 1,19; 95 % KI 0,85–1,66) in der Dabigatran- bzw. ASS-Gruppe auf.

Aus den beiden ESUS-Studien kann gefolgert werden, dass derzeit embolische Schlaganfälle ohne erklärende Ätiologie (Diener et al., 2019; Hart et al., 2014; Hart et al., 2018) mit einem Thrombozytenfunktionshemmer behandelt werden sollen.

#### Literatur

1. De Schryver ELLM, Algra A, Kappelle LJ, van Gijn J, Koudstaal PJ. Vitamin K antagonists versus antiplatelet therapy after transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke of presumed arterial origin (Review). Cochrane Library 2012, Issue 9.
2. Schachter ME, Tran HA, Anand SS. Oral anticoagulants and non-cardioembolic stroke prevention. *Vascular Medicine* 2008;13:55-62.
3. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, Sacco RL, Connolly SJ; Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol* 2014 13:429-38.
4. Hart RG, Sharma M, Mundl H, Kasner SE, Bangdiwala SI, Berkowitz SD, Swaminathan B, Lavados P, Wang Y, Wang Y, Davalos A, Shamalov N, Mikulik R, Cunha L, Lindgren A, Arauz A, Lang W, Czlonkowska A, Eckstein J, Gagliardi RJ, Amarenco P, Ameriso SF, Tatlisumak T, Veltkamp R, Hankey GJ, Toni D, Bereczki D, Uchiyama S, Ntaios G, Yoon BW, Brouns R, Endres M, Muir KW, Bornstein N, Ozturk S, O'Donnell MJ, De Vries Basson MM, Pare G, Pater C, Kirsch B, Sheridan P, Peters G, Weitz JI, Peacock WF, Shoamanesh A, Benavente OR,

Joyner C, Themeles E, Connolly SJ; NAVIGATE ESUS Investigators. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med.* 2018 378:2191-2201.

5. Diener HC, Sacco RL, Easton JD, Granger CB, Bernstein RA, Uchiyama S, Kreuzer J, Cronin L, Cotton D, Grauer C, Brueckmann M, Chernyatina M, Donnan G, Ferro JM, Grond M, Kallmünzer B, Krupinski J, Lee BC, Lemmens R, Masjuan J, Odinak M, Saver JL, Schellinger PD, Toni D, Toyoda K; RE-SPECT ESUS Steering Committee and Investigators. Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med.* 2019 380:1906-1917.

## 8. Dissektion

### Einführung

Dissektionen der hirnersorgenden Arterien entstehen durch die Bildung eines Hämatoms zwischen den arteriellen Wandschichten, ausgehend von den Vasa vasorum (Völker et al., 2005; Völker et al., 2011). Aufgrund der hohen Thrombogenität der verletzten Wandschichten durch das intramurale Hämatom führt die Dissektion häufiger zu embolischen als zu hämodynamischen Hirninfarkten.

Das Risiko eines Insults ist hoch und beträgt für Dissektionen der Arteria carotis interna ca. 70 % (Baumgartner et al., 2001) und für die Dissektionen der Arteria vertebralis ca. 80 % (Arnold et al., 2006). Auch wenn Dissektionen der hirnersorgenden Arterien insgesamt zu den selteneren Ursachen ischämischer Schlaganfälle zählen, sind sie eine der häufigsten Ätiologien für Insulte im jüngeren Erwachsenenalter (Bevan, Sharma, & Bradley, 1990; Bogousslavsky & Pierre, 1992; Lisovsky & Rousseaux, 1991; Schievink, Mokri, & Piegras, 1994).

Das Risiko, eine erneute Dissektion in der Akutphase innerhalb von 4 Wochen zu erleiden, beträgt ca. 20–25 % und sinkt innerhalb von 6 Monaten auf 3–6 % (Baracchini, Tonello, Meneghetti, & Ballotta, 2010; Dittrich et al., 2007). Die Ursache der Phase erhöhter Vulnerabilität in der Akutphase der Dissektion ist ungeklärt. Das Dissektionsrezidiv ist jedoch streng vom Insult-Rezidivrisiko zu trennen, das ca. 3 % beträgt (Dittrich et al., 2007).

Das niedrige Rezidivrisiko eines Insults könnte durch die frühe sekundärprophylaktische Therapie erklärt sein, die unverzüglich nach Diagnosestellung eingeleitet werden sollte. Hierbei wird häufig eine orale Antikoagulation oder Thrombozytenfunktionshemmung (TFH) durchgeführt. Zur Überlegenheit einer der beiden Therapien lässt sich keine verlässliche Aussage treffen, weil bisher keine ausreichend großen prospektiven, randomisierten Vergleichsstudien abgeschlossen wurden.

Ebenso gibt es für eine intravenöse Thrombolyse (Engelter et al., 2009) oder interventionelle, rekanalisierende Therapien (Goyal & Derdeyn, 2009) nur kleinere Fallserien, die allerdings kein erhöhtes Risiko für diese Verfahren gezeigt haben, sodass der Einsatz dieser Therapien im Einzelfall abgewogen werden muss.

Zur Beantwortung der Frage nach der optimalen Sekundärprophylaxe ischämischer Infarkte und transitorischer ischämischer Attacken infolge von Dissektionen werden daher die folgenden Metaanalysen und Beobachtungsstudien zusammengefasst.

#### Literatur

1. Völker W, Besselmann M, Dittrich R. et al . Generalized arteriopathy in patients with cervical artery dissection. *Neurology*. 2005; 64:1508-1513.
2. Völker W, Dittrich R, Grewe S. et al . The outer arterial wall layers are primarily affected in spontaneous cervical artery dissection. *Neurology*. 2011;76:1463-71.
3. Baumgartner RW, Arnold M, Baumgartner I. et al. Carotid dissection with and without ischemic events: Local symptoms and cerebral artery findings. *Neurology*. 2001; 57:827-832.
4. Arnold M, Bousser MG, Fahrni G. et al . Vertebral artery dissection: presenting findings and predictors of outcome. *Stroke*. 2006; 37:2499-2503.
5. Bevan H, Sharma K, Bradley W. Stroke in young adults. *Stroke*. 1990; 21 382-386.
6. Lisovoski F, Rousseaux P. Cerebral infarction in young people. A study of 148 patients with early cerebral angiography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991; 54 576-579.
7. Bogousslavsky J, Pierre P. Ischemic stroke in patients under age 45. *Neurol Clin*. 1992; 10 113-124.
8. Schievink WI, Mokri B, Piepgras DG. Spontaneous dissection of cervicocephalic arteries in childhood and adolescence. *Neurology*. 1994; 44 1607-1612.
9. Dittrich R, Nassenstein I, Bachmann R. et al . Polyarterial clustered recurrence of cervical artery dissection seems to be the rule. *Neurology*. 2007; 69 180-186.
10. Baracchini C, Tonello S, Meneghetti G. et al . Neurosonographic monitoring of 105 spontaneous cervical artery dissections: a prospective study. *Neurology*. 2010; 75 1864-1870.
11. Engelter ST, Rutgers MP, Hatz F. et al . Intravenous thrombolysis in stroke attributable to cervical artery dissection. *Stroke*. 2009; 40 3772-3776.
12. Goyal MS, Derdeyn CP. The diagnosis and management of supraaortic arterial dissections. *Curr Opin Neurol*. 2009; 22 80-89.
13. Markus HS, Hayter E, Levi C, Feldman A, Venables G, Norris J, CADISS trial investigators. Antiplatelet treatment compared with anticoagulation treatment for cervical artery dissection (CADISS): a randomised trial. *Lancet Neurol*. 2015;14:361-7.
14. Engelter ST et al.: Aspirin versus anticoagulation in cervical artery dissection (TREAT-CAD): an open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Lancet Neurol*. 2021;20:341-350.

## Schlüsselfrage 1

**Ist die Behandlung eines ischämischen Insults infolge einer Dissektion der extrakraniellen Gefäße mit OAK (orale Antikoagulation) wirksamer als TFH (Thrombozytenfunktionshemmung) hinsichtlich des Auftretens eines Schlaganfalls?**

### Statement 1.1

Aus der vorliegenden Evidenz kann keine Überlegenheit einer Therapie mit OAK gegenüber einer Therapie mit TFH bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder flüchtigem Insult infolge einer Dissektion der hirnversorgenden Gefäße in der Sekundärprophylaxe eines Schlaganfalls nachgewiesen werden.

### Empfehlung 1.2

Solange sich aus randomisierten Studien keine sichere Evidenz ergibt, um eine Therapieempfehlung mit hoher Evidenz zu geben, sollte die Behandlung mit OAK oder TFH eine Einzelfallentscheidung bleiben und nach pathophysiologischen Erwägungen erfolgen. Eines der beiden Therapiekonzepte, OAK oder TFH, sollte auf jeden Fall zur Anwendung kommen.

Empfehlungsgrad: ↑

### Begründung

Es existiert keine allgemeingültige Behandlungsrichtlinie für die Therapie ischämischer Insulte aufgrund einer Dissektion der extrakraniellen hirnversorgenden Arterien. Neben einer oralen Antikoagulation wird die sekundärprophylaktische Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern durchgeführt. Die hierzu vorliegende Evidenz fußt zum überwiegenden Teil auf retrospektiven Beobachtungsstudien und Metaanalysen. In einer Kohortenstudie von Georgiadis et al. war die Therapie mit THF (n = 96) im Vergleich zur OAK (n = 202) im Hinblick auf das Risiko intrakranieller Blutungen und erneuter ischämischer Insulte gleichwertig (Georgiadis et al., 2009). Eine Kohortenstudie von Kennedy et al. verglich 87 Patienten (OAK: n = 28; THF: n = 59), auch hier zeigte sich kein Unterschied bezüglich des Auftretens erneuter Insulte (Kennedy et al., 2012).

In einer Metaanalyse von Kennedy et al. wurden 40 nicht randomisierte Studien mit 1636 Patienten untersucht. Es wurden 33 erneute Schlaganfälle ohne statistisch signifikanten Unterschied registriert, 13/499 (2,6 %) unter TFH und 20/1137 (1,8 %) unter OAK (OR 1,49) (Risikodifferenz 0,00 [-0,02, 0,03], p = 0,79). Es traten 14 Todesfälle auf, 5/499 (1,0 %) unter TFH und 9/1137 (0,8 %) unter OAK (OR 1,27). Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied (Risikodifferenz -0,00 [-0,03, 0,02], p = 0,89 (Kennedy et al., 2012).

In einem Cochrane Review wurde OAK gegen TFH bei Patienten mit einer Dissektion der A. carotis interna verglichen (Lyrer & Engelter, 2010). Es wurden 36 Studien mit 1285 Patienten eingeschlossen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im (OR 2,02, 95 % KI 0,62–6,60). Auch das Risiko für erneute Schlaganfälle war nicht signifikant unterschiedlich (OR 0,63; 95 % KI 0,21–1,86). Hinsichtlich des intrakraniellen Blutungsrisikos ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede, obwohl diese nur bei Patienten unter OAK auftraten (5/627 Patienten; 0,8 %). Eine weitere Metaanalyse 37 randomisierter oder kontrollierter Studien mit 1991 Patienten auf der Grundlage einer Bayesischen Fallanalyse von Sarikaya et al. zeigte eine geringe Überlegenheit der Primärbehandlung mit TFH gegenüber der OAK bei Patienten mit Dissektionen der A. carotis interna bzw. A. vertebralis für den kombinierten Endpunkt Schlaganfall, Hirnblutung oder Tod 3 Monate nach Beginn der Sekundärprophylaxe (Sarikaya et al., 2013). Das relative Risiko unter einer TFH-Behandlung betrug 0,32 % (95 % KI 0,12–0,63). Allerdings war diese Überlegenheit nicht mehr nachweisbar, wenn nur die qualitativ hochwertigen Studien in die Analyse einbezogen wurden (relatives Risiko unter TFH-Behandlung 0,73 % (95 % KI 0,17–2,30)).

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt liegen zwei abgeschlossene randomisierte, prospektive Studien vor, die die Therapie von OAK und THF vergleichen. Die erste Studie (CADISS trial investigators et al., 2015) randomisierte je 250 Patienten in einen Therapiearm mit OAK und einen mit TFH und untersuchte den kombinierten Endpunkt ipsilateraler Schlaganfall und Tod. Im TFH-Therapiearm war die Art der TFH-Therapie heterogen, nicht verblindet und beinhaltete Aspirin (n = 28/22 %), Clopidogrel (n = 42/33 %), die Kombination von ASS und Clopidogrel (35/28 %), Dipyridamol (n = 1/1 %) und die Kombination aus ASS und Dipyridamol (n = 20/16 %). Ipsilaterale Schlaganfälle oder Tod traten in 3 (2 %) von 126 Patienten in der TFH-Gruppe und in 1 (1 %) von 124 Patienten in der OAK-Gruppe auf (OR 0,335; 95 % KI 0,006–4,233; p = 0,63) und unterschieden sich nicht signifikant. Dies galt auch für das Auftreten von großen Blutungen (keine in der TFH-Gruppe, eine in der OAK-Gruppe). Wegen der geringen Anzahl erneuter Schlaganfälle unter Therapie mit OAK oder TFH hatte die Studie keine ausreichende statistische Power.

Die TREAT-CAD-Studie verglich in einer RCT 194 Patienten mit 300 mg/d ASS vs. Vit-K-Agonist mit einem Ziel-INR 2,0–3,0 über 90 Tage: Es zeigte sich keine Nichtunterlegenheit für die Gabe von ASS für den primären Endpunkt Schlaganfall, relevante Blutung, Tod oder MRT-Endpunkte wie neuer Hirninfarkt oder intrakranielle Blutung (Engelter et al., 2021). Der primäre Endpunkt trat häufiger in der ASS-Gruppe auf (23 vs. 15 %, p = 0,55), allerdings nicht signifikant. Es kam zu einer großen extrakraniellen Blutung in der Vit-K-Antagonistengruppe.

Aufgrund des fehlenden Überlegenheitsnachweises einer Therapie und der methodischen Einschränkungen der bislang vorliegenden Studien kann weder der Therapie mit OAK noch einer Therapie mit THF eindeutig der Vorzug gegeben werden. Die sekundärprophylaktische Therapie von Patienten mit ischämischem Insult aufgrund einer Dissektion der extrakraniellen hirnversorgenden Arterien bleibt eine Einzelfallentscheidung und erfolgt nach pathophysiologischen Erwägungen.

## Literatur

1. Georgiadis D, Arnold M, von Buedingen HC, Valko P, Sarikaya H, Rousson V, Mattle HP, Bousser MG, Baumgartner RW. Aspirin vs anticoagulation in carotid artery dissection: a study of 298 patients. *Neurology*. 2009;72:1810-5.
2. Kennedy F, Lanfranconi S, Hicks C, Reid J, Gompertz P, Price C, Kerry S, Norris J, Markus HS; CADISS Investigators. Antiplatelets vs anticoagulation for dissection: CADISS nonrandomized arm and meta-analysis. *Neurology*. 2012;79:686-9.
3. Lyrer P, Engelter S. Antithrombotic drugs for carotid artery dissection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010.
4. Sarikaya H, da Costa BR, Baumgartner RW, Duclos K, Touzé E, et al. Antiplatelets versus Anticoagulants for the Treatment of Cervical Artery Dissection: Bayesian MetaAnalysis. *PLoS ONE* 8(9): e72697. 2013 doi:10.1371/journal.pone.0072697.
5. Markus HS, Hayter E, Levi C, Feldman A, Venables G, Norris J, CADISS trial investigators. Antiplatelet treatment compared with anticoagulation treatment for cervical artery dissection (CADISS): a randomised trial. *Lancet Neurol*. 2015;14:361-7.
6. Engelter ST et al.: Aspirin versus anticoagulation in cervical artery dissection (TREAT-CAD): an open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Lancet Neurol*. 2021;20:341-350.

## 9. Stenosen der hirnversorgenden Gefäße (ausgenommen A. Carotis)

### Einführung

Zur Behandlung von Patienten mit Stenosen der hirnversorgenden Gefäße stehen verschiedene medikamentöse, endovaskuläre und offen-chirurgische Therapieverfahren zur Verfügung. Die Studienlage ist, abhängig vom betroffenen Gefäß, befriedigend bis unzureichend. Die Evidenz soll im folgenden Kapitel abgewogen und diskutiert werden. Bei unselektierten Patienten mit symptomatischen intrakraniellen Stenosen war die endovaskuläre Therapie mit einem spezifischen Stentsystem einer intensiven medikamentösen Behandlung unterlegen. Die sorgfältige Patientenselektion und Indikationsstellung für die endovaskuläre Therapie ist daher von großer Bedeutung. Diese medikamentöse Therapie bei diesem Krankheitsbild basiert auf einer Kombination von TFH, Statinen und weiteren Maßnahmen. Eine Behandlung mit oralen Antikoagulanzen ist aufgrund erhöhter Komplikationsraten nicht indiziert. Zum Umgang mit Stenosen oder Verschlüssen der A. vertebralis und A. subclavia liegen keine randomisierten Studien vor, sodass die Empfehlungen auf Hinweisen aus kleineren Studien und Expertenmeinungen basieren.

Die Empfehlungen zur Behandlung von Patienten mit Stenosen der A. carotis erfolgt in der S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose (AWMF-Registernummer: 004-028).

### Schlüsselfrage 1

**Ist die Behandlung von Patienten nach ischämischem Schlaganfall mit intrakraniellen Stenosen mit TFH wirksamer als OAK hinsichtlich des Auftretens des kombinierten Endpunkts (Myokardinfarkt, Schlaganfall, vaskulärer Tod) oder eines Schlaganfalls?**

#### Empfehlung 1.1

Bei Patienten mit symptomatischen intrakraniellen Stenosen soll zur medikamentösen Sekundärprophylaxe ASS oder alternativ Clopidogrel gegeben werden. Eine orale Antikoagulation wird nicht empfohlen. Bei akut symptomatischen höhergradigen intrakraniellen Stenosen (70–99 %) soll eine doppelte Thrombozytenaggregationshemmung (ASS und Clopidogrel) für einen Zeitraum von 3 Monaten erfolgen.

Empfehlungsgrad: ↑↑

**Empfehlung 1.2**

Bei Patienten mit symptomatischen intrakraniellen Stenosen sollte zur medikamentösen Langzeit-Sekundärprophylaxe ASS in einer Dosis von 100 mg gegeben werden.

Empfehlungsgrad: ↑

**Empfehlung 1.3**

Ergänzend zur Gabe von TFH, sollten bei Patienten mit symptomatischen intrakraniellen Stenosen auch langfristig eine aggressive Cholesterinsenkung (Zielwert LDL-Cholesterin < 55 mg/dl) und eine Senkung der systolischen Blutdruckwerte auf < 140 mmHg erfolgen sowie Empfehlungen zur Lebensstilmodifikation gegeben werden.

Empfehlungsgrad: ↑

**Begründung**

Es liegt weiterhin nur eine vergleichende Studie von TFH und OAK in der Sekundärprävention von Schlaganfällen oder eines kombinierten Endpunkts bei Patienten mit intrakraniellen Stenosen vor.

In die WASID-II-Studie wurden 569 Patienten innerhalb von 90 Tagen nach einer TIA oder einem Schlaganfall aufgrund einer angiographisch nachgewiesenen intrakraniellen, 50–99%igen Stenose eingeschlossen und entweder mit 1300 mg ASS oder mit oraler Antikoagulation (Warfarin; INR 2–3) behandelt (Chimowitz et al., 2005). Die Studie wurde nach der Rekrutierung von 569 Patienten wegen einer erhöhten Blutungsrate im Therapiearm mit Warfarin vorzeitig abgebrochen. Während eines Follow-up-Zeitraums von 1,8 Jahren traten in der OAK-Gruppe im Vergleich zur TFH-Gruppe signifikant mehr relevante Blutungen (8,2 % vs. 3,2 %,  $p < 0,01$ ), signifikant mehr Todesfälle (9,7 % vs. 4,3 %,  $p = 0,02$ ) sowie signifikant mehr Herzinfarkte oder plötzliche Todesfälle (7,3 % vs. 2,9 %,  $p = 0,02$ ) auf. Der kombinierte primäre Endpunkt (Schlaganfall, Blutung oder vaskulärer Tod) trat bei 22,1 % der mit ASS behandelten und bei 21,8 % der mit Warfarin behandelten Patienten auf ( $p = 0,83$ ).

Eine OAK mit Warfarin war im Vergleich zu einer TFH zur Sekundärprävention somit bei Patienten mit intrakraniellen Stenosen mit signifikant höheren Nebenwirkungsraten assoziiert, ohne dass ein positiver Effekt nachgewiesen werden konnte. Ein Vorteil der OAK gegenüber einer TFH konnte in verschiedenen Post-hoc-Analysen dieser Studie für keine Subgruppe nachgewiesen werden (Kasner, Lynn et al., 2006; Turan et al., 2009). Insgesamt sollten daher Patienten mit intrakraniellen Stenosen zur medikamentösen Sekundärprophylaxe TFH gegeben werden. Angesichts der Tatsache, dass das Blutungsrisiko bei ASS-Dosierungen > 150 mg/Tag signifikant ansteigt (Topol et al., 2003), ist die Gabe von 100 mg ASS/Tag zu empfehlen.

Zur Frage der TFH in den ersten 3 Monaten nach einem ischämischen Ereignis kann auf die Ergebnisse der randomisiert-kontrollierten SAMMPRIS-Studie (Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis) zurückgegriffen werden (Chimowitz et al., 2011). Hier wurde bei 451 randomisierten Patienten ein rein konservatives Vorgehen mit einer endovaskulären Intervention (Angioplastie und Stenting) plus konservative Behandlung bei symptomatischen intrakraniellen Stenosen (70–99 %) verglichen. Patienten > 80 Jahre und multimorbide Patienten mit einer Lebenserwartung von weniger als 3 Jahren wurden ausgeschlossen. Dabei erwies sich eine „aggressive“ konservative Behandlung (duale TFH mit ASS 325 mg/d und Clopidogrel 75 mg/d für 3 Monate, Senkung des systolischen Blutdrucks auf < 140 mmHg (< 130 mmHg bei Diabetikern), Senkung des LDL-Cholesterins auf < 70 mg/dl sowie Empfehlungen zur konsequenten Behandlung weiterer Risikofaktoren (Diabetes, HDL-Cholesterin, Rauchen, Übergewicht, Mangelbewegung)) gegenüber einer zusätzlichen Intervention im Hinblick auf den primären Endpunkt (Schlaganfall oder Tod binnen 30 Tagen) als überlegen (5,8 % vs. 14,7 %,  $p = 0,009$ ). Wesentliche Ursache hierfür war das periprozedurale Schlaganfallrisiko. Auch im Langzeitverlauf bis zu 3 Jahren hatte der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Bestand (Derdeyn et al., 2014) und begründet die Notwendigkeit einer langfristigen, konsequenten Therapie der Risikofaktoren.<sup>2</sup>

#### Literatur

1. Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, Levine SR, Chaturvedi S, Kasner SE, Benesch CG, Sila CA, Jovin TG, Romano JG, Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Trial I. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2005;352(13):1305-1316.
2. Kasner SE, Lynn MJ, Chimowitz MI, Frankel MR, Howlett-Smith H, Hertzberg VS, Chaturvedi S, Levine SR, Stern BJ, Benesch CG, Jovin TG, Sila CA, Romano JG, Warfarin Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Trial I. Warfarin vs aspirin for symptomatic intracranial stenosis: subgroup analyses from WASID. *Neurology* 2006;67(7):1275-1278.
3. Topol EJ, Easton D, Harrington RA, Amarenco P, Califf RM, Graffagnino C, Davis S, Diener HC, Ferguson J, Fitzgerald D, Granett J, Shuaib A, Koudstaal PJ, Theroux P, Van de Werf F, Sigmon K, Pieper K, Vallee M, Willerson JT, Blockade of the Glycoprotein IIb/IIIa receptor with abciximab during percutaneous coronary intervention. Randomized, double-blind, placebo-controlled, international trial of the oral IIb/IIIa antagonist lotrafiban in coronary and cerebrovascular disease. *Circulation* 2003;108(4):399-406.
4. Turan TN, Maidan L, Cotsonis G, Lynn MJ, Romano JG, Levine SR, Chimowitz MI, Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease I. Failure of antithrombotic therapy and risk of stroke in patients with symptomatic intracranial stenosis. *Stroke* 2009;40(2):505-509.
5. Marc I. Chimowitz, M.B., Ch.B., Michael J. Lynn, M.S., Colin P. Derdeyn, M.D., et al., for the SAMMPRIS Trial Investigators. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2011; 365:993-1003.

<sup>2</sup> Zur Begründung des LDL-Zielwerts von 55 mg/dl in Empfehlung 1.3 wird auf den Kommentar zur Schlüsselfrage 4 dieses Kapitels verwiesen.

6. Colin P Derdeyn, Marc I Chimowitz, Michael J Lynn, David Fiorella, Tanya N Turan, et al. for the Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis Trial Investigators. Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): the final results of a randomised trial. Lancet 2014; 383: 333-341.

## Schlüsselfrage 2

**Ist die Behandlung von Patienten nach ischämischem Insult mit intrakraniellen Stenosen mit Stentangioplastie wirksamer als OAK oder TFH hinsichtlich des Auftretens des kombinierten Endpunkts (Myokardinfarkt, Schlaganfall, vaskulärer Tod) oder eines Schlaganfalls?**

### Empfehlung 2.1

Patienten mit einer durch eine TIA oder einen Hirninfarkt symptomatischen hochgradigen intrakraniellen Stenose (70–99 %) sollten mit einer optimierten medikamentösen Therapie behandelt werden. Dazu gehört eine doppelte Thrombozytenfunktionshemmung (ASS + Clopidogrel) für 90 Tage, anschließend ASS-Monotherapie und eine intensive Modifikation von Risikofaktoren (Ziel-LDL < 55 mg/dl) und des Lebensstils. Ein signifikanter Nutzen einer zusätzlichen Stentangioplastie ist nicht erwiesen.

Empfehlungsgrad: ↑

### Empfehlung 2.2

Eine Stentimplantation kann in Einzelfällen erwogen werden, wenn trotz optimierter medikamentöser Therapie rezidivierende Symptome und/oder neue Hirninfarkte auftreten. Die interventionelle Behandlung sollte dann bevorzugt in einem darin erfahrenen Zentrum nach interdisziplinärem Konsensus zwischen Neuroradiologen und Neurologen erfolgen.

Empfehlungsgrad: ↑

## Begründung

Für Patienten mit durch einen Schlaganfall symptomatischen intrakraniellen Stenosen gilt seit den für das Stenting negativen Ergebnissen der SAMMPRIS-Studie (Chimowitz et al., 2011) ein klares Primat der medikamentösen Behandlung mit doppelter Thrombozytenaggregationshemmung, Statinen und der Modifikation von Lebensstil und Risikofaktoren. Aufgrund von hohen periinterventionellen Schlaganfall- und Todesfallraten von 15,7 % vs. einer korrespondierenden Ereignisrate von 5,8 % im

medikamentösen Arm ( $p = 0,002$ ) konnte für eine zusätzliche Ballonangioplastie mit anschließender Implantation eines selbstexpandierenden Stents kein Nutzen nachgewiesen werden. Die optimierte medikamentöse Therapie war auch für alle analysierten Untergruppen und im Langzeitverlauf signifikant überlegen (Derdeyn et al., 2014; Lutsep, Lynn et al., 2015).

