

S3-Leitlinie – Teil 1 (Langversion)

»Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke«

- 25 Schlüsselfragen
- mit begründeten Empfehlungen

Herausgebende Fachgesellschaften:

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

Steuergruppe:

M. Endres², H.-C. Diener²,
M. Behnke, J. Röther¹

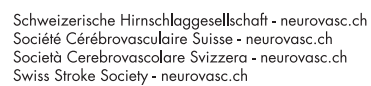
verabschiedet durch folgende Fachgesellschaften, Berufsverbände und Organisationen:

1. Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft
2. Deutsche Gesellschaft für Neurologie
3. Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie
4. Deutsche Gesellschaft für Angiologie
5. Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
6. Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL® /
Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention
7. Deutsche Diabetes Gesellschaft
8. Deutsche Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie e.V.
9. Deutsche Gesellschaft für Pharmakologie
10. Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin
11. Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe
12. Insult Hilfe e.V.
13. Selbsthilfeverband Schlaganfallbetroffener und
gleichartig Behinderter SSB e.V.
14. Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG)
15. Berufsverband deutscher Neurologen
16. Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung
17. Schweizerische Hirnschlaggesellschaft
18. Österreichische Schlaganfall-Gesellschaft

Leitliniengruppe:

W. Daniels¹², M. Dichgans,
G. Deuschl², W. Döhner,
H.-H. Eckstein¹⁰, J. Fiehler³,
C. Gerloff, M. Grond¹,
P.U. Heuschmann,
T. Hohlfeld⁹, S. Hohnloser,
M. Jauß, K. Kessler¹⁵,
R. Kolloch⁵, I. Kopp,
U. Laufs, G. Lenz¹³,
R. Lobmann⁷, P. Lyrrer¹⁷,
M. Moser¹⁶, C. Muche-
Borowski, R. Nau¹⁴,
T. Neumann-Haefelin,
M.C. Olma, R. Püllen⁸,
E.B. Ringelstein, P. Ringleb,
J. Schrader⁶, R. Veltkamp,
M. Wagner¹¹, N. Weiss⁴,
I. Wellwood, J. Willeit¹⁸

**VERABSCHIEDET DURCH FOLGENDE FACHGESELLSCHAFTEN,
BERUFSVERBÄNDE UND ORGANISATIONEN:**



INHALT

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
PRÄAMBEL	8
1. KAPITEL: THROMBOZYTENFUNKTIONSHEMMER	
Einleitung	10
○ Schlüsselfrage 1:	12
Ist der Einsatz von Thrombozytenfunktionshemmern bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA wirksamer im Vergleich zu Placebo hinsichtlich des kombinierten Endpunktes (Myokardinfarkt, Schlaganfall, vaskulärer Tod) oder eines Schlaganfalls?	
○ Schlüsselfrage 2:	13
Ist Clopidogrel bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA wirksamer als ASS hinsichtlich des kombinierten Endpunktes (Myokardinfarkt, Schlaganfall, vaskulärer Tod) oder eines Schlaganfalls?	
○ Schlüsselfrage 3:	14
Welche Dosis bietet den größten Nutzen bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA verglichen mit Placebo hinsichtlich der Reduktion des kombinierten Endpunktes (Myokardinfarkt, Schlaganfall, vaskulärer Tod) oder eines Schlaganfalls im Vergleich zum Risiko schwerwiegender oder tödlicher Blutungen?	
○ Schlüsselfrage 4:	15
Ist die Kombination aus ASS plus Dipyridamol bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA wirksamer als ASS oder Clopidogrel hinsichtlich des kombinierten Endpunktes (Myokardinfarkt, Schlaganfall, vaskulärer Tod) oder eines Schlaganfalls im Vergleich zum Risiko schwerwiegender oder tödlicher Blutungen?	
○ Schlüsselfrage 5:	17
Ist eine Kombination von ASS mit Clopidogrel bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA wirksamer als Placebo, ASS oder Clopidogrel hinsichtlich des kombinierten Endpunktes (Myokardinfarkt, Schlaganfall, vaskulärer Tod) oder eines Schlaganfalls im Vergleich zum Risiko schwerwiegender oder tödlicher Blutungen?	
○ Schlüsselfrage 6:	19
Sind Thrombozytenfunktionshemmer (TFH) innerhalb der ersten 48 Stunden nach dem Ereignis bei Patienten nach akutem ischämischem Schlaganfall oder TIA wirksamer als keine Therapie oder Placebo hinsichtlich des kombinierten Endpunktes (Myokardinfarkt, Schlaganfall, vaskulärer Tod) oder eines Schlaganfalls im Vergleich zum Risiko schwerwiegender oder tödlicher Blutungen?	
○ Schlüsselfrage 7:	20
Gibt es Indikationen für die parenterale Gabe von Thrombozytenfunktionshemmern bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA im Vergleich zu keiner oder oraler Therapie hinsichtlich des kombinierten Endpunktes (Myokardinfarkt, Schlaganfall, vaskulärer Tod) oder eines Schlaganfalls im Vergleich zum Risiko schwerwiegender oder tödlicher Blutungen (z.B. schwere Schluckstörung, Resorptionsstörung)?	
○ Schlüsselfrage 8:	21
Soll bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA, die unter Behandlung mit einem Thrombozytenfunktionshemmer einen wiederholten Schlaganfall oder TIA erlitten haben, ein TFH-Funktionstest zum Nachweis einer effektiven Thrombozytenfunktionshemmung durchgeführt werden?	
○ Schlüsselfrage 9:	22
Soll bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA, die unter Behandlung mit einem Thrombozytenfunktionshemmer einen wiederholten Schlaganfall oder TIA erlitten haben, die Dosis des jeweiligen Thrombozytenfunktionshemmers gesteigert oder auf einen anderen Thrombozytenfunktionshemmer bzw. auf orale Antikoagulation umgestellt werden?	

- **Schlüsselfrage 10:** _____ **23**
Ist bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA mit gastrointestinalen Problemen (z.B. Ulzera) das Nutzen-Risiko-Verhältnis beim Einsatz von Thrombozytenfunktionshemmern mit oder ohne Protonenpumpen-Inhibitor noch günstig hinsichtlich des kombinierten Endpunktes oder eines Schlaganfalls im Vergleich zum Risiko schwerwiegender gastrointestinaler Komplikationen?
- **Schlüsselfrage 11:** _____ **24**
Wie lange sollten Thrombozytenfunktionshemmer bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA hinsichtlich des kombinierten Endpunkts (Myokardinfarkt, Schlaganfall, vaskulärer Tod) oder eines Schlaganfalls gegeben werden?
- **Schlüsselfrage 12:** _____ **24**
Erhöht bei Patienten nach akutem ischämischen Schlaganfall oder TIA das plötzliche Absetzen von Thrombozytenfunktionshemmern verglichen mit der kontinuierlichen Thrombozytenfunktionshemmer-Gabe das Auftreten des kombinierten Endpunkts (Myokardinfarkt, Schlaganfall, vaskulärer Tod) oder eines Schlaganfalls?

2. KAPITEL: HYPERLIPIDÄMIE

- Einleitung** _____ **26**
- **Schlüsselfrage 1:** _____ **27**
Verhindern Statine bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA auch unter Berücksichtigung des Schlaganfallsubtyps (lakunär, atherothrombotisch, kardioembolisch) und der Komorbidität (KHK, Diabetes etc.) verglichen mit Placebo das Auftreten des kombinierten Endpunkts (Myokardinfarkt, Schlaganfall, vaskulärer Tod) oder eines Schlaganfalls?
- **Schlüsselfrage 2:** _____ **29**
Welche Zielwerte (Gesamt-, LDL-, HDL-Cholesterin, Triglyzeride, Lp(a), hsCRP) sollen bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA auch unter Berücksichtigung des Schlaganfallsubtyps (lakunär, atherothrombotisch, kardioembolisch) und der Komorbidität (KHK, Diabetes etc.) angestrebt werden?
- **Schlüsselfrage 3:** _____ **30**
Erhöht bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA das plötzliche Absetzen der Gabe von Statinen verglichen mit der kontinuierlichen Gabe das Auftreten des kombinierten Endpunkts (Myokardinfarkt, Schlaganfall, vaskulärer Tod) oder eines Schlaganfalls?
- **Schlüsselfrage 4:** _____ **31**
Verringern Fibrate alleine, Nikotinsäurederivate alleine, Ezetimibe alleine oder jeweils in Kombination mit einem Statin bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA verglichen mit Placebo das Auftreten des kombinierten Endpunkts (Myokardinfarkt, Schlaganfall, vaskulärer Tod) oder eines Schlaganfalls?

3. KAPITEL: ORALE ANTIKOAGULATION BEI VORHOFFLIMMERN

- Einleitung** _____ **33**
- **Schlüsselfrage 1:** _____ **34**
Verringert bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA mit permanentem, persistierendem oder paroxysmalem Vorhofflimmern die orale Antikoagulation oder die Gabe von Thrombozytenfunktionshemmern das Auftreten eines Schlaganfalls oder einer systemischen Embolie verglichen mit Placebo?
- **Schlüsselfrage 2:** _____ **35**
Ist bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA mit Vorhofflimmern mit Risikokonstellationen für schwerwiegende Blutungen (z. B. Sturzneigung, zerebrale Mikroangiopathie, Alter oder Demenz) die Gabe von oralen Antikoagulantien verglichen mit Thrombozytenfunktionshemmern hinsichtlich des Auftretens eines Schlaganfalls oder einer systemischen Embolie gerechtfertigt?

- **Schlüsselfrage 3:** _____ **37**
Ist die Behandlung von Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA mit Vorhofflimmern mit Dabigatran, Apixaban oder Rivaroxaban einer Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten überlegen hinsichtlich des Auftretens eines Schlaganfalls oder einer systemischen Embolie im Vergleich zum Risiko schwerwiegender oder tödlicher Blutungen?
- **Schlüsselfrage 4:** _____ **41**
Ist die Behandlung von Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA mit Vorhofflimmern mit Apixaban einer Behandlung mit Thrombozytenfunktionshemmern überlegen hinsichtlich des Auftretens eines Schlaganfalls oder einer systemischen Embolie im Vergleich zum Risiko schwerwiegender oder tödlicher Blutungen?
- **Schlüsselfrage 5:** _____ **43**
Ist die Behandlung von Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA mit Vorhofflimmern mit Antiarrhythmika einer Behandlung mit Placebo überlegen hinsichtlich des Auftretens des kombinierten Endpunktes (Myokardinfarkt, Schlaganfall, vaskulärem Tod) oder eines Schlaganfalls?

4. KAPITEL: THERAPIE DER ARTERIELLEN HYPERTONIE

- Einleitung** _____ **45**
- **Schlüsselfrage 1:** _____ **46**
Vermindert bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA die Behandlung mit Antihypertensiva verglichen mit Placebo oder verschiedenen Mono- oder Kombinationstherapien das Auftreten des kombinierten Endpunkts (Myokardinfarkt, Schlaganfall, vaskulärer Tod) oder eines Schlaganfalls?
- **Schlüsselfrage 2:** _____ **47**
Welche Zielwerte des systolischen und diastolischen Blutdrucks sollen bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA hinsichtlich des Auftretens des kombinierten Endpunkts (Myokardinfarkt, Schlaganfall, vaskulärer Tod) oder eines Schlaganfalls angestrebt werden?
- **Schlüsselfrage 3:** _____ **48**
Welche Zielwerte des systolischen und diastolischen Blutdrucks sollen bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA und Diabetes mellitus hinsichtlich des Auftretens des kombinierten Endpunkts (Myokardinfarkt, Schlaganfall, vaskulärer Tod) oder eines Schlaganfalls angestrebt werden?
- **Schlüsselfrage 4:** _____ **49**
Ist bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA mit Risikokonstellationen (z.B. hochgradige Gefäßstenosen oder Verschlüsse hirnversorgender Gefäße) die Gabe von Antihypertensiva verglichen mit keiner Blutdruckbehandlung hinsichtlich des Auftretens des kombinierten Endpunkts (Myokardinfarkt, Schlaganfall, vaskulärer Tod) oder eines Schlaganfalls gerechtfertigt?

5. LITERATURVERZEICHNIS _____ **51**

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACE	Angiotensin-konvertierendes Enzym
ACI	Arteria carotis interna
ADP	Adenosindiphosphat
ARB	Angiotensin Rezeptor Typ I Blocker
ASS	Acetylsalicylsäure
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CrCl	Creatinin-Clearance
CRP	C-reaktives Protein
EMA	European Medicines Agency
ER-DP	Extended-release dipyridamole
ESC	European Society of Cardiology
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HDL	High-density lipoprotein
HDL-C	High-density lipoprotein-cholesterol
HR	Hazard Ratio
hsCRP	High-sensitivity C-reactive protein
INR	International normalized ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat-Analyse
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LDL	Low density lipoprotein
LDL-C	Low density lipoprotein-cholesterol
LoE	Level of Evidence
Lp(a)	Lipoprotein a
LTA	Lichttransmissions-Aggregometrie
MEA	Multiple electrode platelet aggregometry
MMSE	Mini Mental State Examination
MRC	Medical Research Council
mRS	Modified Rankin Scale
NCEP	National Cholesterol Education Program
NIHR	National Institute for Health Research
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
NIHSSS	National Institutes of Health Stroke Scale Score
NNT	Number needed to treat
OR	Odds Ratio
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PPI	Protonenpumpen-Inhibitor
PROBE	Prospective randomized open blinded endpoint
QLL	Quelleleitlinie
RCP	Royal College of Physicians
RCT	Randomized controlled trial
RR	Relatives Risiko
RRR	Relative Risiko Reduktion
TF	Thrombozytenfunktion
TFH	Thrombozytenfunktionshemmer
TIA	Transitorische ischämische Attacke
VASP	Vasodilator-stimulated phosphoprotein
VHF	Vorhofflimmern

Studien

ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ACTIVE-A	Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial With Irbesartan for Prevention of Vascular Events
AIM-HIGH	Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health
ALLHAT	Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial
ARISTOTLE	Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation
ATHENA A	Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel Arm Trial to Assess the Efficacy of Dronedaron 400 mg Bid for the Prevention of Cardiovascular Hospitalization or Death from Any Cause in Patients with Atrial Fibrillation/Atrial Flutter (AF/AFL)
AVERROES	Apixaban Versus ASA to Reduce the Risk of Stroke
BAFTA	Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged
CAPRIE	Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events
CAST	Chinese Acute Stroke Trial
CHARISMA	Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance
CORONA	Controlled Rosuvastatin in Multinational Trial in Heart Failure
EAFIT	European Atrial Fibrillation Trial
EARLY	Early Treatment with Aspirin plus Extended-Release Dipyridamole for Transient Ischaemic Attack or Ischaemic Stroke within 24 h of Symptom Onset
ECST	European Carotid Surgery Trial
ESPRIT	European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial
ESPS-2	European Stroke Prevention Study 2
FASTER	Fast Assessment of Stroke and Transient Ischaemic Attack to Prevent Early Recurrence
GREACE	Greek Atorvastatin and Coronary-Heart-Disease Evaluation
HPS	Heart Protection Study
IST	The International Stroke Trial
JASAP	Japanese Aggrenox Stroke Prevention vs. Aspirin Programme
MATCH	Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-Risk Patients With Recent Transient Ischemic Attack or Ischemic Stroke
NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
NCEP	National Cholesterol Education Program
NIHR	National Institute for Health Research
PALLAS	Permanent Atrial Fibrillation Outcomes Study Using Dronedaron on Top of Standard Therapy
PRoFESS	Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes
RELY	Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulant Therapy
RESCUE	Randomized Evaluation of Patients with Stable Angina Comparing Utilization of Diagnostic Examination
ROCKET AF	Rivaroxaban - Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism
SPARCL	Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
WASID	Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease

PRÄAMBEL

Definitionen

Der Begriff „Sekundärprophylaxe“ in dieser Leitlinie bezeichnet die Behandlung von Patienten nach überlebtem ischämischen Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA). Alle anderen Patientengruppen und allen anderen Behandlungssituationen (insbesondere z.B. die Primärprävention oder die Akutbehandlung) sind nicht Gegenstand der Leitlinie.

