

## Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie

### Gemeinsame Leitlinie der DGN und der Deutschen Schlaganfallgesellschaft (DSG)

#### Was gibt es Neues?

- Die Kombination einer oralen Antikoagulation mit Thrombozytenfunktionshemmern bei Patienten mit Vorhofflimmern und stabiler koronarer Herzkrankheit sollte vermieden werden, da es hierbei zu vermehrten Blutungskomplikationen ohne Reduktion vaskulärer Ereignisse kommt (**B**).
- Die Kombination von ASS und Clopidogrel ist bei Patienten mit Vorhofflimmern weniger wirksam als eine orale Antikoagulation mit Warfarin bei identischer Rate an schwerwiegenden Blutungskomplikationen (**A**).
- Eine orale Antikoagulation nach einer TIA oder einem ischämischen Schlaganfall ist nicht wirksamer als die Gabe von ASS und kann daher nicht generell empfohlen werden (**A**).
- Die Kombination von retardiertem Dipyridamol plus ASS ist in der Sekundärprävention des Schlaganfalls genauso wirksam wie eine Monotherapie mit Clopidogrel (**A**).
- Die Kombination von 75 mg ASS und 75 mg Clopidogrel ist nicht wirksamer als die Monotherapie mit Clopidogrel oder Acetylsalicylsäure, führt aber zu vermehrten Blutungskomplikationen (**A**).
- Angioplastie mit oder ohne Stenting wird zur Behandlung asymptomatischer Stenosen hirnversorgender Arterien nicht empfohlen (**C**).
- Bei Patienten mit ischämischen TIA/Schlaganfällen (mod. Rankin < 3) ohne koronare Herzkrankheit mit LDL-C-Werten zwischen 100 und 190 mg/dl sind 80 mg Atorvastatin pro Tag zur Reduktion eines Rezidivs und der kardiovaskulären Morbidität wirksam (**A**). Wahrscheinlich ist aber die Senkung des LDL-Cholesterins wichtiger als der Einsatz eines bestimmten Statins (**C**). Es wird deshalb empfohlen, den LDL-C-Wert mit einem Statin auf unter 100 mg/dl zu senken.
- Die Karotisendarteriektomie ist derzeit die Therapie der ersten Wahl hochgradiger symptomatischer Karotisstenosen (**A**). Die Karotisangioplastie mit Stenting ist noch kein Routineverfahren. Die stentgeschützte Karotisangioplastie hat im Vergleich zur operativen Therapie in Bezug auf das periprozedurale Risiko bei der Behandlung symptomatischer Karotisstenosen ein leicht erhöhtes Kurzzeitrisko (30 Tage) (**A**). Die Verwendung von Protektionssystemen verringert die Komplikationsrate nicht (**B**). Die Komplikationsraten beider Verfahren variieren stark. Daher muss in die Therapieentscheidung die Komplikationsrate des jeweiligen Therapeuten einfließen. Bei Patienten im Alter über 65– 68 Jahren hat die operative Therapie eine niedrigere Komplikationsrate als das Stenting. Die Langzeitergebnisse (2– 4 Jahre) bezüglich Schlaganfalls sind für beide Verfahren gleich. Die Restenoserate ist nach Stenting höher.
- Vor, während und nach der Karotisoperation sollte die Prophylaxe mit ASS fortgeführt werden (**B**).
- Die Behandlung der Hyperhomocysteinämie mit Vitamin B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> und Folsäure ist in der Sekundärprävention des Schlaganfalls nicht wirksam (**A**).
- Die frühe Sekundärprävention des ischämischen Insultes mit Telmisartan zusätzlich zu einer üblichen antihypertensiven Therapie zeigt keine Überlegenheit gegenüber Placebo (**A**).

## Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

### Primärprävention – Risikofaktoren

- Zur Primärprävention des Schlaganfalls wird ein „gesunder Lebensstil“ mit mindestens 30 Minuten Sport dreimal pro Woche und einer obst- und gemüsereichen Kost bzw. mediterranen Kost empfohlen (**A**). Kardiovaskuläre Risikofaktoren (Blutdruck, Blutzucker, Fettstoffwechselstörung) sollten regelmäßig kontrolliert und bei pathologischem Befund behandelt werden (**B**).
- Patienten mit arterieller Hypertonie (RR systolisch > 140 mmHg, diastolisch > 90 mmHg, Diabetiker: RR systolisch > 130 mmHg, diastolisch > 80 mmHg) sollten mit Diät (DASH-Diät, kochsalzarme Kost), Ausdauersport und/oder Antihypertensiva behandelt werden (**A**). Hierbei ist der präventive Effekt der Antihypertensiva umso ausgeprägter, je stärker der Blutdruck reduziert wird (**A**). Die einzelnen Antihypertensiva unterscheiden sich nur geringfügig in ihrer schlaganfallpräventiven Wirkung (**A**). Alphablocker sind weniger wirksam als andere Antihypertensiva (**B**).
- Raucher sollen den Nikotinkonsum einstellen. In ihrer Wirksamkeit belegt sind pharmakologische (Nikotinpflaster, Nikotinkaugummi, eine Anticraving-Therapie mit Trizyklika, Bupropion oder Vareniclin) oder nichtpharmakologische Hilfen (Verhaltenstherapie, Gruppenarbeit) (**B**).
- Patienten mit koronarer Herzkrankheit oder Zustand nach Herzinfarkt und einem LDL-Cholesterin > 100 mg/dl sollen mit einem Statin behandelt werden (**A**). Personen ohne KHK sollen mit einem Statin behandelt werden bei höchstens einem vaskulären Risikofaktor und LDL-C-Werten > 190 mg/dl, bei mittlerem Risiko und LDL-Cholesterin > 160 mg/dl und > 100 mg/dl und mehreren vaskulären Risikofaktoren. Die Datenlage ist am besten für Simvastatin, Pravastatin und Atorvastatin.
- Diabetiker sollen mit Diät, regelmäßiger Bewegung, Antidiabetika und bei Bedarf Insulin behandelt werden (**B**). Normoglykämische Werte sollten angestrebt werden. Bei Diabetikern ist die Bedeutung der antihypertensiven Behandlung mit ACE-Hemmern oder Sartanen und der Gabe von Statinen bezüglich der Schlaganfallprävention von besonderer Bedeutung (**B**).

### Primärprävention – Vorhofflimmern

- Patienten mit persistierendem oder paroxysmalem Vorhofflimmern und begleitenden vaskulären Risikofaktoren (Hypertonie, koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Alter > 75 Jahre) sollen oral antikoaguliert werden mit einer Ziel-INR von 2,0– 3,0 (**A**). Bei Patienten im Alter über 75 Jahren sollte eine INR um 2,0 angestrebt werden. Bei der seltenen sog. lone atrial fibrillation, d. h. Vorhofflimmern, Alter unter 65 Jahren und fehlenden vaskulären Risikofaktoren ist keine Antikoagulation oder Thrombozytenfunktionshemmung notwendig. Bei Patienten ohne vaskuläre Risikofaktoren im Alter über 65 Jahren und Vorhofflimmern wird Acetylsalicylsäure (100– 300 mg) empfohlen (**B**). ASS wird ebenfalls eingesetzt bei Patienten mit Kontraindikationen für orale Antikoagulanzen wie ausgeprägte zerebrale Mikroangiopathie, manifeste Demenz und erhöhte Sturzgefahr.
- Die Kombination einer oralen Antikoagulation mit Thrombozytenfunktionshemmern bei Patienten mit Vorhofflimmern und stabiler koronarer Herzkrankheit sollte vermieden werden, da es hierbei zu vermehrten Blutungskomplikationen ohne Reduktion vaskulärer Ereignisse kommt (**B**).

### Primärprävention – Thrombozytenfunktionshemmer

- Acetylsalicylsäure (ASS) ist in der Primärprävention des Schlaganfalls bei Männern nicht wirksam (A).
- Bei Frauen mit vaskulären Risikofaktoren im Alter über 45 Jahren werden durch ASS Schlaganfälle, aber nicht Myokardanfälle verhindert (B). Die Risikoreduktion ist gering und Nutzen und Risiko (Blutungen, gastrointestinale Unverträglichkeit) müssen sorgfältig gegeneinander abgewogen werden.