Die SAMMPRIS-Ergebnisse führten zu einer restriktiven, auf wenige Einzelfälle beschränkten Indikationsstellung. In Deutschland hat der gemeinsame Bundesausschuss (GBA) nach Begutachtung durch das IQWiG folgende Ausnahmeindikationen festgelegt, bei denen intrakranielles Stenting von Stenosen noch als Kassenleistung vergütet wird:

1. rezidivierende Symptome und Infarkte trotz optimierter medikamentöser Behandlung
2. akuter Schlaganfall mit atherothrombotischem Verschluss einer großen proximalen Arterie auf dem Boden einer Stenose (GBA 2016)

Die Behandlung verbleibender Patienten sollte nach den Vorgaben des GBA bevorzugt in Studien erfolgen, die bei geringer Fallzahl und fehlendem Interesse an Weiterentwicklungen der Materialien durch die Industrie nur schwer durchzuführen sind. Aus der aktuelleren Literatur aus der Zeit nach der SAMMPRIS-Studie sind bezüglich des intrakraniellen Stentings folgende Entwicklungen erwähnenswert:

**Leitliniensynopse:** In der zuletzt 2014 aktualisierten Leitlinie der AHA wird das Stenting zur Prophylaxe eines erneuten Stenose-bedingten Schlaganfalls bei Stenosegraden zwischen 50 und 69 % ausdrücklich nicht empfohlen. Das Stenting mit dem Wingspan-System als primäre Maßnahme nach einmalig mit einem Schlaganfall symptomatischen 70–99%igen Stenose wird ebenfalls nicht empfohlen, auch dann nicht, wenn das Erstereignis unter optimierter medikamentöser Behandlung erfolgte. Für Patienten mit unter einer derartigen Therapie progredienten Symptomatik wird die Implantation eines Wingspan- oder anderen Stents als experimentell betrachtet. Die im Wesentlichen auf einer Studie basierende Evidenz wird als mäßig betrachtet, sodass bezüglich der Indikation zum Stenting keine klaren Empfehlungen resultieren (Kernan et al., 2014). In anderen Leitlinien zur Sekundärprophylaxe sind bislang keine eigenen Kapitel für die Behandlung intrakranieller Stenosen vorhanden (Klijn et al., 2019; Endres et al. 2015).

#### RCTs und systematische Übersichtsarbeiten

Die Langzeitergebnisse der SAMMPRIS-Studie zeigen, dass die Unterschiede mit signifikant besserem Outcome nach rein medikamentöser Behandlung auch im Follow-up bestehen bleiben (Derdeyn et al., 2014). Im interventionellen Arm wurden mögliche Vorteile des Stents durch rezidivierende Schlaganfälle aufgewogen, als deren Hauptursache Rezidivstenosen anzusehen sind (Derdeyn et al., 2017). In einer ersten Subgruppenanalyse der SAMMPRIS-Studie konnte keine Untergruppe identifiziert werden, die nachweislich von der endovaskulären Behandlung profitiert (Lutsep, Lynn et al., 2015). Insbesondere konnten keine signifikanten Vorteile des Stentings für Patienten nachgewiesen werden, die zum Zeitpunkt des Indexereignisses schon eine adäquate antithrombotische Therapie hatten (Lutsep, Barnwell et al., 2015). Eine Abhängigkeit der Komplikationsrate von der Erfahrung des Operateurs oder Zentrums war ebenfalls nicht erkennbar (Derdeyn et al., 2013). In einer neuen Subgruppenanalyse von SAMMPRIS-Patienten (Zaidat et al.,

2015) mit hämodynamischen Infarkten zeigte sich im medikamentösen Arm eine auf 26,4 % erhöhte Schlaganfallrate im Follow-up im Vergleich zu Fällen mit Territorialinfarkten im Mediaterritorium (8,3 %) oder im Versorgungsgebiet eines Perforators (12,5 %;  $p = 0,14$ ). Patienten mit eingeschränkter Kollateralversorgung hatten mit einer Ereignisrate 27,1 % vs. 5,9 % bei normalen Kollateralen ein signifikant erhöhtes Schlaganfallrisiko ( $p = 0,014$ ). Bei Kombination von Grenzoneninfarkten und einer eingeschränkten Kollateralversorgung lag die Ereignisrate bei 37 %. Die Schlaganfallrate war dabei im medikamentösen Arm höher als bei entsprechenden mit PTA und Stenting behandelten Patienten ( $p = 0,30$ ). Damit wurde eine Subgruppe identifiziert, die möglicherweise langfristig von einer endovaskulären Behandlung profitieren könnte.

Die nach Randomisierung von 112 Fällen vorzeitig abgebrochene VISSIT-Studie, die statt der technisch komplexeren Wingspan-Prozedur einen ballonexpandierbaren Stent verwendet hat, kam zu ähnlichen Ergebnissen wie SAMMPRIS mit signifikant höheren akuten Komplikationsraten im interventionellen Arm (Zaidat et al., 2015). In die VIST-Studie mit randomisiertem Vergleich zwischen medikamentöser Therapie und zusätzlicher Stentimplantation bei Vertebralisstenosen wurden auch Patienten mit intrakraniellen V4-Stenosen eingeschlossen. Im Vergleich zu den komplikationslos verlaufenen Eingriffen bei extrakraniellen Stenosen traten beim intrakraniellen Stenting in 2 von 14 Fällen neue neurologische Defizite auf (Markus et al., 2017). Eine systematische Übersichtsarbeit, die neben den wenigen randomisierten Studien auch Daten aus sonstigen Studien berücksichtigt, kommt bezüglich der Ergebnisse der endovaskulären Therapie zu günstigeren Ergebnissen (Wang et al., 2020). Dies liegt u. a. am Einschluss neuerer Studien- und Registerdaten mit z. T. deutlich niedrigeren Komplikationsraten des Stentings in erfahrenen Zentren. Eine andere, die Daten aus randomisierten Studien stärker gewichtende systematische Übersicht kommt zu ähnlichen Ergebnissen wie die SAMMPRIS-Studie (Tsivgoulis et al., 2016). In China ist eine neue randomisierte Studie medikamentöse Therapie vs. zusätzliche Stentimplantation geplant. Ergebnisse liegen derzeit noch nicht vor (Cui et al., 2016).

### Sonstige Studien

Die WEAVE-Studie konnte zeigen, dass selbst mit Verwendung des Wingspan-Stents bei SAMMPRIS-analogen Einschlusskriterien in erfahrenen Zentren eine periprozedurale Schlaganfall- und Todesfallrate von 2,6 % möglich ist (Alexander et al., 2019). Ähnliche Ergebnisse wurden mit verschiedenen Stenttypen in asiatischen Fallserien und Registern erreicht. In Asien sind intrakranielle Stenosen als Schlaganfallursache wesentlich häufiger als in den westlichen Ländern, sodass es auch bei restriktiver Indikationsstellung mehr Stentfälle und damit größere Erfahrungen der Interventionalisten gibt. In eine chinesische multizentrische Registerstudie wurden 300 Patienten mit hochgradigen symptomatischen Stenosen eingeschlossen, die je nach Gefäßanatomie mit ballonexpandierbaren oder selbst expandierenden Stents behandelt wurden. Die Rate an Schlaganfällen und Todesfällen lag mit 4,3 % nach 30 Tagen (Miao et al., 2015) und 8,1 % nach einem Jahr (Ma et al., 2018) niedriger als entsprechende Daten aus der SAMMPRIS-Studie. Das Stenting von intrakraniellen Stenosen im hinteren Hirnkreislauf gilt aufgrund des erhöhten Risikos eines Perforator-Infarkts als besonders risikoreich. In einer retrospektiven Fallserie war die periprozedurale Komplikationsrate vertebrobasilär mit 14,5 % sehr viel höher als mit 5,8 % im vorderen Hirnkreislauf (Nordmeyer et al., 2018). Ein retrospektiver Vergleich zwischen medikamentöser und endovaskulärer Behandlung von

vertebrobasilären Stenosen zeigt für diese Patientengruppe mögliche Vorteile des Stentings, die in weiteren Studien überprüft werden müssen (Maier et al., 2018).

Da aufgrund der geringen Fallzahlen kaum noch neue für die Behandlung von intrakraniellen Stenosen optimierte Stents entwickelt werden, wurden verschiedentlich für die Stent-assistierte Aneurysmabehandlung vorgesehene selbstexpandierende Stents off-label für die Behandlung von Stenosen verwendet. In einer Fallserie konnte exemplarisch gezeigt werden, dass dabei niedrige Komplikationsraten möglich sind (Salik et al., 2019). Erste Daten mit einem Aneurysmastent, der nach der PTA durch das Lumen des Ballonkatheters eingeführt werden kann, zeigen, dass auch mit restriktiver auf medikamentöse Therapieversager beschränkter Indikationsstellung das Stenting mit Komplikationsraten unter 10 % möglich ist (Meyer et al., 2020).

### **Bewertung der Evidenz und offene Fragen**

Die Empfehlung gegen die endovaskuläre Behandlung von hochgradigen symptomatischen intrakraniellen Stenosen beruht im Wesentlichen auf den Ergebnissen einer einzigen gut durchgeführten randomisierten Studie (Chimowitz et al., 2011; Derdeyn et al., 2014). Der Beginn der SAMMPRIS-Studie zu einem Zeitpunkt, an dem das intrakranielle Stenting als Alternative zur medikamentösen Behandlung noch nicht ausgereift war, und der liberale Einschluss von Patienten mit einmalig symptomatischen Stenosen sind vielfach kritisiert worden. Auch wurden die Komplexität der Technik und die mangelnde Erfahrung der Interventionalisten als Quelle erhöhter Komplikationsraten angesehen. Weitere Analysen der SAMMPRIS-Daten konnten dies zunächst nicht bestätigen (Derdeyn et al., 2013) und keine Subgruppe identifizieren, die von einer Intervention profitiert (Lutsep, Barnwell et al., 2015; Lutsep, Lynn et al., 2015). Die Daten aus der VISSIT- und der VIST-Studie bestätigen die erhöhte Komplikationsrate im interventionellen Arm, sind jedoch aufgrund der geringeren Fallzahl weniger valide (Markus et al., 2017; Zaidat et al., 2015).

In den randomisierten Studien zeigte die optimierte medikamentöse Therapie mit dualer Plättchenhemmung und Modifikation von Risikofaktoren und des Lebensstils deutlich bessere Ergebnisse, als man nach Daten aus der WASID-Studie erwartet hatte (Chimowitz et al., 2011; Kasner, Chimowitz et al., 2006). Dem entsprechend kann ein interventioneller Therapieansatz nur erfolgreich sein, wenn die 30-Tage-Ereignisrate von 6 % im medikamentösen Arm deutlich unterschritten wird und im mittelfristigen Follow-up nur wenige neue Schlaganfälle etwa durch In-Stent-Restenosen auftreten. Daten aus neueren Studien (Alexander et al., 2019) zeigen, dass dies grundsätzlich möglich ist. Als Untergruppe mit auch unter aggressiver medikamentöser Therapie deutlich erhöhtem Schlaganfallrisiko konnten in einer rezenten und detaillierten Subgruppenanalyse der SAMMPRIS-Daten Patienten mit hämodynamischen Infarkten und unzureichender Kollateralversorgung identifiziert werden. Ob diese von einem Stenting profitieren, muss in weiteren Studien mit höherem Evidenzniveau gezeigt werden.<sup>3</sup>

---

<sup>3</sup> Zur Begründung des LDL-Zielwerts von 55 mg/dl in Empfehlung 2.1 wird auf den Kommentar zur Schlüsselfrage 4 dieses Kapitels verwiesen

## Literatur

1. Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn JP et al. for the SAMMPRIS trial investigators Stenting versus Aggressive Medical Therapy for Intracranial Arterial Stenosis. *N Engl J Med* 2011;365:993-1003.
2. Lutsep HL, Lynn MJ, Cotsonis GA et al, Does the Stenting Versus Aggressive Medical Therapy Trial Support Stenting for Subgroups With Intracranial Stenosis? *Stroke*. 2015;46:3282-3284.
3. Colin P Derdeyn CP, Chimowitz MI, Lynn MJ et al. Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): the final results of a randomised trial. *Lancet* 2014; 383: 333-41.
4. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Kankenhausbehandlung: Einsatz von Stents zur Behandlung intrakranieller arterieller Stenosen vom 15.9.2016; BAnz AT 22.12.2016 B2.
5. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45:2160-2236.
6. Klijn CJM, Paciaroni M, Berge E et al. Antithrombotic treatment for secondary prevention of stroke ischemic attack and other thromboembolic events in patients with stroke or transient and non-valvular atrial fibrillation. A European Stroke Organisation guideline. *European Stroke Journal* 2019; 4:198-223.
7. Endres M, Diener HC, Behnke M, Röther J et al. S3-Leitlinie Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke. Teil 1 2015;AWMF-Reg. Nr. 30/133.
8. Derdeyn CP, Fiorella D, Lynn MJ et al. Nonprocedural Symptomatic Infarction and In-Stent Restenosis After Intracranial Angioplasty and Stenting in the SAMMPRIS Trial (Stenting and Aggressive Medical Management for the Prevention of Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis) *Stroke*. 2017;48:1501-1506.
9. Lutsep HL, Barnwell SL, Larsen DT et al. Outcome in Patients Previously on Antithrombotic Therapy in the SAMMPRIS Trial. Subgroup Analysis. *Stroke*. 2015;46:775-779.
10. Colin P Derdeyn CP, Fiorella D, Lynn MJ et al. Impact of operator and site experience on outcomes after angioplasty and stenting in the SAMMPRIS trial. *J NeuroIntervent Surg* 2012;0:1–6. doi:10.1136/neurintsurg-2012-010504.
11. Wabnitz AM, MD; Derdeyn CP, MD; Fiorella DJ et al. Hemodynamic Markers in the Anterior Circulation as Predictors of Recurrent Stroke in Patients With Intracranial Stenosis. *Stroke* 2019;50:143-147.
12. Zaidat OO, Fitzsimmons BF, Keith Woodward B et. al. Effect of a Balloon-Expandable Intracranial Stent vs Medical Therapy on Risk of Stroke in Patients With Symptomatic Intracranial Stenosis The VISSIT Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;313:1240-1248.
13. Hugh S. Markus HS, Larsson SC, Küker W Stenting for symptomatic vertebral artery stenosis. The Vertebral Artery Ischaemia Stenting Trial *Neurology* 2017;89:1229-1236.

14. Tao Wang T, Yang K, Luo J et al. Outcomes after stenting for symptomatic intracranial arterial stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology* 2020; 267:581-590.
15. Tsvigoulis G, Katsanos AH, Magoufis G et al., Percutaneous transluminal angioplasty and stenting for symptomatic intracranial arterial stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Neurol Disord* 2016; 9: 351-358.
16. Cui XP, Lin M, Mu JS et al. Angioplasty and stenting for patients with symptomatic intracranial atherosclerosis: study protocol of a randomised controlled trial. *BMJ Open* 2016;6:e012175.
17. Alexander MJ, Zauner A, MD; Chaloupka JC et al., WEAVE Trial Final Results in 152 On-Label Patients. *Stroke*. 2019;50:889-894.
18. Miao Z, Zhang Y, Shuai J et al. Thirty-Day Outcome of a Multicenter Registry Study of Stenting for Symptomatic Intracranial Artery Stenosis in China. *Stroke*. 2015;46:2822-2829.
19. Ma N, Zhang Y, Shuai J et al. Stenting for symptomatic intracranial arterial stenosis in China: 1-year outcome of a multicentre registry study. *Stroke and Vascular Neurology* 2018;3:e000137.
20. Nordmeyer H, Chapot R, Aycil A et al. Angioplasty and Stenting of Intracranial Arterial Stenosis in Perforator-Bearing Segments: A Comparison Between the Anterior and the Posterior Circulation. *Front. Neurol*. 2018;9:533. doi: 10.3389/fneur.2018.00533.
21. Maier IL, Karch A, Lipke C et al. Transluminal angioplasty and stenting versus conservative treatment in patients with symptomatic basilar artery stenosis Perspective for future clinical trials. *Clin Neuroradiol* 2018, 28:33-38.
22. Salik AE , Selcuk HH , Zalov H et al. Medium-term results of undersized angioplasty and stenting for symptomatic high-grade intracranial atherosclerotic stenosis with Enterprise. *Interv Neuroradiol*. 2019; 25:484-490.
23. Meyer L, Leischner H, Thomalla G, Stenting with Acclino® (flex) for symptomatic intracranial stenosis as secondary stroke prevention. *J NeuroIntervent Surg* 2020;0:1-5. doi:10.1136/neurintsurg-2019-015744.
24. Kasner SE, Chimowitz MI, Lynn MJ et al. Predictors of Ischemic Stroke in the Territory of a Symptomatic Intracranial Arterial Stenosis Circulation. 2006;113:555-563.

### Schlüsselfrage 3

**Ist die Behandlung von Patienten nach ischämischem Insult mit Stenosen oder Verschluss der Arteria vertebralis mit TFH wirksamer als OAK hinsichtlich des Auftretens des kombinierten Endpunkts (Myokardinfarkt, Schlaganfall, vaskulärer Tod) oder eines Schlaganfalls?**

#### Statement 3.1

Zur Frage unterschiedlicher Wirksamkeit von TFH und OAK in der Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls oder TIA bei Stenosen oder Verschluss der A. vertebralis liegt keine Evidenz vor.

#### Empfehlung 3.2

Basierend auf der Evidenz zur medikamentösen Sekundärprävention nach ischämischem Schlaganfall oder TIA ohne Indikation zur OAK, soll bei Stenose oder Verschluss von A. vertebralis ein TFH gegeben werden.

Empfehlungsgrad: ↑↑

#### Begründung

Vergleichende Studien von TFH und OAK in der Sekundärprävention von Schlaganfällen oder anderen vaskulären Ereignissen bei Patienten mit Stenose oder Verschluss der A. vertebralis liegen nicht vor.

Bei atherosklerotischer Gefäßpathologie bzw. unter der Annahme einer „arteriellen“ Ätiologie empfehlen sowohl Metaanalysen als auch die Leitlinien anderer Fachgesellschaften zur Sekundärprävention die Gabe eines TFH, wobei keine Festlegung hinsichtlich der einzusetzenden Substanzen (ASS, Clopidogrel) erfolgt (Adams et al., 2008; Antithrombotic Trialists, 2002; Brott et al., 2011; De Schryver et al., 2012; Kernan et al., 2014). Die Kombination von ASS mit Clopidogrel oder Ticagrelor reduziert zwar das Auftreten erneuter Schlaganfälle innerhalb der ersten 90 Tage, ist aber mit vermehrten Blutungen assoziiert (Johnston et al., 2020). Die alleinige Gabe von Ticagrelor gegenüber Aspirin ergab in einer Subgruppenanalyse der Socrates-Studie einen Vorteil bei Patienten mit ipsilateralen intrakraniellen oder extrakraniellen Stenosen, im Sinne einer geringeren Schlaganfallrezidivrate (Amarenco et al., 2017).

Der Einsatz oraler Antikoagulanzen ist aufgrund des höheren Risikos hämorrhagischer Komplikationen und fehlender Nachweise besserer Effektivität nicht zu empfehlen.

Zur Sekundärprävention bei Obstruktion einer Vertebralarterie infolge Dissektion sei bezüglich therapeutischer Empfehlungen auf das entsprechende Leitlinienkapitel zu Dissektionen verwiesen.

## Literatur

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
2. De Schryver ELLM, Algra A, Kappelle LJ, van Gijn J, Koudstaal PJ. Vitamin K antagonists versus antiplatelet therapy after transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke of presumed arterial origin (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 9; DOI: 10.1002/14651858.CD001342.pub3.
3. Adams RJ, Albers G, Alberts MJ, et al. Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2008;39:1647-52.

## Alternative Publikationen

4. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, Fang MC, Fisher M, Furie KL, Heck DV, Johnston SCC, Kasner SE, Kittner SJ, Mitchell PH, Rich MW, Richardson D, Schwamm LH, Wilson JA. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*.2014;45:2160-236.
5. Brott TG, Halperin LJ, Abbara S, et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS Guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease. *Circulation* 2011;124:e54-e130.
6. Johnston SC, Amarenco P, Denison H, Evans SR, Himmelmann A, James S, et al. Ticagrelor and Aspirin or Aspirin Alone in Acute Ischemic Stroke or TIA. *N Engl J Med*. 2020;383(3):207-17.
7. Amarenco P, Albers GW, Denison H, Easton JD, Evans SR, Held P, et al. Efficacy and safety of ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischaemic attack of atherosclerotic origin: a subgroup analysis of SOCRATES, a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol*. 2017;16(4):301-10.

## Schlüsselfrage 4

Ist die Behandlung von Patienten nach ischämischem Insult mit Stenosen oder Verschluss der Arteria vertebralis mit Revaskularisationsmaßnahmen wirksamer als OAK oder TFH hinsichtlich des Auftretens des kombinierten Endpunkts oder eines Schlaganfalls?

### Empfehlung 4.1

Alle Patienten mit asymptomatischer oder symptomatischer 50–99%iger Stenose der A. vertebralis sollen auf Dauer mit Thrombozytenfunktionshemmern (ASS 100 mg tgl. oder Clopidogrel 75 mg tgl.) behandelt werden.

Empfehlungsgrad: ↑↑

### Empfehlung 4.2

Beim Vorliegen einer symptomatischen 50–99%igen Stenose der extrakraniellen A. vertebralis kann eine revaskularisierende Therapie erwogen werden. Dies gilt insbesondere für Patienten mit unzureichender Kollateralisation, z. B. einer kontralateral hypoplastischen A. vertebralis oder einem kontralateralen Vertebralisverschluss.

Empfehlungsgrad: ↔

### Empfehlung 4.3

Asymptomatische Vertebralisstenosen sollen nicht revaskularisiert werden.

Empfehlungsgrad: ↓↓

### Empfehlung 4.4

Die Indikation zu einer Revaskularisation extrakranieller Vertebralisstenosen und die Verfahrenswahl (endovaskulär oder offene OP) soll durch ein multidisziplinäres neurovaskuläres Board gestellt werden.

Empfehlungsgrad: ↑↑

**Empfehlung 4.5**

Bei der endovaskulären Therapie von symptomatischen Vertebralisstenosen mit Stent soll eine doppelte Thrombozytenfunktionshemmung (TFH, ASS plus Clopidogrel) für die Dauer von mindestens 4 Wochen nach der Intervention erfolgen. In dringenden Fällen sollen 300 mg Clopidogrel gegeben werden, danach 75 mg tgl.

Empfehlungsgrad: ↑↑

Ergänzend zur Gabe von TFH sollten bei Patienten mit symptomatischen intrakraniellen Stenosen auch langfristig eine aggressive Cholesterinsenkung (Zielwert LDL-Cholesterin < 55 mg/dl) und eine Senkung der systolischen Blutdruckwerte auf < 140 mm/Hg erfolgen sowie Empfehlungen zur Lebensstilmodifikation gegeben werden.

Empfehlungsgrad: ↑

**Vorbemerkung zur A. vertebralis**

Mindestens 20 % aller ischämischen Schlaganfälle betreffen das vertebrobasiläre Stromgebiet. In ca. 25 % finden sich dabei > 50%ige Stenosen der A. vertebralis oder der A. basilaris.

Die SMART-Studie konnte zeigen, dass die Prävalenz einer asymptomatischen > 50%igen proximalen Stenose der A. vertebralis bei Patienten mit klinisch manifester Arteriosklerose (KHK, pAVK) ca. 7 % beträgt und der Nachweis einer Vertebralisstenose mit einem höheren Schlaganfallrisiko im hinteren Kreislauf assoziiert ist (0,4 %/Jahr beim Vorliegen einer Stenose vs. 0,1 % ohne Stenose, HR 4,2; 95 % KI 1,4–13,1) (Compter, van der Worp, Algra, Kappelle, & Second Manifestations of ARterial disease (SMART) Study Group, 2011).

Symptomatische Vertebralisstenosen haben – ähnlich wie bei symptomatischen Carotisstenosen – ein hohes Risiko einer erneuten zerebralen Ischämie im hinteren Kreislauf. Im prospektiven „New England Medical Center Posterior Circulation Registry“ fand sich in ca. 30 % aller Patienten eine > 50%ige Stenose der extrakraniellen A. vertebralis, in ca. 25 % lagen bilaterale Läsionen vor. Es wurde vermutet, dass bis zu 20 % aller posterioren Schlaganfälle durch arterioarterielle Embolien aus einer extrakraniellen Vertebralisläsion verursacht worden sind. Hämodynamisch verursachte zerebrale Ischämien wurden selten beobachtet (Caplan et al., 2005; Caplan et al., 2004; Glass et al., 2002; Wityk et al., 1998).

In einer gepoolten Analyse von zwei prospektiven britischen Studien (Gulli, Khan, & Markus, 2009; Marquardt, Kuker, Chandratheva, Geraghty, & Rothwell, 2009) an zusammen 359 Patienten mit TIA oder Schlaganfall im hinteren Kreislauf war das Vorliegen einer Vertebralisstenose mit einem 3,8-fach erhöhten Risiko für eine erneute Ischämie im hinteren Kreislauf innerhalb von 90 Tagen assoziiert (OR 3,8; 95 % KI 2,1–6,8,  $p < 0,001$ ). Dieses Risiko war beim Vorliegen einer intrakraniellen Stenose (OR 5,8; 95 % KI 2,8–12,2,  $p < 0,0001$ ) höher als beim Vorliegen einer extrakraniellen Stenose (OR 2,4; 95 % KI 1,1–5,4,  $p = 0,02$ ) (Gulli, Marquardt, Rothwell, & Markus, 2013).

In einer weiteren retrospektiven Studie war der angiographische Nachweis einer > 50%igen Abgangsstenose der A. vertebralis bei Patienten mit vermutetem Schlaganfall mit einer 6-fach erhöhten Wahrscheinlichkeit für einen erneuten Schlaganfall oder Tod im weiteren Verlauf assoziiert. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug beim Nachweis einer Vertebralisstenose 67 % versus 89 % bei fehlendem Nachweis (Thompson, Issa, Lazzaro, & Zaidat, 2014).

### Systematische Reviews und Metaanalysen zur Revaskularisation der A. vertebralis

1. In einem systematischen Review aus dem Jahr 2011 wurden 27 Studien mit zusammen 980 endovaskulär mittels Stenting behandelten symptomatischen Patienten identifiziert. Die periprozedurale Schlaganfallrate lag bei 1,1 %. Die Rate an Rezidivstenosen betrug bei Verwendung nicht medikamentenbeschichteter Stents 30 % nach 24 Monaten, nach Verwendung medikamentenbeschichteter Stents hingegen nur 11 % (Stayman, Nogueira, & Gupta, 2011).
2. In einem weiteren systematischen Review (42 Studien) wurden 1177 Vertebralisstenosen bei 1099 Patienten mit einer kombinierten Schlaganfallrate und Letalität von 1,1 % behandelt. Bei 8 % der Patienten traten nach einem mittleren Follow-up von 54 Monaten erneute Zeichen einer vertebrobasilären Insuffizienz auf (Antoniou et al., 2012).
3. In einer rezenten Metaanalyse (Feng et al., 2017) an 10 vergleichenden Studien der Jahre 2007–2015 (davon 4 RCTs, insgesamt 672 Patienten) wurde der Stellenwert der endovaskulären Therapie in Kombination mit optimaler medikamentöser Therapie (engl. „best medical treatment“ = BMT) versus BMT allein beim Vorliegen einer symptomatischen Vertebralisstenose analysiert. Hierbei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede für die 30-Tages-Endpunkte (vaskulärer Tod 1,3 % vs. 1,1 %, Schlaganfall im hinteren Kreislauf 1,8 % vs. 1,7 %) und die 1-Jahres-Ergebnisse (Schlaganfall im posterioren Stromgebiet 5 % vs. 8 %). In diese Metaanalyse wurde der VIST-Trial (s. u.) noch nicht eingeschlossen.
4. In einer weiteren Metaanalyse von 9 nicht randomisierten Studien wurde die endovaskuläre Therapie von Vertebralisstenosen mit „bare metal stents (BMS)“ oder „drug eluting stents (DES)“ verglichen (Langwieser et al., 2014). Hierbei zeigte sich eine hochsignifikant niedrigere Rate an Rezidivstenosen nach DES (8,2 % versus 23,7 % nach BMS) nach einem Follow-up von 19–46 Monaten. Symptomatische Rezidivstenosen wurden ebenfalls signifikant seltener nach DES beobachtet (4,7 % versus 11,6 %).
5. Daten zur LDL-Senkung bei Patienten mit intrakraniellen Stenosen liegen nicht vor. Ein Vergleich zweier LDL-Zielwerte (< 70 mg/dl versus 90–110 mg/dl) ergab im Hinblick auf die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse (ischämischer Schlaganfall, Myokardinfarkt, neue Symptome mit erforderlicher Coronar- oder Carotis-Revaskularisation oder Tod aus kardiovaskulärer Ursache) bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall oder TIA einen statistisch signifikanten Vorteil für die Patientengruppe mit niedrigem LDL < 70 mg/dl (121 Patienten (8,5 %) in der LDL < 70 mg/dl-Gruppe versus 156 (10,9 %) in der 90–110 mg/dl-Gruppe (adjustierte HR, 0,78; 95 % KI, 0,61–0,98; P = 0,04) (Amarenco et al., 2020).