Die zentralen Begriffe der transitorischen ischämischen Attacke (TIA) und des ischämischen Schlaganfalls werden in dieser Leitlinie wie folgt definiert: Eine TIA ist eine transitorische Episode einer neurologischen Dysfunktion, die durch eine fokale Ischämie des Gehirns, des Rückenmarks oder der Retina ohne Anhalt für einen akuten Infarkt verursacht wird (Easton et al. 2009).

Ein ischämischer Schlaganfall ist eine Episode einer neurologischen Dysfunktion, die durch einen fokalen Infarkt des Gehirns, des Rückenmarks oder der Retina verursacht wird. Ein Infarkt des zentralen Nervensystems wird definiert als Zelltod des Gehirns, des Rückenmarks oder der Retina, der einer Ischämie zuzuordnen ist, basierend auf neuropathologischer, bildgebender oder klinischer Evidenz eines dauerhaften Schadens (Sacco et al. 2013).

Partizipative Entscheidungsfindung

In dieser Leitlinie werden u.a. Empfehlungen für die Behandlung von Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA gegeben, bei denen mehrere Therapieoptionen zur Wahl stehen. Bei der oftmals komplexen Entscheidungsfindung und der hierfür notwendigen Wissensvermittlung zwischen Arzt und Patient erweist sich das Modell der „partizipativen Entscheidungsfindung“ als hilfreiche Orientierung. Nach diesem Modell basiert die gemeinsame Entscheidungsfindung vom behandelnden Arzt und dem Patienten auf gleichberechtigter Kommunikation (Büchi 2000; Dierks 2001; Klemperer 2003). Essentiell hierfür ist von Seiten des Arztes Transparenz und von Seiten des Patienten Krankheitseinsicht und die Fähigkeit zur kritischen Selbstbeobachtung.

Hier ein beispielhafter Ablauf der partizipativen Entscheidungsfindung (zitiert aus der S3-Leitlinie unipolare Depression, (DGPPN 2009)):

1. Aufklärung über Diagnose, Verlauf und Prognose der Erkrankung sowie Angebot einer Partizipativen Entscheidungsfindung
2. Gleichwertigkeit der möglichen Behandlungsoptionen betonen („Equipoise“)
3. Behandlungsmöglichkeiten und Risiken beschreiben
4. Explorieren von Verständnis, Gedanken und Befürchtungen des Patienten
5. Erwartungen und unterschiedliche Entscheidungspräferenzen erfassen
6. Entscheidung besprechen, treffen oder aufschieben
7. Folgevereinbarung treffen.

(nach Elwyn 2001; Härter 2005)

Wissenschaftlicher Hintergrund

Es handelt es sich hier um eine S3-Leitlinie, deren konsentrierte Empfehlungen auf wissenschaftlicher Evidenz basieren, die durch eine systematische Literaturrecherche identifiziert wurde¹.

Die S3-Leitlinie hat hierzu die vier wesentlichen Therapiemodalitäten zur Sekundärprophylaxe bei Schlaganfallpatienten (Thrombozytenaggregationshemmung, Antikoagulation, sowie Lipid- und Hypertonietherapie) in den Fokus gerückt. Die Schlüsselfragen zu diesen Themen wurden von der Steuergruppe der Leitlinie vorgeschlagen und von der Konsensusgruppe der Leitlinie, bestehend aus den Mandatsträgern der beteiligten Fachgesellschaften, Berufsverbänden und Organisationen, konsentriert.

Alle weiteren Aspekte der Sekundärprävention von TIA und Schlaganfall werden hier nicht besprochen, sondern sollen in dem zweiten Teil der Leitlinie bearbeitet werden (eine Auflistung dieser Themen sowie weitere Erläuterungen zu dem streng formalisierten Prozess der Leitlinienentwicklung finden sich im Methodenreport).

Klinische Fragen zur Diagnostik von Patienten nach Schlaganfall/TIA (z. B. Echokardiographie, rhythmologische Abklärung etc.) und zu weiteren Therapiemodalitäten (z.B. interventionelle Verfahren bei Vorhofflimmern) wurden nicht thematisiert. Zudem finden sich bei Patienten mit Schlaganfall/TIA häufig Komorbiditäten (KHK, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz etc.), die einer interdisziplinär-internistischen Betreuung bedürfen. Diesbezüglich verweisen wir auf die Leitlinien der jeweiligen Fachgesellschaften wie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK), der Deutschen Hypertonie Gesellschaft/Deutsche Hochdruckliga (DHL) und der European Society of Cardiology (ESC) (Camm et al. 2010; Laufs et al. 2010; Camm et al. 2012; Perk et al. 2012; Mancia et al. 2013; Montalescot et al. 2013; Taylor 2013; Ryden et al. 2014).

Darüber hinaus soll darauf hingewiesen werden, dass evidenzbasierte Empfehlungen auf Untersuchungen an einer bestimmten Studienpopulation basieren. Deren Übertragbarkeit auf Patienten, die der Studienpopulation nicht entsprechen (z.B. multimorbide oder hochbetagte Patienten), ist entsprechend begrenzt.

Ökonomische Abwägungen wurden in der Leitlinie nicht vorgenommen, so dass gesundheitsökonomische Studien entsprechend nicht berücksichtigt wurden. Aussagen zur Kosteneffektivität können somit nicht getroffen werden. Wir verweisen hier auf entsprechende Nationale Versorgungsleitlinien bzw. Berichte des IQWiG² und des G-BA.

1 Zur Beurteilung insbesondere neuer pharmazeutischer Substanzen im Hinblick auf eine Behandlungsempfehlung existierenden im deutschsprachigen Raum mehrere analytische Formate. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) veröffentlichte 2012 eine Beurteilung der neuen oralen Antikoagulantien. Aufgrund unterschiedlicher Schlussfolgerungen zu diesen Substanzen erfolgte eine öffentliche Debatte zwischen der DGN und der AkdÄ, deren Inhalt auf der DGN-Webseite nachzulesen ist (<http://www.dgn.org/pressemitteilungen/stellungnahme-antikoagulantien.html>).

2 Zu Apixaban bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern ist im April bzw. Juni 2013 eine Nutzenbewertung erschienen (IQWiG, G-BA). Die Autoren schlussfolgern: „Für Patienten, die für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten geeignet sind (VKA-Population), ist der Zusatznutzen von Apixaban vom Alter der Patienten abhängig. Für Patienten, die für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten ungeeignet sind (ASS-Population), gilt dies nicht.“

1. KAPITEL THROMBOZYTENFUNKTIONSHEMMER

Einleitung

Thrombozytenfunktionshemmer sind die Basis der Sekundärprophylaxe nach einem nicht-kardioembolischen ischämischen Schlaganfall oder einer transitorischen ischämischen Attacke. Vier Thrombozytenfunktionshemmer sind in Deutschland zugelassen: Aspirin, die Kombination aus Aspirin und Dipyridamol, Clopidogrel und Ticlopidin. Letzteres Medikament spielt aufgrund einer erhöhten Rate von Neutropenien keine relevante Rolle.

Metaanalysen (Antithrombotic Trialists' Collaboration 2002) belegen eine relative Risikoreduktion für den kombinierten Endpunkt Schlaganfall, Myokardinfarkt und Tod von etwa 22%. Das Risiko eines erneuten Schlaganfalls wird durch Aspirin um 15% gesenkt (Johnson et al. 1999). Verschiedene Metaanalysen fanden keinen Unterschied zwischen den verschiedenen Dosisbereichen (Algra et al. 1999; Antithrombotic Trialists' Collaboration 2002). Derzeit hat sich in Deutschland, wie in den meisten europäischen Ländern, eine Therapie mit 100 mg ASS pro Tag durchgesetzt. Sowohl die Blutungskomplikationen als auch die subjektiven gastrointestinalen Nebenwirkungen (wie Übelkeit, Dyspepsie etc.) sind dosisabhängig und ihre Häufigkeit steigt bei ASS-Dosierungen > 150 mg/Tag signifikant an (Yusuf et al. 2001). Bei Patienten, die unter ASS Nebenwirkungen entwickeln, steht alternativ Clopidogrel zur Verfügung. Kommt es unter ASS zu einem Magen- oder Duodenalulkus, führt eine nach einer Karenzzeit fortgeführte Prophylaxe in Kombination mit einem Protonenpumpen-Inhibitor zu weniger Blutungskomplikationen. Hinweise auf eine geringere Wirksamkeit von Clopidogrel in Kombination mit einem Protonenpumpen-Inhibitor haben sich nicht bestätigt (O'Donoghue et al. 2009).

Der Thrombozytenfunktionshemmer Clopidogrel wurde bezüglich seiner prophylaktischen Wirksamkeit nach Schlaganfall in der CAPRIE-Studie untersucht (CAPRIE Steering Committee 1996). Patienten nach Schlaganfall, Myokardinfarkt oder symptomatischer pAVK erhielten randomisiert und doppelblind 75 mg Clopidogrel oder 325 mg ASS. Primärer Endpunkt war ein erneutes vaskuläres Ereignis (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder vaskulärer Tod). Clopidogrel senkte diesen kombinierten Endpunkt um 8,7% relativ ($p < 0,043$). Die absolute jährliche Risikoreduktion betrug 0,51%. Die drei Patientenuntergruppen der Studie (Myokardinfarkt, Schlaganfall und periphere arterielle Verschlusskrankheit) profitierten unterschiedlich. So wiesen mit Clopidogrel behandelte Patienten mit pAVK (23,8%) bzw. mit pAVK plus Schlaganfall plus Myokardinfarkt (22,7%) eine stärkere relative Risikoreduktion auf. Die Rate gastrointestinaler Blutungen war in der Clopidogrel-Gruppe signifikant geringer als in der ASS Gruppe (1,99 vs. 2,66%). Gastrointestinale Nebenwirkungen fanden sich bei Einnahme von Clopidogrel signifikant seltener als unter ASS (15% vs. 17,6%). Die MATCH-Studie untersuchte die prophylaktische Wirksamkeit von Clopidogrel gegenüber der Kombination von 75 mg Clopidogrel plus 75 mg ASS bei Hochrisikopatienten mit vorangegangenem ischämischen Schlaganfall oder TIA und fand keinen signifikanten Unterschied bezüglich des primären Endpunktes (Aufreten eines Myokardinfarkts, Schlaganfalls oder eines vaskulären Todes bzw. einer Krankenhausaufnahme aufgrund eines erneuten vaskulären Ereignisses) (Diener et al. 2004).

Dipyridamol ist die dritte klinisch relevante thrombozytenfunktionshemmende Substanz. Die ESPS-2-Studie mit 6602 Patienten (Diener et al. 1996) untersuchte vier Studienarme: ASS (2 x 25 mg/Tag), retardiertes Dipyridamol (2 x 200 mg/Tag), ASS plus retardiertes Dipyridamol (2 x 25 mg + 2 x 200 mg) und Placebo. Qualifizierendes Ereignis war ein Schlaganfall oder eine TIA. Primärer Endpunkt war ein Schlaganfall und/oder Tod innerhalb von zwei Jahren. Die Kombinationsbehandlung ergab bezüglich des End-

punktes „erneuter Schlaganfall“ gegenüber ASS eine relative Risikoreduktion von 23% (3% absolut) und gegenüber Placebo eine 37%-ige relative Risikoreduktion (5,8% absolut), während ASS alleine zu einer Schlaganfallrisikoreduktion von 18% (2,9% absolut) und Dipyridamol alleine von 16% (2,6% absolut) führte. Bezüglich des Endpunktes „Schlaganfall und Tod“ betrug die Risikoreduktionen 13% (2,6%), 24% (5,6%), 13% (3%) sowie 15% (3,5%). Wesentliche Blutungskomplikationen jeglicher Art traten in 8,7% bei der Kombination auf bzw. in 8,2% bei ASS alleine, hingegen bei Dipyridamol in 4,7% und bei Placebo in 4,5%. Kopfschmerzen waren bei Patienten unter der Kombinationstherapie mit 8,1% an Therapieabbrüchen schuld, in 8% bei Dipyridamol alleine, in 1,9% bei ASS alleine und in 2,4% bei Placebo.

Die ESPRIT-Studie untersuchte in einem offenen, prospektiven, randomisierten Protokoll Aspirin gegen eine Kombinationstherapie aus ASS und Dipyridamol im Hinblick auf die Verhinderung eines Rezidivschlaganfalls, Myokardinfarkts, vaskulären Todes und von Blutungskomplikationen (Halkes et al. 2006). Nach einer Beobachtungszeit von 3,5 Jahren trat der primäre Endpunkt in 13% der Patienten mit der Kombinationstherapie und 16% mit ASS auf (HR 0,80; 95% KI 0,66-0,98; absolute Risikoreduktion=1,0% pro Jahr; 95% KI 0,1-1,8). Kritikpunkte der Studie sind variable ASS-Dosen von 30 bis 325 mg (mittlere Dosis 83 mg) und die Einnahme von retardiertem Dipyridamol bei 83% der Patienten (die übrigen 17% erhielten unretardiertes Dipyridamol).