### Primärprävention – Hochgradige Abgangsstenose der A. carotis interna

- Die Operation einer asymptomatischen Karotisstenose mit einem Stenosegrad von > 60% nach Doppler- oder duplexsonographischen Kriterien reduziert signifikant das Schlaganfallrisiko. Dies gilt aber nur, wenn die kombinierte Mortalität und Morbidität des Eingriffs innerhalb von 30 Tagen unter 3 % liegen (A). Die Lebenserwartung sollte > 5 Jahre sein. Männer profitieren von dem Eingriff mehr als Frauen.
- Angioplastie mit oder ohne Stenting wird zur Behandlung asymptomatischer Stenosen hirnversorgender Arterien nicht empfohlen (C).

### Sekundärprävention des Schlaganfalls – Risikofaktoren

- Eine antihypertensive Therapie reduziert das Schlaganfallrisiko (A). Da der Nutzen sowohl Patienten mit als auch ohne Hypertonie betrifft, sollte diese Empfehlung für alle Patienten nach TIA oder Schlaganfall in Betracht gezogen werden (B).
- Welche Substanzklasse in der Sekundärprävention nach Schlaganfall am effektivsten ist, bleibt strittig. Die Kombination von Perindopril plus Indapamid ist signifikant wirksamer als Plazebo (A) und Eprosartan ist signifikant wirksamer als Nitrendipin (A). Ramipril reduziert bei Patienten nach Schlaganfall vaskuläre Endpunkte (B).
- Die frühe Sekundärprävention des ischämischen Insultes mit Telmisartan zusätzlich zu einer üblichen antihypertensiven Therapie zeigt keine Überlegenheit gegenüber Plazebo (A).
- Die Modifikation verschiedener Lebensgewohnheiten kann zur Blutdrucksenkung führen und sollte die medikamentöse Therapie ergänzen (C).
- Bei Patienten mit fokaler zerebraler Ischämie und KHK sollten unabhängig vom Ausgangswert des LDL-Cholesterins Statine eingesetzt werden (A). Zielwerte für LDL-C sollten zwischen 70 und 100 mg/dl liegen. Bei Patienten mit ischämischen TIA/Schlaganfällen (mod. Rankin < 3) ohne koronare Herzkrankheit mit LDL-C-Werten zwischen 100 und 190 mg/dl sind 80 mg Atorvastatin pro Tag zur Reduktion eines Rezidivs und der kardiovaskulären Morbidität wirksam (A). Wahrscheinlich ist aber die Senkung des LDL-Cholesterins wichtiger als der Einsatz eines bestimmten Statins (C). Es wird deshalb empfohlen, den LDL-C-Wert mit einem Statin auf unter 100 mg/dl zu senken. Der Nutzen dieser Behandlung ist am deutlichsten, wenn eine Reduktion des Ausgangs-LDL-C-Werts von  $\geq 50\%$  erreicht wird. Bei Patienten mit hämorrhagischem TIA/Schlaganfall sollte eine Prophylaxe mit Atorvastatin nur in Ausnahmefällen (z. B. aus kardiovaskulärer Indikation) erfolgen (B).
- Die Behandlung einer Hyperhomocysteinämie mit Vitamin B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> und Folsäure ist in der Sekundärprävention des Schlaganfalls nicht wirksam (A).
- Eine Hormonsubstitution nach der Menopause ist in der Sekundärprävention des Schlaganfalls nicht wirksam (B).

### Sekundärprävention – Thrombozytenfunktionshemmer

- Bei Patienten mit fokaler Ischämie sind Thrombozytenfunktionshemmer in der Sekundärprävention wirksam (A). Dies gilt für ASS (50– 150 mg) (A), die Kombination aus ASS (2