Patienten mit koronarer Herzkrankheit und sehr hohem Risiko für erneute kardiovaskuläre Ereignisse wird ein LDL-Zielwert  $< 55$  mg/dl empfohlen (Collet ESC Guideline, 2020). Diese Empfehlung beruht auf Daten zur LDL-Senkung mittels PCSK-9-Inhibitoren und der Beobachtung, dass eine Plaquereduktion erzielt werden kann, wenn der LDL-Wert stark reduziert wird (Nicholls et al., 2016). Angesichts der hohen Rezidivinfarktrate wird daher für Patienten mit symptomatischen intrakraniellen Stenosen ein LDL-Zielwert  $< 55$  mg/dl empfohlen.

### **Randomisierte Studien (RCT) zur Revaskularisation der A. vertebralis**

Zum Vergleich von OAK bzw. TFH mit revaskularisierenden Maßnahmen bei Patienten mit Stenosen/Verschlüssen der A. vertebralis und ischämischem Schlaganfall im hinteren Kreislauf lag lange Zeit nur eine sehr kleine randomisierte Substudie aus der CAVATAS-Studie vor (Coward, Featherstone, & Brown, 2005; Coward et al., 2007). Hierbei wurden 16 Patienten mit einer hochgradigen symptomatischen Stenose der A. vertebralis allein medikamentös ( $n = 8$ ) oder zusätzlich endovaskulär ( $n = 8$ ) behandelt. Die 30-Tages-Schlaganfallrate/Todesfallrate betrug in beiden Gruppen 0 %, 2 Patienten der PTA-Gruppe erlitten eine periprozedurale TIA. Während des Follow-up von 4–5 Jahren wurden keine weiteren Schlaganfälle im hinteren Kreislauf beobachtet.

2017 wurde die britische VIST-Studie (The Vertebral Artery Ischaemia Stenting Trial) vorgestellt, in der 182 Patienten mit symptomatischer Vertebralisstenose zu einem alleinigen BMT oder einer zusätzlichen endovaskulären Therapie (überwiegend Stents) randomisiert worden waren. VIST konnte keinen eindeutigen Vorteil des Stentings gegenüber einem alleinigen BMT aufzeigen (Markus et al., 2017). In einem vorherigen niederländischen RCT (VAST, Vertebral Artery Stenting Trial) waren 115 Patienten mit symptomatischer Vertebralisstenose zu BMT allein versus Stenting plus BMT randomisiert worden. Nach einem mittleren Follow-up von 3 Jahren hatten 12 % der Stenting-Gruppe und 7 % der BMT-Gruppe einen Schlaganfall im Versorgungsgebiet der behandelten A. vertebralis erlitten (Compter et al., 2015).

Beide Studien (VIST, VAST) sowie eine Subgruppenanalyse aus SMART (nur intrakranielle Stenosen) wurden in einer rezenten Metaanalyse (individuelle Patientendaten) zusammengefasst (Markus et al., 2019). Insgesamt wurden 168/354 Patienten mit Stent behandelt (46 intrakraniell, 122 extrakraniell). Die prozedurale Schlaganfallrate betrug 16 % beim intrakraniellen Stenting und 1 % beim extrakraniellen Stenting ( $p < 0,001$ ). Im Follow-up (1036 Patientenjahre) betrug die Hazard Ratio für den Endpunkt „jeder Schlaganfall“ in der Stent-Gruppe 0,81; 95 % KI 0,45–1,44 (extrakranielle Stenosen HR 0,63; 95 % KI 0,27–1,46, intrakranielle Stenosen HR 1,06; 95 % KI 0,46–2,42). Zusammenfassend erbrachte diese Metaanalyse keinen Vorteil für das Stenting einer symptomatischen Vertebralisstenose im Vergleich zu einem alleinigen BMT. Diese Aussage betrifft insbesondere intrakranielle Stenosen. Das Stenting einer symptomatischen extrakraniellen Vertebralisstenose könnte sinnvoll sein, zur Beantwortung dieser Frage sind allerdings größere Studien notwendig.

### **Studien zur offen-chirurgischen Revaskularisierung der A. vertebralis**

Für die offen-chirurgische Therapie extrakranieller Vertebralisstenosen liegen nur einzelne klinische Fallserien vor. In den meisten Studien erfolgte die Transposition der A. vertebralis in die ipsilaterale

A. carotis communis oder A. subclavia. Die perioperative Schlaganfallrate lag in diesen Studien bei 0–25 %, wobei höhere Komplikationsraten in den Studien der 80er- und 90er-Jahre berichtet wurden (Berguer & Bauer, 1981; Hopkins et al., 1987; Spetzler et al., 1987). Neuere Studien zeigten eine kombinierte perioperative Schlaganfallrate und Letalität von ca. 5 % (Brasiliense, Albuquerque, Spetzler, & Hanel, 2014; Hanel, Brasiliense, & Spetzler, 2009; Kakino et al., 2009; Ramirez et al., 2012). In einzelnen klinischen Serien wurde über die erfolgreiche Rekonstruktion der distalen A. vertebralis über einen Ast der A. carotis externa (carotidovertebraler Bypass) mit prozeduralen Komplikationsraten von 0–4 % berichtet (Berguer, Morasch, & Kline, 1998; Deriu et al., 1991; Uchino et al., 2012). Vergleichende Studien zum alleinigen BMT oder zur endovaskulären Therapie liegen nicht vor.

### Zusammenfassung und Ausblick

Für die Therapie symptomatischer Stenosen oder Verschlüsse der A. vertebralis stehen neben einer gerinnungsaktiven medikamentösen Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmern (TFH) oder oralen Antikoagulanzen (OAK), endovaskuläre Verfahren (PTA mit Stenting) und die offen-chirurgische Therapie (Thrombendarteriektomie, Transposition der A. vertebralis in A. subclavia oder A. carotis, Bypassverfahren) zur Verfügung.

Zum Vergleich von OAK bzw. TFH mit revaskularisierenden Maßnahmen bei Patienten mit Stenosen/Verschlüssen der A. vertebralis und ischämischem Schlaganfall im hinteren Kreislauf liegen 4 RCTs vor. Eine sehr kleine randomisierte Substudie aus der CAVATAS-Studie (Coward et al., 2005; Coward et al., 2007) muss als veraltet gelten, eine chinesische RCT (88 Patienten) wird in einer Metaanalyse zitiert (Feng et al., 2017), ist allerdings im englischen Schrifttum (PUBMED, SCOPUS) nicht auffindbar.

Zur Beantwortung der Schlüsselfrage 4 (*Ist die Behandlung von Patienten nach ischämischem Schlaganfall mit Stenosen oder Verschluss der A. vertebralis mit Revaskularisationsmaßnahmen wirksamer als OAK oder TFH hinsichtlich des Auftretens des kombinierten Endpunkts oder eines Schlaganfalls?*) sind zwei RCTs relevant, die insgesamt keinen Vorteil für die endovaskuläre Therapie zeigten. Dies betrifft insbesondere intrakranielle Stenosen. Das Stenting einer symptomatischen extrakraniellen Vertebralisstenose könnte sinnvoll sein, zur Beantwortung dieser Frage sind allerdings größere Studien notwendig.

In rezenten Leitlinien zur primären und sekundären Schlaganfallprävention wird empfohlen, keine endovaskuläre Behandlung asymptomatischer Vertebralisstenosen vorzunehmen. Beim Vorliegen einer symptomatischen 50–99%igen Vertebralisstenose kann eine Revaskularisierung erwogen werden, insbesondere dann, wenn trotz BMT rezidivierend Symptome auftreten (European Stroke et al., 2011; Hookway et al., 2015; Kernan et al., 2014; Naylor et al., 2018). Für die endovaskuläre Therapie mit Stenting liegen deutlich mehr Studiendaten mit überwiegend besseren Ergebnissen als für offen-chirurgische Verfahren vor. Letztere sollten nur dann erwogen werden, wenn ein Stenting technisch nicht möglich ist oder eine doppelte TFH aus anderen Gründen kontraindiziert ist. Alle Patienten mit asymptomatischer und symptomatischer Stenose der A. vertebralis sollen eine TFH (Monotherapie) erhalten. Eine zusätzliche oder alternative orale Antikoagulation kommt nur bei entsprechenden Indikationen (z. B. künstliche Herzklappe, Vorhofflimmern) in Betracht.

**Literatur**

1. Compter A, van der Worp HB, Algra A, Kappelle L, Group SMOAdS. Prevalence and prognosis of asymptomatic vertebral artery origin stenosis in patients with clinically manifest arterial disease. *Stroke*. 2011;42(10):2795-800. Epub 2011/08/20. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.612903. PubMed PMID: 21852605.
2. Caplan L, Wityk R, Pazdera L, Chang HM, Pessin M, Dewitt L. New England Medical Center Posterior Circulation Stroke Registry II. Vascular Lesions. *J Clin Neurol*. 2005;1(1):31-49. Epub 2005/04/01. doi: 10.3988/jcn.2005.1.1.31. PubMed PMID: 20396470; PubMed Central PMCID: PMCPMC2854929.
3. Caplan LR, Wityk RJ, Glass TA, Tapia J, Pazdera L, Chang HM, et al. New England Medical Center Posterior Circulation registry. *Ann Neurol*. 2004;56(3):389-98. Epub 2004/09/07. doi: 10.1002/ana.20204. PubMed PMID: 15349866.
4. Glass TA, Hennessey PM, Pazdera L, Chang HM, Wityk RJ, Dewitt LD, et al. Outcome at 30 days in the New England Medical Center Posterior Circulation Registry. *Arch Neurol*. 2002;59(3):369-76. Epub 2002/03/14. doi: 10.1001/archneur.59.3.369. PubMed PMID: 11890839.
5. Wityk RJ, Chang HM, Rosengart A, Han WC, DeWitt LD, Pessin MS, et al. Proximal extracranial vertebral artery disease in the New England Medical Center Posterior Circulation Registry. *Arch Neurol*. 1998;55(4):470-8. Epub 1998/04/30. doi: 10.1001/archneur.55.4.470. PubMed PMID: 9561974.
6. Gulli G, Khan S, Markus H. Vertebrobasilar stenosis predicts high early recurrent stroke risk in posterior circulation stroke and TIA. *Stroke*. 2009;40(8):2732-7. Epub 2009/05/30. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.553859. PubMed PMID: 19478210.
7. Marquardt L, Kuker W, Chandratheva A, Geraghty O, Rothwell PM. Incidence and prognosis of > or = 50% symptomatic vertebral or basilar artery stenosis: prospective population-based study. *Brain*. 2009;132(Pt 4):982-8. Epub 2009/03/19. doi: 10.1093/brain/awp026. PubMed PMID: 19293244.
8. Gulli G, Marquardt L, Rothwell PM, Markus HS. Stroke risk after posterior circulation stroke/transient ischemic attack and its relationship to site of vertebrobasilar stenosis: pooled data analysis from prospective studies. *Stroke*. 2013;44(3):598-604. Epub 2013/02/07. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.669929. PubMed PMID: 23386676.
9. Thompson MC, Issa MA, Lazzaro MA, Zaidat OO. The Natural History of Vertebral Artery Origin Stenosis. *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases*. 2014;23(1):E1-E4. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.12.004. PubMed PMID: WOS:000329219900001.
10. Naylor A, Ricco J, de Borst G, Debus S, de Haro J, Halliday A, et al. Editor's Choice – Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease: 2017 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018;55(1):3-81. doi: 10.1016/j.ejvs.2017.06.021. PubMed PMID: 28851594.

11. European Stroke Organisation; Michal Tendera VA, Marie-Louise Bartelink, Iris Baumgartner, Denis Clément, Jean-Philippe Collet, Alberto Cremonesi, Marco De Carlo, Raimund Erbel, F Gerry R Fowkes, Magda Heras, Serge Kownator, Erich Minar, Jan Ostergren, Don Poldermans, Vincent Rimbau, Marco Roffi, Joachim Röther, Horst Sievert, Marc van Sambeek, Thomas Zeller, ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases: Document Covering Atherosclerotic Disease of Extracranial Carotid and Vertebral, Mesenteric, Renal, Upper and Lower Extremity Arteries: The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) *Eur Heart J.* 2011;32(22):2851-906. Epub 2011 Aug 26. doi: 10.1093/eurheartj/ehr211. PubMed PMID: 21873417.
12. Kernan WN OB, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, Fang MC, Fisher M, Furie K, Heck DV, Johnston SC, Kasner SE, Kittner SJ, and on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014;45(7):2160-236.
13. ISWP. National clinical guideline for stroke, 5th edition, Intercollegiate Stroke Working Party. 2016.
14. Stayman AN, Nogueira RG, Gupta R A systematic review of stenting and angioplasty of symptomatic extracranial vertebral artery stenosis. *Stroke.* 2011;42(8):2212-6. Epub 2011/06/28. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.611459. PubMed PMID: 21700936.
15. Antoniou GA, Murray D, Georgiadis GS, Antoniou SA, Schiro A, Serracino-Inglott F, et al. Percutaneous transluminal angioplasty and stenting in patients with proximal vertebral artery stenosis. *J Vasc Surg.* 2012;55(4):1167-77. Epub 2011/12/31. doi: 10.1016/j.jvs.2011.09.084. PubMed PMID: 22206680.
16. Feng H, Xie Y, Mei B, Liu Y, Li B, Yin C, et al. Endovascular vs. medical therapy in symptomatic vertebral artery stenosis: a meta-analysis. *J Neurol.* 2017;264(5):829-38. Epub 2016/08/22. doi: 10.1007/s00415-016-8267-0. PubMed PMID: 27544500.
17. Langwieser N, Buyer D, Schuster T, Haller B, Laugwitz KL, Ibrahim T. Bare metal vs. drug-eluting stents for extracranial vertebral artery disease: a meta-analysis of nonrandomized comparative studies. *J Endovasc Ther.* 2014;21(5):683-92. Epub 2014/10/08. doi: 10.1583/14-4713MR.1. PubMed PMID: 25290797.
18. Coward LJ, Featherstone RL, Brown MM. Percutaneous Transluminal Angioplasty and Stenting for Vertebral Artery Stenosis *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;2005(2):CD000516. Epub 2005/04/23. doi: 10.1002/14651858.CD000516.pub2. PubMed PMID: 15846607; PubMed Central PMCID: PMC7045393.
19. Coward LJ, McCabe DJ, Ederle J, Featherstone RL, Clifton A, Brown MM, et al. Long-term outcome after angioplasty and stenting for symptomatic vertebral artery stenosis compared

- with medical treatment in the Carotid And Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomized trial. *Stroke*. 2007;38(5):1526-30. Epub 2007/03/31. doi: 10.1161/STROKEAHA.106.471862. PubMed PMID: 17395869.
20. Markus HS, Larsson SC, Kuker W, Schulz UG, Ford I, Rothwell PM, et al. Stenting for symptomatic vertebral artery stenosis: The Vertebral Artery Ischaemia Stenting Trial. *Neurology*. 2017;89(12):1229-36. Epub 2017/08/25. doi: 10.1212/WNL.0000000000004385. PubMed PMID: 28835400; PubMed Central PMCID: PMC5606920.
  21. Compter A, van der Worp HB, Schonewille WJ, Vos JA, Boiten J, Nederkoorn PJ, et al. Stenting versus medical treatment in patients with symptomatic vertebral artery stenosis: a randomised open-label phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2015;14(6):606-14. Epub 2015/04/25. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00017-4. PubMed PMID: 25908089.
  22. Markus HS, Harshfield EL, Compter A, Kuker W, Kappelle LJ, Clifton A, et al. Stenting for symptomatic vertebral artery stenosis: a preplanned pooled individual patient data analysis. *Lancet Neurol*. 2019;18(7):666-73. Epub 2019/05/28. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30149-8. PubMed PMID: 31130429.
  23. Hopkins LN, Martin NA, Hadley MN, Spetzler RF, Budny J, Carter LP. Vertebrobasilar insufficiency. Part 2. Microsurgical treatment of intracranial vertebrobasilar disease. *J Neurosurg*. 1987;66(5):662-74. Epub 1987/05/01. doi: 10.3171/jns.1987.66.5.0662. PubMed PMID: 3553454.
  24. Berguer R, Bauer RB. Vertebral artery reconstruction. A successful technique in selected patients. *Ann Surg*. 1981;193(4):441-7. Epub 1981/04/01. doi: 10.1097/00000658-198104000-00008. PubMed PMID: 7212807; PubMed Central PMCID: PMC5606920.
  25. Spetzler RF, Hadley MN, Martin NA, Hopkins LN, Carter LP, Budny J. Vertebrobasilar insufficiency. Part 1: Microsurgical treatment of extracranial vertebrobasilar disease. *J Neurosurg*. 1987;66(5):648-61. Epub 1987/05/01. doi: 10.3171/jns.1987.66.5.0648. PubMed PMID: 3553453.
  26. Brasiliense LBC, Albuquerque FC, Spetzler RF, Hanel RA. Advances and Innovations in Revascularization of Extracranial Vertebral Artery. *Neurosurgery*. 2014;74(1):S102-S15. doi: 10.1227/Neu.0000000000000218. PubMed PMID: WOS:000339059800013.
  27. Hanel RA, Brasiliense LB, Spetzler RF. Microsurgical revascularization of proximal vertebral artery: a single-center, single-operator analysis. *Neurosurgery*. 2009;64(6):1043-50; discussion 51. Epub 2009/06/03. doi: 10.1227/01.NEU.0000347099.17437.64. PubMed PMID: 19487882.
  28. Ramirez CA, Febrer G, Gaudric J, Abou-Taam S, Beloucif K, Chiche L, et al. Open repair of vertebral artery: a 7-year single-center report. *Ann Vasc Surg*. 2012;26(1):79-85. Epub 2011/12/20. doi: 10.1016/j.avsg.2011.09.001. PubMed PMID: 22176877.
  29. Kakino S, Ogasawara K, Kubo Y, Kashimura H, Konno H, Sugawara A, Kobayashi M, Sasaki M, Ogawa A. Clinical and Angiographic Long-Term Outcomes of Vertebral Artery-Subclavian

- Artery Transposition to Treat Symptomatic Stenosis of Vertebral Artery Origin *J Neurosurg*. 2009;110(5):943-7. doi: 0.3171/2008.10.JNS08687.
30. Berguer R, Flynn LM, Kline RA, Caplan L. Surgical reconstruction of the extracranial vertebral artery: Management and outcome. *Journal of Vascular Surgery*. 2000;31(1):9-18. doi: 10.1016/s0741-5214(00)70063-2.
  31. Kline BM. A Review of 100 Consecutive Reconstructions of the Distal Vertebral Artery for Embolic and Hemodynamic Disease *J Vasc Surg*. 1998;27(5):852-9. doi: 10.1016/s0741-5214(98)70265-4.
  32. Deriu GP, Ballotta E, Franceschi L, Grego F, Cognolato D, Saia A, et al. Surgical management of extracranial vertebral artery occlusive disease. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1991;32(4):413-9. Epub 1991/07/01. PubMed PMID: 1864866.
  33. Uchino AS, Naoko; Waradani, Takeyuki; Okada, Yoshitaka; Kozawa, Eito; Nishi, Naoko; Mizukoshi, Waka; Inoue, Kaija; Nakajima, Reiko; Takahashi, Masahiro. Vertebral artery variation at the C1-2 level diagnosed by magnetix resonance angiography. *Neuroradiology*. 2012;54:19-23. doi: 10.1007/s00234-011-0849-z.
  34. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Abtan J, Bejot Y, et al. A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2020;382(1):9.
  35. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Cho L, Kastelein JJ, et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316(22):2373-84.

## 10. Hormonersatztherapie

### Einführung

Schlaganfälle sind bei Frauen im gebärfähigen Alter selten. In einer deutschen populationsbasierten Studie lag die Schlaganfallinzidenz bei 9/100.000 bei Frauen im Alter zwischen 25 und 34 Jahren und bei 23/100.000 im Alter zwischen 35 und 44 Jahren (Palm et al., 2010). In der menopausalen Übergangsphase entwickeln viele Frauen vaskuläre Risikofaktoren, und das Schlaganfallrisiko erhöht sich in den 10 Jahren nach der Menopause deutlich.

Eine Hormonersatztherapie (hormon replacement therapy: HRT) kann klimakterischen Beschwerden wie vasomotorischen Symptomen, z. B. Flushs, einer vaginalen Atrophie und Trockenheit und einer Minderung der Knochendichte effektiv entgegenwirken. Frauen können auch nach einem Schlaganfall den Wunsch hegen, mit einer HRT fortzufahren, um ihre klimakterischen Symptome zu lindern und eine bessere Lebensqualität zu erreichen.

Beobachtungsstudien hatten zunächst nahegelegt, dass eine HRT das kardiovaskuläre Risiko in der Primärprophylaxe bei Frauen nach der Menopause reduzieren kann, wohingegen die Evidenz bezüglich des Schlaganfallrisikos widersprüchlich war (Hu & Grodstein, 2002). Eine Östrogentherapie kann einen günstigen Einfluss auf Atherogenese und Gerinnungsneigung haben, der Effekt ist jedoch wahrscheinlich vom Zeitpunkt der Hormongabe abhängig; bei bereits fortgeschrittenen atherosklerotischen Läsionen scheint eine Östrogengabe eher proatherogen und prothrombotisch zu wirken (Lisabeth & Bushnell, 2012). Randomisierte kontrollierte Studien mit unterschiedlich zusammengesetzten Präparaten zeigten, dass unter einer oralen HRT das Risiko für Schlaganfälle bei Frauen mit und ohne bisherige ischämische Ereignisse um rund 30 % erhöht ist (Bath & Gray, 2005; Magliano, Rogers, Abramson, & Tonkin, 2006; Manson et al., 2013; Marjoribanks, Farquhar, Roberts, & Lethaby, 2012; Sare, Gray, & Bath, 2008). Weiterhin ergaben sich Hinweise dafür, dass die Schlaganfälle unter einer HRT schwerer ausgeprägt waren (Sare et al., 2008).

Hormonelle Kontrazeptiva sind aufgrund der Einfachheit ihrer Anwendung und ihrer Wirksamkeit eine bevorzugte Verhütungsmethode. Heute stehen eine Reihe hormoneller Kontrazeptiva in unterschiedlicher Zusammensetzung und Darreichungsform zur Verfügung:

Neben der oralen Kontrazeption (Kombinations- bzw. Sequenzpräparate mit Östrogenen/Gestagenen unterschiedlicher Dosis und Zusammensetzung) existieren auch „Minipillen“, welche nur aus Gestagenen bestehen. Die parenterale Kontrazeption umfasst vaginale Ringe, Pflaster, Depotgestagene, subkutane Implantate und Gestagen-beschichtete Intrauterinsysteme.

Beobachtungsstudien hatten ein erhöhtes Risiko für arterielle und insbesondere venöse Thrombosen durch kombinierte orale Kontrazeptiva gezeigt, v.a. für Präparate mit hohem Östrogengehalt (> 50 µg) (Baillargeon, McClish, Essah, & Nestler, 2005; de Bastos et al., 2014; Roach et al., 2015).

Beobachtungsstudien zur Assoziation zwischen hormonellen Kontrazeptiva und dem Schlaganfallrisiko haben lediglich Patientinnen ohne vorausgehende Schlaganfälle untersucht, sodass unklar bleibt, inwieweit die Ergebnisse auch auf Fragen der Sekundärprophylaxe nach Schlaganfall

übertragen werden können. Die Assoziation mit Hirninfarkten ist bei Patientinnen mit Migräne und Aura (Schurks et al., 2009), sowie bei Patientinnen, die rauchen oder unter arterieller Hypertonie leiden, besonders ausgeprägt (Chakhtoura et al., 2009). Daher gilt das Vorliegen dieser Faktoren heute als Kontraindikation für kombinierte hormonelle Kontrazeptiva, insbesondere bei Frauen über 35 Jahren.

## Schlüsselfrage 1

**Verringert bei Patientinnen nach ischämischem Insult die Gabe von Östrogenen oder Gestagenen (peri-/postmenopausal und kontrazeptiv), verglichen mit Placebo oder keiner Therapie, das Auftreten des kombinierten Endpunkts (Myokardinfarkt, Schlaganfall, vaskulärer Tod) oder eines Schlaganfalls?**

### Statement 1.1

Bei Patientinnen nach ischämischem Schlaganfall oder TIA verringert die Gabe von Östrogenen oder Gestagenen als peri-/postmenopausale Hormonersatztherapie (HRT) oder als Kontrazeptivum das Risiko für Schlaganfälle oder für den kombinierten Endpunkt nicht. Für die Mehrzahl der hormonellen Präparationen zeigte sich im Gegenteil ein erhöhtes Schlaganfallrisiko.

### Empfehlung 1.2

Hormonelle Präparate sollen nicht mit dem Ziel einer Verminderung des Rezidivrisikos nach Schlaganfällen bei Frauen eingesetzt werden.

Empfehlungsgrad: ↓↓

### Empfehlung 1.3

Frauen, bei denen hormonelle Kontrazeptiva oder peri-/postmenopausale Hormonersatztherapeutika nach einem Schlaganfall erwogen werden, sollen über die Risiken und Vorteile dieser Therapie eingehend informiert werden. Nicht hormonelle Behandlungsalternativen sollen bei diesen Patientinnen vorgezogen werden.

Empfehlungsgrad: ↑↑

### Begründung

Peri-/postmenopausale Hormonersatztherapie (HRT): In einer placebokontrollierten randomisierten Studie bei Patientinnen mit kürzlichem ischämischen Schlaganfall oder TIA (n = 664, Durchschnittsalter 71 Jahre) beeinflusste eine Östrogentherapie den primären Endpunkt Tod oder Schlaganfall nicht in signifikanter Weise (relatives Risiko 1,1; 95 % Konfidenzintervall (KI) 0,8–1,4). Das Risiko für tödliche Schlaganfälle war tendenziell unter der HRT erhöht (relatives Risiko 2,9; 95 % KI 0,9–9,0) und es ergaben sich vermehrt Nebenwirkungen wie vaginale Blutungen oder Endometriumhyperplasie (Viscoli et al., 2001). Zuvor hatten randomisierte sekundärprophylaktische Studien aus den 1960er-Jahren diskrepante Ergebnisse berichtet.

In den Studien der Women's Health Initiative hatten Frauen ohne Schlaganfall, die zu einer Kombination aus oralem Östrogen und Progesteron randomisiert wurden, im Vergleich zu Placebo ein erhöhtes Risiko für Schlaganfall insgesamt (Hazard Ratio 1,31; 95 % KI 1,02–1,68) und für ischämischen Schlaganfall (Hazard Ratio 1,44; 95 % KI 1,09–1,90) (Wassertheil-Smoller et al., 2003). Frauen, die ausschließlich Östrogene erhielten, hatten ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Schlaganfall insgesamt (Hazard Ratio 1,37; 95 % KI 1,09–1,73) sowie für ischämischen Schlaganfall (Hazard Ratio 1,55; 95 % KI 1,19–2,01) (Hendrix et al., 2006). Das Schlaganfallrisiko war sowohl für jüngere als auch für ältere Frauen erhöht (Manson et al., 2013).