Die Kombination von ASS und retardiertem Dipyridamol versus Clopidogrel wurde in der PRoFESS-Studie untersucht. PRoFESS war eine große randomisierte Sekundärpräventionsstudie nach dem non-inferiority Design (Diener et al. 2008). Von 20.332 Patienten mit ischämischem Schlaganfall erlitten 9,0% einen erneuten Schlaganfall unter ASS und retardiertem Dipyridamol und 8,8% unter Clopidogrel (HR 1,01; 95% KI 0,92-1,11). Die Studie zeigte somit keinen Unterschied zwischen der Kombinationsbehandlung mit ASS/Dipyridamol oder Clopidogrel.

Frühe Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls

Das Risiko eines erneuten Schlaganfalls ist innerhalb der nächsten 48-72 Stunden am höchsten (Johnston et al. 2000). Da die Datenlage zur frühen Sekundärprävention nach einem Schlaganfall dürftig ist, untersuchte die EARLY-Studie die Sicherheit von ASS und retardiertem Dipyridamol im Vergleich zu einer Monotherapie mit ASS bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall oder TIA, die innerhalb von 24 Stunden randomisiert wurden (Dengler et al. 2010). In die randomisierte Studie wurden 543 Patienten aufgenommen. 283 erhielten ASS und retardiertes Dipyridamol und 260 ASS als Monotherapie über insgesamt sieben Tage. Danach wurden alle Patienten mit der Kombinationstherapie behandelt. Der primäre Endpunkt war ein Wert von 0 und 1 der modifizierten Rankin-Skala. Diesen Wert erreichten 56% in der Kombinations- und 52% in der Monotherapie. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant, die Studie zeigte aber, dass die frühe Sekundärprävention mit ASS oder ASS/Dipyridamol sicher ist.

○ **Schlüsselfrage 1:**

Ist der Einsatz von Thrombozytenfunktionshemmern bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA wirksamer im Vergleich zu Placebo hinsichtlich des kombinierten Endpunkts (Myokardinfarkt, Schlaganfall, vaskulärer Tod) oder eines Schlaganfalls?

● **Empfehlung 1.1**

Patienten mit ischämischem Schlaganfall oder TIA sollen mit einem Thrombozytenfunktionshemmer im Rahmen der Sekundärprävention behandelt werden, sofern keine Indikation zur Antikoagulation vorliegt.

Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ia; Leitlinienadaption (Australia 2010)

Begründung

Die bisherigen Leitlinien beziehen sich auf die Metaanalyse der Antithrombotic Trialists' Collaboration aus dem Jahr 2002 (Antithrombotic Trialists' Collaboration 2002, aus QLL Australia 2010). Es konnten keine Studien identifiziert werden, welche nach dem Erscheinen dieser Metaanalyse Thrombozytenfunktionshemmer (TFH) mit Placebo verglichen haben. Die Metaanalyse der Antithrombotic Trialists' Collaboration fasste 21 randomisierte kontrollierte Studien zur Sekundärprävention nach Schlaganfall oder TIA und sieben Studien nach akutem Schlaganfall zusammen. Sie kam zu dem Ergebnis, dass TFH über eine mediane Behandlungsdauer von 29 Monaten das Risiko für vaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt, Schlaganfall, vaskulärer Tod) von 21,4 auf 17,8% herabsetzen (Odds Reduction 22%). Eine Analyse der Subgruppen nach der Ätiologie der Schlaganfälle zeigte, dass TFH das Risiko für ischämische Schlaganfälle vermindern (OR 0,7), das Risiko für hämorrhagische Schlaganfälle (einschließlich hämorrhagischer Transformation) jedoch erhöhen (OR 1,22). Die Mehrzahl der Studien wurde mit ASS durchgeführt. Eine Dosisabhängigkeit der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse durch ASS konnte nicht nachgewiesen werden.

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

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

○ **Schlüsselfrage 2:**

Ist Clopidogrel bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA wirksamer als ASS hinsichtlich des kombinierten Endpunkts (Myokardinfarkt, Schlaganfall, vaskulärer Tod) oder eines Schlaganfalls?

● **Empfehlung 1.2**

Patienten mit ischämischem Schlaganfall oder TIA sollen mit ASS (allein oder in Kombination mit verzögert freisetzendem Dipyridamol) oder Clopidogrel behandelt werden. Keine der beiden Substanzen ist der jeweils anderen sicher überlegen.

Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ib; Leitlinienadaption (SIGN 2008)

Begründung

Ein direkter Vergleich von ASS mit Clopidogrel (Hydrogensulfat) erfolgte in der CAPRIE-Studie, die in einem randomisierten, kontrollierten Design die Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse mit 75 mg Clopidogrel gegenüber 325 mg ASS an 19.185 Patienten in 384 Zentren verglich (CAPRIE Steering Committee 1996, aus QLL Spain 2009). Nach medianem Follow-up über 1,91 Jahre ergab sich eine absolute Differenz kardiovaskulärer Ereignisse (ischämischer Schlaganfall, Myokardinfarkt oder vaskulärer Tod) von 0,5% zugunsten von Clopidogrel, entsprechend einer relativen Risikoreduktion von 8,7% (95% KI 0,3-16,5; $p=0,043$). In der Subgruppe der Patienten mit ischämischem Schlaganfall betrug die absolute Abnahme kardiovaskulärer Ereignisse 0,56%, entsprechend einer relativen Risikoreduktion von 7,3% (95% KI -5,7-18,7; $p=0,26$). Zwei spätere Analysen der Datenbasis zeigten, dass der Nutzen von Clopidogrel bei Diabetikern und Patienten mit vorangegangenem ischämischen Schlaganfall oder Myokardinfarkt (vor dem Index-Ereignis) im Vergleich zu ASS relativ größer war (Bhatt et al. 2002; Ringleb et al. 2004, aus QLL RCP 2008; Sudlow et al. 2009). Diese Subgruppenanalysen müssen jedoch mit Vorsicht beurteilt werden, da die Daten post-hoc erhoben wurden. Die Häufigkeit von Nebenwirkungen war unter ASS und Clopidogrel insgesamt vergleichbar, mit einer etwas höheren Rate gastrointestinaler Blutungen unter ASS (0,49 vs. 0,71%; $p<0,05$). Es liegen keine Angaben zur Altersverteilung der Patienten in der CAPRIE-Studie vor. Eine geringe Reduktion des vaskulären Risikos nach vorausgehendem Schlaganfall oder TIA ergab auch eine gepoolte Analyse von Clopidogrel und Ticlopidin (Sudlow et al. 2009).

Die randomisierte verblindete PROfESS-Studie verglich Clopidogrel (75 mg) mit der Kombination aus ASS (25 mg) und verzögert freisetzendem Dipyridamol (200 mg) hinsichtlich Sekundärprävention von Schlaganfällen und funktionellen Endpunkten (Dierner et al. 2008, aus QLL Spain 2009; Sacco et al. 2008, aus QLL Australia 2010). Es wurden 22.332 Patienten innerhalb von vier Monaten nach Schlaganfall oder TIA eingeschlossen und über eine mediane Dauer von 2,4 (1,5-4,4) Jahren beobachtet. Die gleiche Studie prüfte im 2x2 faktoriellen Design auch Telmisartan. Als primärer Endpunkt ereigneten sich erneute Schlaganfälle in 9,0% der mit ASS/Dipyridamol behandelten und 8,85% der mit Clopidogrel behandelten Patienten (HR 1,01; 95% KI 0,92-1,11). Der sekundäre Endpunkt (Schlaganfall, Myokardinfarkt oder Tod) trat in beiden Gruppen bei 13,1% auf (HR 0,99; 95% KI 0,92-1,07). Größere Hämorrhagien ereigneten sich bei 4,1% unter der Kombination und bei 3,6% unter Clopidogrel (HR 1,15; 95% KI 1,0-1,32). Es wurden keine

Unterschiede im funktionellen Outcome beobachtet. Das Netto-Risiko von einem erneuten ischämischen Schlaganfall und größerer Blutung war in beiden Behandlungsgruppen ebenfalls vergleichbar (HR 0,99; 95% KI 0,92-1,07). Die Kombination ASS/Dipyridamol führte infolge von Nebenwirkungen (Kopfschmerz) zu einer etwas höheren Abbruchrate. (Zur Kombination ASS/Dipyridamol siehe auch Schlüsselfrage 2).

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

○ **Schlüsselfrage 3:**

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

● **Empfehlung 1.3**

Acetylsalicylsäure (ASS) soll in der Sekundärprävention nach ischämischem Schlaganfall oder TIA zur Prävention vaskulärer Ereignisse gegeben werden.

Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ia

● **Statement 1.4**

Dosierungen zwischen 50 und 1600 mg sind wirksam.

Evidenzebene Ia

● **Empfehlung 1.5**

ASS soll in einer Dosis von 100 mg verabreicht werden.

Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ia

● **Statement 1.6**

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

Leitlinienadaption (Australia 2010)

Begründung

Der präventive Effekt von ASS in der Sekundärprävention nach ischämischem Schlaganfall und TIA ist in einem Dosisbereich zwischen 50 und 1500 mg unabhängig von der Dosis (The Dutch TIA Trial Study Group 1991, aus QLL Australia 2010; Antithrombotic Trialists' Collaboration 2002, aus QLL Australia 2010). Die gastrointestinalen Nebenwirkungen und Blutungskomplikationen sind allerdings dosisabhängig. Das Risiko gastrointestinaler Blutungen nimmt mit der Dosis von ASS zu (The Dutch TIA Trial Study Group 1991, aus QLL Australia 2010). Im Rahmen der kardio- und zerebrovaskulären Prophylaxe mit ASS versus Placebo oder keiner Therapie steigt das relative Risiko für schwerwiegende Blutungskomplikationen um den Faktor 1,7, das Risiko gastrointestinaler Blutungen um den Faktor 2,07 und das Risiko intrakranieller Blutungen um 1,65 (Mc Quaid u. Laine 2006). Die absoluten jährlichen Raten betragen für schwerwiegende Blutungskomplikationen 0,13%, für gastrointestinale Blutungen 0,12% und für intrakranielle Blutungen 0,03%. Dabei bestehen für Dosisbereiche von ASS zwischen 75 und 162,5 mg und > 162,5 mg und 325 mg keine Unterschiede in den Blutungskomplikationen. Für ASS Dosierungen über 300 mg besteht ein eindeutig erhöhtes Risiko für Blutungskomplikationen verglichen mit niedrigeren Dosierungen von ASS (Sostres et al. 2011). ASS führt auch zu einem erhöhten Risiko zerebraler Blutungen, wobei hier der Nutzen in der Verhinderung zerebraler Ischämien das Risiko übersteigt (He et al. 1998, aus QLL Spain 2009).

○ **Schlüsselfrage 4:**

Ist die Kombination aus ASS plus Dipyridamol bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA wirksamer als ASS oder Clopidogrel hinsichtlich des kombinierten Endpunktes (Myokardinfarkt, Schlaganfall, vaskulärer Tod) oder eines Schlaganfalls im Vergleich zum Risiko schwerwiegender oder tödlicher Blutungen?

● **Empfehlung 1.7**

Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA sollen ASS zur Sekundärprävention erhalten. Alternativ sollte die Kombination aus ASS und retardiertem Dipyridamol oder Clopidogrel zur Sekundärprävention verabreicht werden.

Empfehlungsstärke für ASS (100mg) (A), Kombination aus ASS (25 mg) und retardiertem Dipyridamol (200 mg) (B) und Clopidogrel (75 mg) (B), modifizierte Leitlinienadaption (Australia 2010)

Begründung

In der ESPS 2-Studie (Diener et al. 1996, aus QLL Canada 2008) wurden 6602 Patienten mit leichtem oder mittelschwerem ischämischen Schlaganfall oder TIA in vier Gruppen randomisiert:

1. ASS 25 mg plus retardiertes Dipyridamol 200 mg, 2 x täglich
2. ASS 25 mg, 2 x täglich
3. Retardiertes Dipyridamol 200 mg, 2 x täglich
4. Placebo

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

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

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

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

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

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

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

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

○ **Schlüsselfrage 5:**

Ist eine Kombination von ASS mit Clopidogrel bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA wirksamer als Placebo, ASS oder Clopidogrel hinsichtlich des kombinierten Endpunktes (Myokardinfarkt, Schlaganfall, vaskulärer Tod) oder eines Schlaganfalls im Vergleich zum Risiko schwerwiegender oder tödlicher Blutungen?

● **Empfehlung 1.8**

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

Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ia; Leitlinienadaption (Australia 2010)

Begründung

Vergleich ASS gegen Thienopyridin

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

ses Zusatzeffekts ist allerdings unklar und möglicherweise vernachlässigbar. Insgesamt stellen Thienopyridine eine wirksame Alternative bei Patienten mit ASS-Unverträglichkeit dar.

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

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

Vergleich ASS mit ASS + Clopidogrel in der Sekundärprävention

Die Studie „Clopidogrel for high Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance“ (CHARISMA) verglich bei 15.603 Patienten mit klinisch evidenten kardiovaskulären Erkrankungen oder mehreren Risikofaktoren randomisiert die Gabe von Clopidogrel (75 mg/Tag) und ASS (75-162 mg/Tag) oder Placebo und ASS über einen Beobachtungszeitraum von 28 Monaten (Bhatt et al. 2006, aus QLL Australia 2010). Der primäre Wirksamkeitsendpunkt, eine Kombination aus nicht-tödlichem Schlaganfall, nicht-tödlichem Myokardinfarkt oder kardiovaskulärem Tod, trat bei 6,8% der mit Clopidogrel und ASS behandelten Patienten auf und bei 7,3% der Patienten der Vergleichsgruppe (RR 0,93; 95% KI 0,83-1,05; $p=0,22$). Die entsprechende Rate sekundärer Endpunkte, die auch Hospitalisierung aufgrund von ischämischen Ereignissen einschlossen, lag bei 16,7% und 17,9% (RR 0,92; 95% KI 0,86-0,995; $p=0,04$). Schwere Blutungen traten in 1,7% vs. 1,3% der Patienten auf (RR 1,25; 95% KI 0,97-1,61; $p=0,09$). Unter den Patienten mit mehreren Risikofaktoren wurde der primäre Endpunkt von 6,6% der mit Clopidogrel und ASS behandelten Patienten gegenüber 5,5% in der Placebo und ASS Gruppe erreicht. Auffällig war eine erhöhte kardiovaskuläre Todesrate von 3,9% in der Clopidogrel und ASS Gruppe versus 2,2% in der Placebo und ASS Gruppe ($p=0,01$). In der Subgruppe mit klinisch evidenter Atherothrombose ergab sich eine geringe Reduktion des primären Endpunktes auf 6,9% in der Clopidogrel und ASS Gruppe vs. 7,9% in der Placebo und ASS Gruppe (RR 0,88; 95% KI 0,77-0,998; $p=0,046$). Die Autoren schlossen daraus, dass ein Vorteil der zusätzlichen Gabe von Clopidogrel in Patienten mit symptomatischer Atherothrombose vorliege, während bei Patienten mit mehreren Risikofaktoren Clopidogrel eher mit Nachteilen verbunden sei. Insgesamt war die Kombination aus ASS und Clopidogrel der Gabe von ASS alleine nicht überlegen bezüglich der Reduktion der Rate von Myokardinfarkten, Schlaganfällen oder der Raten an vaskulären Todesfällen. Außerdem wurde in einer präspezifizierten Substudie von CHARISMA gezeigt, dass sich der funktionelle Schweregrad eines Schlaganfalls zwischen den Therapiearmen nicht unterscheidet (Hankey et al. 2010).