- × 25 mg) und retardiertem Dipyridamol (2 × 200 mg) (A) und Clopidogrel (75 mg) (B).
- Bei Patienten nach TIA und ischämischem Insult mit geringem Rezidivrisiko (< 4% pro Jahr) wird die tägliche Gabe von 100 mg ASS empfohlen (A).
- Bei Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko (≥ 4% pro Jahr) wird die zweimal tägliche Gabe der fixen Kombination aus 25 mg ASS und 200 mg retardiertem Dipyridamol oder Clopidogrel 75 mg empfohlen (A).
- Bei Patienten mit Kontraindikation gegen oder Unverträglichkeit von ASS wird Clopidogrel 75 mg empfohlen (A).
- Die Kombination von retardiertem Dipyridamol und ASS ist in der Sekundärprävention des Schlaganfalls genauso wirksam wie eine Monotherapie mit Clopidogrel (A).
- ASS in Dosierungen > 150 mg führt zu einem erhöhten Risiko von Blutungskomplikationen (B).
- Die Kombination von 75 mg ASS und 75 mg Clopidogrel ist nicht wirksamer als die Monotherapie mit Clopidogrel oder ASS führt aber zu vermehrten Blutungskomplikationen (A).
- Bei Patienten, die unter ASS-Prophylaxe ein Magen- oder Duodenalulkus entwickeln, wird nach einer Karenzzeit die Fortsetzung der ASS-Gabe in Kombination mit einem Protonenpumpenhemmer empfohlen (B).
- Kommt es unter ASS zu einem erneuten ischämischen Ereignis, sollten Pathophysiologie und Rezidivrisiko erneut evaluiert werden (C). Ergibt sich eine kardiale Emboliequelle, erfolgt eine orale Antikoagulation. Wenn sich das Rezidivrisiko nicht verändert hat, kann die Prophylaxe mit ASS fortgesetzt werden (C). Wenn sich das Rezidivrisiko erhöht hat, erfolgt eine Umstellung auf ASS in Kombination mit retardiertem Dipyridamol oder auf Clopidogrel (C).
- GP-IIb/IIIa-Antagonisten sollten nicht zur Sekundärprävention des Schlaganfalls eingesetzt werden (A). Sie sind nicht besser wirksam als Acetylsalicylsäure, ihr Einsatz geht aber mit einem signifikant erhöhten Blutungsrisiko einher.

#### **Sekundärprävention – Vorhofflimmern**

- Bei Patienten mit kardialer Emboliequelle, insbesondere mit Vorhofflimmern, wird eine orale Antikoagulation mit INR-Werten von 2,0– 3,0 empfohlen (A).
- Nach TIA oder leichtem ischämischem Insult und Vorhofflimmern kann die orale Antikoagulation innerhalb von 3– 5 Tagen begonnen werden (C).
- Bei Patienten mit mechanischen Herzklappen wird die Antikoagulation mit INR-Werten zwischen 2,5 und 3,5 fortgeführt (C).
- Bei Patienten mit biologischer Klappe und zerebraler Ischämie wird eine temporäre Antikoagulation für 3 Monate empfohlen (C).

#### **Sekundärprävention – nichtkardiale Emboliequelle**

- Eine orale Antikoagulation nach einer TIA oder einem ischämischen Schlaganfall ist nicht besser wirksam als die Gabe von ASS und kann daher nicht empfohlen werden (A).
- Bei einer nachgewiesenen Dissektion der extrakraniellen hirnversorgenden Arterien sollte eine vorübergehende Antikoagulation für ca. 6 Monate erfolgen (C). Eine Überlegenheit gegenüber der Gabe von Thrombozytenfunktionshemmern ist allerdings nicht belegt.
- Bei nachgewiesenem Protein-C-, -S- oder Antithrombin-Mangel sowie homozygoter Faktor-V-(Leiden)-Mutation sollte eine dauerhafte orale Antikoagulation bei jüngeren Patienten mit ansonsten kryptogener Schlaganfallursache erfolgen (C).

#### **Sekundärprävention – Offenes Foramen ovale (PFO)**

- Bei Patienten mit alleinigem PFO, gleich welcher Größe, und erstem zerebralen ischämischen Ereignis erfolgt eine Prophylaxe mit ASS (100 mg) (B).

- Kommt es zu einem Rezidiv unter ASS oder besteht ein PFO mit Vorhofseptumaneurysma (ASA), wird eine orale Antikoagulation mit einer INR von 2,0– 3,0 für mindestens 2 Jahre empfohlen (C).
- Kommt es zu einem weiteren Rezidiv oder bestehen Kontraindikationen für eine orale Antikoagulation, kann ein interventioneller PFO-Verschluss (Schirmverschluss) in Erwägung gezogen werden (C).