Bereits ältere Metaanalysen mit 7–31 sowohl primär- als auch sekundärprophylaktischen randomisierten kontrollierten Studien zeigten, dass eine HRT das relative Risiko für Schlaganfälle signifikant um 29–32 % erhöht (Bath & Gray, 2005; Magliano et al., 2006; Sare et al., 2008) bzw. das absolute Schlaganfallrisiko nach im Mittel dreijähriger Therapie um 1,8 % (95 % KI 1,4–2,3 %) steigert (Marjoribanks et al., 2012). Die Schlaganfälle waren unter einer HRT schwerer ausgeprägt als ohne diese Therapie (Sare et al., 2008).

In einer Cochrane-Analyse von 2015 mit 19 randomisierten Studien und insgesamt 40.410 postmenopausalen Frauen zeigte sich in der kombinierten primär- und sekundärprophylaktischen Analyse für den Einsatz von HRT ein signifikant erhöhtes Risiko für Schlaganfälle (RR 1,24; 95 % KI 1,10–1,41). Die absolute Risikoerhöhung belief sich dabei auf 6 Schlaganfallereignisse je 1000 HRT-behandelter Frauen bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 4,2 Jahren. In Studien (n = 3; 8143 Teilnehmerinnen) mit einem Beginn der HRT im Mittel unter 10 Jahren nach der Menopause oder einem mittleren Alter < 60 Jahre zeigte sich ein nicht signifikanter Trend zu einem höheren Schlaganfallrisiko (RR 1,37; 95 % KI 0,80–2,34); in Studien (n = 8; 22.722 Teilnehmerinnen) mit einem Beginn der HRT im Mittel > 10 Jahre nach der Menopause oder einem mittleren Alter > 60 Jahre war das Schlaganfallrisiko signifikant erhöht (RR 1,21; 95 % KI 1,06–1,38) (Boardman et al., 2015). Im Gegensatz zur koronaren Herzerkrankung modifiziert die Zeit seit der Menopause das HRT-assoziierte Schlaganfallrisiko somit nicht (Grodstein, Manson, Stampfer & Rexrode, 2008; Rossouw et al., 2007). Eine neuere finnische Kohortenstudie mit 432.775 Frauen, die eine HRT beendet hatten, zeigte für Frauen unter 60 Jahren allerdings eine deutlich erhöhte Schlaganfallmortalität innerhalb eines Jahres nach Therapieende (HRT-Dauer < 5 Jahre, standardisierte Mortalitätsrate (SMR) 2,62 (95 % KI 2,07–3,08), bei HRT-Exposition > 5 Jahre SMR 3,22 (95 % KI 2,29–4,40). Die Risikoerhöhung war auf das erste Jahr nach Ende der HRT beschränkt (Venetkoski et al., 2018). In den Metaanalysen fanden sich keine Unterschiede zwischen Primär- und Sekundärprophylaxestudien und zwischen

Östrogenpräparaten mit oder ohne Progesteron (Marjoribanks, Farquhar, Roberts, & Lethaby, 2018; Sare et al., 2008). In der Nurses' Health Study zeigte sich eine positive Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der oralen Östrogendosis und dem Schlaganfallrisiko (Grodstein et al., 2008). In einer Beobachtungsstudie mit 15.710 Schlaganfallpatientinnen war sowohl eine niedrig dosierte (adjustierte Rate Ratio 1,25; 95 % KI 1,12–1,40) als auch eine hoch dosierte orale HRT (adjustierte Rate Ratio 1,48; 95 % KI 1,16–1,90), sowie eine hoch dosierte transdermale HRT (> 50 µg; adjustierte Rate Ratio 1,89; 95 % KI 1,15–3,11), nicht jedoch eine niedrig dosierte transdermale (≤ 50 µg; adjustierte Rate Ratio 0,81; 95 % KI 0,62–1,05) HRT mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko assoziiert (Renoux, Dell'aniello, Garbe, & Suissa, 2010). Eine kürzlich durchgeführte Kohortenstudie aus Dänemark beschrieb ein erhöhtes Risiko für ischämische Schlaganfälle durch östrogenhaltige und kombinierte östrogen-/progesteronhaltige orale Medikamente, das mit zunehmender Östrogendosis stieg, jedoch nicht für transdermale Applikationen. Bei vaginalen Applikationen war das Risiko für Schlaganfälle vermindert (RR 0,65; 95 % KI 0,59–0,70). Mit zunehmendem Alter nahm in dieser Studie das Schlaganfallrisiko durch HRT ab (Lokkegaard, Nielsen, & Keiding, 2017). In einer landesweiten finnischen Kohortenstudie waren vaginale Östrogenanwendungen in allen Altersgruppen mit einer reduzierten Schlaganfallmortalität assoziiert, am ausgeprägtesten bei 5- bis 10-jährigem Gebrauch (standardisiertes Mortalitätsrisiko 0,64; 95 % KI 0,57–0,72) (Mikkola et al., 2016).

Zusammenfassend erhöht eine peri-/postmenopausale HRT das Risiko für Schlaganfälle, wobei die Datenlage für die Sekundärprophylaxe nach ischämischem Schlaganfall und für den kombinierten Endpunkt weniger gut ist als für die vaskuläre Primärprophylaxe. Ob von einer niedrig dosierten transdermalen oder einer vaginalen HRT keine Risikoerhöhung für Schlaganfälle ausgeht, ist aktuell noch nicht mit ausreichender Sicherheit zu sagen.

### Hormonelle Kontrazeptiva

Zum Zusammenhang zwischen der Einnahme hormoneller Kontrazeptiva und dem Schlaganfallrisiko liegen lediglich Beobachtungsstudien mit Patientinnen ohne vorausgehende zerebrovaskuläre Erkrankungen vor. Es bleibt unklar, inwieweit die Ergebnisse auch auf die Situation nach Schlaganfällen übertragen werden können. Hormonelle Kontrazeptiva sind Risikofaktoren für Schlaganfälle bei jungen Frauen (Bushnell et al., 2014). Das absolute Risiko ist niedrig und liegt bei geringen Dosierungen oraler Kontrazeptiva einer dänischen Studie zufolge bei rund 2 Ereignissen pro 10.000 Frauen und Jahr (Lidegaard, Lokkegaard, Jensen, Skovlund, & Keiding, 2012). Eine Metaanalyse der Cochrane Collaboration, die auf 24 Studien, mehrheitlich Fallkontrollstudien (randomisierte kontrollierte Studien zu dem Thema liegen nicht vor) basiert, zeigt ein erhöhtes Risiko für ischämische Schlaganfälle (OR 1,7; 95 % KI 1,5–1,9) und Herzinfarkte (OR 1,6; 95 % KI 1,2–2,1). Das Risiko steigt mit höheren Östrogendosen an (7 Studien), unterscheidet sich jedoch nicht nach dem Typ oder der Generation des Progesteronanteils in den kombinierten Kontrazeptiva (7 Studien) (Roach et al., 2015). Eine andere Metaanalyse zum ischämischen Schlaganfall kam zu einem ähnlichen Ergebnis (5 Fallkontroll- und 2 Kohortenstudien; OR 1,90; 95 % KI 1,24–2,91), fand aber keine Risikoerhöhung für Hirnblutungen (3 Fallkontroll- und 1 Kohortenstudie; OR 1,03; 95 % KI 0,71–1,49 (Peragallo Urrutia et al., 2013)). Bezüglich venöser Thrombosen zeigte eine Metaanalyse der

Cochrane Collaboration eine Risikoerhöhung durch kombinierte orale Kontrazeptiva um den Faktor 3,5 (95 % KI 2,9–4,3) (de Bastos et al., 2014).

In einer großen historischen Kohortenstudie aus Dänemark mit über 1,6 Millionen Frauen war das Schlaganfallrisiko durch hormonelle Antikonzeptiva mit 30–40 µg Ethinylöstradiol je nach Gestagenkomponente um den Faktor 1,4–2,2 und bei Medikamenten mit 20 µg Ethinylöstradiol um den Faktor 0,9–1,7 erhöht; in den meisten Subgruppen waren die Effekte signifikant. Auch für transdermale Applikationsformen (relatives Risiko 3,2; 95 % KI 0,8–12,6) und für vaginale Ringe (relatives Risiko 2,5; 95 % KI 1,4–4,4) war das Risiko erhöht. Ausschließlich progesteronhaltige Präparate erhöhten das Schlaganfallrisiko nicht signifikant bei jedoch zum Teil sehr kleinen Zahlen in den Subgruppen (Lidegaard et al., 2012).

Eine Metaanalyse (6 Fallkontrollstudien) mit ausschließlich progesteronhaltigen Präparaten zeigte kein erhöhtes Schlaganfallrisiko (OR 0,96; 95 % KI 0,70–1,31) unabhängig vom Applikationsweg (Chakhtoura et al., 2009). Ein ähnliches Ergebnis fand sich in einer neueren Übersichtsarbeit mit 7 Studien mit Frauen aus der Allgemeinbevölkerung (Tepper, Whiteman, Marchbanks, James, & Curtis, 2016). Eine weitere große retrospektive Kohortenstudie an Medicare-Versicherten aus den USA bestätigte bei Einnahme rein progesteronhaltiger Präparate eine gegenüber östradiolhaltigen Kontrazeptiva niedrigere Inzidenz von Herzerkrankungen (OR 0,74; 95 % KI 0,59–0,97) und Schlaganfällen (OR 0,39; 95 % KI 0,16–0,95) (Samson et al., 2016).

Insgesamt zeigt die Studienlage eine Erhöhung des Schlaganfallrisikos durch kombinierte hormonelle Kontrazeptiva, dies gilt auch für neuere Präparate. Das absolute Schlaganfallrisiko war bei den hier untersuchten jüngeren Frauen insgesamt niedrig. Für ausschließlich progesteronhaltige Präparate gibt es keine Hinweise für ein erhöhtes Schlaganfallrisiko; Daten randomisierter Studien liegen jedoch nicht vor, ebenso wenig gibt es Daten für Patientinnen nach einem Schlaganfall.

Migräne mit Aura und möglicherweise auch eine Migräne ohne Aura ist ein Risikofaktor für Schlaganfälle. Die aktuelle Studienlage legt eine zusätzliche Erhöhung des Schlaganfallrisikos durch hormonelle Kontrazeptiva bei Frauen mit Migräne mit Aura nahe; in Kombination mit Rauchen ergibt sich ein multiplikativer Effekt. Unzureichend untersucht ist hier jedoch vor allem der Effekt niedriger Östrogenkonzentrationen (Sheikh, Pavlovic, Loder, & Burch, 2018). Bei Frauen mit Migräne mit Aura ist eine Beratung bezüglich aller modifizierbaren Risikofaktoren und anderer Verhütungsmethoden als kombinierte hormonelle Kontrazeptiva angezeigt. Aufgrund des niedrigen absoluten Risikos bleibt es immer eine individuelle Abwägung von Nutzen und Risiken auch bei Patientinnen mit Migräne mit Aura.

## Literatur

1. Baillargeon JP, McClish DK, Essah PA, Nestler JE. Association between the current use of lowdose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3863-3870.
2. Bath PM, Gray LJ. Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke: a meta-analysis. *BMJ* 2005; 330: 342-345.

3. Boardman HMP, Hartley L, Eisinga A, Main C, Roqué i Figuls M, Bonfill Cosp X, Gabriel Sanchez R, Knight B. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 3. Art. No.: CD002229.
4. Bushnell C, Mc Cullough LD, Awad IA, Chireau MV, Fedder WN, Furie KL et al. Guidelines for the prevention of stroke in women. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45;1545-1588.
5. Chakhtoura Z, Canonico M, Gompel A, Thalabard JC, Scarabin P, Plu-Bureau G. Progestogenonly contraceptives and the risk of stroke: a meta-analysis. *Stroke* 2009;40:1059-1062.
6. de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, Dekkers OM. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 3. Art. No.: CD010813. DOI: 10.1002/14651858.CD010813.pub2.
7. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ, Rexrode K. Postmenopausal hormone therapy and stroke: role of time since menopause and age at initiation of hormone therapy. *Arch Intern Med.* 2008;168:861-866. doi:10.1001/archinte.168.8.861.
8. Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, Howard BV, Kooperberg C, Rossouw JE, et al; WHI Investigators. Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the Women's Health Initiative. *Circulation.* 2006;113:2425-2434. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.594077.
9. Hu FB, Grodstein F. Postmenopausal hormone therapy and the risk of cardiovascular disease; the epidemiologic evidence. *Am J Cardiol* 2002; 90:Suppl 1: F26-F29.
10. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Lokkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ* 2011;343:d6423.
11. Lidegaard O, Løkkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* 2012;366;2257-226.
12. Lisabeth L, Bushnell C. Stroke risk in women: the role of menopause and hormone therapy. *Lancet Neurol* 2012;11:82-91.
13. Løkkegaard E, Nielsen LH, Keiding N. Risk of Stroke With Various Types of Menopausal Hormone Therapies A National Cohort Study *Stroke.* 2017;48:2266-2269.
14. Magliano DJ, Rogers SL, Abramson MJ, Tonkin AM. Hormone therapy and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2006;113: 5-14.
15. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013;310:1353-68.

16. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Jul 11;7:CD004143.
17. Marjoribanks J, Farquhar CM, Roberts H, Lethaby H. Cochrane corner: Longterm hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Heart* 2018;104:23-25.
18. Mikkola TS, Tuomiskoski P, Lyytinen H, Korhonen P, Hoti F, Vattulainen P, Gissler M, Ylikorkala O. Vaginal estradiol use and the risk for cardiovascular mortality. *Human reproduction* 2016;31: 804-9.
19. Palm F, Urbanek C, Rose S, Buggle F, Bode B, Hennerici MG, Schmieder K, Inselmann G, Reiter R, Fleischer R, Piplack KO, Safer A, Becher H, Grau AJ. Stroke Incidence and Survival in Ludwigshafen am Rhein, Germany: the Ludwigshafen Stroke Study (LuSSt). *Stroke.* 2010;41:1865-70.
20. Peragallo Urrutia R, Coeytaux RR, McBroom AJ, Gierisch JM, Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, Dinan M, Hasselblad V, Sanders GD, Myers ER. Risk of Acute Thromboembolic Events With Oral Contraceptive Use A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2013;122:380-9.
21. Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, Suissa S. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ* 2010; 340: c2519.
22. Roach RE, Helmerhorst FM, Lijfering WM, Stijnen T, Algra A, Dekkers OM. Combined oral contraceptives: The risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 8. Art.No. CD011054.
23. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA.* 2007;297:1465-1477. doi: 10.1001/jama.297.13.1465.
24. Samson ME, Adams SA, Merchant AT, Maxwell WD, Zhang J, Bennett CL, Hebert JR. Cardiovascular disease incidence among females in South Carolina by type of oral contraceptives, 2000-2013: a retrospective cohort study. *Arch Gynecol Obstet* 2016; 294: 991-997.
25. Sare GM, Gray LJ, Bath PM. Association between hormone replacement therapy and subsequent arterial and venous vascular events: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2008;29:2031-2041.
26. Schürks M, Rist PM, Bigal EM, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009;339:b3914.
27. Sheikh HU, Pavlovic J, Loder E, Burch R. Risk of Stroke Associated With Use of Estrogen Containing Contraceptives in Women With Migraine: A Systematic Review. *Headache* 2018;58:5-21.
28. Tepper NK, Whiteman MK, Marchbanks PA, James AK, Curtis KM. Progestin-only contraception and thromboembolism: A systematic review. *Contraception* 2016; 94: 678-700.

29. Venetkoski M, Savolainen-Peltonen H, Rahkola-Soisalo P, Hoti F, Vattulainen P, Gissler M, Ylikorkala O, Mikkola T. Increased cardiac and stroke death risk in the first year after discontinuation of post-menopausal hormone therapy. *Menopause* 2018;25:375-379.
30. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RJ. A clinical trial of estrogen replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345: 1243-1249.
31. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, Heiss G, Kooperberg C, Baird A, et al; WHI Investigators. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA*. 2003;289:2673-2684. doi: 10.1001/jama.289.20.2673.

## 11. Diabetes

### Einführung

Ein erheblicher Anteil von Schlaganfallpatienten (16–24 %) weist einen manifesten Diabetes mellitus auf oder es wird im Verlauf ein Diabetes mellitus diagnostiziert (Rydén et al. Authors/Task Force et al., 2013). Patienten mit einem Diabetes mellitus zeigen ein 1,5–3-fach erhöhtes Schlaganfallrisiko im Vergleich zur Gesamtbevölkerung (Sander, Poppert, Sander, & Etgen, 2011). Zerebrovaskuläre Erkrankungen sind für ca. 20 % der Todesfälle bei Diabetikern verantwortlich. Die Schlaganfallhäufigkeit ist bei Diabetikern bereits fünf Jahre nach Diagnosestellung verdoppelt und in der Altersgruppe der 30- bis 44-Jährigen sogar um das 5,6-Fache höher als bei gleichaltrigen Nichtdiabetikern (You et al., 1997).

Interessanterweise bestehen zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern hinsichtlich der Schlaganfallcharakteristika zahlreiche Unterschiede (Sander et al., 2011):

- Hervorzuheben ist das deutlich erhöhte Schlaganfallrisiko bei jüngeren und weiblichen Diabetikern im Vergleich zu Nichtdiabetikern (Peters, Huxley, & Woodward, 2014) und der höhere Anteil an – auch klinisch stumm verlaufenden – lakunären Infarkten (Janghorvani et al., 2007).
- Diabetiker weisen auch häufiger infratentorielle Infarkte auf. Nach einem Schlaganfall ist das Rezidivrisiko 2-fach erhöht und die Prognose damit schlechter als bei Nichtdiabetikern (Hu, Jousilahti, Sarti, Antikainen, & Tuomilehto, 2006).
- Ein Diabetes mellitus ist mit einem signifikant größeren neurologischen und funktionellen Defizit, einem längeren Krankenhausaufenthalt und einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert (Jorgensen, Nakayama, Raaschou, & Olsen, 1994).
- Die Mortalität nach einem Schlaganfall ist bei Diabetikern im ersten Jahr verdoppelt, die Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt nach 5 Jahren lediglich 20 %. Ein Diabetes mellitus führt darüber hinaus zu einem mehr als 3-fach erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Schlaganfall-assoziierten Demenz (Luchsinger, Tang, Stern, Shea, & Mayeux, 2001). Die Dauer des Diabetes mellitus, eine fehlende antidiabetische Medikation sowie die Zahl hypoglykämischer Episoden sind zusätzlich mit einem erhöhten Risiko eines kognitiven Abbaus assoziiert (Luchsinger et al., 2001).

In der Regel bestehen beim Diabetiker weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren (Hypertonus, Dyslipidämie, Vorhofflimmern usw.). Diabetiker mit einem Hypertonus haben ein 2,5-fach erhöhtes Schlaganfallrisiko im Vergleich zu Normotonikern. Dieser Effekt verstärkt sich mit zunehmendem HbA1c. So wiesen Patienten mit einem mittleren HbA1c  $\geq 8\%$  und einem systolischen Blutdruck  $\geq 150$  mmHg ein fast 13-fach höheres Schlaganfallrisiko auf als Patienten mit einem HbA1c  $< 6\%$  und einem systolischen Blutdruckwert  $< 130$  mmHg (Stratton et al., 2006).

Aktuelle Strategien zur Prävention des Schlaganfalls bei Diabetikern favorisieren einen multifaktoriellen Ansatz mit Optimierung der wesentlichen Risikofaktoren wie Hypertonus, Hyperlipidämie und Lebensstil (Diener & Hankey, 2020).

#### Literatur

1. Authors/Task Force Members, Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013;34:3035-87.
2. Sander D, Poppert H, Sander K, Etgen T. Primärprävention des Schlaganfalls – Was ist neu? *Aktuelle Neurologie* 2011;38:414-27.
3. You RX, McNeil JJ, O'Malley HM, Davis SM, Thrift AG, Donnan GA. Risk factors for stroke due to cerebral infarction in young adults. *Stroke* 1997;28:1913-8.
4. Peters SAE, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775 385 individuals and 12 539 strokes. *Lancet* 2014;383:1973-80.
5. Janghorbani M, Hu FB, Willett WC, Li TY, Manson JE, Logroscino G, et al. Prospective study of type 1 and type 2 diabetes and risk of stroke subtypes: the Nurses' Health Study. *Diabetes Care* 2007;30:1730-5.
6. Hu G, Jousilahti P, Sarti C et al (2006) The effect of diabetes and stroke at baseline and during follow-up on stroke mortality. *Diabetologia* 49:2309-2316.
7. Jørgensen H, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Stroke in patients with diabetes. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1994;25:1977-84.
8. Luchsinger JA, Tang MX, Stern Y, Shea S, Mayeux R. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort. *Am J Epidemiol* 2001;154:635-41.
9. Stratton IM, Cull CA, Adler AI, Matthews DR, Neil HAW, Holman RR. Additive effects of glycaemia and blood pressure exposure on risk of complications in type 2 diabetes: a prospective observational study (UKPDS 75). 2006;49:1761-9.
10. Diener HD, Henkey GJ. Primary and Secondary Prevention of Ischemic Stroke and Cerebral Hemorrhage: JACC Focus Seminars. *JACC* 2020; 75: 1804-1810.

## Schlüsselfrage 1

**Ist bei Patienten nach ischämischem Insult mit Diabetes mellitus im Vergleich zu Nichtdiabetikern das Risiko hinsichtlich des Auftretens des kombinierten Endpunkts (Myokardinfarkt, Schlaganfall, vaskulärer Tod) oder eines Schlaganfalls erhöht?**

### Statement 1.1

Bei Patienten mit ischämischem Insult und Diabetes mellitus ist im Vergleich zu Nichtdiabetikern das Risiko hinsichtlich des Auftretens des kombinierten Endpunkts oder eines wiederholten Schlaganfalls erhöht.

### Statement 1.2

Frauen mit Diabetes weisen ein signifikant höheres Schlaganfallrisiko auf als Männer mit Diabetes.

## Begründung

Für die Frage, ob bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA mit Diabetes mellitus im Vergleich zu Nichtdiabetikern das Risiko hinsichtlich des Auftretens des kombinierten Endpunkts oder eines Schlaganfalls erhöht ist, liegt Evidenz aus einer Metaanalyse mit systematischem Review (Peters et al., 2014), einer prospektiven populationsbasierten Studie (Petty et al., 1998), einer prospektiven multizentrischen Registerstudie (Hillen et al., 2003) sowie einer retrospektiven Post-hoc-Analyse einer prospektiven, randomisierten und kontrollierten klinischen Studie (Shinohara et al., 2008) vor.

Eine Metaanalyse mit systematischem Review (Peters et al., 2014) analysierte, ob das Schlaganfallrisiko bei Diabetikern im Vergleich zu Nichtdiabetikern bei Männern im Vergleich zu Frauen unterschiedlich ist. Insgesamt wurden 64 Studien (775.385 Personen, 12.539 tödliche und nicht tödliche Schlaganfälle) ausgewertet. Das Alter der Patienten lag zwischen 15 und 107 Jahren. Das mit einem Diabetes assoziierte gepoolte adjustierte relative Risiko (RR) für einen tödlichen oder nicht tödlichen Schlaganfall war für Männer und Frauen erhöht und betrug 2,28 (95 % KI 1,93–2,69) bei Frauen und 1,83 (95 % KI 1,60–2,08) bei Männern. Im Vergleich zu Männern wiesen Frauen ein erhöhtes Schlaganfallrisiko auf (RR 1,27; 95 % KI 1,10–1,46). Es ergaben sich keine Hinweise auf einen signifikanten Publikationsbias, allerdings bestand eine signifikante Variabilität zwischen den Studien ( $I^2$ : 50 % bei Frauen, 41 % bei Männern).

In der prospektiven populationsbasierten Rochester-Studie (Petty et al., 1998) mit 1111 Patienten, die in der Zeit zwischen 1975 und 1989 einen ersten ischämischen Schlaganfall erlitten hatten, wurde das Vorliegen eines Diabetes mellitus neben einer Reihe weiterer Risikofaktoren und anderer

Variablen bzgl. des Einflusses auf die primären Endpunkte Rezidivschlaganfall und vaskulärer Tod untersucht. In der univariaten Analyse (Diabetes n = 190) zeigte sich ein Diabetes als Prädiktor für Tod (RR 1,3; 95 % KI 1,12–1,62; p = 0,0016) und Schlaganfallrezidiv (RR 1,62; 95 % KI 1,22–2,16; p = 0,0010). Der Diabetes verblieb in der multivariaten Cox-Analyse (neben dem Alter) der einzige signifikante unabhängige Prädiktor für ein erhöhtes Schlaganfallrezidivrisiko (p = 0,0004). Ein Einfluss eines Diabetes mellitus auf Tod bzw. Überleben ergab sich hier nicht.

Die prospektive multizentrische Süd-London-Schlaganfallregister-Studie (Hillen et al., 2003) untersuchte den Einfluss von Schlaganfallsubtyp, Alter, Geschlecht, ethnischem Hintergrund sowie von vaskulären Risikofaktoren wie Diabetes mellitus auf das Risiko für ein Schlaganfallrezidiv oder Tod. Im Zeitraum von 1995 bis 2000 wurden 1626 Patienten mit erstem ischämischem oder hämorrhagischem Schlaganfall eingeschlossen. Von diesen litten 197 (16,4 %) an einem Diabetes mellitus. Von allen potenziell modifizierbaren vaskulären Risikofaktoren zeigte sich in der multivariaten Analyse neben Vorhofflimmern nur ein Diabetes mellitus als signifikanter unabhängiger Einflussfaktor auf den Endpunkt Schlaganfallrezidiv (HR 1,85; 95 % KI 1,18–2,90; p < 0,01) bzw. den kombinierten Endpunkt Tod und/oder Schlaganfallrezidiv (HR 1,38; 95 % KI 1,12–1,70; p < 0,01).

Ziel einer retrospektiven Post-hoc-Analyse der prospektiven, randomisierten, placebokontrollierten CSPS-Studie (Shinohara et al., 2008) war es, den Einfluss verschiedener vaskulärer Risikofaktoren und anderer Variablen auf den primären Endpunkt „Rezidiv eines ischämischen Schlaganfalls“ zu untersuchen. Die Häufigkeit eines Rezidivinfarkts pro Jahr (primärer Endpunkt) in der Placebo-Gruppe (n = 526) war bei Patienten mit Diabetes mellitus (n = 124) im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes mellitus (9,4 % vs. 4,7 %; p = 0,01) erhöht. Gleichzeitig zeigte sich eine höhere Rezidivrate (12,7 %) für Hirninfarkte bei diabetischen Patienten, die bereits mit antidiabetischen Medikamenten (n = 52) behandelt wurden im Vergleich zu nicht antidiabetisch behandelten Diabetikern und Nichtdiabetikern (n = 474; 5,1 %; n = 0,005).

In der multivariaten Analyse (Cox-Modell) der Patienten der Placebo-Gruppe (n = 516) erwies sich ein Diabetes gleichzeitig als signifikanter unabhängiger Prädiktor für ein erhöhtes Schlaganfallrezidivrisiko (HR 2,05; 95 % KI 1,19–3,53).