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

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

○ **Schlüsselfrage 6:**

Sind Thrombozytenfunktionshemmer (TFH) innerhalb der ersten 48 Stunden nach dem Ereignis bei Patienten nach akutem ischämischen Schlaganfall oder TIA wirksamer als keine Therapie oder Placebo hinsichtlich des kombinierten Endpunktes (Myokardinfarkt, Schlaganfall, vaskulärer Tod) oder eines Schlaganfalls im Vergleich zum Risiko schwerwiegender oder tödlicher Blutungen?

● **Empfehlung 1.9**

Die Sekundärprophylaxe mit ASS soll innerhalb der ersten 48 Stunden nach dem klinischen Verdacht eines ischämischen Schlaganfalls oder TIA und nach dem Ausschluss eines hämorrhagischen Schlaganfalls begonnen werden.

Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ia; Leitlinienadaption (Australia 2010)

Begründung

Ein Cochrane Review, das 12 randomisierte kontrollierte Studien umfasste, ergab eine konsistente Reduktion von Tod oder Behinderung (RR 30%; NNT=79) wenn eine thrombozytenfunktionshemmende Therapie akut begonnen wurde (Sandercock et al. 2008, aus QLL Australia 2010). Die meisten Daten beziehen sich auf die Therapie mit ASS in einer Dosierung von 160 bis 300 mg, die innerhalb von 48 Stunden nach dem Ereignis initiiert wurde. Obwohl mit dieser Therapie ein zusätzliches Blutungsrisiko bestand

(hämorrhagischer Schlaganfall oder hämorrhagische Transformation des Schlaganfalls), war ein klinischer Nettonutzen vorhanden. Dies bedeutet, dass durch die frühe Gabe von TFH neun von 1000 Patienten vor einem erneuten Schlaganfall jeglicher Genese oder dem Versterben im Krankenhaus bewahrt werden konnten. Allerdings wurde bei den meisten Patienten die hämorrhagische Genese des Index-Schlaganfalls ausgeschlossen, bevor eine Therapie mit TFH begonnen wurde.

In der FASTER-Studie wurde die frühe Gabe (<24h) von ASS alleine (162-mg-Bolus gefolgt von 81 mg/d) im Vergleich zu ASS in Kombination mit Clopidogrel (300-mg-Bolus gefolgt von 75 mg/d) mit oder ohne Simvastatin (40 mg/d) bei Patienten mit TIA oder Minor Stroke untersucht (Kennedy et al. 2007). Es zeigte sich eine Risikoreduktion von 3,7% bezüglich eines erneuten Schlaganfalls bei den Patienten, die mit ASS und Clopidogrel behandelt wurden, im Vergleich zur ASS-Monotherapie. Das Blutungsrisiko war jedoch in der ASS und Clopidogrel-Gruppe gleichzeitig erhöht. Diese Studie wurde aufgrund der langsamen Rekrutierung vorzeitig beendet. Trotzdem schlossen die Autoren, dass die frühe Gabe von ASS und Clopidogrel das Auftreten erneuter Ereignisse reduzieren könnte. Bis zur Bestätigung dieser Daten in größeren Patientengruppen können noch keine klinisch relevanten Schlussfolgerungen gezogen werden.

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

○ Schlüsselfrage 7:

Gibt es Indikationen für die parenterale Gabe von Thrombozytenfunktionshemmern bei Patienten nach ischämischen Schlaganfall oder TIA im Vergleich zu keiner oder oraler Therapie hinsichtlich des kombinierten Endpunktes (Myokardinfarkt, Schlaganfall, vaskulärer Tod) oder eines Schlaganfalls im Vergleich zum Risiko schwerwiegender oder tödlicher Blutungen (z.B. schwere Schluckstörung, Resorptionsstörung)?

● Empfehlung 1.10

Bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall, die aufgrund einer Schluckstörung nicht in der Lage sind, ASS oral aufzunehmen, kann alternativ eine Verabreichung über eine nasogastrale Sonde oder parenteral als intravenöse Infusion oder Injektion appliziert werden.

Empfehlungsgrad 0, Evidenzebene IV

Begründung

Die NICE-Empfehlungen legen dar, dass spezifische Daten zur Applikation von Thrombozytenfunktionshemmern nicht vorliegen und vergleichende Studien zu den verschiedenen Verordnungsmöglichkeiten nicht durchgeführt wurden (QLL NICE 2008). In den meisten Studien wurde die bestmögliche Darreichungsform gewählt. Es wird empfohlen, ASS bei Patienten mit Dysphagie rektal oder via nasogastraler Sonde zu verabreichen.

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

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

○ **Schlüsselfrage 8:**

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

● **Empfehlung 1.11**

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

Begründung

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

Diese Schlussfolgerung legt auch eine Beobachtungsstudie (Gremmel et al. 2009) nahe, die 80 konsekutive Patienten mit Stentimplantation einbezog. Diese erhielten eine

doppelte Thrombozytenfunktionshemmung mit ASS 100 mg pro Tag für mindestens zwei Wochen und Clopidogrel 300 mg Loading Dose mindestens 24 Stunden vor der Intervention, gefolgt von 75 mg pro Tag. Die perkutane Intervention erfolgte aufgrund einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, einer Koronarstenose oder einer Carotisstenose; 39% der Patienten hatten einen Schlaganfall oder eine TIA in der Vorgeschichte. Es wurde die diagnostische Verlässlichkeit von vier verschiedenen Tests zur Erfassung der residuellen ADP-induzierten Plättchenfunktion evaluiert: VerifyNow P2Y Assay, Vasodilator-Stimulated Phosphoprotein (VASP) Phosphorylation Assay, Multiple Electrode Platelet Aggregometry (MEA) und Impact-R Test. Die Lichttransmissions-Aggregometrie (LTA) diente als Referenzmethode. Auch wenn alle vier Tests signifikant mit dem LTA korrelierten, so sind die Spezifität und Sensitivität mit Werten zwischen 78 und 85% bzw. 35 und 55% nicht ausreichend, um klinische Schlussfolgerungen zu ziehen.

○ **Schlüsselfrage 9:**

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

● **Empfehlung 1.12**

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

Good clinical practice

Begründung

Die RCP-Leitlinie gibt die Empfehlung ab, Patienten mit einem erneuten ischämischen Schlaganfall oder TIA mangels Evidenz für anderweitige Maßnahmen so zu behandeln wie Patienten mit erstmaligem Schlaganfall oder TIA (QLL RCP 2008).

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

○ **Schlüsselfrage 10:**

Ist bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA mit gastrointestinalen Problemen (z.B. Ulzera) das Nutzen-Risiko-Verhältnis beim Einsatz von Thrombozytenfunktionshemmern mit oder ohne Protonenpumpen-Inhibitor noch günstig hinsichtlich des kombinierten Endpunktes (Myokardinfarkt, Schlaganfall, vaskulärer Tod) oder eines Schlaganfalls im Vergleich zum Risiko schwerwiegender gastrointestinalen Komplikationen?

● **Empfehlung 1.13**

Bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA mit vorangegangenen abgeheilten gastrointestinalen Ulkusleiden kann die Gabe von Thrombozytenfunktionshemmern durch eine Gabe eines Protonenpumpen-Inhibitors (PPI) begleitet werden.

Empfehlungsgrad 0, Evidenzebene IV

Begründung

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

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

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

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

○ **Schlüsselfrage 11:**

Wie lange sollten Thrombozytenfunktionshemmer bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA hinsichtlich des kombinierten Endpunkts (Myokardinfarkt, Schlaganfall, vaskulärer Tod) oder eines Schlaganfalls gegeben werden?

● **Empfehlung 1.14**

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

Empfehlungsgrad A; Leitlinienadaption (Australia 2010)

Begründung

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

○ **Schlüsselfrage 12:**

Erhöht bei Patienten nach akutem ischämischen Schlaganfall oder TIA das plötzliche Absetzen von Thrombozytenfunktionshemmern verglichen mit der kontinuierlichen Thrombozytenfunktionshemmer-Gabe das Auftreten des kombinierten Endpunkts (Myokardinfarkt, Schlaganfall, vaskulärer Tod) oder eines Schlaganfalls?

● **Empfehlung 1.15**

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

Good clinical practice

Begründung

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

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

Das präoperative Absetzen von ASS und anderen TFH bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit erhöht die Gefahr einer perioperativen ischämischen Komplikation erheblich. Infolgedessen muss eine sehr kritische Nutzen-Risiko-Abwägung unter Berücksichtigung sowohl des kardiovaskulären Risikos ohne TFH als auch des Blutungsrisikos bei einer Operation unter TFH erfolgen. Für die meisten Operationen wird derzeit eine Beibehaltung der Therapie mit ASS empfohlen, da das Blutungsrisiko bei den meisten Operationen begrenzt ist (Armstrong et al. 2006). Das Blutungsrisiko unter Therapie mit Thienopyridinen gilt als erhöht. Besonders gefährlich ist das Absetzen von TFH in den ersten Monaten nach Implantation von koronaren (besonders beschichteten) Stents. Elektive Eingriffe, die ein Absetzen der TFH erfordern, sollten in der frühen Phase möglichst verschoben werden. Entsprechende Daten nach Stenting in der A. carotis und der intrakraniellen Arterien existieren bislang nicht.

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

2. KAPITEL HYPERLIPIDÄMIE

Einleitung

Ein kausaler Zusammenhang von Hyperlipidämie für Atherosklerose und Gefäßkrankungen ist unzweifelhaft. Die Bedeutung der Hypercholesterinämie für den Schlaganfall war jedoch lange umstritten, da in vielen Studien kein konsistenter Zusammenhang zwischen Cholesterinspiegeln und Schlaganfallhäufigkeit nachgewiesen werden konnte (Endres et al. 2011). Hierbei ist das Risiko von hämorrhagischen Schlaganfällen bei niedrigen Cholesterinspiegeln erhöht, während sich ein (schwacher) Zusammenhang zwischen erhöhtem Cholesterin und ischämischem Schlaganfall zeigt (Endres et al. 2011). LDL-Cholesterin (LDL-C) ist ein Risikofaktor für Myokardinfarkt und ischämischen Schlaganfall (Lewington et al. 2007). Neben dem LDL-C (Kurth et al. 2007) und dem HDL-C mit einer inversen Korrelation (Sanossian et al. 2008) weisen epidemiologische Studien auch auf eine Rolle der postprandialen Triglyzeride als Risikofaktor für Schlaganfall hin (Bansal et al. 2007; Bang et al. 2008; Freiberg et al. 2008). Die Basisdiagnostik sollte das LDL-C, das HDL-C und die Triglyzeride zur Abschätzung des allgemeinen kardiovaskulären Risikos umfassen, auch als Ausgangswert für spätere Therapiekontrollen und die Dosierung (Laufs et al. 2010). Eine erste Kontrolle sollte nach ca. sechs Wochen erfolgen (Laufs et al. 2010). Ein erhöhtes Lipoprotein (a) weist auf ein erhöhtes genetisches vaskuläres Risiko hin, seine Bedeutung als unabhängiger Risikofaktor für Schlaganfall ist jedoch nicht geklärt (Kamstrup et al. 2009).

○ **Schlüsselfrage 1:**

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

● **Empfehlung 2.1**

Patienten mit ischämischem Schlaganfall oder TIA sollen mit einem Statin behandelt werden.

Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ia; Leitlinienadaption (Australia 2010)

● **Empfehlung 2.2**

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

Empfehlungsgrad B, Evidenzebene Ib; Leitlinienadaption (Australia 2010)

Begründung

Ein systematisches Review fasste 8832 Patienten nach Schlaganfall oder TIA zusammen, die mit einem Statin behandelt wurden (d.h. 40 mg Simvastatin, 80 mg Atorvastatin sowie 40 mg Pravastatin) (Vergouwen et al. 2008, aus QLL Australia 2010). Die relative Risikoreduktion für Schlaganfall (alle Subtypen) betrug 12% (HR 0,88; 95% KI 0,78-0,99). Das relative Risiko für einen ischämischen Schlaganfall wurde um 20% reduziert (HR 0,80; 95% KI 0,70-0,92), hingegen fand sich ein erhöhtes Risiko für hämorrhagische Schlaganfälle (HR 1,73; 95% KI 1,19-2,5) (Evidenzebene Ia). Die Reduktion des Schlaganfallrisikos verhält sich proportional zur Senkung des LDL-Cholesterinspiegels und ist unabhängig von der Höhe des Ausgangs-LDL-Cholesterinwerts nachweisbar. Darüber hinaus reduzierte die Statintherapie den gemeinsamen vaskulären Endpunkt, definiert als nicht-tödlicher Schlaganfall, nicht-tödlicher Myokardinfarkt sowie vaskulärer Tod, um 26% (OR 0,74; 95% KI 0,67-0,82) (Manktelow u. Potter 2009, aus QLL Australia 2010). Es fand sich kein Unterschied in der Gesamtsterblichkeit (OR 1,03; 95% KI 0,84-1,25) (Manktelow u. Potter 2009, aus QLL Australia 2010).