### Sekundärprävention – Hochgradige Karotisstenose

- Zur Diagnosesicherung der Karotisstenose sind neurosonologische Verfahren, MR- oder CT-Angiographie ausreichend (A). Eine DSA ist in der Regel nicht erforderlich (B).
- Bei hochgradigen symptomatischen Karotisstenosen sollte eine Endarteriektomie (CEA) durchgeführt werden (A). Der Nutzen der Operation nimmt mit dem Stenosegrad von 70– 95 % zu. Der Nutzen der Operation ist geringer bei einem Stenosegrad zwischen 50 und 70%, bei subtotalen Stenosen, bei Frauen und wenn die Operation jenseits der 12. Woche nach dem Indexereignis durchgeführt wird (A).
- Der Nutzen der Operation ist oberhalb einer Komplikationsrate von > 6% nicht mehr vorhanden.
- Der Zeitraum zwischen Ereignis und Operation sollte mit Thrombozytenfunktionshemmern überbrückt werden. ASS soll vor, während und nach der Operation weiter gegeben werden (B). Clopidogrel sollte spätestens 5 Tage vor der Operation durch ASS ersetzt werden (C).
- Die Karotisangioplastie (CAS) mit Stenting ist noch kein Routineverfahren. Die stentgeschützte Karotisangioplastie hat im Vergleich zur operativen Therapie in Bezug auf das periprozedurale Risiko bei der Behandlung symptomatischer Karotisstenosen ein leicht erhöhtes Kurzzeitrisko (30 Tage) (A). Die Verwendung von Protektionssystemen verringert die Komplikationsrate nicht (B). Die Komplikationsraten sowohl der CAS als auch der CEA-Verfahren variieren stark. Daher muss in die Therapieentscheidung die Komplikationsrate des jeweiligen Therapeuten einfließen. Die Langzeitergebnisse (2– 4 Jahre) bezüglich Schlaganfalls sind für beide Verfahren vergleichbar. Die Restenoserate ist beim Stenting höher.
- Die Karotisendarterektomie ist derzeit noch die Therapie der ersten Wahl (A). Ein Stenting (ggf. mit Angioplastie) kommt in Betracht bei Patienten mit Rezidivstenosen nach TEA, hochgradigen Stenosen nach Strahlentherapie oder hoch sitzenden und einer chirurgischen Intervention schwer zugänglichen Stenosen (C).
- Vor, während und nach Stenting erfolgt eine Prophylaxe mit Clopidogrel (75 mg) plus ASS (100 mg) für 1– 3 Monate.

### Intrakranielle Stenosen

- Bei Patienten mit hochgradigen intrakraniellen Stenosen oder Verschlüssen wird die Sekundärprävention mit Thrombozytenfunktionshemmern empfohlen (B). Angesichts der schlechten Verträglichkeit der evidenzbasierten Dosis von 1300 mg ASS empfehlen wir eine Prophylaxe mit 100– 300 mg ASS (C).
- Bei Rezidivereignissen kann eine Stentimplantation in Zentren mit entsprechender neuroradiologischer Erfahrung erwogen werden (C). Anschließend erfolgt die Gabe von 75 mg Clopidogrel und 100 mg ASS über einen Zeitraum von 1– 3 Monaten (C).

## Primäre Prävention

### Ziele

Das Ziel der primären Prävention ist die Vermeidung von zerebralen Ischämien oder transitorischen

ischämischen Attacken (TIAs) bei Patienten ohne bisherige zerebrovaskuläre Erkrankungen. Hierbei können 4 Untergruppen von Patienten unterschieden werden:

- Völlig gesunde Personen
- Personen ohne wesentliche Vorerkrankungen, aber mit vaskulären Risikofaktoren
- Personen mit asymptomatischen Stenosen oder Verschlüssen der hirnversorgenden Arterien
- Patienten mit vaskulären Erkrankungen in anderen Gefäßgebieten (Herzinfarkt, KHK oder pAVK)

Grundsätzlich sollte eine aufsteigende Risikogefährdung in den 4 Gruppen angenommen werden, welche die Strategien der Prävention beeinflussen sollte. Leider bestehen keine vergleichenden Untersuchungen zu dem Effekt der primären Schlaganfallprävention zwischen den unterschiedlichen Patientenkollektiven.

## Epidemiologie

Je nach geographischer Einteilung rechnet man mit 100– 700 Schlaganfällen pro 100000 Menschen und Jahr. Derzeit finden sich die höchsten Inzidenzen in den osteuropäischen Ländern und relativ niedrige Raten in den westeuropäischen Ländern, Skandinavien und Nordamerika (Khaw 1996, Bejot et al. 2007).