#### Literatur

1. Peters SAE, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775 385 individuals and 12 539 strokes. *Lancet* 2014;383:1973-1980.
2. Petty GW, Brown Jr RD, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. A population-based study in Rochester, Minnesota, 1975 through 1989. *Neurology* 1998;50:208-216.
3. Hillen T, Coshall C, Tilling K, Rudd AG, McGovern R, Wolfe CDA. Cause of Stroke Recurrence Is Multifactorial Patterns, Risk Factors, and Outcomes of Stroke Recurrence in the South London Stroke Register. *Stroke*. 2003;34:1457-1463.
4. Shinohara, Gotoh F, Tohgi H, Hirai S, Terashi A, Fukuuchi Y, Otomo E, Itoh E, Matsuda T, Sawada T, Yamaguchi T, Nishimaru K, Ohashi K; for the CSPS group Antiplatelet Cilostazol Is

Beneficial in Diabetic and/or Hypertensive Ischemic Stroke Patients-Subgroup Analysis of the Cilostazol Stroke Prevention Study. *Cerebrovasc Dis* 2008;26:63-70.

## Schlüsselfrage 2

**Welche Zielwerte sollen für die Blutzuckereinstellung (Glucose und HbA1c) bei Patienten nach ischämischem Insult und Diabetes mellitus hinsichtlich des Auftretens des kombinierten Endpunkts (Myokardinfarkt, Schlaganfall, vaskulärer Tod) oder eines Schlaganfalls angestrebt werden?**

### Empfehlung 2.1

Ein HbA1c-Zielwert unter 6,0 % kann bei Patienten mit länger bestehendem Diabetes und zusätzlichen kardiovaskulären Erkrankungen (z. B. TIA/Schlaganfall) oder mindestens 2 kardiovaskulären Risikofaktoren die Mortalität im Vergleich zu einem Zielwert zwischen 7,0 und 7,9 % erhöhen und sollte vermieden werden.

Empfehlungsgrad: ↔

### Empfehlung 2.2

Ein HbA1c-Zielwert von im Mittel 6,4 % führt im Vergleich zu einem mittleren HbA1c-Zielwert von 7,5 % zu keiner signifikanten Reduktion kardiovaskulärer Endpunkte, ist aber mit weniger mikrovaskulären Endpunkten (insbesondere einer Nephropathie) assoziiert.

Sofern eine strenge metabolische Kontrolle grundsätzlich indiziert ist, sollte bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall oder TIA und Diabetes mellitus < 65 Jahre ein HbA1c-Zielwert  $\leq 7,0$  % (6,5–7 %) und bei Patienten > 65 Jahre ein HbA1c-Zielwert  $\leq 7,5$  % (6,5–7,5 %) angestrebt werden. Bei rezidivierenden hypoglykämischen Ereignissen ist eine Therapieanpassung mit einer weniger strengen Einstellung innerhalb des Zielbereichs (6,5–7,5 %) sinnvoll.

Empfehlungsgrad: ↑

**Empfehlung 2.3**

Bei älteren Patienten mit Diabetes mellitus ohne funktionelle Einschränkungen sollte ein Ziel-HbA1c von  $\leq 7,5\%$ , bei Patienten mit leichten funktionellen Einschränkungen (Multimorbidität, kognitiven Einschränkungen, geriatrischen Syndromen) ein Ziel-HbA1c  $\leq 8,0\%$  und bei Patienten mit funktionell starker Abhängigkeit (Multimorbidität, geriatrische Syndrome, ausgeprägte funktionelle oder kognitive Einschränkungen, Vorliegen von Erkrankungen mit limitierter Lebensprognose) ein Ziel-HbA1c  $< 8,5\%$  angestrebt werden.

Empfehlungsgrad:  $\uparrow$

**Begründung**

Für die Blutzuckerzielwerte, die bei Patienten nach ischämischem Insult und Diabetes mellitus angestrebt werden sollen, liegen nur indirekte Daten bzw. Ergebnisse aus Subgruppenanalysen zweier randomisierter multizentrischer Studien vor: ACCORD (ACCORD Study A. S. Group et al., 2007) und ADVANCE (ADVANCE Management Committee, 2001). Beide Studien haben allerdings nur zu einem geringen Anteil auch Schlaganfallpatienten eingeschlossen, sodass für die Beantwortung der Schlüsselfrage z. T. auf nicht präspezifizierte Subgruppenanalysen zurückgegriffen werden muss bzw. nur indirekte Daten vorliegen. Auch wurden die Endpunkte nicht für die Subgruppe mit ischämischem Insult ausgewertet. Auch wurden in den meisten Studien geriatrische Patienten nicht ausreichend berücksichtigt.

In der ACCORD-Studie („Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes“) wurde eine intensivierete Blutzuckerkontrolle (HbA1c-Ziel  $< 6\%$ ; im Mittel:  $6,4\%$ ) mit einer Standardtherapie (HbA1c-Ziel  $7,0\text{--}7,9\%$ ; im Mittel:  $7,5\%$ ) hinsichtlich des Neuauftretens kardiovaskulärer Ereignisse und Mortalität verglichen. Es wurden 10.251 Patienten (mittleres Alter 62,2 Jahre) mit Diabetes mellitus Typ 2 und kardiovaskulären Erkrankungen (Alter  $40\text{--}79$  Jahre) oder mindestens 2 kardiovaskulären Risikofaktoren (Alter  $55\text{--}79$  Jahre) eingeschlossen (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study et al., 2008). Aufgrund einer signifikant erhöhten Mortalität wurde die intensivierete Behandlung nach durchschnittlich 3,7 Jahren abgebrochen und die Patienten für weitere 1,3 Jahre nachbeobachtet (ACCORD A. S. Group et al., 2011). Ca. ein Drittel der Patienten wies bei Studienbeginn bereits ein kardiovaskuläres Ereignis auf, die Anzahl an vorbestehenden Schlaganfällen ist nicht angegeben. Es erfolgte auch keine separate Analyse für die Subgruppe mit Schlaganfall.

Für den primären Endpunkt (nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall und kardiovaskulärer Tod) fand sich kein signifikanter Unterschied (HR 0,91; 95 % KI 0,81–1,03). Allerdings waren die kardiovaskuläre Mortalität (HR 1,29; HR 1,04–1,60;  $p = 0,02$ ) und die Gesamtmortalität (HR 1,19; 95 % KI 1,03–1,38;  $p = 0,02$ ) bei den intensiv behandelten Patienten signifikant höher. Für den Endpunkt Schlaganfall ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Für den primären Endpunkt fand sich eine signifikante Heterogenität für die präspezifizierten

Subgruppen mit oder ohne kardiovaskuläres Ereignis ( $p = 0,04$ ), wobei die Patienten ohne Ereignis mehr von der intensivierten Therapie profitierten.

In der ADVANCE-Studie („Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation“) wurde der Effekt einer intensivierten Blutzuckereinstellung (HbA1c-Ziel  $< 6,5\%$ ; im Mittel:  $6,5\%$ ) mit dem einer Standardtherapie (HbA1c im Mittel:  $7,2\%$ ) verglichen. Es wurden 11.140 Patienten (mittleres Alter 66 Jahre) mit Diabetes mellitus Typ 2 und 1) makrovaskulären Ereignissen oder 2) mikrovaskulären Komplikationen oder 3) mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor eingeschlossen und für einen medianen Zeitraum von 5 Jahren nachbeobachtet. Lediglich  $9,2\%$  der Patienten wiesen einen vorbestehenden Schlaganfall auf. Für das Gesamtkollektiv zeigte sich eine signifikante Reduktion des primären Endpunkts „neue mikrovaskuläre Ereignisse“ (HR  $0,86$ ;  $95\%$  KI  $0,77-0,97$ ;  $p = 0,01$ ) und des kombinierten primären Endpunkts „mikro- und makrovaskuläre Ereignisse“ (HR  $0,90$ ;  $95\%$  KI  $0,82-0,98$ ;  $p = 0,01$ ), nicht aber für die makrovaskulären Endpunkte, den kardiovaskulären Tod oder die Gesamtmortalität (A. C. Group et al., 2008). Zwischen der Subgruppe mit und ohne vorbestehendes makrovaskuläres Ereignis zeigten sich vergleichbare Ergebnisse ( $p$  für Heterogenität  $\geq 0,10$ ).

Aktuelle Leitlinien (American Diabetes, 2020a, 2020b) und Praxisempfehlungen (Zeyfang, Wernecke, & Bahrman, 2020) differenzieren bei der Strenge der Diabeteseinstellung insbesondere nach Lebensalter und funktionellem Status des Patienten. So empfiehlt die aktualisierte Leitlinie der American Diabetes Association (American Diabetes, 2020a) bei Patienten  $\leq 65$  Lebensjahre ein HbA1c-Ziel  $< 7\%$ , bei geringem Risiko einer Hypoglykämie, gutem klinischen Zustand des Patienten und entsprechend der Einschätzung des behandelnden Arztes ggf. auch ein Ziel-HbA1c  $< 6,5\%$ . Bei älteren Patienten ( $> 65$  Lebensjahre) mit gutem funktionellem Status wird eine Ziel-HbA1c von  $< 7,5\%$ , bei Patienten mit multiplen chronischen Begleiterkrankungen, deutlichen kognitiven Einschränkungen oder funktioneller Einschränkung ein Ziel-HbA1c von  $8-8,5\%$  empfohlen (American Diabetes, 2020b).

Auch die Praxisempfehlung der Deutschen Diabetes Gesellschaft (Diabetes mellitus im Alter) (Zeyfang et al. 2019) empfiehlt bei Patienten  $> 65$  Jahre eine BZ-Kontrolle und -Einstellung in Abhängigkeit vom funktionellen Status: So wird bei funktionell unabhängigen Patienten (geringe Komorbidität, allenfalls geringe kognitive Einschränkungen, gute Kompensationsmöglichkeiten) ein Ziel-HbA1c von  $\leq 7,5\%$ , bei Patienten mit leichten funktionellen Einschränkungen (Multimorbidität, kognitive Einschränkungen, geriatrische Syndrome) ein Ziel-HbA1c  $\leq 8,0\%$  und bei Patienten mit funktionell starker Abhängigkeit (Multimorbidität, geriatrische Syndrome, ausgeprägte funktionelle oder kognitive Einschränkungen, Vorliegen von Erkrankungen mit limitierter Lebensprognose) ein HbA1c  $< 8,5\%$  empfohlen.

Eine Rationale für diese weniger strengen Grenzwerte ist die Vermeidung von Hypoglykämien. Das Risiko für Hypoglykämien ist bei älteren Menschen und längerer Diabetesdauer erhöht. Hypoglykämien sind die zweithäufigste Ursache für arzneimittelbedingte Notaufnahmen älterer Menschen und sind im Alltag wesentlich häufiger als bisher angenommen [Zeyfang et al., 2019] und es gibt Hinweise, dass rezidivierende Hypoglykämien das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und eine Demenz im Alter erhöhen (Zeyfang et al., 2020).

## Literatur

1. ACCORD Study Group, Buse JB, Bigger JT, Byington RP, Cooper LS, Cushman WC, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial: design and methods. *Am J Cardiol* 2007;99:21i-33i.
2. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Bigger JT, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
3. ACCORD Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, Ismail-Beigi F, Buse JB, et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2011;364:818-28.
4. ADVANCE Management Committee. Study rationale and design of ADVANCE: action in diabetes and vascular disease – preterax and diamicon MR controlled evaluation. *Diabetologia* 2001;44:1118-20.
5. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
6. American Diabetes Association. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes – 2020. *Diabetes Care* 2020;43 (Suppl 1): 566-576.
7. American Diabetes Association. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes – 2020. *Diabetes Care* 2020;43 (Suppl 1): S152-S162.
8. Zeyfang A, Wenecke J, Bahrman A. Diabetes mellitus im Alter. DDG Praxisempfehlung. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2019;14 (Suppl 2): S207-S213.
9. Zeyfang A, Wenecke J, Bahrman A. Diabetes mellitus im Alter. DDG Praxisempfehlung. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2020; 15(S 01): S112-S119.

## Schlüsselfrage 3

**Reduziert die Gabe von Pioglitazon bei Patienten nach ischämischem Insult und Diabetes mellitus das Auftreten des kombinierten Endpunkts (Myokardinfarkt, Schlaganfall, vaskulärer Tod) oder eines Schlaganfalls?**

**Empfehlung 3.1**

Für die Wirksamkeit einer routinemäßigen Gabe von Pioglitazon liegt für diabetische Patienten mit makrovaskulärer Erkrankung nach ischämischem Insult eine mittelgradige Evidenz vor. Die Gabe von Pioglitazon nach ischämischem Schlaganfall kann erwogen werden. Als relevante Nebenwirkung muss ein erhöhtes Frakturrisiko beachtet werden.

Empfehlungsgrad: ⇔

**Begründung**

Die Fragestellung wurde in drei randomisierten Studien untersucht, wobei allerdings bei zwei Studien auch Patienten ohne Schlaganfall eingeschlossen werden konnten und bei einer dritten Studie nur Patienten ohne manifesten Diabetes, aber innerhalb von 6 Monaten nach einem Schlaganfall randomisiert wurden.

Die PROactive-Studie randomisierte 5238 Patienten (Alter zwischen 35 und 75 Jahren, mittleres Alter 62 Jahre) auf Pioglitazon oder Placebo (Dormandy et al., 2005), allerdings hatten nur 984 Patienten einen Schlaganfall in der Vorgeschichte (Wilcox et al., 2007). Bei diesen 984 Patienten wurde das Risiko für einen tödlichen oder nicht tödlichen Schlaganfall von 10,2 % unter Placebo auf 5,6 % mit Pioglitazon gesenkt (relative Risikoreduktion 47 %,  $p = 0,0085$ ). Der Endpunkt Myokardinfarkt wurde in dieser Studie nicht separat berichtet. Allerdings wurde der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Schlaganfall und nicht tödlichem Myokardinfarkt um relativ 28 % gesenkt ( $p = 0,0467$ ).

Die in Japan durchgeführte J-SPIRIT-Studie (Tanaka et al., 2015) randomisierte 120 Patienten (Alter 40–89 Jahre, mittleres Alter 68,4 Jahre) nach einer transitorischen ischämischen Attacke oder einem ischämischen Schlaganfall, die die Erstdiagnose eines Diabetes mellitus oder einer gestörten Glukosetoleranz hatten, auf 15 mg (68 % der Studienteilnehmer) oder 30 mg (32 % der Studienteilnehmer) Pioglitazon oder Placebo. Der primäre Endpunkt war ein wiederkehrender Schlaganfall, der bei 4,8 % der Teilnehmer unter Pioglitazon und bei 10,5 % der Teilnehmer in der Kontrollgruppe auftrat ( $p = 0,49$ ).

Die IRIS-Studie (Epstein et al., 2017) randomisierte 3876 Patienten (Alter > 40 Jahre, mittleres Alter 63,5 Jahre) mit Insulinresistenz innerhalb von 6 Monaten nach einem Schlaganfall oder einer transitorisch ischämischen Attacke auf 45 mg Pioglitazon oder Placebo. Patienten mit manifestem Diabetes mellitus waren ausgeschlossen. Der primäre Endpunkt war ein tödlicher oder nicht tödlicher Schlaganfall oder ein tödlicher oder nicht tödlicher Myokardinfarkt. Dieser primäre Endpunkt trat bei 9,0 % der Patienten unter Pioglitazon im Vergleich zu 11,8 % unter Placebo auf (relative Risikoreduktion 24 %,  $p = 0,007$ ). Es kam im Pioglitazon-Arm zu numerisch weniger Schlaganfällen (6,5 % zu 8,0 %) und numerisch weniger Myokardinfarkten (2,7 % zu 4,0 %).

In einer Metaanalyse fassten Lee et al. (Lee, Saver, Liao, Lin, & Ovbiagele, 2017) die Ergebnisse dieser randomisierten Studien zusammen: Die Gabe von Pioglitazon war bei Patienten mit Insulinresistenz,

Prädiabetes und Diabetes mit einer relativen Risikoreduktion von 32 % für das Auftreten eines erneuten Schlaganfalles assoziiert ( $p = 0,01$ ). Der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt sowie nicht tödlichem Schlaganfall wurde um 25 % gesenkt ( $p = 0,001$ ). Dabei ergab sich kein Hinweis auf eine Heterogenität der Effekte über die Studien hinweg.

Als relevante Nebenwirkung einer Pioglitazon-Therapie wird das Auftreten von Knochenfrakturen beschrieben. In der IRIS-Studie stieg das relative Risiko für Frakturen (abhängig vom Knochentyp) um 47–60 % sowie absolut um 1,6–4,9 % (Viscoli et al., 2017).

Zusammenfassend kann daher festgestellt werden, dass Pioglitazon bei Patienten nach ischämischem Insult mit Diabetes, Prädiabetes oder Insulinresistenz das Risiko für einen erneuten Schlaganfall und eines kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt sowie nicht tödlichem Schlaganfall reduziert.

#### Literatur

1. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279-1289.
2. Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, et al; PROactive Investigators. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke*. 2007;38:865-873.
3. Tanaka R, Yamashiro K, Okuma Y, et al. Effects of pioglitazone for secondary stroke prevention in patients with impaired glucose tolerance and newly diagnosed diabetes: The J-SPIRIT Study. *J Atheroscler Thromb*. 2015; 22: 1305-16.
4. Kernan WN, Viscoli CM, Fuire KL, et al. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2016; 374: 1321-31.
5. Lee M, Saver JL, Liao HW, et al. Pioglitazone for Secondary Stroke Prevention. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2017;48:388-93.
6. Viscoli CM, Inzucchi SE, Young LH, et al. Pioglitazone and Risk for Bone Fracture: Safety Data from a Randomized Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102: 914-922.

#### Schlüsselfrage 4

**Reduziert die Gabe von modernen Antidiabetika wie SGLT-2-Inhibitoren oder GLP-1-Rezeptor-Agonisten bei Patienten nach ischämischem Insult und Diabetes mellitus das Auftreten des kombinierten Endpunkts (Myokardinfarkt, Schlaganfall, vaskulärer Tod) oder eines Schlaganfalls?**

**Statement 4.1**

Um den Stellenwert von SGLT-2-Inhibitoren und GLP-1-Rezeptor-Agonisten in der Sekundärprävention des Schlaganfalls sicher bewerten zu können, bedarf es weiterer Studien mit einem gezielten Fokus auf die Sekundärprävention des Schlaganfalls.

**Begründung**

Insgesamt stellt sich die Bewertung des individuellen Effekts moderner Antidiabetika im komplexen Zusammenspiel verschiedener Risikofaktoren bei der Entstehung bzw. auch Vermeidung von zerebrovaskulären Ereignissen und der multimodalen Therapie (begleitende Lipidtherapie, Therapie der Hypertonie, Gewichtskontrolle, Plättchenhemmung) als schwierig dar (Katsanos & Hart, 2020). Das vorbestehende kardiovaskuläre Risiko nimmt in der Therapieentscheidung mittlerweile einen entscheidenden Stellenwert ein und ist Basis aller aktuellen Leitlinien (Cosentino et al., 2020).

**SGLT-2-Inhibitoren (Canagliflozin, Empagliflozin, Dapagliflozin)**

In der CREDENCE- und in der CANVAS-Studie zeigen sich Vorteile in Primär- und Sekundärprävention für ein kardiovaskuläres Risiko – einschließlich des Schlaganfalls. In der CREDENCE-Studie (n = 2220) zeigte sich ein signifikanter Vorteil für den SGLT-2-Inhibitor für den kombinierten primären Endpunkt (schwere kardiovaskuläre Ereignisse): HR 0,80; 95 % KI 0,67–0,95) Für den sekundären Endpunkt des nicht tödlichen Schlaganfalls (HR 0,93; 0,66–1,32) und den kombinierten Endpunkt tödlicher und nicht tödlicher Schlaganfall (HR 0,87; 0,58–1,31) ergab sich allerdings keine signifikante Differenz (Mahaffey et al., 2019).

In DECLARE-TIMI 58 und EMPA-REG Outcome ließen sich diese Effekte nicht nachweisen (Monami, Dicembrini, & Mannucci, 2017; Zelniker et al., 2019); grundsätzlich müssen jedoch die unterschiedlichen Designs und untersuchten Populationen der Studien mitberücksichtigt werden.

**GLP-1-Rezeptor Agonisten**

GLP-1-Rezeptor-Agonisten zeigten in randomisierten Studien (SUSTAIN, PIONEER) eine signifikante Reduktion von schweren kardiovaskulären Ereignissen (HR 0,76; 95 % KI 0,62–0,92) bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und kardiovaskulären Risikofaktoren (Husain et al., 2020; Kristensen et al., 2019). Bei einer explorativen Analyse von kardiovaskulären Ereignissen mit einer 1-mal pro Woche verabreichten Inkretin-basierten Diabetestherapie (REWIND Trial) (Gerstein et al., 2020) wurde eine signifikante Reduktion des Risikos für einen ischämischen Schlaganfall gefunden (HR 0,75; 95 % KI 0,59–0,94). Unterschiede hinsichtlich des Risikos für hämorrhagische Schlaganfälle fanden sich nicht. Ein ähnlicher Trend, allerdings ohne signifikante statistische Signifikanz, fand sich in der Subgruppe von Studienteilnehmern mit stattgehabtem Schlaganfall (sekundärprophylaktisch).

In einer Metaanalyse (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study et al., 2008) zeigte sich für die Sekundärprävention des Schlaganfalls eine reduzierte Inzidenz für schwere kardiovaskuläre

Ereignisse (5 RCTs; OR 0,86; 95 % KI 0,80–0,92;  $p < 0,0001$ ). Allerdings fand sich keine Reduktion für einen nicht tödlichen Schlaganfall (2 RCTs; OR 0,87; 95 % KI 0,67–1,15;  $p = 0,33$ ).

### Literatur

1. Katsanos AH, Hart RG. New Horizons in Pharmacologic Therapy for Secondary Stroke Prevention. *JAMA Neurol.* 2020 Jul 27. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2494.
2. Cosentino F, J Grant PJ et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal*, Volume 41, Issue 2, 7 January 2020, Pages 255-323.
3. Mahaffey KW, Jardine MJ, Bompont S, Cannon CP, Neal B, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Capuano G, de Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Sun T, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Rosenthal N, Brenner BM, Perkovic V. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease in Primary and Secondary Cardiovascular Prevention Groups. *Circulation.* 2019 Aug 27;140(9):739-750.
4. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet.* 2019 Jan 5;393(10166):31-39.
5. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Effects of SGLT-2 inhibitors on mortality and cardiovascular events: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol.* 2017 Jan;54(1):19-36.
6. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(10):776-785.
7. Husain M, Bain SC, Jeppesen OK, et al. Semaglutide (SUSTAIN and PIONEER) reduces cardiovascular events in type 2 diabetes across varying cardiovascular risk. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(3):442-451.
8. Gerstein HC, Hart R, Colhoun HM, et al. The effect of dulaglutide on stroke: an exploratory analysis of the REWIND trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(2):106-114.
9. Konark Malhotra K, Katsanos AH, Lambadiari V et al. GLP-1 receptor agonists in diabetes for stroke prevention: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2020; 267(7):2117-2122.

## 12. Obstruktives Schlafapnoesyndrom

### Einführung

In den letzten Jahren sind viele Studien publiziert worden, die über eine Häufung von schlafbezogenen Atmungsstörungen (SBAS) bei Schlaganfallpatienten berichtet haben. Mehrere internationale Leitlinien haben deshalb die SBAS in ihre Leitlinie aufgenommen, wenngleich noch keine ausreichende Datenlage für deren Einfluss auf den Schlaganfall vorliegt (Bloom et al., 2009; Epstein et al., 2009; Fleetham et al., 2006; Perk et al., 2012; Somers et al., 2008).

SBAS gehen häufig unerkannt Schlaganfällen voraus. Sie können einer von mehreren Risikofaktoren für den Schlaganfall sein oder erst während des akuten Schlaganfalls auftreten. Es kann sich um obstruktive und zentrale Schlafapnoesyndrome handeln. Die obstruktive Schlafapnoe ist meist assoziiert mit kardiovaskulären Risikofaktoren, die einen Schlaganfall begünstigen können. Der Schlaganfall selbst kann die obstruktive Schlafapnoe, abhängig von der Anzahl von Apnoen und Hypopnoen pro Stunde (sog. Apnoe-Hypopnoe-Index, AHI), verschlimmern oder es können neben den obstruktiven Apnoen zusätzlich zentrale Apnoen auftreten und das Mortalitätsrisiko erhöhen. Zentrale Schlafapnoesyndrome können bei Störungen der Atmungszentren im Hirnstamm und durch Veränderungen der Reaktivität der Chemo- und Barorezeptoren durch den Schlaganfall auftreten. Der REM-Schlaf, der im letzten Nachtdrittel zunimmt und oft den Übergang zum Wachen repräsentiert, stellt ein vulnerables Schlafstadium dar, in dem es zu starken Schwankungen im autonomen Nervensystem kommen kann, die mit Blutdruckentgleisungen, Herzfrequenzänderungen und Temperaturänderungen einhergehen. In den REM-Phasen, die in der 2. Nachthälfte zunehmen und länger dauern als in der 1. Nachthälfte, können die beschriebenen autonomen Störungen u. a. zur Auslösung von langen Apnoen führen und so am „Wake-up Stroke“ beteiligt sein.

Um Folgeerkrankungen der schlafbezogenen Atmungsstörungen, die u. a. zu einem Schlaganfall führen können, zu verhindern, ist eine Früherkennung erforderlich. Eine Früherkennung findet meist in internistischen/pneumologischen Praxen und Schlaflaboren mittels polygraphischer Screeningmethoden statt (s. BUB-Richtlinien). Zur Abklärung der Risikofaktoren für einen Schlaganfall ist die frühzeitige Einbeziehung eines Neurologen empfehlenswert. In den Schlaganfalleinheiten muss frühzeitig auf das Vorliegen von SBAS geachtet werden. Bisher liegen bedauerlicherweise noch keine ausreichenden Daten vor, um beurteilen zu können, ob eine frühzeitige Therapie generell zu einer Verbesserung der Ergebnisse der Schlaganfallbehandlung führt. Diese Daten und neuere wissenschaftliche Erkenntnisse über den „Wake-up Stroke“ werden für zukünftige Leitlinienempfehlungen vorgelegt.

### Literatur

1. Blom HG et al. Evidence-Based Recommendations for the Assessment and Management of Sleep Disorders in Older Persons. *J Am Geriatr Soc.* 2009 May ; 57(5): 761-789.
2. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, Ramar K, Rogers R, Schwab RJ, Weaver EM, Weinstein MD. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 2009;5(3):263-276.

3. Fleetham J, Ayas N, Bradley D, et al. Canadian Thoracic Society guidelines: Diagnosis and treatment of sleep disordered breathing in adults. *Can Respir J* 2006;13:387-92.
4. Perk, J, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). 2012 [cited 19 (Perk, Ryden) School of Health and Caring Sciences, Linnaeus University, Stagneliusgatan 14, SE-391 82 Kalmar, Sweden]; 4:[585-667]. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed11&NEWS=N&AN=2013110067>.
5. Somers, VK, et al., Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. *J Am Coll Cardiol*, 2008. 52(8): p. 686-717.

## Schlüsselfrage 1

**Verringert bei Patienten nach ischämischem Insult die Therapie eines Schlafapnoesyndroms, verglichen mit keiner Therapie, das Auftreten des kombinierten Endpunkts (Myokardinfarkt, Schlaganfall, vaskulärer Tod) oder eines Schlaganfalls?**

### Empfehlung 1.1

Patienten mit ischämischem Schlaganfall oder TIA sollten bei Vorliegen einer mittel- bis schwergradigen Schlafapnoe so lange wie erforderlich eine nächtliche Überdruckbeatmung erhalten.

Empfehlungsgrad: ↑

### Begründung

Goldstandard der Behandlung der Schlafapnoe ist die nächtliche Überdruckbeatmung (Continuous Positive Airway Pressure, CPAP). Aufgrund der aktuellen Literaturrecherche konnten, gemäß der Schlüsselfrage, 3 Studien identifiziert werden, welche den potenziellen Benefit einer nächtlichen CPAP-Therapie bei Patienten mit Schlafapnoe nach ischämischem Schlaganfall bzw. TIA untersucht haben.