Die „Heart Protection Study“ (HPS) untersuchte die Rolle einer Statintherapie bei Patienten mit hohem vaskulärem Risiko (Heart Protection Study Collaborative Group 2002, aus QLL Australia 2010; Collins et al. 2004, aus QLL RCP 2008). In der Studie wurden 20.536 Patienten mit einem Gesamtcholesterin > 3,4 mmol/L (>131 mg/dl) für eine Behandlung mit Simvastatin oder Placebo randomisiert. Eingeschlossen wurden Patienten mit einer der folgenden Erkrankungen: Koronare Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankungen (Schlaganfall oder TIA), pAVK, Diabetes sowie Patienten über 65 Jahre mit Bluthochdruck. Die Studie zeigte, dass die einmal tägliche Gabe von 40 mg Simvastatin

das Risiko für einen ischämischen Schlaganfall signifikant reduzierte (RR 25%; 95% KI 15%-44%) und zwar unabhängig vom Alter, Geschlecht sowie den LDL-Cholesterinwerten bei Behandlungsbeginn. Die HPS zeigte darüber hinaus, dass Simvastatin das Risiko für vaskuläre Ereignisse bei der Subgruppe von Patienten mit Zustand nach Schlaganfall und TIA senkte, selbst dann, wenn diese Patienten keine begleitende KHK oder Diabetes hatten. Zudem war die Rate von Carotisendarterektomien sowie Stentangioplastien in der Behandlungsgruppe signifikant reduziert. Diese Behandlungsvorteile waren in allen getesteten Subgruppen nachweisbar: bei Patienten mit und ohne KHK, bei Patienten mit Zustand nach Schlaganfall, pAVK, Diabetes, Männer wie Frauen, jünger und älter als 75 Jahre bei Studienbeginn, LDL-Cholesterinwerte oberhalb oder unterhalb von 2,6 mmol/L (101 mg/dl). Die Ergebnisse der HPS implizieren, dass die Behandlung mit einem Statin sich am globalen vaskulären Risiko eines Patienten orientieren sollte und nicht primär an den Ausgangs-LDL-Cholesterinkonzentrationen.

SPARCL ist eine doppelblinde, randomisierte Studie, in der 4731 Patienten mit Zustand nach Schlaganfall oder TIA innerhalb der letzten ein bis sechs Monate, LDL-Cholesterinspiegel von 2,6 bis 4,9 mmol/L (101-189 mg/dl) ohne komorbide KHK einmal täglich mit Atorvastatin 80 mg versus Placebo behandelt wurden (Amarenco et al. 2006, aus QLL Australia 2010). Der durchschnittliche LDL-Cholesterinspiegel lag bei 1,9 mmol/L (73 mg/dl) in der Atorvastatin-Gruppe und 3,3 mmol/L (128 mg/dl) in der Placebo-Gruppe. Die absolute Risikoreduktion für den gemeinsamen vaskulären Endpunkt betrug 3,5% (entsprechend einer relativen Risikoreduktion von 20% bzw. einer HR von 0,80; 95% KI 0,69-0,92; $p=0,002$). Die absolute Risikoreduktion für jeglichen Schlaganfall über 5 Jahre betrug 2,2% (HR 0,84; 95% KI 0,71-0,99; $p=0,03$). Die Reduktion ischämischer Schlaganfälle (HR 0,78; 95% KI 0,66-0,94) wurde hierbei zumindest teilweise durch ein erhöhtes Risiko für Hirnblutungen aufgehoben (HR 1,66; 95% KI 1,08-2,55). In SPARCL waren auch einige Patienten mit Hirnblutung eingeschlossen worden. Eine multivariate Regressionsanalyse ergab, dass neben der Behandlung mit Atorvastatin (HR 1,68; 95% KI 1,09-2,59; $p=0,029$) folgende Faktoren mit einem höheren Risiko für Hirnblutungen assoziiert waren: Hirnblutung bei Einschluss (HR 5,65; 95% KI 2,82-11,30; $p<0,001$), männliches Geschlecht (HR 1,79; 95% KI 1,13-2,84; $p=0,01$) und Alter (pro 10 Jahre HR 1,42; 95% KI 1,16-1,74; $p<0,001$). Es fand sich keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Faktoren. Erhöhte Blutdruckwerte beim letzten Studienbesuch waren mit einem erhöhten Risiko für Hirnblutungen assoziiert (HR 6,19; 95% KI 1,47-26,11; $p=0,01$), hingegen fand sich kein Zusammenhang mit LDL-C Spiegel.

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

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

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

○ Schlüsselfrage 2:

Welche Zielwerte (Gesamt-, LDL-, HDL-Cholesterin, Triglyzeride, Lp(a), hsCRP) sollen bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA auch unter Berücksichtigung des Schlaganfallssubtyps (lakunär, atherothrombotisch, kardioembolisch) und der Komorbidität (KHK, Diabetes etc.) angestrebt werden?

● Statement 2.3

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

● Empfehlung 2.4

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

Good clinical practice; Leitlinienadaption (Spain 2009)

Begründung

Aus den vorliegenden randomisierten Studien zum Einsatz von Statinen bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall (Collins et al. 2004, aus QLL RCP 2008; Kamstrup et al. 2009, aus QLL Australia 2010; Manktelow u. Potter 2009, aus QLL Australia 2010) und einer großen Metaanalyse zur Wirksamkeit von Statinen bei Patienten mit Schlaganfall (Amarenco u. Labreuche 2009, aus QLL Australia 2010) lässt sich keine direkte Evidenz für diskrete LDL-Cholesterinzielwerte ableiten. Die Evidenz für eine größere Risikoreduktion durch eine stärkere LDL-Cholesterinsenkung mit Statinen stammt primär aus kardiovaskulären Studien (Baigent et al. 2010). In einem systematischen Review, welcher 27.548 Patienten und 2385 Gefäßereignisse einschloss, wurde die Effektivität einer Statin-Standarddosis mit einer höheren Dosis für die Sekundärprävention bei Patienten mit korona-

rer Herzkrankheit verglichen. Hier zeigte sich, dass die höhere Dosis den gemeinsamen Endpunkt Myokardinfarkt sowie Tod durch Myokardinfarkt signifikant reduzierte (OR im Vergleich zu Standard-Dosis: 0,84; 95% KI 0,77-0,91) (Cannon et al. 2006, aus QLL Spain 2009). Zusätzlich reduzierte die Hochdosis in diesem Kollektiv auch das Schlaganfallrisiko (OR 0,82; 95% KI 0,71-0,96), wohingegen sich keine Unterschiede in der Gesamtmortalität bzw. der vaskulären Mortalität zeigten. Auch ein zweites systematisches Review kam zu einem ähnlichen Ergebnis (Josan et al. 2008, aus QLL Spain 2009).

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

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

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

○ **Schlüsselfrage 3:**

Erhöht bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA das plötzliche Absetzen der Gabe von Statinen verglichen mit der kontinuierlichen Gabe das Auftreten des kombinierten Endpunkts (Myokardinfarkt, Schlaganfall, vaskulärer Tod) oder eines Schlaganfalls?

● **Empfehlung 2.5**

Bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall oder TIA, die bereits mit einem Statin behandelt werden, soll die Statingabe fortgeführt werden.

Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ib; Leitlinienadaption (SIGN 2008)

Gegebenenfalls kann das Medikament per Magensonde verabreicht werden.

Good clinical practice

Begründung

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

○ Schlüsselfrage 4:

Verringern Fibrate alleine, Nikotinsäurederivate alleine, Ezetimibe alleine oder jeweils in Kombination mit einem Statin bei Patienten nach ischämischen Schlaganfall oder TIA verglichen mit Placebo das Auftreten des kombinierten Endpunkts (Myokardinfarkt, Schlaganfall, vaskulärer Tod) oder eines Schlaganfalls?

● Empfehlung 2.6

Nikotinsäurederivate, Fibrate oder Ezetimibe sollen bei Patienten nach ischämischen Schlaganfall oder TIA zur Sekundärprophylaxe nicht routinemäßig eingesetzt werden.

Good clinical practice

● Statement 2.7

Für die Wirksamkeit einer Therapie mit Nikotinsäurederivaten, Fibraten oder Ezetimiben, jeweils allein oder in Kombination mit Statin, liegt für Patienten nach ischämischen Schlaganfall oder TIA keine oder keine einheitliche Evidenz vor.

Begründung

Zu Nikotinsäure

Für die Behandlung mit einem Nikotinsäurederivat allein oder in Kombination mit einem Statin sind die vorliegenden Daten widersprüchlich. In der AIM-HIGH-Studie wurde der Effekt von Niacin zusätzlich zu einem Statin hinsichtlich einer kardiovaskulären Risikoreduktion untersucht (Boden et al. 2011). Diese Studie wurde vorzeitig wegen fehlender Effektivität und Sicherheitsbedenken beendet. Der primäre Endpunkt dieser Studie setzte sich zusammen aus: Erstereignis Tod durch KHK, nichttödlicher Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall, Hospitalisierung aufgrund eines akuten Koronarsyndroms, symptombedingte koronare oder cerebrale Revaskularisierung. In der tertiären Endpunktanalyse der primären Endpunktkomponente „ischämischer Schlaganfall“ zeigte sich ein nicht signifikanter Trend (HR 1,61; 95% KI 0,89-2,90; p=0,11) zuungunsten der Niacin-Gruppe.

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

Zu Fibrat

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

Zu Ezetimib

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

3. KAPITEL

ORALE ANTIKOAGULATION BEI VORHOFFLIMMERN

Einleitung

Etwa jeder fünfte ischämische Schlaganfall ist Folge einer kardialen Embolie auf der Grundlage von Vorhofflimmern (VHF) (Grau et al. 2001). Mit VHF assoziierte Schlaganfälle sind oft fatal und überlebende Patienten sind im Mittel schwerer beeinträchtigt und haben ein höheres Risiko für einen Rezidiv-Schlaganfall als Patienten mit anderen Schlaganfallursachen.

Das Embolierisiko (erstmaliger oder wiederholter Schlaganfall oder systemische Embolie) bei Patienten mit VHF hängt von der Anzahl zusätzlicher Risikofaktoren ab. Dazu zählen: Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter > 65 bzw. > 75 Jahre, Diabetes, stattgehabter Schlaganfall oder TIA oder systemische Embolie, Gefäßerkrankungen und weibliches Geschlecht. Zur Abschätzung des Risikos für einen Schlaganfall oder eine systemische Embolie haben sich der CHADS₂-Score und der zur Risikoprädiktion noch differenziertere CHA₂DS₂-VASC-Score etabliert (Gage et al. 2004; Lip et al. 2010; Olesen et al. 2011). Abhängig von den genannten Faktoren haben Patienten mit bereits stattgehabtem Schlaganfall oder TIA ein Embolierisiko (Rezidiv-Schlaganfall oder systemische Embolie) von zwischen 4 und 18% pro Jahr. Patienten mit paroxysmalem VHF haben dabei ein gleich hohes Risiko wie Patienten mit permanentem VHF.

Dem Risiko für embolische Komplikationen steht das Risiko von Blutungen unter einer blutverdünnenden Therapie gegenüber. Risikofaktoren für das Auftreten von Blutungen bei Patienten mit VHF sind Hypertonie, pathologische Nieren- oder Leberwerte, stattgehabter Schlaganfall, stattgehabte Blutung, eine labile INR, Alter > 65 Jahre, Drogen, sowie Alkohol (Pisters et al. 2010). Zur Abschätzung des Blutungsrisikos hat sich der HAS-BLED-Score etabliert, der diese Faktoren berücksichtigt (Camm et al. 2010; Pisters et al. 2010).

Zur Erfassung von VHF sollte bei jedem Schlaganfallpatienten bei Aufnahme standardmäßig ein 12-Kanal-Ruhe-EKG registriert werden. Damit lässt sich bei bis zu 20% der Patienten mit ischämischem Schlaganfall VHF nachweisen (Laufs et al. 2010). Bei Patienten mit ungeklärter Ursache (kryptogener Schlaganfall) sollte zudem eine Langzeit-EKG-Registrierung zur Suche nach bisher unerkanntem Vorhofflimmern durchgeführt werden wenn sich hieraus therapeutische Konsequenzen ergeben. Bei Schrittmacher-/ICD-Trägern sollte das Aggregat gezielt auf „atrial high rate episodes“ abgefragt und ggf. die hierfür erforderliche Monitoringfunktion aktiviert werden. Im Einzelfall kann bei Patienten mit „kryptogenem“ Schlaganfall und der klinischen Vermutung einer kardiogen-embolischen Genese schon heute eine Langzeit-EKG-Überwachung mit implantierbaren Geräten erwogen werden (Laufs et al. 2010).

○ **Schlüsselfrage 1:**

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

● **Empfehlung 3.1**

Patienten mit ischämischem Schlaganfall oder TIA mit permanentem, persistierendem oder paroxysmalem Vorhofflimmern sollen eine orale Antikoagulation erhalten.

Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ib; Leitlinienadaption (Australia 2010)

● **Empfehlung 3.2**

Thrombozytenfunktionshemmer sollten in der Sekundärprävention nach ischämischem Schlaganfall oder TIA mit Vorhofflimmern nicht mehr verwendet werden, sofern keine kardiologische Indikation für die Gabe von Thrombozytenfunktionshemmern vorliegt.

Good clinical practice

Begründung

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

○ **Schlüsselfrage 2:**

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

● **Empfehlung 3.3**

Höheres Lebensalter per se ist bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA mit Vorhofflimmern keine Kontraindikation für eine orale Antikoagulation. Auch Patienten in höherem Lebensalter sollten antikoaguliert werden.

Empfehlungsgrad B, Evidenzebene Ib

● **Statement 3.4**

Sturzgefahr per se ist bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA mit Vorhofflimmern keine Kontraindikation für eine orale Antikoagulation.

Evidenzebene III

● **Statement 3.5**

Eine orale Antikoagulation bei Patienten mit kognitiven Einschränkungen oder einer Demenz und Vorhofflimmern ist gerechtfertigt, solange die regelmäßige Medikamenteneinnahme und Kontrolle gewährleistet ist.

Evidenzebene III

● **Statement 3.6**

Eine schwere zerebrale Mikroangiopathie erhöht das Risiko von zerebralen Blutungskomplikationen bei einer oralen Antikoagulation. Mit dieser Feststellung ist keine Aussage über den Nettonutzen einer oralen Antikoagulation bei diesen Patienten getroffen.

Evidenzebene III

Die zerebrale Mikroangiopathie sollte für die Mehrheit der Patienten keine Kontraindikation darstellen.

Evidenzebene III

Begründung

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

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

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

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

○ **Schlüsselfrage 3:**

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

● **Statement 3.7**

Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban sind einer Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern hinsichtlich des Auftretens eines Schlaganfalls oder einer systemischen Embolie nicht unterlegen (zu den detaillierten Studienergebnissen siehe Begründung).