Durchführbarkeit und Patientenakzeptanz einer nächtlichen CPAP-Therapie wurden in einer randomisiert-kontrollierten Pilotstudie (primärer Endpunkt: CPAP-Adhärenz) im Rahmen der akuten Schlaganfallbehandlung (< 72 h) bei 70 Patienten (Therapiearm 45 Patienten, Kontrollarm 25 Patienten) mit transitorischer ischämischer Attacke demonstriert (Bravata et al., 2010). In der

explorativen Analyse der sekundären Endpunkte fand sich hinsichtlich der Rate neu aufgetretener vaskulärer Ereignisse inklusive Schlaganfall kein Unterschied zwischen dem Therapie- und dem Kontrollarm, wobei die Studie natürlich hinsichtlich der primären Fragestellung gepowert war.

In einer multizentrischen randomisiert-kontrollierten Therapiestudie mit insgesamt 5 Jahren Nachbeobachtungszeit wurde der Effekt von CPAP auf den funktionellen Schlaganfalloutcome (Barthel Index, Canadian Stroke Scale, Rankin Score Scale), kardiovaskuläre Mortalität sowie neu aufgetretene kardiovaskuläre Ereignisse inklusive Schlaganfall bei 140 Patienten (Therapiearm 71 Patienten, Kontrollarm 69 Patienten) mit ischämischen Schlaganfall und mittel- bis schwergradiger Schlafapnoe untersucht (Parra et al., 2011; Parra et al., 2015). Hinsichtlich des funktionellen Schlaganfalloutcomes fand sich eine Verbesserung im Therapiearm (Rankin Score Scale 90,9 versus 56,3 %, OR 7,8,  $p \leq 0,01$ ; Canadian Stroke Scale 88,2 vs. 72,7 %, OR 2,8,  $p \leq 0,05$ ) 1 Monat nach Schlaganfall (Parra et al., 2011). Hinsichtlich kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität zeigte sich eine höhere kardiovaskuläre Überlebensrate (100 vs. 89,9 Log-rank-Test 5887;  $p \leq 0,015$ ) sowie eine tendenziell niedrigere Rate neuer kardiovaskulärer Ereignisse (89,5 versus 75,4%, Log-rank-Test 3,565;  $p \leq 0,059$ ) im Therapiearm im 5-Jahres-Follow-up (Parra et al., 2015). Die Studie ist limitiert durch eine nicht nachvollziehbare Fallzahlplanung inklusive fehlender Spezifizierung primärer und sekundärer Endpunkte, fehlender Verblindung sowie fehlender Intention-to-treat-Analyse. Des Weiteren wurden eventuelle Komorbiditäten mit potenziellem Einfluss auf den kardiovaskulären Endpunkt in der Analyse nicht berücksichtigt.

In einer prospektiven Kohortenstudie wurden 166 Patienten nach ischämischem Schlaganfall mit Schlafapnoe verschiedenen Schweregrads mit und ohne CPAP-Therapie (Gruppen: mittel- bis schwergradige Schlafapnoe ohne CPAP,  $n = 68$ , mittel- bis schwergradige Schlafapnoe mit CPAP,  $n = 28$ , leichtgradige Schlafapnoe  $n = 36$ , keine Schlafapnoe,  $n = 31$ ) bezüglich Gesamtmortalität (inklusive kardiovaskuläre Mortalität) und nicht letalen kardiovaskulären Ereignissen über 7 Jahre nachbeobachtet. Für Patienten mit mittel- bis schwergradiger Schlafapnoe ohne CPAP zeigte sich eine erhöhte Gesamtmortalität (unadjustierte HR 2,12; 95 % KI 1,37–3,3; adjustierte HR 1,58; 95 % KI 1,01–2,49) nach 5 Jahren sowie eine erhöhte Rate an nicht letalen kardiovaskulären Ereignissen inklusive Schlaganfall (unadjustierte HR 2,99; 95 % KI 1,14–7,93; adjustierte HR 2,87; 95 % KI 1,11–7,71). Im Vergleich dazu zeigten Patienten mit mittel- bis schwergradiger Schlafapnoe und CPAP keine erhöhte Gesamtmortalität (unadjustierte HR 0,76; 95 % KI 0,41–1,41; adjustierte HR 1,3; 95 % KI 0,64–2,65) sowie kein erhöhtes Risiko für erneute nicht letale kardiovaskuläre Ereignisse (unadjustierte HR 0,66; 95 % KI 0,23–1,83; adjustierte HR 0,78; 95 % KI 0,63–2,43) (Martinez-Garcia et al., 2012; Martinez-Garcia et al., 2009).

In einem systematischen Review und einer Metaanalyse von Studien zum kardiovaskulären Risiko (nonfatales akutes Koronarsyndrom und nicht fataler Stroke) und zur Mortalität von Patienten mit obstruktiver und zentraler Schlafapnoe unter Einbeziehung der Sleep Apnea Cardiovascular Endpoints (SAVE)-Studie wurden bei der Suche von RCTs 10 Studien eingeschlossen. Studien mit weniger als 100 Teilnehmern bei Kontrolle, einer Dauer  $< 12$  Wochen und Fehlen der Studienendpunkte wurden ausgeschlossen. Die Teilnehmerzahl der Studien lag zwischen 83 und 2717, die Gesamtzahl bei 5847 Teilnehmern (80,5% Männer), das mediane Follow-up betrug 6–68 Monate, der Median der Adhärenz 1,4–6,6 Stunden pro Tag.

Es fanden sich keine Assoziationen von CPAP-Behandlung mit kardiovaskulären Ereignissen (RR 0,77 (95 % KI, 0,53–1,13;  $p = 0,19$ ) und RD,  $-0,01$  (95 % KI,  $-0,03$ – $0,01$ ;  $p = 0,23$ )), oder kardiovaskulärem Tod (RR, 0,92 (95 % KI, 0,71–1,20;  $p = 0,54$ ) und RD,  $-0,01$  (95 % KI,  $-0,03$ – $0,01$ ;  $p = 0,42$ )). Die Subgruppenanalyse für Patienten mit zentraler und obstruktiver Schlafapnoe zeigte keine Unterschiede hinsichtlich der Outcome-Parameter (Yu et al., 2017). (Siehe auch hierzu „Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erwachsenen“ der S3-Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen“ der DGSM; AWMF-Registernummer 063-001).

#### Literatur

1. Bravata DM, Concato J, Fried T, Ranjbar N, Sadarangani T, McClain V, Struve F, Zygmunt L, Knight HJ, Lo A, Richerson GB, Gorman M, Williams LS, Brass LM, Agostini J, Mohsenin V, Roux F, Yaggi HK. Auto-titrating continuous positive airway pressure for patients with acute transient ischemic attack: a randomized feasibility trial. *Stroke*. 2010 Jul;41(7):1464-70.
2. Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Soler-Cataluña JJ, Catalán-Serra P, Román-Sánchez P, Montserrat JM. Increased incidence of nonfatal cardiovascular events in stroke patients with sleep apnoea: effect of CPAP treatment. *Eur Respir J*. 2012 Apr;39(4):906-12.
3. Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Ejarque-Martínez L, Soriano Y, Román-Sánchez P, Illa FB, Canal JM, Durán-Cantolla J. "Continuous positive airway pressure treatment reduces mortality in patients with ischemic stroke and obstructive sleep apnea: a 5-year follow-up study." *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Jul 1;180(1):36-41.
4. Parra O, Sánchez-Armengol A, Bonnin M, Arboix A, Campos-Rodríguez F, Pérez-Ronchel J, Durán-Cantolla J, de la Torre G, González Marcos JR, de la Peña M, Carmen Jiménez M, Masa F, Casado I, Luz Alonso M, Macarrón JL. "Early treatment of obstructive apnoea and stroke outcome: a randomised controlled trial." *Eur Respir J*. 2011 May;37(5):1128-36.
5. Parra O, Sánchez-Armengol Á, Capote F, Bonnin M, Arboix A, Campos-Rodríguez F, Pérez-Ronchel J, Durán-Cantolla J, Martínez-Null C, de la Peña M, Jiménez MC, Masa F, Casadon I, Alonso ML, Macarrón JL. "Efficacy of continuous positive airway pressure treatment on 5-year survival in patients with ischaemic stroke and obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial." *J Sleep Res*. 2015 Feb;24(1):47-53.
6. Yu J, et al. (2017). "Association of positive airway pressure with cardiovascular events and death in adults with sleep apnea: A systematic review and meta-analysis." *JAMA - Journal of the American Medical Association* 318(2): 156-166.

## Gesamtverzeichnis Literatur

- Abdelhamid, A. S., Brown, T. J., Brainard, J. S., Biswas, P., Thorpe, G. C., Moore, H. J., . . . Hooper, L. (2018). Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*, *11*, CD003177. doi:10.1002/14651858.CD003177.pub4
- Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study, G., Gerstein, H. C., Miller, M. E., Byington, R. P., Goff, D. C., Jr., Bigger, J. T., . . . Friedewald, W. T. (2008). Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, *358*(24), 2545-2559. doi:10.1056/NEJMoa0802743
- Adams, R. J., Albers, G., Alberts, M. J., Benavente, O., Furie, K., Goldstein, L. B., . . . American Stroke, A. (2008). Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke*, *39*(5), 1647-1652. doi:10.1161/STROKEAHA.107.189063
- Agnelli, G., Becattini, C., Meyer, G., Munoz, A., Huisman, M. V., Connors, J. M., . . . Caravaggio, I. (2020). Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med*, *382*(17), 1599-1607. doi:10.1056/NEJMoa1915103
- Ahmadi, M., Laumeier, I., Ihl, T., Steinicke, M., Ferse, C., Endres, M., . . . Audebert, H. J. (2020). A support programme for secondary prevention in patients with transient ischaemic attack and minor stroke (INSPIRE-TMS): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol*, *19*(1), 49-60. doi:10.1016/S1474-4422(19)30369-2
- Alderman, M. H. (2011). The Cochrane review of sodium and health. *Am J Hypertens*, *24*(8), 854-856. doi:10.1038/ajh.2011.117
- Aleksandrova, K., Pischon, T., & Weikert, C. (2011). Urinary sodium excretion and cardiovascular disease mortality. *Jama*, *306*(10), 1083; author reply 1086-1087. doi:10.1001/jama.2011.1291
- Alexander, M. J., Zauner, A., Chaloupka, J. C., Baxter, B., Callison, R. C., Gupta, R., . . . Interventionalists. (2019). WEAVE Trial: Final Results in 152 On-Label Patients. *Stroke*, *50*(4), 889-894. doi:10.1161/STROKEAHA.118.023996
- Amarenco, P., Albers, G. W., Denison, H., Easton, J. D., Evans, S. R., Held, P., . . . Investigators. (2017). Efficacy and safety of ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischaemic attack of atherosclerotic origin: a subgroup analysis of SOCRATES, a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol*, *16*(4), 301-310. doi:10.1016/S1474-4422(17)30038-8
- Amarenco, P., Davis, S., Jones, E. F., Cohen, A. A., Heiss, W. D., Kaste, M., . . . Aortic Arch Related Cerebral Hazard Trial, I. (2014). Clopidogrel plus aspirin versus warfarin in patients with stroke and aortic arch plaques. *Stroke*, *45*(5), 1248-1257. doi:10.1161/STROKEAHA.113.004251

- Amarenco, P., Kim, J. S., Labreuche, J., Charles, H., Abtan, J., Bejot, Y., . . . Treat Stroke to Target, I. (2020). A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke. *N Engl J Med*, *382*(1), 9. doi:10.1056/NEJMoa1910355
- American Diabetes, A. (2020a). 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*, *43*(Suppl 1), S66-S76. doi:10.2337/dc20-S006
- American Diabetes, A. (2020b). 12. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*, *43*(Suppl 1), S152-S162. doi:10.2337/dc20-S012
- Andersen, K. K., & Olsen, T. S. (2015). The obesity paradox in stroke: lower mortality and lower risk of readmission for recurrent stroke in obese stroke patients. *Int J Stroke*, *10*(1), 99-104. doi:10.1111/ijvs.12016
- Antithrombotic Trialists, C. (2002). Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*, *324*(7329), 71-86. doi:10.1136/bmj.324.7329.71
- Antoniou, G. A., Murray, D., Georgiadis, G. S., Antoniou, S. A., Schiro, A., Serracino-Inglott, F., & Smyth, J. V. (2012). Percutaneous transluminal angioplasty and stenting in patients with proximal vertebral artery stenosis. *J Vasc Surg*, *55*(4), 1167-1177. doi:10.1016/j.jvs.2011.09.084
- Appel, L. J., Frohlich, E. D., Hall, J. E., Pearson, T. A., Sacco, R. L., Seals, D. R., . . . Van Horn, L. V. (2011). The importance of population-wide sodium reduction as a means to prevent cardiovascular disease and stroke: a call to action from the American Heart Association. *Circulation*, *123*(10), 1138-1143. doi:10.1161/CIR.0b013e31820d0793
- Arnett, D. K., Blumenthal, R. S., Albert, M. A., Buroker, A. B., Goldberger, Z. D., Hahn, E. J., . . . Ziaeian, B. (2019). 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, *140*(11), e596-e646. doi:10.1161/CIR.0000000000000678
- Arnold, M., Bousser, M. G., Fahrni, G., Fischer, U., Georgiadis, D., Gandjour, J., . . . Baumgartner, R. W. (2006). Vertebral artery dissection: presenting findings and predictors of outcome. *Stroke*, *37*(10), 2499-2503. doi:10.1161/01.STR.0000240493.88473.39
- Aune, D., Schlesinger, S., Norat, T., & Riboli, E. (2018). Tobacco smoking and the risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur J Prev Cardiol*, *25*(13), 1437-1451. doi:10.1177/2047487318780435
- Authors/Task Force, M., Ryden, L., Grant, P. J., Anker, S. D., Berne, C., Cosentino, F., . . . Xuereb, R. G. (2013). ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*, *34*(39), 3035-3087. doi:10.1093/eurheartj/eh108

- Baillargeon, J. P., McClish, D. K., Essah, P. A., & Nestler, J. E. (2005). Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, *90*(7), 3863-3870. doi:10.1210/jc.2004-1958
- Bala, M. M., Celinska-Lowenhoff, M., Szot, W., Padjas, A., Kaczmarczyk, M., Swierz, M. J., & Undas, A. (2017). Antiplatelet and anticoagulant agents for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in people with antiphospholipid syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, *10*, CD012169. doi:10.1002/14651858.CD012169.pub2
- Bang, O. Y., Chung, J. W., Lee, M. J., Seo, W. K., Kim, G. M., Ahn, M. J., & Investigators, O. A.-C. S. (2020). Cancer-Related Stroke: An Emerging Subtype of Ischemic Stroke with Unique Pathomechanisms. *J Stroke*, *22*(1), 1-10. doi:10.5853/jos.2019.02278
- Baracchini, C., Tonello, S., Meneghetti, G., & Ballotta, E. (2010). Neurosonographic monitoring of 105 spontaneous cervical artery dissections: a prospective study. *Neurology*, *75*(21), 1864-1870. doi:10.1212/WNL.0b013e3181feae5e
- Bath, P. M., & Gray, L. J. (2005). Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke: a meta-analysis. *BMJ*, *330*(7487), 342. doi:10.1136/bmj.38331.655347.8F
- Batra, A., Hoch, E., Jähne, A., Mann, K., Uwe, K., Ratje, U. (2015). S3-Leitlinie Screening, Diagnostik und Behandlung des schädlichen und abhängigen Tabakkonsums. *AWMF*(076-006).
- Baumgartner, H., Falk, V., Bax, J. J., De Bonis, M., Hamm, C., Holm, P. J., . . . Group, E. S. C. S. D. (2017). 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*, *38*(36), 2739-2791. doi:10.1093/eurheartj/ehx391
- Baumgartner, R. W., Arnold, M., Baumgartner, I., Mosso, M., Gonner, F., Studer, A., . . . Sturzenegger, M. (2001). Carotid dissection with and without ischemic events: local symptoms and cerebral artery findings. *Neurology*, *57*(5), 827-832. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11552012>
- Bazzano, L. A., Reynolds, K., Holder, K. N., & He, J. (2006). Effect of folic acid supplementation on risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Jama*, *296*(22), 2720-2726. doi:10.1001/jama.296.22.2720
- Benjamin, E. J., Blaha, M. J., Chiuve, S. E., Cushman, M., Das, S. R., Deo, R., . . . Stroke Statistics, S. (2017). Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, *135*(10), e146-e603. doi:10.1161/CIR.0000000000000485
- Berguer, R., & Bauer, R. B. (1981). Vertebral artery reconstruction. A successful technique in selected patients. *Ann Surg*, *193*(4), 441-447. doi:10.1097/0000658-198104000-00008
- Berguer, R., Morasch, M. D., & Kline, R. A. (1998). A review of 100 consecutive reconstructions of the distal vertebral artery for embolic and hemodynamic disease. *J Vasc Surg*, *27*(5), 852-859. doi:10.1016/s0741-5214(98)70265-4
- Bevan, H., Sharma, K., & Bradley, W. (1990). Stroke in young adults. *Stroke*, *21*(3), 382-386. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2309261>

- Beyer-Westendorf, J., Klamroth, R., Kreher, S., Langer, F., Matzdorff, A., & Riess, H. (2019). Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants (NOAC) as an Alternative Treatment Option in Tumor-Related Venous Thromboembolism. *Dtsch Arztebl Int*, *116*(3), 31-38. doi:10.3238/arztebl.2019.0031
- Bhatt, D. L., Steg, P. G., Miller, M., Brinton, E. A., Jacobson, T. A., Ketchum, S. B., . . . Investigators, R.-I. (2019). Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*, *380*(1), 11-22. doi:10.1056/NEJMoa1812792
- Bibbins-Domingo, K., Chertow, G. M., Coxson, P. G., Moran, A., Lightwood, J. M., Pletcher, M. J., & Goldman, L. (2010). Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. *N Engl J Med*, *362*(7), 590-599. doi:10.1056/NEJMoa0907355
- Bin, Q., Hu, X., Cao, Y., & Gao, F. (2011). The role of vitamin E (tocopherol) supplementation in the prevention of stroke. A meta-analysis of 13 randomised controlled trials. *Thromb Haemost*, *105*(4), 579-585. doi:10.1160/TH10-11-0729
- Blomstrand, A., Blomstrand, C., Ariai, N., Bengtsson, C., & Bjorkelund, C. (2014). Stroke incidence and association with risk factors in women: a 32-year follow-up of the Prospective Population Study of Women in Gothenburg. *BMJ Open*, *4*(10), e005173. doi:10.1136/bmjopen-2014-005173
- Bloom, H. G., Ahmed, I., Alessi, C. A., Ancoli-Israel, S., Buysse, D. J., Kryger, M. H., . . . Zee, P. C. (2009). Evidence-based recommendations for the assessment and management of sleep disorders in older persons. *J Am Geriatr Soc*, *57*(5), 761-789. doi:10.1111/j.1532-5415.2009.02220.x
- Bogousslavsky, J., & Pierre, P. (1992). Ischemic stroke in patients under age 45. *Neurol Clin*, *10*(1), 113-124. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1556998>
- Bolland, M. J., Avenell, A., Baron, J. A., Grey, A., MacLennan, G. S., Gamble, G. D., & Reid, I. R. (2010). Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ*, *341*, c3691. doi:10.1136/bmj.c3691
- Bolland, M. J., Grey, A., Gamble, G. D., & Reid, I. R. (2014). The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes: a trial sequential meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*, *2*(4), 307-320. doi:10.1016/S2213-8587(13)70212-2
- Brasiliense, L. B., Albuquerque, F. C., Spetzler, R. F., & Hanel, R. A. (2014). Advances and innovations in revascularization of extracranial vertebral artery. *Neurosurgery*, *74 Suppl 1*, S102-115. doi:10.1227/NEU.0000000000000218
- Bravata, D. M., Concato, J., Fried, T., Ranjbar, N., Sadarangani, T., McClain, V., . . . Yaggi, H. K. (2010). Auto-titrating continuous positive airway pressure for patients with acute transient ischemic attack: a randomized feasibility trial. *Stroke*, *41*(7), 1464-1470. doi:10.1161/STROKEAHA.109.566745
- Brott, T. G., Halperin, J. L., Abbara, S., Bacharach, J. M., Barr, J. D., Bush, R. L., . . . Society for Vascular, S. (2011). 2011

- ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. *Circulation*, 124(4), e54-130. doi:10.1161/CIR.0b013e31820d8c98
- Bundes, G. d. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Retrieved from [http://www.gbe-bund.de/gbe10/pkg\\_isgbe5.prc\\_isgbe?p\\_uid=gastd&p\\_aid=&p\\_sprache=D](http://www.gbe-bund.de/gbe10/pkg_isgbe5.prc_isgbe?p_uid=gastd&p_aid=&p_sprache=D)
- Bushnell, C., McCullough, L. D., Awad, I. A., Chireau, M. V., Fedder, W. N., Furie, K. L., . . . Council for High Blood Pressure, R. (2014). Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 45(5), 1545-1588. doi:10.1161/01.str.0000442009.06663.48
- Caplan, L., Wityk, R., Pazdera, L., Chang, H. M., Pessin, M., & Dewitt, L. (2005). New England Medical Center Posterior Circulation Stroke Registry II. Vascular Lesions. *J Clin Neurol*, 1(1), 31-49. doi:10.3988/jcn.2005.1.1.31
- Caplan, L. R., Wityk, R. J., Glass, T. A., Tapia, J., Pazdera, L., Chang, H. M., . . . Pessin, M. S. (2004). New England Medical Center Posterior Circulation registry. *Ann Neurol*, 56(3), 389-398. doi:10.1002/ana.20204
- Chakhtoura, Z., Canonico, M., Gompel, A., Thalabard, J. C., Scarabin, P. Y., & Plu-Bureau, G. (2009). Progestogen-only contraceptives and the risk of stroke: a meta-analysis. *Stroke*, 40(4), 1059-1062. doi:10.1161/STROKEAHA.108.538405
- Chimowitz, M. I., Lynn, M. J., Derdeyn, C. P., Turan, T. N., Fiorella, D., Lane, B. F., . . . Investigators, S. T. (2011). Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med*, 365(11), 993-1003. doi:10.1056/NEJMoa1105335
- Chimowitz, M. I., Lynn, M. J., Howlett-Smith, H., Stern, B. J., Hertzberg, V. S., Frankel, M. R., . . . Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Trial, I. (2005). Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med*, 352(13), 1305-1316. doi:10.1056/NEJMoa043033
- Chiuve, S. E., Rexrode, K. M., Spiegelman, D., Logroscino, G., Manson, J. E., & Rimm, E. B. (2008). Primary prevention of stroke by healthy lifestyle. *Circulation*, 118(9), 947-954. doi:10.1161/circulationaha.108.781062
- Cho, Y., Cudhea, F., Park, J. H., Lee, J. T., Mozaffarian, D., Singh, G., & Shin, M. J. (2016). Estimating change in cardiovascular disease and diabetes burdens due to dietary and metabolic factors in Korea 1998-2011: a comparative risk assessment analysis. *BMJ Open*, 6(12), e013283. doi:10.1136/bmjopen-2016-013283

- Collaborators, G. B. D. S. (2019). Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*, *18*(5), 439-458. doi:10.1016/S1474-4422(19)30034-1
- Committee, A. M. (2001). Study rationale and design of ADVANCE: action in diabetes and vascular disease--preterax and diamicon MR controlled evaluation. *Diabetologia*, *44*(9), 1118-1120. doi:10.1007/s001250100612
- Compter, A., van der Worp, H. B., Algra, A., Kappelle, L. J., & Second Manifestations of, A. d. S. G. (2011). Prevalence and prognosis of asymptomatic vertebral artery origin stenosis in patients with clinically manifest arterial disease. *Stroke*, *42*(10), 2795-2800. doi:10.1161/STROKEAHA.110.612903
- Compter, A., van der Worp, H. B., Schonewille, W. J., Vos, J. A., Boiten, J., Nederkoorn, P. J., . . . investigators, V. (2015). Stenting versus medical treatment in patients with symptomatic vertebral artery stenosis: a randomised open-label phase 2 trial. *Lancet Neurol*, *14*(6), 606-614. doi:10.1016/S1474-4422(15)00017-4
- Cosentino, F., Grant, P. J., Aboyans, V., Bailey, C. J., Ceriello, A., Delgado, V., . . . Group, E. S. C. S. D. (2020). 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*, *41*(2), 255-323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486
- Coward, L. J., Featherstone, R. L., & Brown, M. M. (2005). Percutaneous transluminal angioplasty and stenting for vertebral artery stenosis. *Cochrane Database Syst Rev*(2), CD000516. doi:10.1002/14651858.CD000516.pub2
- Coward, L. J., McCabe, D. J., Ederle, J., Featherstone, R. L., Clifton, A., Brown, M. M., & Investigators, C. (2007). Long-term outcome after angioplasty and stenting for symptomatic vertebral artery stenosis compared with medical treatment in the Carotid And Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomized trial. *Stroke*, *38*(5), 1526-1530. doi:10.1161/STROKEAHA.106.471862
- Cui, X. P., Lin, M., Mu, J. S., Ye, J. X., He, W. Q., Fu, M. L., . . . Lin, H. (2016). Angioplasty and stenting for patients with symptomatic intracranial atherosclerosis: study protocol of a randomised controlled trial. *BMJ Open*, *6*(11), e012175. doi:10.1136/bmjopen-2016-012175
- Daher, J., Da Costa, A., Hilaire, C., Ferreira, T., Pierrard, R., Guichard, J. B., . . . Isaaz, K. (2020). Management of Left Ventricular Thrombi with Direct Oral Anticoagulants: Retrospective Comparative Study with Vitamin K Antagonists. *Clin Drug Investig*, *40*(4), 343-353. doi:10.1007/s40261-020-00898-3
- de Bastos, M., Stegeman, B. H., Rosendaal, F. R., Van Hylckama Vlieg, A., Helmerhorst, F. M., Stijnen, T., & Dekkers, O. M. (2014). Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*(3), CD010813. doi:10.1002/14651858.CD010813.pub2
- De Schryver, E. L., Algra, A., Kappelle, L. J., van Gijn, J., & Koudstaal, P. J. (2012). Vitamin K antagonists versus antiplatelet therapy after transient ischaemic attack or minor ischaemic