Evidenzebene Ib

● **Statement 3.8**

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

Evidenzebene Ib

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

Evidenzebene Ib

● **Statement 3.9**

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

Evidenzebene Ib

● Empfehlung 3.10

Patienten mit ischämischem Schlaganfall oder TIA und nicht valvulärem Vorhofflimmern sollen eine orale Antikoagulation erhalten.

Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ib; siehe Empfehlung 3.1

Die neuen Antikoagulantien (d.h. Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban) stellen eine Alternative zu den Vitamin-K-Antagonisten dar und sollten aufgrund des günstigeren Nutzen-Risiko-Profiles zur Anwendung kommen

Empfehlungsgrad B, Evidenzebene Ib

● Empfehlung 3.11³

Zu Beginn der Behandlung mit den neuen oralen Antikoagulantien (Dabigatran, Apixaban oder Rivaroxaban) und im Verlauf der Behandlung mindestens einmal jährlich muss die Nierenfunktion mittels Creatinin-Clearance (CrCl) überprüft werden. Eine CrCl < 30 ml/min stellt eine Kontraindikation für eine Behandlung mit Dabigatran dar. Eine Behandlung mit Apixaban oder Rivaroxaban ist bei einer CrCl < 15 ml/min kontraindiziert.

Bei Patienten mit einem Alter über 75 Jahre und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion muss die Dosierung nach Herstellerangabe angepasst werden. Ferner sollte bei diesen Patienten oder in klinischen Situationen, in denen eine mögliche Abnahme oder Verschlechterung der Nierenfunktion zu vermuten ist (z. B. Hypovolämie, Dehydratation und bestimmte Komedikation), die Nierenfunktion öfter überprüft werden.

Good clinical practice

Begründung

Zu Dabigatran

Die Behandlung von Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit Dabigatran zeigt bei einer Dosierung von 2 x 110 mg pro Tag im Vergleich zu einer Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten nicht unterlegen bezüglich der Ereignisrate für das Auftreten eines Schlaganfalls (*hier: ischämisch, hämorrhagisch oder unspezifiziert*) oder einer systemischen Embolie (Connolly et al. 2009b). Bei einer Dosierung von 2 x 150 mg pro Tag zeigt Dabigatran im Vergleich zu einer Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten eine

³ Update: Empfehlung 3.11. wurde an die akuten Sicherheitsempfehlungen der Fachinformation zu den neuen oralen Antikoagulantien angepasst (Stand April 2014).

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

Evidenzebene Ib: Es existiert nur eine randomisierte Studie.

Empfehlungsgrad B: Es handelt sich um eine (vordefinierte) Subgruppenanalyse (mit direktem Bezug zur Empfehlung) aus einer anderen RCT Studie (Connolly et al. 2009b). Für die Untergruppe der Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA waren die Ergebnisse mit denen der Gesamtstudie vereinbar.

Patienten im Alter ≥ 75 Jahre haben unter einer Therapie mit der höheren Dosis von Dabigatran ein vergleichbares oder leicht erhöhtes Risiko von schwerwiegenden Blutungskomplikationen (Eikelboom et al. 2011). Eine eingeschränkte Nierenfunktion (CrCL <30 ml/min) ist eine Kontraindikation für den Einsatz von Dabigatran. Eine CrCL < 15 ml/min stellt eine Kontraindikation für eine Behandlung mit Rivaroxaban bzw. Apixaban dar.

Im klinischen Einsatz wurden Fälle von tödlichen Blutungskomplikationen unter der Einnahme von Dabigatran bei Patienten berichtet, bei denen sich unbemerkt eine Niereninsuffizienz entwickelt hatte. Das BfArM und die EMA haben daher die Empfehlung ausgesprochen, zu Beginn der Therapie mit Dabigatran die Creatinin-Clearance zu messen.

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

Zu Rivaroxaban

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

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

Hankey et al. (2012) analysierten eine vordefinierte Subpopulation - Patienten mit vorherigem Schlaganfall oder TIA (52,4% der Studienpopulation) - der ROCKET AF-Studie (Patel et al. 2011). Es konnte anhand von 7468 Patienten gezeigt werden, dass die Behandlung mit Rivaroxaban hinsichtlich des Auftretens eines Schlaganfalls (*hier: ischä-*

misch, hämorrhagisch oder unspezifiziert) oder einer systemischen Embolie ein mit der Gesamtstudie vereinbares Ergebnis zeigt (relatives Risiko gegenüber Warfarin: 0,94; 95% KI 0,77-1,16; $p=0,23$ für Interaktion). Auch hinsichtlich des Auftretens eines *ischämischen* oder unspezifizierten Schlaganfalls war das Ergebnis mit der Gesamtstudie vereinbar (relatives Risiko gegenüber Warfarin: 1,03; 95% KI 0,82-1,30; $p=0,41$ für Interaktion).

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

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

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

Zu Apixaban

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

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

Für Patienten mit schwerem Schlaganfall und für Patienten mit TIA oder Schlaganfall innerhalb von ≤ 7 Tagen sind die vorgenannten Aussagen nicht belegt.

Evidenzebene Ib: Es existiert nur eine randomisierte Studie.

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

○ **Schlüsselfrage 4:**

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

● **Empfehlung 3.12**

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

Empfehlungsgrad B. Evidenzebene Ib

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

Good clinical practice

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

Good clinical practice

● **Statement 3.13**

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

Evidenzebene Ib

Begründung

Es liegt eine einzige Studie zur dieser Fragestellung vor (Connolly et al. 2011b). In diese multizentrische prospektive randomisierte Doppelblindstudie wurden 5599 Patienten eingeschlossen, die aus unterschiedlichen Gründen nicht für eine Antikoagula-

tion mit Vitamin-K-Antagonisten in Frage kamen. Insgesamt 764 Patienten (14%) hatten bereits einen Schlaganfall oder eine TIA in der Vorgeschichte.

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

Ausschlusskriterien waren: Eine schwere Blutung in den letzten sechs Monaten oder ein hohes Blutungsrisiko (z.B. Thrombozyten <100.000/ml, aktives Magengeschwür), ein Schlaganfall in den letzten zehn Tagen, eine andere Erkrankung, die eine Antikoagulation erforderte, eine operationspflichtige Herzklappenerkrankung, Alkohol- oder Medikamentenmissbrauch, psychosoziale Probleme, Niereninsuffizienz mit einem Serum-Creatinin von > 2,5 mg/dl, GPT- oder GOT-Erhöhung um mehr als das Doppelte des Referenzbereiches, Bilirubin mehr als 1,5-fach des Referenzbereiches. Ein bestimmtes Lebensalter in Jahren war kein Ausschlusskriterium; die Lebenserwartung musste allerdings mehr als ein Jahr betragen.

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

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

Evidenzebene Ib: Es existiert nur eine randomisierte Studie

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

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

○ **Schlüsselfrage 5:**

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

● **Empfehlung 3.14**

Die Behandlung von Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA mit Vorhofflimmern mittels Antiarrhythmika ist einer Behandlung mit Placebo hinsichtlich des Auftretens des kombinierten Endpunktes oder eines Schlaganfalls nicht überlegen. Es sollte keine Behandlung mit Antiarrhythmika erfolgen, soweit sie nicht aus anderem Grund (kardiologische Indikation, z.B. aufgrund eines tachykarden Vorhofflimmerns) notwendig ist.

Good clinical practice

Begründung

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

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

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

Evidenzebene IIa: Es existiert nur eine randomisierte Studie.

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

Die PALLAS-Studie (Connolly et al. 2011a) untersuchte den Einfluss von Dronedaron zusätzlich zur Standardtherapie auf die Rate von kardiovaskulären Ereignissen oder Todesfällen bei Patienten über 65 Jahren mit permanentem Vorhofflimmern im Vergleich zu Placebo. Die Studie wurde nach Einschluss von 3236 der insgesamt 10.800 geplanten Patienten und einem medianen Follow-up von 3,5 Monaten wegen Sicherheitsaspekten mit Auftreten schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse vorzeitig beendet. Der primäre kombinierte Endpunkt bestehend aus Myokardinfarkt, systemische Embolie oder vaskulärer Tod trat bei 43 Patienten in der Verum-Gruppe (8,2% pro 100 Patientenjahre) und 19 in der Placebo-Gruppe (3,6% pro 100 Patientenjahre) auf (HR 2,29; 95% KI 1,34-3,94; $p=0,002$). Weiter wurden 21 (4,0% pro 100 Patientenjahre) vaskulär bedingte Todesfälle in der Dronedaron-Gruppe und 10 (1,9% pro 100 Patientenjahre) in der Placebo-Gruppe (HR 2,11; 95% KI 1,00-4,49; $p=0,046$), sowie 23 Patienten (4,4% pro 100 Patientenjahre) mit Schlaganfall in der Dronedaron Gruppe und zehn (1,95 pro 100 Patientenjahre) in der Placebo-Gruppe registriert (HR 2,32; 95% KI 1,11-4,88; $p=0,02$). Auch die Zahl der Hospitalisierungen war signifikant häufiger in der Dronedaron-Gruppe zu finden. Der Anteil der in die Studie eingeschlossenen Patienten mit ischämischem Schlaganfall oder TIA betrug 26,9% in der Verum-Gruppe (436/1619) und 28,3% in der Placebogruppe (458/1617). Analysen des kombinierten Endpunktes bzw. Schlaganfalls für die Subgruppe von Patienten mit vorangegangenem ischämischen Schlaganfall oder TIA liegen nicht vor.

Evidenzebene Ib: Es existiert nur eine randomisierte Studie

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

4. KAPITEL THERAPIE DER ARTERIELLEN HYPERTONIE

Einleitung

Die arterielle Hypertonie stellt den Hauptrisikofaktor für Schlaganfälle dar. Seit Anfang der 90er Jahre ist bekannt, dass ein exponentieller Zusammenhang zwischen der Höhe des Blutdrucks und dem Schlaganfallrisiko besteht (MacMahon et al. 1990). In später folgenden Metaanalysen über eine große Zahl randomisierter Therapiestudien konnte eine signifikante Risikoreduktion bezüglich des Endpunktes Schlaganfall durch eine antihypertensive Therapie belegt werden (Turnbull 2003). Hierbei korrelierte das Ausmaß der Blutdrucksenkung mit der erreichten Schlaganfallreduktion (Lawes et al. 2004). Eine Zunahme des Schlaganfallrisikos bei sehr niedrigen Blutdruckwerten (J-Kurve) konnte, anders als für kardiovaskuläre Endpunkte, nicht gefunden werden (Chrysant et al. 2010). Ob neben der Blutdrucksenkung substanzspezifische Wirkungen einen zusätzlichen protektiven Effekt haben, bleibt widersprüchlich (ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group 2002; Psaty et al. 2003; Lindholm et al. 2005). In einigen Studien zur Primärprävention des Schlaganfalls konnten leichte Unterschiede zwischen den Substanzklassen gefunden werden, wobei Beta-Blocker eine geringere Wirkung als Hemmstoffe des Renin-Aldosteron-Systems oder als Calciumantagonisten hatten (Law et al. 2009).

Erst im Jahr 2001 wurde die erste Studie zur antihypertensiven Therapie nach Schlaganfall oder TIA durchgeführt (PROGRESS Collaborative Group 2001). Dies war insofern ein Paradigmenwechsel, als in der Vergangenheit der ischämische Schlaganfall pathogenetisch mit hämodynamischen Störungen in Zusammenhang gebracht wurde, d. h. dass eher höhere Blutdruckwerte als günstig angesehen wurden und das umso mehr, wenn hochgradige Stenosen oder Verschlüsse der hirnversorgenden Arterien vorlagen. Die PROGRESS-Studie konnte dem gegenüber zeigen, dass eine medikamentöse Blutdrucksenkung nach Schlaganfall oder TIA zu einer 28%igen Senkung von Rezidivereignissen führt. Zur Sekundärprävention existieren nur noch zwei weitere Antihypertensiva-Studien (Schrader et al. 2005; Yusuf et al. 2008), in denen im Wesentlichen die Frage untersucht wurde, ob die Substanzgruppe der Sartane über die Blutdrucksenkung hinaus noch spezielle, klinisch relevante, Schlaganfall protektive Eigenschaften aufweist, wie Tierexperimente suggerierten (Li et al. 2005).

○ **Schlüsselfrage 1:**

Vermindert bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA die Behandlung mit Antihypertensiva verglichen mit Placebo oder verschiedenen Mono- oder Kombinationstherapien das Auftreten des kombinierten Endpunkts (Myokardinfarkt, Schlaganfall, vaskulärer Tod) oder eines Schlaganfalls?

● **Empfehlung 4.1.**

Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA mit arterieller Hypertonie sollen langfristig antihypertensiv behandelt werden.

Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ia; modifizierte Leitlinienadaption (Australia 2010)

Begründung

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

○ **Schlüsselfrage 2:**

Welche Zielwerte des systolischen und diastolischen Blutdrucks sollen bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA hinsichtlich des Auftretens des kombinierten Endpunkts (Myokardinfarkt, Schlaganfall, vaskulärer Tod) oder eines Schlaganfalls angestrebt werden?

● **Empfehlung 4.2**

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

Good clinical practice

● **Empfehlung 4.3**

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

Good clinical practice

● **Empfehlung 4.4**

Werte < 120/70 mmHg sollen nicht angestrebt werden.

Good clinical practice

● **Empfehlung 4.5**

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

Good clinical practice

Begründung

Um zu belegen, dass niedrigere Zielblutdrucke Morbidität und Mortalität reduzieren und die medikamentösen Nebenwirkungen der eingesetzten Antihypertensiva aufwiegen, bedarf es Studien, in denen Patienten zu unterschiedlichen Zielblutdruckwerten randomisiert werden. Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden jedoch keine sekundären Präventionsstudien identifiziert, in denen unterschiedliche Zielblutdruckwerte an Schlaganfallpatienten gegeneinander getestet wurden. Die Post-hoc-Beobachtungsanalyse der PROFESS-Studie schloss 2332 Patienten nach nicht-kardio-

embolischem ischämischen Schlaganfall ein und untersuchte die Assoziation verschiedener Blutdruckbereiche mit dem primären Endpunkt „jedweder Schlaganfall“. Folgende Blutdruckbereiche wurden definiert: Very low normal (VLN) (<120 mmHg), Low normal (LN) (120 mmHg bis <130 mmHg), High normal (HN) (130 mmHg bis <140 mmHg), High (H) (140 mmHg bis <150 mmHg), Very high (VH) (\geq 150 mmHg). Das Risiko einen erneuten Schlaganfall zu erleiden, war in den Blutdruckbereichen VLN, H und VH in dieser Studienpopulation erhöht. Die adjustierte HR bezogen auf den Blutdruckbereich HN lag bei VLN 1,29 (95% KI 1,07-1,56), LN 1,10 (95% KI 0,95-1,28), H 1,24 (95% KI 1,07-1,41), VH 2,08 (95% KI 1,83-2,37) (Ovbiagele et al. 2011).