- stroke of presumed arterial origin. *Cochrane Database Syst Rev*(9), CD001342.  
doi:10.1002/14651858.CD001342.pub3
- Deijle, I. A., Van Schaik, S. M., Van Wegen, E. E., Weinstein, H. C., Kwakkel, G., & Van den Berg-Vos, R. M. (2017). Lifestyle Interventions to Prevent Cardiovascular Events After Stroke and Transient Ischemic Attack: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*, *48*(1), 174-179.  
doi:10.1161/STROKEAHA.116.013794
- Derdeyn, C. P., Chimowitz, M. I., Lynn, M. J., Fiorella, D., Turan, T. N., Janis, L. S., . . . Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis Trial, I. (2014). Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): the final results of a randomised trial. *Lancet*, *383*(9914), 333-341. doi:10.1016/S0140-6736(13)62038-3
- Derdeyn, C. P., Fiorella, D., Lynn, M. J., Barnwell, S. L., Zaidat, O. O., Meyers, P. M., . . . Investigators, S. T. (2013). Impact of operator and site experience on outcomes after angioplasty and stenting in the SAMMPRIS trial. *J Neurointerv Surg*, *5*(6), 528-533.  
doi:10.1136/neurintsurg-2012-010504
- Derdeyn, C. P., Fiorella, D., Lynn, M. J., Turan, T. N., Cotsonis, G. A., Lane, B. F., . . . Investigators, S. (2017). Nonprocedural Symptomatic Infarction and In-Stent Restenosis After Intracranial Angioplasty and Stenting in the SAMMPRIS Trial (Stenting and Aggressive Medical Management for the Prevention of Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis). *Stroke*, *48*(6), 1501-1506. doi:10.1161/STROKEAHA.116.014537
- Deriu, G. P., Ballotta, E., Franceschi, L., Grego, F., Cognolato, D., Saia, A., & Bonavina, L. (1991). Surgical management of extracranial vertebral artery occlusive disease. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, *32*(4), 413-419. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1864866>
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Ö. G. f. E., Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung (Hrsg.). (2013). *Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr* (1. Auflage, 5. korrigierter Nachdruck ed.). Neustadt a. d. Weinstraße: Neuer Umschau Buchverlag.
- Dey, D. K., Rothenberg, E., Sundh, V., Bosaeus, I., & Steen, B. (2002). Waist circumference, body mass index, and risk for stroke in older people: a 15 year longitudinal population study of 70- year-olds. *J Am Geriatr Soc*, *50*(9), 1510-1518. doi:10.1046/j.1532-5415.2002.50406.x
- Di Tullio, M. R., Russo, C., Jin, Z., Sacco, R. L., Mohr, J. P., Homma, S., & Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study, I. (2009). Aortic arch plaques and risk of recurrent stroke and death. *Circulation*, *119*(17), 2376-2382. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.811935
- Diener, H. C., & Hankey, G. J. (2020). Primary and Secondary Prevention of Ischemic Stroke and Cerebral Hemorrhage: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*, *75*(15), 1804-1818.  
doi:10.1016/j.jacc.2019.12.072
- Diener, H. C., Sacco, R. L., Easton, J. D., Granger, C. B., Bernstein, R. A., Uchiyama, S., . . . Investigators. (2019). Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med*, *380*(20), 1906-1917. doi:10.1056/NEJMoa1813959

- Dittrich, R., Nassenstein, I., Bachmann, R., Maintz, D., Nabavi, D. G., Heindel, W., . . . Ringelstein, E. B. (2007). Polyarterial clustered recurrence of cervical artery dissection seems to be the rule. *Neurology*, *69*(2), 180-186. doi:10.1212/01.wnl.0000265595.50915.1e
- Doehner, W., Erdmann, E., Cairns, R., Clark, A. L., Dormandy, J. A., Ferrannini, E., & Anker, S. D. (2012). Inverse relation of body weight and weight change with mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes and cardiovascular co-morbidity: an analysis of the PROactive study population. *Int J Cardiol*, *162*(1), 20-26. doi:10.1016/j.ijcard.2011.09.039
- Doehner, W., Schenkel, J., Anker, S. D., Springer, J., & Audebert, H. J. (2013). Overweight and obesity are associated with improved survival, functional outcome, and stroke recurrence after acute stroke or transient ischaemic attack: observations from the TEMPiS trial. *Eur Heart J*, *34*(4), 268-277. doi:10.1093/eurheartj/ehs340
- Dormandy, J. A., Charbonnel, B., Eckland, D. J., Erdmann, E., Massi-Benedetti, M., Moules, I. K., . . . Investigators, P. R. (2005). Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*, *366*(9493), 1279-1289. doi:10.1016/S0140-6736(05)67528-9
- Engelter, S. T., Rutgers, M. P., Hatz, F., Georgiadis, D., Fluri, F., Sekoranja, L., . . . Lyrer, P. A. (2009). Intravenous thrombolysis in stroke attributable to cervical artery dissection. *Stroke*, *40*(12), 3772-3776. doi:10.1161/STROKEAHA.109.555953
- Engelter, S. T., Traenka, C., Gensicke, H., Schaedelin, S. A., Luft, A. R., Simonetti, B. G., . . . investigators, T.-C. (2021). Aspirin versus anticoagulation in cervical artery dissection (TREAT-CAD): an open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Neurol*, *20*(5), 341-350. doi:10.1016/S1474-4422(21)00044-2
- Epstein, K. A., Viscoli, C. M., Spence, J. D., Young, L. H., Inzucchi, S. E., Gorman, M., . . . Investigators, I. T. (2017). Smoking cessation and outcome after ischemic stroke or TIA. *Neurology*, *89*(16), 1723-1729. doi:10.1212/WNL.0000000000004524
- Epstein, L. J., Kristo, D., Strollo, P. J., Jr., Friedman, N., Malhotra, A., Patil, S. P., . . . Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep, M. (2009). Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*, *5*(3), 263-276. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19960649>
- European Stroke, O., Tendera, M., Aboyans, V., Bartelink, M. L., Baumgartner, I., Clement, D., . . . Guidelines, E. S. C. f. P. (2011). ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, *32*(22), 2851-2906. doi:10.1093/eurheartj/ehr211
- Feigin, V. L., Roth, G. A., Naghavi, M., Parmar, P., Krishnamurthi, R., Chugh, S., . . . Stroke Experts Writing, G. (2016). Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990-

- 2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Neurol*, 15(9), 913-924. doi:10.1016/S1474-4422(16)30073-4
- Feng, H., Xie, Y., Mei, B., Liu, Y., Li, B., Yin, C., . . . Liu, Y. (2017). Endovascular vs. medical therapy in symptomatic vertebral artery stenosis: a meta-analysis. *J Neurol*, 264(5), 829-838. doi:10.1007/s00415-016-8267-0
- Fleetham, J., Ayas, N., Bradley, D., Ferguson, K., Fitzpatrick, M., George, C., . . . Committee, C. T. S. S. D. B. (2006). Canadian Thoracic Society guidelines: diagnosis and treatment of sleep disordered breathing in adults. *Can Respir J*, 13(7), 387-392. doi:10.1155/2006/627096
- Fontaine, K. R., Redden, D. T., Wang, C., Westfall, A. O., & Allison, D. B. (2003). Years of life lost due to obesity. *Jama*, 289(2), 187-193. doi:10.1001/jama.289.2.187
- Frohlich, E. D. (2007). The salt conundrum: a hypothesis. *Hypertension*, 50(1), 161-166. doi:10.1161/hypertensionaha.107.088328
- Galan, P., Kesse-Guyot, E., Czernichow, S., Briancon, S., Blacher, J., Hercberg, S., & Group, S. F. O. C. (2010). Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomised placebo controlled trial. *BMJ*, 341, c6273. doi:10.1136/bmj.c6273
- Gardener, H., Rundek, T., Wright, C. B., Elkind, M. S., & Sacco, R. L. (2012). Dietary sodium and risk of stroke in the Northern Manhattan study. *Stroke*, 43(5), 1200-1205. doi:10.1161/strokeaha.111.641043
- Georgiadis, D., Arnold, M., von Buedingen, H. C., Valko, P., Sarikaya, H., Rousson, V., . . . Baumgartner, R. W. (2009). Aspirin vs anticoagulation in carotid artery dissection: a study of 298 patients. *Neurology*, 72(21), 1810-1815. doi:10.1212/WNL.0b013e3181a2a50a
- Gerstein, H. C., Hart, R., Colhoun, H. M., Diaz, R., Lakshmanan, M., Botros, F. T., . . . Temelkova-Kurktschiev, T. (2020). The effect of dulaglutide on stroke: an exploratory analysis of the REWIND trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 8(2), 106-114. doi:10.1016/S2213-8587(19)30423-1
- Glass, T. A., Hennessey, P. M., Pazdera, L., Chang, H. M., Wityk, R. J., Dewitt, L. D., . . . Caplan, L. R. (2002). Outcome at 30 days in the New England Medical Center Posterior Circulation Registry. *Arch Neurol*, 59(3), 369-376. doi:10.1001/archneur.59.3.369
- Goyal, M. S., & Derdeyn, C. P. (2009). The diagnosis and management of supraaortic arterial dissections. *Curr Opin Neurol*, 22(1), 80-89. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19165955>
- Graudal, N. A., Hubeck-Graudal, T., & Jurgens, G. (2011). Effects of low sodium diet versus high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride. *Cochrane Database Syst Rev*(11), Cd004022. doi:10.1002/14651858.CD004022.pub3
- Grodstein, F., Manson, J. E., Stampfer, M. J., & Rexrode, K. (2008). Postmenopausal hormone therapy and stroke: role of time since menopause and age at initiation of hormone therapy. *Arch Intern Med*, 168(8), 861-866. doi:10.1001/archinte.168.8.861

- Group, A. C., Patel, A., MacMahon, S., Chalmers, J., Neal, B., Billot, L., . . . Travert, F. (2008). Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, *358*(24), 2560-2572. doi:10.1056/NEJMoa0802987
- Group, A. S., Buse, J. B., Bigger, J. T., Byington, R. P., Cooper, L. S., Cushman, W. C., . . . Sullivan, M. D. (2007). Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial: design and methods. *Am J Cardiol*, *99*(12A), 21i-33i. doi:10.1016/j.amjcard.2007.03.003
- Group, A. S., Gerstein, H. C., Miller, M. E., Genuth, S., Ismail-Beigi, F., Buse, J. B., . . . Friedewald, W. T. (2011). Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*, *364*(9), 818-828. doi:10.1056/NEJMoa1006524
- Group, V. T. S. (2010). B vitamins in patients with recent transient ischaemic attack or stroke in the VITAMINS TO Prevent Stroke (VITATOPS) trial: a randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*, *9*(9), 855-865. doi:10.1016/S1474-4422(10)70187-3
- Gulli, G., Khan, S., & Markus, H. S. (2009). Vertebrobasilar stenosis predicts high early recurrent stroke risk in posterior circulation stroke and TIA. *Stroke*, *40*(8), 2732-2737. doi:10.1161/STROKEAHA.109.553859
- Gulli, G., Marquardt, L., Rothwell, P. M., & Markus, H. S. (2013). Stroke risk after posterior circulation stroke/transient ischemic attack and its relationship to site of vertebrobasilar stenosis: pooled data analysis from prospective studies. *Stroke*, *44*(3), 598-604. doi:10.1161/STROKEAHA.112.669929
- Habib, G., Lancellotti, P., Antunes, M. J., Bongiorno, M. G., Casalta, J. P., Del Zotti, F., . . . Group, E. S. C. S. D. (2015). 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*, *36*(44), 3075-3128. doi:10.1093/eurheartj/ehv319
- Hanel, R. A., Brasiliense, L. B., & Spetzler, R. F. (2009). Microsurgical revascularization of proximal vertebral artery: a single-center, single-operator analysis. *Neurosurgery*, *64*(6), 1043-1050; discussion 1051. doi:10.1227/01.NEU.0000347099.17437.64
- Hankey, G. J., Eikelboom, J. W., Yi, Q., Lees, K. R., Chen, C., Xavier, D., . . . group, V. t. s. (2012). Antiplatelet therapy and the effects of B vitamins in patients with previous stroke or transient ischaemic attack: a post-hoc subanalysis of VITATOPS, a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*, *11*(6), 512-520. doi:10.1016/S1474-4422(12)70091-1
- Hart, R. G., Diener, H. C., Coutts, S. B., Easton, J. D., Granger, C. B., O'Donnell, M. J., . . . Cryptogenic Stroke, E. I. W. G. (2014). Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol*, *13*(4), 429-438. doi:10.1016/S1474-4422(13)70310-7
- Hart, R. G., Sharma, M., Mundl, H., Kasner, S. E., Bangdiwala, S. I., Berkowitz, S. D., . . . Investigators, N. E. (2018). Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med*, *378*(23), 2191-2201. doi:10.1056/NEJMoa1802686

- He, F. J., Appel, L. J., Cappuccio, F. P., de Wardener, H. E., & MacGregor, G. A. (2011). Does reducing salt intake increase cardiovascular mortality? *Kidney Int*, *80*(7), 696-698. doi:10.1038/ki.2011.246
- He, F. J., & MacGregor, G. A. (2011). Salt reduction lowers cardiovascular risk: meta-analysis of outcome trials. *Lancet*, *378*(9789), 380-382. doi:10.1016/s0140-6736(11)61174-4
- Hendrix, S. L., Wassertheil-Smoller, S., Johnson, K. C., Howard, B. V., Kooperberg, C., Rossouw, J. E., . . . Investigators, W. H. I. (2006). Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the Women's Health Initiative. *Circulation*, *113*(20), 2425-2434. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.594077
- Hennekens, C. H., & Andreotti, F. (2013). Leading avoidable cause of premature deaths worldwide: case for obesity. *Am J Med*, *126*(2), 97-98. doi:10.1016/j.amjmed.2012.06.018
- Hillen, T., Coshall, C., Tilling, K., Rudd, A. G., McGovern, R., Wolfe, C. D., & South London Stroke, R. (2003). Cause of stroke recurrence is multifactorial: patterns, risk factors, and outcomes of stroke recurrence in the South London Stroke Register. *Stroke*, *34*(6), 1457-1463. doi:10.1161/01.STR.0000072985.24967.7F
- Holmes, M. V., Dale, C. E., Zuccolo, L., Silverwood, R. J., Guo, Y., Ye, Z., . . . InterAct, C. (2014). Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ*, *349*, g4164. doi:10.1136/bmj.g4164
- Homma, S., Thompson, J. L., Pullicino, P. M., Levin, B., Freudenberger, R. S., Teerlink, J. R., . . . Investigators, W. (2012). Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *N Engl J Med*, *366*(20), 1859-1869. doi:10.1056/NEJMoa1202299
- Hookway, C., Gomes, F., & Weekes, C. E. (2015). Royal College of Physicians Intercollegiate Stroke Working Party evidence-based guidelines for the secondary prevention of stroke through nutritional or dietary modification. *J Hum Nutr Diet*, *28*(2), 107-125. doi:10.1111/jhn.12248
- Hopkins, L. N., Martin, N. A., Hadley, M. N., Spetzler, R. F., Budny, J., & Carter, L. P. (1987). Vertebrobasilar insufficiency. Part 2. Microsurgical treatment of intracranial vertebrobasilar disease. *J Neurosurg*, *66*(5), 662-674. doi:10.3171/jns.1987.66.5.0662
- Hu, F. B., & Grodstein, F. (2002). Postmenopausal hormone therapy and the risk of cardiovascular disease: the epidemiologic evidence. *Am J Cardiol*, *90*(1A), 26F-29F. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12106637>
- Hu, G., Jousilahti, P., Sarti, C., Antikainen, R., & Tuomilehto, J. (2006). The effect of diabetes and stroke at baseline and during follow-up on stroke mortality. *Diabetologia*, *49*(10), 2309-2316. doi:10.1007/s00125-006-0378-1
- Huo, Y., Li, J., Qin, X., Huang, Y., Wang, X., Gottesman, R. F., . . . Investigators, C. (2015). Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China: the CSPPT randomized clinical trial. *Jama*, *313*(13), 1325-1335. doi:10.1001/jama.2015.2274
- Husain, M., Bain, S. C., Jeppesen, O. K., Lingvay, I., Sorrig, R., Treppendahl, M. B., & Vilsboll, T. (2020). Semaglutide (SUSTAIN and PIONEER) reduces cardiovascular events in type 2

- diabetes across varying cardiovascular risk. *Diabetes Obes Metab*, 22(3), 442-451. doi:10.1111/dom.13955
- Intake, I. o. M. U. C. o. S. t. R. S. (2010). *Strategies to Reduce Sodium Intake in the United States*. (T. C. Henney JE, Boon CS Ed.): Washington DC, National Academies Press.
- investigators, C. t., Markus, H. S., Hayter, E., Levi, C., Feldman, A., Venables, G., & Norris, J. (2015). Antiplatelet treatment compared with anticoagulation treatment for cervical artery dissection (CADISS): a randomised trial. *Lancet Neurol*, 14(4), 361-367. doi:10.1016/S1474-4422(15)70018-9
- Janghorbani, M., Hu, F. B., Willett, W. C., Li, T. Y., Manson, J. E., Logroscino, G., & Rexrode, K. M. (2007). Prospective study of type 1 and type 2 diabetes and risk of stroke subtypes: the Nurses' Health Study. *Diabetes Care*, 30(7), 1730-1735. doi:10.2337/dc06-2363
- Jayedi, A., Ghomashi, F., Zargar, M. S., & Shab-Bidar, S. (2019). Dietary sodium, sodium-to-potassium ratio, and risk of stroke: A systematic review and nonlinear dose-response meta-analysis. *Clin Nutr*, 38(3), 1092-1100. doi:10.1016/j.clnu.2018.05.017
- Jenkins, D. J. A., Spence, J. D., Giovannucci, E. L., Kim, Y. I., Josse, R., Vieth, R., . . . Sievenpiper, J. L. (2018). Supplemental Vitamins and Minerals for CVD Prevention and Treatment. *J Am Coll Cardiol*, 71(22), 2570-2584. doi:10.1016/j.jacc.2018.04.020
- Johnston, S. C., Amarenco, P., Denison, H., Evans, S. R., Himmelmann, A., James, S., . . . Investigators, T. (2020). Ticagrelor and Aspirin or Aspirin Alone in Acute Ischemic Stroke or TIA. *N Engl J Med*, 383(3), 207-217. doi:10.1056/NEJMoa1916870
- Jorgensen, H., Nakayama, H., Raaschou, H. O., & Olsen, T. S. (1994). Stroke in patients with diabetes. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke*, 25(10), 1977-1984. doi:10.1161/01.str.25.10.1977
- Kakino, S., Ogasawara, K., Kubo, Y., Kashimura, H., Konno, H., Sugawara, A., . . . Ogawa, A. (2009). Clinical and angiographic long-term outcomes of vertebral artery-subclavian artery transposition to treat symptomatic stenosis of vertebral artery origin. *J Neurosurg*, 110(5), 943-947. doi:10.3171/2008.10.JNS08687
- Kaplan, R. C., Tirschwell, D. L., Longstreth, W. T., Jr., Manolio, T. A., Heckbert, S. R., Lefkowitz, D., . . . Psaty, B. M. (2005). Vascular events, mortality, and preventive therapy following ischemic stroke in the elderly. *Neurology*, 65(6), 835-842. doi:10.1212/01.wnl.0000176058.09848.bb
- Kasner, S. E., Chimowitz, M. I., Lynn, M. J., Howlett-Smith, H., Stern, B. J., Hertzberg, V. S., . . . Warfarin Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Trial, I. (2006). Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis. *Circulation*, 113(4), 555-563. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.578229
- Kasner, S. E., Lynn, M. J., Chimowitz, M. I., Frankel, M. R., Howlett-Smith, H., Hertzberg, V. S., . . . Warfarin Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Trial, I. (2006). Warfarin vs aspirin for symptomatic intracranial stenosis: subgroup analyses from WASID. *Neurology*, 67(7), 1275-1278. doi:10.1212/01.wnl.0000238506.76873.2f

- Katsanos, A. H., & Hart, R. G. (2020). New Horizons in Pharmacologic Therapy for Secondary Stroke Prevention. *JAMA Neurol*, *77*(10), 1308-1317. doi:10.1001/jamaneurol.2020.2494
- Kawachi, I., Colditz, G. A., Stampfer, M. J., Willett, W. C., Manson, J. E., Rosner, B., . . . Hennekens, C. H. (1993). Smoking cessation and decreased risk of stroke in women. *Jama*, *269*(2), 232-236. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8417241>
- Kennedy, F., Lanfranconi, S., Hicks, C., Reid, J., Gompertz, P., Price, C., . . . Investigators, C. (2012). Antiplatelets vs anticoagulation for dissection: CADISS nonrandomized arm and meta-analysis. *Neurology*, *79*(7), 686-689. doi:10.1212/WNL.0b013e318264e36b
- Kernan, W. N., Inzucchi, S. E., Sawan, C., Macko, R. F., & Furie, K. L. (2013). Obesity: a stubbornly obvious target for stroke prevention. *Stroke*, *44*(1), 278-286. doi:10.1161/STROKEAHA.111.639922
- Kernan, W. N., Ovbiagele, B., Black, H. R., Bravata, D. M., Chimowitz, M. I., Ezekowitz, M. D., . . . Wilson, J. A. (2014). Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, *45*(7), 2160-2236. doi:10.1161/str.0000000000000024
- Key, N. S., Khorana, A. A., Kuderer, N. M., Bohlke, K., Lee, A. Y. Y., Arcelus, J. I., . . . Falanga, A. (2020). Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*, *38*(5), 496-520. doi:10.1200/JCO.19.01461
- Klijn, C. J., Paciaroni, M., Berge, E., Korompoki, E., Korv, J., Lal, A., . . . Werring, D. J. (2019). Antithrombotic treatment for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in patients with stroke or transient ischemic attack and non-valvular atrial fibrillation: A European Stroke Organisation guideline. *Eur Stroke J*, *4*(3), 198-223. doi:10.1177/2396987319841187
- Krishnamurthi, R., Hale, L., Barker-Collo, S., Theadom, A., Bhattacharjee, R., George, A., . . . Feigin, V. (2018). Mobile Technology for Primary Stroke Prevention. *Stroke*, STROKEAHA118023058. doi:10.1161/STROKEAHA.118.023058
- Kristensen, S. L., Rorth, R., Jhund, P. S., Docherty, K. F., Sattar, N., Preiss, D., . . . McMurray, J. J. V. (2019). Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*, *7*(10), 776-785. doi:10.1016/S2213-8587(19)30249-9
- Kuklina, E. V., Tong, X., George, M. G., & Bansil, P. (2012). Epidemiology and prevention of stroke: a worldwide perspective. *Expert Rev Neurother*, *12*(2), 199-208. doi:10.1586/ern.11.99
- Langwieser, N., Buyer, D., Schuster, T., Haller, B., Laugwitz, K. L., & Ibrahim, T. (2014). Bare metal vs. drug-eluting stents for extracranial vertebral artery disease: a meta-analysis of nonrandomized comparative studies. *J Endovasc Ther*, *21*(5), 683-692. doi:10.1583/14-4713MR.1

- Larsson, S. C. (2017). Dietary Approaches for Stroke Prevention. *Stroke*, *48*(10), 2905-2911. doi:10.1161/STROKEAHA.117.017383
- Larsson, S. C., Wallin, A., Wolk, A., & Markus, H. S. (2016). Differing association of alcohol consumption with different stroke types: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*, *14*(1), 178. doi:10.1186/s12916-016-0721-4
- Lee, C. D., Folsom, A. R., & Blair, S. N. (2003). Physical activity and stroke risk: a meta-analysis. *Stroke*, *34*(10), 2475-2481. doi:10.1161/01.STR.0000091843.02517.9D
- Lee, M., Saver, J. L., Liao, H. W., Lin, C. H., & Ovbiagele, B. (2017). Pioglitazone for Secondary Stroke Prevention: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*, *48*(2), 388-393. doi:10.1161/STROKEAHA.116.013977
- Levine, S. R., Brey, R. L., Tilley, B. C., Thompson, J. L., Sacco, R. L., Sciacca, R. R., . . . Investigators, A. (2004). Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *Jama*, *291*(5), 576-584. doi:10.1001/jama.291.5.576
- Lidegaard, O., Lokkegaard, E., Jensen, A., Skovlund, C. W., & Keiding, N. (2012). Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med*, *366*(24), 2257-2266. doi:10.1056/NEJMoa1111840
- Lisabeth, L., & Bushnell, C. (2012). Stroke risk in women: the role of menopause and hormone therapy. *Lancet Neurol*, *11*(1), 82-91. doi:10.1016/S1474-4422(11)70269-1
- Lisovoski, F., & Rousseaux, P. (1991). Cerebral infarction in young people. A study of 148 patients with early cerebral angiography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *54*(7), 576-579. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1895119>
- Liu, X., Zhang, D., Liu, Y., Sun, X., Hou, Y., Wang, B., . . . Hu, D. (2018). A J-shaped relation of BMI and stroke: Systematic review and dose-response meta-analysis of 4.43 million participants. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, *28*(11), 1092-1099. doi:10.1016/j.numecd.2018.07.004
- Lokkegaard, E., Nielsen, L. H., & Keiding, N. (2017). Risk of Stroke With Various Types of Menopausal Hormone Therapies: A National Cohort Study. *Stroke*, *48*(8), 2266-2269. doi:10.1161/STROKEAHA.117.017132
- Luchsinger, J. A., Tang, M. X., Stern, Y., Shea, S., & Mayeux, R. (2001). Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort. *Am J Epidemiol*, *154*(7), 635-641. doi:10.1093/aje/154.7.635
- Lutsep, H. L., Barnwell, S. L., Larsen, D. T., Lynn, M. J., Hong, M., Turan, T. N., . . . Investigators, S. (2015). Outcome in patients previously on antithrombotic therapy in the SAMMPRIS trial: subgroup analysis. *Stroke*, *46*(3), 775-779. doi:10.1161/STROKEAHA.114.007752
- Lutsep, H. L., Lynn, M. J., Cotsonis, G. A., Derdeyn, C. P., Turan, T. N., Fiorella, D., . . . Investigators, S. (2015). Does the Stenting Versus Aggressive Medical Therapy Trial Support Stenting for Subgroups With Intracranial Stenosis? *Stroke*, *46*(11), 3282-3284. doi:10.1161/STROKEAHA.115.009846

- Lyrer, P., & Engelter, S. (2010). Antithrombotic drugs for carotid artery dissection. *Cochrane Database Syst Rev*(10), CD000255. doi:10.1002/14651858.CD000255.pub2
- Ma, N., Zhang, Y., Shuai, J., Jiang, C., Zhu, Q., Chen, K., . . . Miao, Z. (2018). Stenting for symptomatic intracranial arterial stenosis in China: 1-year outcome of a multicentre registry study. *Stroke Vasc Neurol*, 3(3), 176-184. doi:10.1136/svn-2017-000137
- Magliano, D. J., Rogers, S. L., Abramson, M. J., & Tonkin, A. M. (2006). Hormone therapy and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*, 113(1), 5-14. doi:10.1111/j.1471-0528.2005.00797.x
- Mahaffey, K. W., Jardine, M. J., Bompont, S., Cannon, C. P., Neal, B., Heerspink, H. J. L., . . . Perkovic, V. (2019). Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease in Primary and Secondary Cardiovascular Prevention Groups. *Circulation*, 140(9), 739-750. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042007
- Maier, I. L., Karch, A., Lipke, C., Behme, D., Mpotsaris, A., Kabbasch, C., . . . Liman, J. (2018). Transluminal angioplasty and stenting versus conservative treatment in patients with symptomatic basilar artery stenosis : Perspective for future clinical trials. *Clin Neuroradiol*, 28(1), 33-38. doi:10.1007/s00062-016-0528-x
- Manson, J. E., Chlebowski, R. T., Stefanick, M. L., Aragaki, A. K., Rossouw, J. E., Prentice, R. L., . . . Wallace, R. B. (2013). Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *Jama*, 310(13), 1353-1368. doi:10.1001/jama.2013.278040
- Marjoribanks, J., Farquhar, C., Roberts, H., & Lethaby, A. (2012). Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*, 7, CD004143. doi:10.1002/14651858.CD004143.pub4
- Marjoribanks, J., Farquhar, C. M., Roberts, H., & Lethaby, A. (2018). Cochrane corner: long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Heart*, 104(2), 93-95. doi:10.1136/heartjnl-2017-311583
- Markus, H. S., Harshfield, E. L., Compter, A., Kuker, W., Kappelle, L. J., Clifton, A., . . . Vertebral Stenosis Trialists, C. (2019). Stenting for symptomatic vertebral artery stenosis: a preplanned pooled individual patient data analysis. *Lancet Neurol*, 18(7), 666-673. doi:10.1016/S1474-4422(19)30149-8
- Markus, H. S., Larsson, S. C., Kuker, W., Schulz, U. G., Ford, I., Rothwell, P. M., . . . Investigators, V. (2017). Stenting for symptomatic vertebral artery stenosis: The Vertebral Artery Ischaemia Stenting Trial. *Neurology*, 89(12), 1229-1236. doi:10.1212/WNL.0000000000004385
- Marquardt, L., Kuker, W., Chandratheva, A., Geraghty, O., & Rothwell, P. M. (2009). Incidence and prognosis of > or = 50% symptomatic vertebral or basilar artery stenosis: prospective population-based study. *Brain*, 132(Pt 4), 982-988. doi:10.1093/brain/awp026