○ **Schlüsselfrage 3:**

Welche Zielwerte des systolischen und diastolischen Blutdrucks sollen bei Patienten nach ischämischen Schlaganfall oder TIA und Diabetes mellitus hinsichtlich des Auftretens des kombinierten Endpunkts (Myokardinfarkt, Schlaganfall, vaskulärer Tod) oder eines Schlaganfalls angestrebt werden?

● **Empfehlung 4.6**

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

Good clinical practice

Begründung

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

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

○ **Schlüsselfrage 4:**

Ist bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA mit Risikokonstellationen (z.B. hochgradige Gefäßstenosen oder Verschlüsse hirnerkrankender Gefäße) die Gabe von Antihypertensiva verglichen mit keiner Blutdruckbehandlung hinsichtlich des Auftretens des kombinierten Endpunkts (Myokardinfarkt, Schlaganfall, vaskulärer Tod) oder eines Schlaganfalls gerechtfertigt?

● **Statement 4.7**

Bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA mit intrakraniellen Stenosen $\geq 50\%$ sind höhere Blutdruckwerte mit einem größeren Schlaganfallrezidivrisiko assoziiert als niedrige Blutdruckwerte.

Evidenzebene IIa

Begründung

In die WASID-Studie (Turan et al. 2007) wurden 567 Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA innerhalb der letzten 90 Tage und Nachweis einer $\geq 50\%$ igen intrakraniellen Stenose eingeschlossen mit dem Ziel, ASS mit Warfarin in der Sekundärprophylaxe zu vergleichen. In einer sekundären Analyse wurde im Sinne einer Beobachtungsstudie der Zusammenhang zwischen den während der Studienlaufzeit gemessenen mittleren Blutdruckwerten und der zerebrovaskulären Prognose untersucht. Hierzu wurden die Patienten in folgende Blutdruckgruppen unterteilt: systolisch < 120 , 120-139, 140-159 und ≥ 160 mmHg, diastolisch < 80 , 80-89, ≥ 90 mmHg. Als Endpunkte wurden das allgemeine Schlaganfallrezidivrisiko und das Schlaganfallrezidivrisiko im von der stenosierten Arterie versorgten Stromgebiet definiert. Hohe Blutdruckwerte waren prognostisch ungünstig. In der höchsten sowohl systolischen als auch diastolischen Blutdruckkategorie waren beide Endpunktereignisse signifikant häufiger als in der niedrigsten Blutdruckkategorie. Für den Endpunkt „allgemeines Schlaganfallrezidivrisiko“ betrug die Hazard Ratio 4,6 (95% KI 1,3-16,2; $p=0,017$), für den anderen Endpunkt 3,9 (95% KI 1,1-14,1; $p=0,04$). Als qualitätsmindernd für die Aussagekraft der Studie muss die Tatsache gewertet werden, dass es sich nicht um eine Interventionsstudie zur Blutdruckbehandlung sondern um eine Sekundäranalyse einer auf ein anderes Therapieregime angelegten Studie handelt (Evidenzebene IIa).

Bei den Patienten der Carotisoperationsstudien ECST (European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group 1991, aus QLL Spain 2009) und NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators 1991, aus QLL Spain 2009) wurde der Zusammenhang zwischen Blutdruckwerten und Schlaganfallrezidivrate bei Patienten mit symptomatischer ACI-Stenose $\geq 70\%$ analysiert. In der NASCET-Studie zeigte sich eine signifikante Zunahme der Schlaganfallrezidivrate bei steigenden systolischen und diastolischen Blutdruckwerten, in der ECST-Studie war dieser Zusammenhang statistisch nicht signifikant. Für die Frage, ob dieser Zusammenhang auch bei Patienten mit kontralateralem ACI-Verschluss bzw. beidseitiger ACI Stenose $\geq 70\%$ zutrifft, wurden die Patienten mit derartigen Gefäßveränderungen in zwei Blutdruckgruppen unterteilt (unter bzw. über dem Blutdruckmedian). Bei Patienten mit kontralateralem ACI-Verschluss bestand der Zusammenhang in gleicher Weise wie bei Patienten ohne kontralateralen

ACI-Verschluss (p für Interaktion 0,56 (systolisch) bzw. 0,07 (diastolisch)). Bei Patienten mit beidseitiger ACI Stenose $\geq 70\%$ war das Schlaganfallrezidivrisiko bei höheren systolischen Blutdruckwerten signifikant niedriger (systolisch HR 0,41; 95% KI 0,19-0,90; p=0,02; p für Interaktion 0,002) (Rothwell et al. 2003) (Evidenzebene IIa).

5. LITERATURVERZEICHNIS

- Afilalo J, Duque G, Steele R, Jukema JW, de Craen AJ, Eisenberg MJ. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical bayesian meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(1):37-45.
- Algra A, van Gijn J. Cumulative meta-analysis of aspirin efficacy after cerebral ischaemia of arterial origin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66(2):255.
- Alhusban A, Fagan SC. Secondary prevention of stroke in the elderly: a review of the evidence. *Am J Geriatr Pharmacother* 2011;9(3):143-152.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288(23):2981-2997.
- Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Silleesen H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355(6):549-559.
- Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol* 2009;8(5):453-463.
- Amarenco P, Lavallee PC, Labreuche J, Ducrocq G, Juliard JM, Feldman L, Cabrejo L, Meseguer E, Guidoux C, Adrai V, Ratani S, Kusmieriek J, Lapergue B, Klein IF, Gongora-Rivera F, Jaramillo A, Mazighi M, Touboul PJ, Steg PG. Prevalence of coronary atherosclerosis in patients with cerebral infarction. *Stroke* 2011;42(1):22-29.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324(7329):71-86.
- Armstrong MJ, Schneck MJ, Biller J. Discontinuation of perioperative antiplatelet and anticoagulant therapy in stroke patients. *Neurol Clin* 2006;24(4):607-630.
- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376(9753):1670-1681.
- Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366(9493):1267-1278.
- Bang OY, Saver JL, Liebeskind DS, Pineda S, Ovbiagele B. Association of serum lipid indices with large artery atherosclerotic stroke. *Neurology* 2008;70(11):841-847.
- Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 2007;298(3):309-316.
- Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaudo L, Booth J, Topol EJ. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354(16):1706-1717.
- Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002;90(6):625-628.
- Blanco M, Nombela F, Castellanos M, Rodriguez-Yanez M, Garcia-Gil M, Leira R, Lizasoain I, Serena J, Vivancos J, Moro MA, Davalos A, Castillo J. Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study. *Neurology* 2007;69(9):904-910.
- Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, McBride R, Teo K, Weintraub W. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;365(24):2255-2267.
- Bruckert E, Labreuche J, Amarenco P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2010;210(2):353-361.
- Büchi M BL, Fischer JE, Peltenberg M, Steurer J. Alle Macht den Patienten? Vom ärztlichen Paternalismus zum Shared Decision Making. *Schweizerische Ärztezeitung* 2000;(81):2776-2780.
- Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD, Rucker G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention - cardi-

- ovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation - review and meta-analysis. *J Intern Med* 2005;257(5):399-414.
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31(19):2369-2429.
- Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012;33(21):2719-2747.
- Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(3):438-445.
- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348(9038):1329-1339.
- CAST Collaborative Group. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. *Lancet* 1997;349(9066):1641-1649.
- Chan FK, Ching JY, Hung LC, Wong VW, Leung VK, Kung NN, Hui AJ, Wu JC, Leung WK, Lee VW, Lee KK, Lee YT, Lau JY, To KF, Chan HL, Chung SC, Sung JJ. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005;352(3):238-244.
- Chrysant SG, Chrysant GS. Effectiveness of lowering blood pressure to prevent stroke versus to prevent coronary events. *Am J Cardiol* 2010;106(6):825-829.
- Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004;363(9411):757-767.
- Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, Joyner C, Alings M, Amerena J, Atar D, Avezum A, Blomstrom P, Borggrefe M, Budaj A, Chen SA, Ching CK, Commerford P, Dans A, Davy JM, Delacretaz E, Di Pasquale G, Diaz R, Dorian P, Flaker G, Golitsyn S, Gonzalez-Hermosillo A, Granger CB, Heidbuchel H, Kautzner J, Kim JS, Lanan F, Lewis BS, Merino JL, Morillo C, Murin J, Narasimhan C, Paolasso E, Parkhomenko A, Peters NS, Sim KH, Stiles MK, Tanomsup S, Toivonen L, Tomcsanyi J, Torp-Pedersen C, Tse HF, Vardas P, Vinereanu D, Xavier D, Zhu J, Zhu JR, Baret-Cormel L, Weinling E, Staiger C, Yusuf S, Chrolavicius S, Afzal R, Hohnloser SH. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011a;365(24):2268-2276.
- Connolly SJ, Crijns HJ, Torp-Pedersen C, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Hohnloser SH. Analysis of stroke in ATHENA: a placebo-controlled, double-blind, parallel-arm trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg BID for the prevention of cardiovascular hospitalization or death from any cause in patients with atrial fibrillation/atrial flutter. *Circulation* 2009a;120(13):1174-1180.
- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A, Hohnloser SH, Diaz R, Talajic M, Zhu J, Pais P, Budaj A, Parkhomenko A, Jansky P, Commerford P, Tan RS, Sim KH, Lewis BS, Van Mieghem W, Lip GY, Kim JH, Lanan-Zanetti F, Gonzalez-Hermosillo A, Dans AL, Munawar M, O'Donnell M, Lawrence J, Lewis G, Afzal R, Yusuf S. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011b;364(9):806-817.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009b;361(12):1139-1151.
- Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, Yusuf S. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009c;360(20):2066-2078.
- Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC, Jr., Grimm RH, Jr., Cutler JA, Simons-Morton DG, Basile JN, Corson MA, Probstfield JL, Katz L, Peterson KA, Friedewald WT, Buse JB, Bigger JT, Gerstein HC, Ismail-Beigi F. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362(17):1575-1585.
- Debetto S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c3666.
- Dengler R, Diener HC, Schwartz A, Grond M, Schumacher H, Machnig T, Eschenfelder CC, Leonard J, Weissenborn K, Kastrup A, Haberl R. Early treatment with aspirin plus extended-release dipyridamole for transient is-

- chaemic attack or ischaemic stroke within 24 h of symptom onset (EARLY trial): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol* 2010;9(2):159-166.
- DGPPN B, KBV, AWMF, AkdÄ, BpTK, BApK, DAGSHG, DEGAM, DGPM, DGPs, DGRW (Hrsg) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression (2009). S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression-Langfassung. Berlin, Düsseldorf DGPPN, ÄZQ, AWMF.
- Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364(9431):331-337.
- Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Wallentin L, Reilly PA, Yang S, Xavier D, Di Pasquale G, Yusuf S. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol* 2010;9(12):1157-1163.
- Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143(1-2):1-13.
- Diener HC, Eikelboom J, Connolly SJ, Joyner CD, Hart RG, Lip GY, O'Donnell M, Hohnloser SH, Hankey GJ, Shetakovska O, Yusuf S. Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a predefined subgroup analysis from AVERROES, a randomised trial. *Lancet Neurol* 2012;11(3):225-231.
- Diener HC, Sacco RL, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, Palesch Y, Martin RH, Albers GW, Bath P, Bornstein N, Chan BP, Chen ST, Cunha L, Dahlof B, De Keyser J, Donnan GA, Estol C, Gorelick P, Gu V, Hermansson K, Hilbrich L, Kaste M, Lu C, Machnig T, Pais P, Roberts R, Skvortsova V, Teal P, Toni D, VanderMaelen C, Voigt T, Weber M, Yoon BW. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) trial: a double-blind, active and placebo-controlled study. *Lancet Neurol* 2008;7(10):875-884.
- Dierks ML (2001). Patientensouveränität: der autonome Patient im Mittelpunkt, Akad. für Technikfolgenabschätzung in Baden-Württemberg.
- EAFST Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFST (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet* 1993;342(8882):1255-1262.
- Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, Wojdyla DM, Granger CB, Wallentin L, Alings M, Goto S, Lewis BS, Rosenqvist M, Hanna M, Mohan P, Alexander JH, Diener HC. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol* 2012;11(6):503-511.
- Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, Hatsukami TS, Higashida RT, Johnston SC, Kidwell CS, Lutsep HL, Miller E, Sacco RL. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2009;40(6):2276-2293.
- Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, Yang S, Alings M, Kaatz S, Hohnloser SH, Diener HC, Franzosi MG, Huber K, Reilly P, Varrone J, Yusuf S. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011;123(21):2363-2372.
- Elwyn G, Edwards A, Mowle S, Wensing M, Wilkinson C, Kinnersley P, Grol R. Measuring the involvement of patients in shared decision making: A systematic review of instruments. *Patient Education and Counseling* 2001;43(1):5-22.
- Endres M, Heuschmann PU, Laufs U, Hakim AM. Primary prevention of stroke: blood pressure, lipids, and heart failure. *Eur Heart J* 2011;32(5):545-552.
- European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1991;337(8752):1235-1243.
- Field TS, Benavente OR. Current status of antiplatelet agents to prevent stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep*

2011;11(1):6-14.