- Marti-Carvajal, A. J., Sola, I., & Lathyris, D. (2015). Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev*, *1*, CD006612. doi:10.1002/14651858.CD006612.pub4
- Martinez-Garcia, M. A., Campos-Rodriguez, F., Soler-Cataluna, J. J., Catalan-Serra, P., Roman-Sanchez, P., & Montserrat, J. M. (2012). Increased incidence of nonfatal cardiovascular events in stroke patients with sleep apnoea: effect of CPAP treatment. *Eur Respir J*, *39*(4), 906-912. doi:10.1183/09031936.00011311
- Martinez-Garcia, M. A., Soler-Cataluna, J. J., Ejarque-Martinez, L., Soriano, Y., Roman-Sanchez, P., Illa, F. B., . . . Duran-Cantolla, J. (2009). Continuous positive airway pressure treatment reduces mortality in patients with ischemic stroke and obstructive sleep apnea: a 5-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med*, *180*(1), 36-41. doi:10.1164/rccm.200808-1341OC
- Mazzaglia, G., Britton, A. R., Altmann, D. R., & Chenet, L. (2001). Exploring the relationship between alcohol consumption and non-fatal or fatal stroke: a systematic review. *Addiction*, *96*(12), 1743-1756. doi:10.1080/09652140120089490
- McBane, R. D., 2nd, Wysokinski, W. E., Le-Rademacher, J. G., Zemla, T., Ashrani, A., Tafur, A., . . . Loprinzi, C. L. (2020). Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost*, *18*(2), 411-421. doi:10.1111/jth.14662
- Meschia, J. F., Bushnell, C., Boden-Albala, B., Braun, L. T., Bravata, D. M., Chaturvedi, S., . . . Council on, H. (2014). Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, *45*(12), 3754-3832. doi:10.1161/STR.0000000000000046
- Meyer, L., Leischner, H., Thomalla, G., Krause, L. U., Lowens, S., Rothaupt, J., . . . Bester, M. (2020). Stenting with Acclino (flex) for symptomatic intracranial stenosis as secondary stroke prevention. *J Neurointerv Surg*, *12*(11), 1127-1131. doi:10.1136/neurintsurg-2019-015744
- Miao, Z., Zhang, Y., Shuai, J., Jiang, C., Zhu, Q., Chen, K., . . . Study Group of Registry Study of Stenting for Symptomatic Intracranial Artery Stenosis in, C. (2015). Thirty-Day Outcome of a Multicenter Registry Study of Stenting for Symptomatic Intracranial Artery Stenosis in China. *Stroke*, *46*(10), 2822-2829. doi:10.1161/STROKEAHA.115.010549
- Mikkola, T. S., Tuomikoski, P., Lyytinen, H., Korhonen, P., Hoti, F., Vattulainen, P., . . . Ylikorkala, O. (2016). Vaginal estradiol use and the risk for cardiovascular mortality. *Hum Reprod*, *31*(4), 804-809. doi:10.1093/humrep/dew014
- Mohr, J. P., Thompson, J. L., Lazar, R. M., Levin, B., Sacco, R. L., Furie, K. L., . . . Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study, G. (2001). A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med*, *345*(20), 1444-1451. doi:10.1056/NEJMoa011258

- Monami, M., Dicembrini, I., & Mannucci, E. (2017). Effects of SGLT-2 inhibitors on mortality and cardiovascular events: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol*, *54*(1), 19-36. doi:10.1007/s00592-016-0892-7
- Nave, A. H., Rackoll, T., Grittner, U., Blasing, H., Gorsler, A., Nabavi, D. G., . . . Floel, A. (2019). Physical Fitness Training in Patients with Subacute Stroke (PHYS-STROKE): multicentre, randomised controlled, endpoint blinded trial. *BMJ*, *366*, l5101. doi:10.1136/bmj.l5101
- Naylor, A. R., Ricco, J. B., de Borst, G. J., Debus, S., de Haro, J., Halliday, A., . . . Venermo, M. (2018). Editor's Choice – Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease: 2017 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*, *55*(1), 3-81. doi:10.1016/j.ejvs.2017.06.021
- Nicholls, S. J., Puri, R., Anderson, T., Ballantyne, C. M., Cho, L., Kastelein, J. J., . . . Nissen, S. E. (2016). Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *Jama*, *316*(22), 2373-2384. doi:10.1001/jama.2016.16951
- Niewada, M., & Michel, P. (2016). Lifestyle modification for stroke prevention: facts and fiction. *Curr Opin Neurol*, *29*(1), 9-13. doi:10.1097/WCO.0000000000000285
- Nordmeyer, H., Chapot, R., Aycil, A., Stracke, C. P., Wallocha, M., Hadisurya, M. J., . . . Weber, R. (2018). Angioplasty and Stenting of Intracranial Arterial Stenosis in Perforator-Bearing Segments: A Comparison Between the Anterior and the Posterior Circulation. *Front Neurol*, *9*, 533. doi:10.3389/fneur.2018.00533
- O'Donnell, M. J., Xavier, D., Liu, L., Zhang, H., Chin, S. L., Rao-Melacini, P., . . . investigators, I. (2010). Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*, *376*(9735), 112-123. doi:10.1016/S0140-6736(10)60834-3
- Oono, I. P., Mackay, D. F., & Pell, J. P. (2011). Meta-analysis of the association between secondhand smoke exposure and stroke. *J Public Health (Oxf)*, *33*(4), 496-502. doi:10.1093/pubmed/fdr025
- Ovbiagele, B., Bath, P. M., Cotton, D., Vinisko, R., & Diener, H. C. (2011). Obesity and recurrent vascular risk after a recent ischemic stroke. *Stroke*, *42*(12), 3397-3402. doi:10.1161/STROKEAHA.111.624957
- Palm, F., Urbanek, C., Rose, S., Buggle, F., Bode, B., Hennerici, M. G., . . . Grau, A. J. (2010). Stroke Incidence and Survival in Ludwigshafen am Rhein, Germany: the Ludwigshafen Stroke Study (LuSSt). *Stroke*, *41*(9), 1865-1870. doi:10.1161/STROKEAHA.110.592642
- Parra, O., Sanchez-Armengol, A., Bonnin, M., Arboix, A., Campos-Rodriguez, F., Perez-Ronchel, J., . . . Macarron, J. L. (2011). Early treatment of obstructive apnoea and stroke outcome: a randomised controlled trial. *Eur Respir J*, *37*(5), 1128-1136. doi:10.1183/09031936.00034410

- Parra, O., Sanchez-Armengol, A., Capote, F., Bonnin, M., Arboix, A., Campos-Rodriguez, F., . . . Macarron, J. L. (2015). Efficacy of continuous positive airway pressure treatment on 5-year survival in patients with ischaemic stroke and obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *J Sleep Res*, *24*(1), 47-53. doi:10.1111/jsr.12181
- Pengo, V., Denas, G., Zoppellaro, G., Jose, S. P., Hoxha, A., Ruffatti, A., . . . Banzato, A. (2018). Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood*, *132*(13), 1365-1371. doi:10.1182/blood-2018-04-848333
- Peragallo Urrutia, R., Coeytaux, R. R., McBroom, A. J., Gierisch, J. M., Havrilesky, L. J., Moorman, P. G., . . . Myers, E. R. (2013). Risk of acute thromboembolic events with oral contraceptive use: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*, *122*(2 Pt 1), 380-389. doi:10.1097/AOG.0b013e3182994c43
- Perk, J., De Backer, G., Gohlke, H., Graham, I., Reiner, Z., Verschuren, M., . . . Zannad, F. (2012). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*, *33*(13), 1635-1701. doi:10.1093/eurheartj/ehs092
- Perk, J., De Backer, G., Gohlke, H., Graham, I., Reiner, Z., Verschuren, M., . . . Guidelines, E. S. C. C. f. P. (2012). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*, *33*(13), 1635-1701. doi:10.1093/eurheartj/ehs092
- Peters, S. A., Huxley, R. R., & Woodward, M. (2014). Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet*, *383*(9933), 1973-1980. doi:10.1016/S0140-6736(14)60040-4
- Petty, G. W., Brown, R. D., Jr., Whisnant, J. P., Sicks, J. D., O'Fallon, W. M., & Wiebers, D. O. (1998). Survival and recurrence after first cerebral infarction: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1975 through 1989. *Neurology*, *50*(1), 208-216. doi:10.1212/wnl.50.1.208
- Powers, W. J., Rabinstein, A. A., Ackerson, T., Adeoye, O. M., Bambakidis, N. C., Becker, K., . . . Tirschwell, D. L. (2019). Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, *50*(12), e344-e418. doi:10.1161/STR.0000000000000211
- Pujades-Rodriguez, M., George, J., Shah, A. D., Rapsomaniki, E., Denaxas, S., West, R., . . . Hemingway, H. (2015). Heterogeneous associations between smoking and a wide range of

- initial presentations of cardiovascular disease in 1937360 people in England: lifetime risks and implications for risk prediction. *Int J Epidemiol*, 44(1), 129-141. doi:10.1093/ije/dyu218
- Quelleleitlinie Canada. (2012). *Canadian best practice recommendations for stroke care, 4th ed.* Canadian Stroke network and the Heart and Stroke Foundation of Canada
- Ramirez, C. A., Febrer, G., Gaudric, J., Abou-Taam, S., Beloucif, K., Chiche, L., & Koskas, F. (2012). Open repair of vertebral artery: a 7-year single-center report. *Ann Vasc Surg*, 26(1), 79-85. doi:10.1016/j.avsg.2011.09.001
- Raskob, G. E., van Es, N., Verhamme, P., Carrier, M., Di Nisio, M., Garcia, D., . . . Hokusai, V. T. E. C. I. (2018). Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*, 378(7), 615-624. doi:10.1056/NEJMoa1711948
- Rees, K., Takeda, A., Martin, N., Ellis, L., Wijesekara, D., Vepa, A., . . . Stranges, S. (2019). Mediterranean-style diet for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 3, CD009825. doi:10.1002/14651858.CD009825.pub3
- Reimers, C. D., Knapp, G., & Reimers, A. K. (2009). Exercise as stroke prophylaxis. *Dtsch Arztebl Int*, 106(44), 715-721. doi:10.3238/arztebl.2009.0715
- Renoux, C., Dell'aniello, S., Garbe, E., & Suissa, S. (2010). Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ*, 340, c2519. doi:10.1136/bmj.c2519
- Roach, R. E., Helmerhorst, F. M., Lijfering, W. M., Stijnen, T., Algra, A., & Dekkers, O. M. (2015). Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*(8), CD011054. doi:10.1002/14651858.CD011054.pub2
- Rossouw, J. E., Prentice, R. L., Manson, J. E., Wu, L., Barad, D., Barnabei, V. M., . . . Stefanick, M. L. (2007). Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *Jama*, 297(13), 1465-1477. doi:10.1001/jama.297.13.1465
- Rudd, A. G., Bowen, A., Young, G. R., & James, M. A. (2017). The latest national clinical guideline for stroke. *Clin Med (Lond)*, 17(2), 154-155. doi:10.7861/clinmedicine.17-2-154
- Ruland, S., Hung, E., Richardson, D., Misra, S., Gorelick, P. B., & African American Antiplatelet Stroke Prevention Study, I. (2005). Impact of obesity and the metabolic syndrome on risk factors in African American stroke survivors: a report from the AAASPS. *Arch Neurol*, 62(3), 386-390. doi:10.1001/archneur.62.3.386
- Rutten-Jacobs, L. C., Larsson, S. C., Malik, R., Rannikmae, K., consortium, M., International Stroke Genetics, C., . . . Traylor, M. (2018). Genetic risk, incident stroke, and the benefits of adhering to a healthy lifestyle: cohort study of 306 473 UK Biobank participants. *BMJ*, 363, k4168. doi:10.1136/bmj.k4168
- Sacks, F. M., Svetkey, L. P., Vollmer, W. M., Appel, L. J., Bray, G. A., Harsha, D., . . . Lin, P. H. (2001). Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med*, 344(1), 3-10. doi:10.1056/nejm200101043440101

- Salik, A. E., Selcuk, H. H., Zalov, H., Kilinc, F., Cirak, M., & Kara, B. (2019). Medium-term results of undersized angioplasty and stenting for symptomatic high-grade intracranial atherosclerotic stenosis with Enterprise. *Interv Neuroradiol*, 25(5), 484-490. doi:10.1177/1591019919832244
- Samson, M. E., Adams, S. A., Merchant, A. T., Maxwell, W. D., Zhang, J., Bennett, C. L., & Hebert, J. R. (2016). Cardiovascular disease incidence among females in South Carolina by type of oral contraceptives, 2000-2013: a retrospective cohort study. *Arch Gynecol Obstet*, 294(5), 991-997. doi:10.1007/s00404-016-4143-5
- Sander, D., Poppert, H., Sander, K., & Etgen, T. (2011). Primärprävention des Schlaganfalls – Was ist neu? [Primary Prevention of Stroke – What is New?]. *Aktuelle Neurologie*, 38(08), 414-427.
- Sare, G. M., Gray, L. J., & Bath, P. M. (2008). Association between hormone replacement therapy and subsequent arterial and venous vascular events: a meta-analysis. *Eur Heart J*, 29(16), 2031-2041. doi:10.1093/eurheartj/ehn299
- Sarikaya, H., da Costa, B. R., Baumgartner, R. W., Duclos, K., Touze, E., de Bray, J. M., . . . Juni, P. (2013). Antiplatelets versus anticoagulants for the treatment of cervical artery dissection: Bayesian meta-analysis. *PLoS One*, 8(9), e72697. doi:10.1371/journal.pone.0072697
- Saunders, D. H., Sanderson, M., Hayes, S., Kilrane, M., Greig, C. A., Brazzelli, M., & Mead, G. E. (2016). Physical fitness training for stroke patients. *Cochrane Database Syst Rev*, 3, CD003316. doi:10.1002/14651858.CD003316.pub6
- Schachter, M. E., Tran, H. A., & Anand, S. S. (2008). Oral anticoagulants and non-cardioembolic stroke prevention. *Vasc Med*, 13(1), 55-62. doi:10.1177/1358863X07086191
- Schievink, W. I., Mokri, B., & Piepgras, D. G. (1994). Spontaneous dissections of cervicocephalic arteries in childhood and adolescence. *Neurology*, 44(9), 1607-1612. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7936283>
- Schurks, M., Rist, P. M., Bigal, M. E., Buring, J. E., Lipton, R. B., & Kurth, T. (2009). Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 339, b3914. doi:10.1136/bmj.b3914
- Sheikh, H. U., Pavlovic, J., Loder, E., & Burch, R. (2018). Risk of Stroke Associated With Use of Estrogen Containing Contraceptives in Women With Migraine: A Systematic Review. *Headache*, 58(1), 5-21. doi:10.1111/head.13229
- Shinohara, Y., Gotoh, F., Tohgi, H., Hirai, S., Terashi, A., Fukuuchi, Y., . . . Ohashi, Y. (2008). Antiplatelet cilostazol is beneficial in diabetic and/or hypertensive ischemic stroke patients. Subgroup analysis of the cilostazol stroke prevention study. *Cerebrovasc Dis*, 26(1), 63-70. doi:10.1159/000135654
- Sjostrom, L., Peltonen, M., Jacobson, P., Sjostrom, C. D., Karason, K., Wedel, H., . . . Carlsson, L. M. (2012). Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *Jama*, 307(1), 56-65. doi:10.1001/jama.2011.1914

- Somers, V. K., White, D. P., Amin, R., Abraham, W. T., Costa, F., Culebras, A., . . . Young, T. (2008). Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. *J Am Coll Cardiol*, *52*(8), 686-717. doi:10.1016/j.jacc.2008.05.002
- Spetzler, R. F., Hadley, M. N., Martin, N. A., Hopkins, L. N., Carter, L. P., & Budny, J. (1987). Vertebrobasilar insufficiency. Part 1: Microsurgical treatment of extracranial vertebrobasilar disease. *J Neurosurg*, *66*(5), 648-661. doi:10.3171/jns.1987.66.5.0648
- Stayman, A. N., Nogueira, R. G., & Gupta, R. (2011). A systematic review of stenting and angioplasty of symptomatic extracranial vertebral artery stenosis. *Stroke*, *42*(8), 2212-2216. doi:10.1161/STROKEAHA.110.611459
- Stratton, I. M., Cull, C. A., Adler, A. I., Matthews, D. R., Neil, H. A., & Holman, R. R. (2006). Additive effects of glycaemia and blood pressure exposure on risk of complications in type 2 diabetes: a prospective observational study (UKPDS 75). *Diabetologia*, *49*(8), 1761-1769. doi:10.1007/s00125-006-0297-1
- Strazzullo, P., D'Elia, L., Kandala, N. B., & Cappuccio, F. P. (2009). Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospective studies. *BMJ*, *339*, b4567. doi:10.1136/bmj.b4567
- Tanaka, R., Yamashiro, K., Okuma, Y., Shimura, H., Nakamura, S., Ueno, Y., . . . Urabe, T. (2015). Effects of Pioglitazone for Secondary Stroke Prevention in Patients with Impaired Glucose Tolerance and Newly Diagnosed Diabetes: The J-SPIRIT Study. *J Atheroscler Thromb*, *22*(12), 1305-1316. doi:10.5551/jat.30007
- Tepper, N. K., Whiteman, M. K., Marchbanks, P. A., James, A. H., & Curtis, K. M. (2016). Progestin-only contraception and thromboembolism: A systematic review. *Contraception*, *94*(6), 678-700. doi:10.1016/j.contraception.2016.04.014
- Thompson, M. C., Issa, M. A., Lazzaro, M. A., & Zaidat, O. O. (2014). The natural history of vertebral artery origin stenosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, *23*(1), e1-4. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.12.004
- Tian, X., Du, H., Li, L., Bennett, D., Gao, R., Li, S., . . . China Kadoorie Biobank, s. (2017). Fruit consumption and physical activity in relation to all-cause and cardiovascular mortality among 70,000 Chinese adults with pre-existing vascular disease. *PLoS One*, *12*(4), e0173054. doi:10.1371/journal.pone.0173054
- Topol, E. J., Easton, D., Harrington, R. A., Amarenco, P., Califf, R. M., Graffagnino, C., . . . Blockade of the Glycoprotein, I. I. R. t. A. V. O. T. I. (2003). Randomized, double-blind, placebo-controlled, international trial of the oral IIb/IIIa antagonist lotrafiban in coronary and cerebrovascular disease. *Circulation*, *108*(4), 399-406. doi:10.1161/01.CIR.0000084501.48570.F6

- Tsivgoulis, G., Katsanos, A. H., Magoufis, G., Kargiotis, O., Papadimitropoulos, G., Vadikolias, K., . . . Alexandrov, A. V. (2016). Percutaneous transluminal angioplasty and stenting for symptomatic intracranial arterial stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Neurol Disord*, *9*(5), 351-358. doi:10.1177/1756285616650357
- Turan, T. N., Maidan, L., Cotsonis, G., Lynn, M. J., Romano, J. G., Levine, S. R., . . . Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease, I. (2009). Failure of antithrombotic therapy and risk of stroke in patients with symptomatic intracranial stenosis. *Stroke*, *40*(2), 505-509. doi:10.1161/STROKEAHA.108.528281
- Uchino, A., Saito, N., Watadani, T., Okada, Y., Kozawa, E., Nishi, N., . . . Takahashi, M. (2012). Vertebral artery variations at the C1-2 level diagnosed by magnetic resonance angiography. *Neuroradiology*, *54*(1), 19-23. doi:10.1007/s00234-011-0849-z
- Venetkoski, M., Savolainen-Peltonen, H., Rahkola-Soisalo, P., Hoti, F., Vattulainen, P., Gissler, M., . . . Mikkola, T. S. (2018). Increased cardiac and stroke death risk in the first year after discontinuation of postmenopausal hormone therapy. *Menopause*, *25*(4), 375-379. doi:10.1097/GME.0000000000001023
- Viscoli, C. M., Brass, L. M., Kernan, W. N., Sarrel, P. M., Suissa, S., & Horwitz, R. I. (2001). A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med*, *345*(17), 1243-1249. doi:10.1056/NEJMoa010534
- Viscoli, C. M., Inzucchi, S. E., Young, L. H., Insogna, K. L., Conwit, R., Furie, K. L., . . . Investigators, I. T. (2017). Pioglitazone and Risk for Bone Fracture: Safety Data From a Randomized Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab*, *102*(3), 914-922. doi:10.1210/jc.2016-3237
- Völker, W., Besselmann, M., Dittrich, R., Nabavi, D., Konrad, C., Dziewas, R., . . . Kühlenbaumer, G. (2005). Generalized arteriopathy in patients with cervical artery dissection. *Neurology*, *64*(9), 1508-1513. doi:10.1212/01.WNL.0000159739.24607.98
- Völker, W., Dittrich, R., Grewe, S., Nassenstein, I., Csiba, L., Herczeg, L., . . . Ringelstein, E. B. (2011). The outer arterial wall layers are primarily affected in spontaneous cervical artery dissection. *Neurology*, *76*(17), 1463-1471. doi:10.1212/WNL.0b013e318217e71c
- Wang, T., Yang, K., Luo, J., Gao, P., Ma, Y., Wang, Y., . . . Jiao, L. (2020). Outcomes after stenting for symptomatic intracranial arterial stenosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*, *267*(3), 581-590. doi:10.1007/s00415-018-09176-x
- Wassertheil-Smoller, S., Hendrix, S. L., Limacher, M., Heiss, G., Kooperberg, C., Baird, A., . . . Investigators, W. H. I. (2003). Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *Jama*, *289*(20), 2673-2684. doi:10.1001/jama.289.20.2673
- Weber, R., Goertler, M., Benemann, J., Diener, H. C., Weimar, C., & German Stroke Study, C. (2009). Prognosis after cryptogenic cerebral ischemia in patients with coagulopathies. *Cerebrovasc Dis*, *28*(6), 611-617. doi:10.1159/000251172

- Wein, T., Lindsay, M. P., Cote, R., Foley, N., Berlingieri, J., Bhogal, S., . . . Stroke Foundation Canadian Stroke Best Practice, C. (2018). Canadian stroke best practice recommendations: Secondary prevention of stroke, sixth edition practice guidelines, update 2017. *Int J Stroke*, *13*(4), 420-443. doi:10.1177/1747493017743062
- Wilcox, R., Bousser, M. G., Betteridge, D. J., Schernthaner, G., Pirags, V., Kupfer, S., . . . Investigators, P. R. (2007). Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke*, *38*(3), 865-873. doi:10.1161/01.STR.0000257974.06317.49
- Williams, M. A., Fleg, J. L., Ades, P. A., Chaitman, B. R., Miller, N. H., Mohiuddin, S. M., . . . Prevention. (2002). Secondary prevention of coronary heart disease in the elderly (with emphasis on patients > or =75 years of age): an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention. *Circulation*, *105*(14), 1735-1743. doi:10.1161/01.cir.0000013074.73995.6c
- Wityk, R. J., Chang, H. M., Rosengart, A., Han, W. C., DeWitt, L. D., Pessin, M. S., & Caplan, L. R. (1998). Proximal extracranial vertebral artery disease in the New England Medical Center Posterior Circulation Registry. *Arch Neurol*, *55*(4), 470-478. doi:10.1001/archneur.55.4.470
- Yatsuya, H., Yamagishi, K., North, K. E., Brancati, F. L., Stevens, J., Folsom, A. R., & Investigators, A. S. (2010). Associations of obesity measures with subtypes of ischemic stroke in the ARIC Study. *J Epidemiol*, *20*(5), 347-354. doi:10.2188/jea.je20090186
- You, R. X., McNeil, J. J., O'Malley, H. M., Davis, S. M., Thrift, A. G., & Donnan, G. A. (1997). Risk factors for stroke due to cerebral infarction in young adults. *Stroke*, *28*(10), 1913-1918. doi:10.1161/01.str.28.10.1913
- Young, A. M., Marshall, A., Thirlwall, J., Chapman, O., Lokare, A., Hill, C., . . . Levine, M. (2018). Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). *J Clin Oncol*, *36*(20), 2017-2023. doi:10.1200/JCO.2018.78.8034
- Yu, J., Zhou, Z., McEvoy, R. D., Anderson, C. S., Rodgers, A., Perkovic, V., & Neal, B. (2017). Association of Positive Airway Pressure With Cardiovascular Events and Death in Adults With Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama*, *318*(2), 156-166. doi:10.1001/jama.2017.7967
- Zaidat, O. O., Fitzsimmons, B. F., Woodward, B. K., Wang, Z., Killer-Oberpfalzer, M., Wakhloo, A., . . . Investigators, V. T. (2015). Effect of a balloon-expandable intracranial stent vs medical therapy on risk of stroke in patients with symptomatic intracranial stenosis: the VISSIT randomized clinical trial. *Jama*, *313*(12), 1240-1248. doi:10.1001/jama.2015.1693
- Zelniker, T. A., Wiviott, S. D., Raz, I., Im, K., Goodrich, E. L., Bonaca, M. P., . . . Sabatine, M. S. (2019). SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal

outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*, 393(10166), 31-39. doi:10.1016/S0140-6736(18)32590-X

Zeyfang A, Wenecke J, Bahrmann A. (2019) Diabetes mellitus im Alter. *Diabetologie und Stoffwechsel*; 14 (S 02), S207-S213.

Zeyfang, A., Wernecke, J., & Bahrmann, A. (2020). Diabetes mellitus im Alter. *Diabetologie und Stoffwechsel*, 15(S 01), S112-S119.

Zhang, C., Qin, Y. Y., Chen, Q., Jiang, H., Chen, X. Z., Xu, C. L., . . . Zhou, Y. H. (2014). Alcohol intake and risk of stroke: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Int J Cardiol*, 174(3), 669-677. doi:10.1016/j.ijcard.2014.04.225

# Impressum

© 2022 Deutsche Gesellschaft für Neurologie,  
Reinhardtstr. 27 C, 10117 Berlin

## Kommission Leitlinien der DGN

### Vorsitzende

Prof. Dr. med. Helmuth Steinmetz  
PD Dr. med. Oliver Kastrup (stellv.)

### Mitglieder

Prof. Dr. med. Christian Gerloff  
Prof. Dr. med. Peter U. Heuschmann  
Prof. Dr. med. Günter Höglinger  
Prof. Dr. med. Dagny Holle-Lee  
Prof. Dr. med. Susanne Knake  
Prof. Dr. med. Thomas Lempert  
Prof. Dr. med. Matthias Maschke (Vertreter der Chefarzte)  
Dr. med. Uwe Meier (Vertreter der Niedergelassenen)  
Prof. Dr. med. Hans-Walter Pfister  
Prof. Dr. med. Thomas Platz  
Prof. Dr. med. Heinz Reichmann  
Prof. Dr. med. Peter Sandor (Vertreter der SNG)  
Prof. Dr. med. Christiane Schneider-Gold  
Prof. Dr. med. Claudia Sommer  
Prof. Dr. med. Bernhard J. Steinhoff  
Prof. Dr. med. Lars Timmermann  
Prof. Dr. med. Götz Thomalla  
Prof. Dr. med. Claus W. Wallesch  
Prof. Dr. med. Jörg R. Weber (Vertreter der ÖGN)  
Prof. Dr. med. Christian Weimar  
Prof. Dr. med. Michael Weller  
Prof. Dr. med. Wolfgang Wick

## Editorial Office der DGN

Redaktion: Katja Ziegler, Sonja van Eys,  
DGN Dienstleistungsgesellschaft mbH,  
Reinhardtstr. 27 C, 10117 Berlin

Clinical Pathways: Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Hufschmidt

Kontakt: leitlinien@dgn.org

**Versionsnummer:** 1.1  
**Erstveröffentlichung:** 02/2022  
**Nächste Überprüfung geplant:** 01/2027

**Versionsnummer:** 1.0  
**Erstveröffentlichung:** 02/2022  
**Nächste Überprüfung geplant:** 01/2027