- Flaker GC, Pogue J, Yusuf S, Pfeffer MA, Goldhaber SZ, Granger CB, Anand IS, Hart R, Connolly SJ. Cognitive function and anticoagulation control in patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3(3):277-283.
- Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Nordestgaard BG. Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. *JAMA* 2008;300(18):2142-2152.
- Gage BF, Birman-Deych E, Kerzner R, Radford MJ, Nilasena DS, Rich MW. Incidence of intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation who are prone to fall. *Am J Med* 2005;118(6):612-617.
- Gage BF, van Walraven C, Pearce L, Hart RG, Koudstaal PJ, Boode BS, Petersen P. Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation: stroke risk stratification in patients taking aspirin. *Circulation* 2004;110(16):2287-2292.
- Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, 3rd, Leiter LA, Linz P, Friedewald WT, Buse JB, Gerstein HC, Probstfield J, Grimm RH, Ismail-Beigi F, Bigger JT, Goff DC, Jr., Cushman WC, Simons-Morton DG, Byington RP. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362(17):1563-1574.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Ghalib M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(11):981-992.
- Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, Glahn J, Brandt T, Hacke W, Diener HC. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke* 2001;32(11):2559-2566.
- Gremmel T, Steiner S, Seidinger D, Koppensteiner R, Panzer S, Kopp CW. Comparison of methods to evaluate clopidogrel-mediated platelet inhibition after percutaneous intervention with stent implantation. *Thromb Haemost* 2009;101(2):333-339.
- Halkes PH, Gray LJ, Bath PM, Diener HC, Guiraud-Chaumeil B, Yatsu FM, Algra A. Dipyridamole plus aspirin versus aspirin alone in secondary prevention after TIA or stroke: a meta-analysis by risk. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79(11):1218-1223.
- Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367(9523):1665-1673.
- Hankey GJ, Hacke W, Easton JD, Johnston SC, Mas JL, Brennan DM, Bhatt DL, Fox KA, Topol EJ. Effect of clopidogrel on the rate and functional severity of stroke among high vascular risk patients: a prespecified substudy of the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance (CHARISMA) trial. *Stroke* 2010;41(8):1679-1683.
- Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, Becker RC, Breithardt G, Carolei A, Diener HC, Donnan GA, Halperin JL, Mahaffey KW, Mas JL, Massaro A, Norrving B, Nessel CC, Paolini JF, Roine RO, Singer DE, Wong L, Califf RM, Fox KA, Hacke W. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol* 2012;11(4):315-322.
- Härter M (2005). *Gemeinsam entscheiden - erfolgreich behandeln: neue Wege für Ärzte und Patienten im Gesundheitswesen ; mit 17 Tabellen*, Deutscher Aertzte-Verlag.
- He J, Whelton PK, Vu B, Klag MJ. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1998;280(22):1930-1935.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360(9326):7-22.
- Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, Connolly SJ. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360(7):668-678.
- Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2007;115(21):2689-2696.
- International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *International Stroke Trial Collaborative Group. Lancet* 1997;349(9065):1569-1581.
- IQWiG. Dipyridamol + ASS zur Sekundärprävention nach Schlaganfall oder TIA. *IQWiG-Berichte* 2011;81.
- Johnson ES, Lanes SF, Wentworth CE, 3rd, Satterfield MH, Abebe BL, Dicker LW. A meta-regression analysis of the

- dose-response effect of aspirin on stroke. *Arch Intern Med* 1999;159(11):1248-1253.
- Johnston SC, Gress DR, Browner WS, Sidney S. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA* 2000;284(22):2901-2906.
- Josan K, Majumdar SR, McAlister FA. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *CMAJ* 2008;178(5):576-584.
- Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA* 2009;301(22):2331-2339.
- Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ, Eliasziw M, Demchuk AM, Buchan AM. Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomised controlled pilot trial. *Lancet Neurol* 2007;6(11):961-969.
- Klemperer D. Wie Ärzte und Patienten Entscheidungen treffen – Konzepte der Arzt-Patient-Kommunikation. Veröffentlichungsreihe der Arbeitsgruppe Public Health. Berlin: Wissenschaftszentrum Berlin WZB, Forschungsschwerpunkt Arbeit, Sozialstruktur und Sozialstaat 2003.
- Kurth T, Everett BM, Buring JE, Kase CS, Ridker PM, Gaziano JM. Lipid levels and the risk of ischemic stroke in women. *Neurology* 2007;68(8):556-562.
- Lai KC, Chu KM, Hui WM, Wong BC, Hung WK, Loo CK, Hu WH, Chan AO, Kwok KF, Fung TT, Wong J, Lam SK. Esomeprazole with aspirin versus clopidogrel for prevention of recurrent gastrointestinal ulcer complications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(7):860-865.
- Lakhan SE, Sapko MT. Blood pressure lowering treatment for preventing stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Int Arch Med* 2009;2(1):30.
- Laufs U, Hoppe UC, Rosenkranz S, Kirchhof P, Böhm M, Diener HC, Endres M, Grond M, Hacke W, Meinertz T, Ringelstein EB, Rother J, Dichgans M. [Cardiac workup after cerebral ischemia. Consensus paper of the Working Group on Heart and Brain of the German Cardiac Society and German Stroke Society]. *Nervenarzt* 2010;81(4):444-462.
- Laufs U, Hoppe UC, Rosenkranz S, Kirchhof P, Böhm M, Diener HC, Endres M, Grond M, Hacke W, Meinertz T, Ringelstein EB, Rother J, Dichgans M. Cardiological evaluation after cerebral ischaemia: Consensus statement of the Working Group Heart and Brain of the German Cardiac Society-Cardiovascular Research (DGK) and the German Stroke Society (DSG). *Clin Res Cardiol* 2010;99(10):609-625.
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338:b1665.
- Lawes CM, Bennett DA, Feigin VL, Rodgers A. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke* 2004;35(4):1024.
- Leonardi-Bee J, Bath PM, Bousser MG, Davalos A, Diener HC, Guiraud-Chaumeil B, Sivenius J, Yatsu F, Dewey ME. Dipyridamole for preventing recurrent ischemic stroke and other vascular events: a meta-analysis of individual patient data from randomized controlled trials. *Stroke* 2005;36(1):162-168.
- Leoo T, Lindgren A, Petersson J, von Arbin M. Risk factors and treatment at recurrent stroke onset: results from the Recurrent Stroke Quality and Epidemiology (RESQUE) Study. *Cerebrovasc Dis* 2008;25(3):254-260.
- Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007;370(9602):1829-1839.
- Li J, Culman J, Hortnagl H, Zhao Y, Gerova N, Timm M, Blume A, Zimmermann M, Seidel K, Dirnagl U, Unger T. Angiotensin AT2 receptor protects against cerebral ischemia-induced neuronal injury. *FASEB J* 2005;19(6):617-619.
- Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005;366(9496):1545-1553.
- Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137(2):263-272.
- Lou M, Al-Hazzani A, Goddeau RP, Jr., Novak V, Selim M. Relationship between white-matter hyperintensities and hematoma volume and growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2010;41(1):34-40.
- Lovelock CE, Cordonnier C, Naka H, Al-Shahi Salman R, Sudlow CL, Sorimachi T, Werring DJ, Gregoire SM, Imaizumi T, Lee SH, Briley D, Rothwell PM. Antithrombotic drug use, cerebral microbleeds, and intracerebral hemor-

- rhage: a systematic review of published and unpublished studies. *Stroke* 2010;41(6):1222-1228.
- MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335(8692):765-774.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31(7):1281-1357.
- Manktelow BN, Potter JF. Interventions in the Management of Serum Lipids for Preventing Stroke Recurrence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jul 8;(3):CD002091.pub2.
- Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, Murray E. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370(9586):493-503.
- Maulaz AB, Bezerra DC, Michel P, Bogousslavsky J. Effect of discontinuing aspirin therapy on the risk of brain ischemic stroke. *Arch Neurol* 2005;62(8):1217-1220.
- McQuaid KR, Laine L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am J Med* 2006;119(8):624-638.
- Mills EJ, Wu P, Chong G, Ghement I, Singh S, Akl EA, Eyawo O, Guyatt G, Berwanger O, Briel M. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials. *QJM* 2011;104(2):109-124.
- Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabate M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ, Zamorano JL, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Valgimigli M, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, HAMILIOS M, Husted S, James SK, Kervinen K, Kristensen SD, Maggioni AP, Pries AR, Romeo F, Ryden L, Simoons-Sel AE, Steg PG, Timmis A, Yildirir A. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34(38):2949-3003.
- Morocutti C, Amabile G, Fattapposta F, Nicolosi A, Matteoli S, Trappolini M, Cataldo G, Milanesi G, Lavezzari M, Pamparana F, Coccheri S. Indobufen versus warfarin in the secondary prevention of major vascular events in nonrheumatic atrial fibrillation. SIFA (Studio Italiano Fibrillazione Atriale) Investigators. *Stroke* 1997;28(5):1015-1021.
- North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 1991;325(7):445-453.
- O'Donnell MJ, Hankey GJ, Eikelboom JW. Antiplatelet therapy for secondary prevention of noncardioembolic ischemic stroke: a critical review. *Stroke* 2008;39(5):1638-1646.
- O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, Michelson AD, Hautvast RW, Ver Lee PN, Close SL, Shen L, Mega JL, Sabatine MS, Wiviott SD. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomized trials. *Lancet* 2009;374(9694):989-997.
- Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, Selmer C, Ahlehoff O, Olsen AM, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 2011;342:d124.
- Ovbiagele B, Diener HC, Yusuf S, Martin RH, Cotton D, Vinisko R, Donnan GA, Bath PM. Level of systolic blood pressure within the normal range and risk of recurrent stroke. *JAMA* 2011;306(19):2137-2144.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Polini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(10):883-891.

- Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syvanne M, Scholte op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F. 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* 2012;33(13):1635-1701.
- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138(5):1093-1100.
- PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358(9287):1033-1041.
- Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, Weiss NS. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003;289(19):2534-2544.
- Putala J, Haapaniemi E, Kaste M, Tatlisumak T. Statins after ischemic stroke of undetermined etiology in young adults. *Neurology* 2011;77(5):426-430.
- Quelleleitlinie Australia (2010). Clinical Guidelines for Stroke Management. NS Foundation. Melbourne, Australia.
- Quelleleitlinie Canada (2008). Canadian best practice recommendations for stroke care. CSSBPasW Group, Canadian Stroke Network and the Heart and Stroke Foundation of Canada.
- Quelleleitlinie NICE (2008). Stroke: national clinical guideline for diagnosis and initial management of acute stroke and transient ischaemic attack (TIA). NCCFC Conditions. London, Royal College of Physicians.
- Quelleleitlinie RCP (2008). National clinical guideline for stroke, 3th edition. London, Royal College of Physicians.
- Quelleleitlinie SIGN (2008). Management of patients with stroke or TIA: assessment, investigation, immediate management and secondary prevention; a national clinical guideline. SIGN (SIGN). Edinburgh, SIGN.
- Quelleleitlinie Spain (2009). Clinical Practice Guideline for Primary and Secondary Prevention of Stroke. c Development group of the stroke prevention Guideline. Iberoamerican Cochrane Centre. Madrid, Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research.
- Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke* 2003;34(11):2741-2748.
- Ringleb PA, Bhatt DL, Hirsch AT, Topol EJ, Hacke W. Benefit of clopidogrel over aspirin is amplified in patients with a history of ischemic events. *Stroke* 2004;35(2):528-532.
- Rothwell PM, Howard SC, Spence JD. Relationship between blood pressure and stroke risk in patients with symptomatic carotid occlusive disease. *Stroke* 2003;34(11):2583-2590.
- Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, Deaton C, Escaned J, Hammes HP, Huikuri H, Marre M, Marx N, Mellbin L, Ostergren J, Patrono C, Seferovic P, Uva MS, Taskinen MR, Tendera M, Tuomilehto J, Valensi P, Zamorano JL. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2014.
- Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, Palesch Y, Martin RH, Albers GW, Bath P, Bornstein N, Chan BP, Chen ST, Cunha L, Dahlof B, De Keyser J, Donnan GA, Estol C, Gorelick P, Gu V, Hermansson K, Hilbrich L, Kaste M, Lu C, Machnig T, Pais P, Roberts R, Skvortsova V, Teal P, Toni D, Vandermaelen C, Voigt T, Weber M, Yoon BW. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008;359(12):1238-1251.
- Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, Elkind MS, George MG, Hamdan AD, Higashida RT, Hoh BL, Janis LS, Kase CS, Kleindorfer DO, Lee JM, Moseley ME, Peterson ED, Turan TN, Valderrama AL, Vinters HV. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013;44(7):2064-2089.
- Sandercock PA, Counsell C, Gubitz GJ, Tseng MC. Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(3):CD000029.
- Sanossian N, Tarlov NE. HDL-C and LDL-C: their role in stroke pathogenesis and implications for treatment. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2008;10(3):195-206.
- Saxena R, Koudstaal P. Anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischemic attack. *Cochrane Database Syst Rev*

2004;(4):CD000187.

- Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, Zidek W, Dominiak P, Diener HC. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005;36(6):1218-1226.
- Serebruany VL, Malinin AI, Eisert RM, Sane DC. Risk of bleeding complications with antiplatelet agents: meta-analysis of 338,191 patients enrolled in 50 randomized controlled trials. *Am J Hematol* 2004;75(1):40-47.
- Smith EE, Rosand J, Knudsen KA, Hylek EM, Greenberg SM. Leukoaraiosis is associated with warfarin-related hemorrhage following ischemic stroke. *Neurology* 2002;59(2):193-197.
- Sostres C, Lanas A. Gastrointestinal effects of aspirin. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;8(7):385-394.
- Sudlow CL, Mason G, Maurice JB, Wedderburn CJ, Hankey GJ. Thienopyridine derivatives versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD001246.
- Taylor J. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2013;34(28):2108-2109.
- The Dutch TIA Trial Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. The Dutch TIA Trial Study Group. *N Engl J Med* 1991;325(18):1261-1266.
- Thompson AM, Hu T, Eshelbrenner CL, Reynolds K, He J, Bazzano LA. Antihypertensive treatment and secondary prevention of cardiovascular disease events among persons without hypertension: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305(9):913-922.
- Turan TN, Cotsonis G, Lynn MJ, Chaturvedi S, Chimowitz M. Relationship between blood pressure and stroke recurrence in patients with intracranial arterial stenosis. *Circulation* 2007;115(23):2969-2975.
- Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362(9395):1527-1535.
- Uchiyama S, Ikeda Y, Urano Y, Horie Y, Yamaguchi T. The Japanese aggrenox (extended-release dipyridamole plus aspirin) stroke prevention versus aspirin programme (JASAP) study: a randomized, double-blind, controlled trial. *Cerebrovasc Dis* 2011;31(6):601-613.
- Vergouwen MD, de Haan RJ, Vermeulen M, Roos YB. Statin treatment and the occurrence of hemorrhagic stroke in patients with a history of cerebrovascular disease. *Stroke* 2008;39(2):497-502.
- Weber R, Diener HC. Controversies and future perspectives of antiplatelet therapy in secondary stroke prevention. *J Cell Mol Med* 2010;14(10):2371-2380.
- Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, Palesch Y, Martin RH, Albers GW, Bath P, Bornstein N, Chan BP, Chen ST, Cunha L, Dahlof B, De Keyser J, Donnan GA, Estol C, Gorelick P, Gu V, Hermansson K, Hilbrich L, Kaste M, Lu C, Machnig T, Pais P, Roberts R, Skvortsova V, Teal P, Toni D, VanderMaelen C, Voigt T, Weber M, Yoon BW. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008;359(12):1225-1237.
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345(7):494-502.

NOTIZEN