## Untersuchungen

### Notwendig

- Erfassung der vaskulären Risikofaktoren (Blutdruck, Blutzucker, Cholesterin, inkl. LDL und HDL)
- EKG
- Neurologische und internistische Untersuchung

### Im Einzelfall erforderlich

- Ultraschall der extra- und intrakraniellen Arterien
- Echokardiographie
- CT zum Ausschluss klinisch stummer Ischämien oder einer subkortikalen vaskulären Enzephalopathie bei langjähriger arterieller Hypertonie

## Therapie

### Empfohlene Behandlung

- Zur Primärprävention des Schlaganfalls wird ein „ gesunder Lebensstil“ empfohlen mit mindestens 30 Minuten Sport dreimal pro Woche und einer obst- und gemüsereichen Kost bzw. mediterraner Kost (**A**). Kardiovaskuläre Risikofaktoren sollten regelmäßig kontrolliert (Blutdruck, Blutzucker, Fettstoffwechselstörung) und bei pathologischem Befund behandelt werden (**B**).
- Patienten mit Übergewicht sollten eine gewichtsreduzierende Diät einhalten und sich regelmäßig bewegen (**C**).
- Patienten mit arterieller Hypertonie (RR systolisch > 140 mmHg, diastolisch > 90 mmHg, Diabetiker: RR systolisch > 130 mmHg, diastolisch > 85 mmHg) sollten mit Diät (DASH-Diät, kochsalzarme Kost), Ausdauersport und/oder Antihypertensiva behandelt werden (**A**). Hierbei ist der präventive Effekt der Antihypertensiva umso ausgeprägter, je stärker der Blutdruck reduziert wird (**A**). Die einzelnen Antihypertensiva unterscheiden sich nur geringfügig in ihrer schlaganfallpräventiven Wirkung (**A**). Alphablocker sind weniger wirksam als andere

Antihypertensiva (**B**). Das Ausmaß der Blutdrucksenkung bestimmt im Wesentlichen den primärpräventiven Nutzen.

- Raucher sollen den Nikotinkonsum einstellen. In ihrer Wirksamkeit belegt sind pharmakologische (Nikotinpflaster, Nikotinkaugummi, eine Anticraving-Therapie mit Trizyklika, Bupropion oder Vareniclin) oder nichtpharmakologische Hilfen (Verhaltenstherapie, Gruppenarbeit) (**B**).
- Patienten mit koronarer Herzkrankheit oder Zustand nach Herzinfarkt und einem LDL-C-Wert > 100 mg/dl sollen mit einem Statin behandelt werden (**A**). Personen ohne KHK sollen mit einem Statin behandelt werden bei höchstens einem vaskulären Risikofaktor und LDL-C-Werten > 190 mg/dl, bei mittlerem Risiko und LDL-C > 160 mg/dl und > 100 mg/dl und mehreren vaskulären Risikofaktoren. Die Datenlage ist am besten für Simvastatin, Pravastatin und Atorvastatin.
- Diabetiker sollen mit Diät, regelmäßiger Bewegung, Antidiabetika und bei Bedarf Insulin behandelt werden (**B**). Normoglykämische Werte sollten angestrebt werden. Bei Diabetikern ist die Bedeutung der antihypertensiven Behandlung mit ACE-Hemmern oder Sartanen und der Gabe von Statinen bezüglich der Schlaganfallprävention von besonderer Bedeutung (**B**).
- Patienten mit persistierendem oder paroxysmalem Vorhofflimmern und begleitenden vaskulären Risikofaktoren (Hypertonie, koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Alter >75 Jahre) sollen oral antikoaguliert werden mit einer Ziel-INR von 2,0– 3,0 (**A**). Bei der seltenen sog. lone atrial fibrillation, d. h. Vorhofflimmern, Alter unter 65 Jahren und fehlenden vaskulären Risikofaktoren ist keine Antikoagulation oder Thrombozytenfunktionshemmung notwendig. Bei Patienten ohne vaskuläre Risikofaktoren im Alter über 65 Jahren und Vorhofflimmern wird Acetylsalicylsäure (100 – 300 mg) empfohlen (**B**). ASS wird ebenfalls eingesetzt bei Patienten mit Kontraindikationen für orale Antikoagulanzen wie ausgeprägter zerebrale Mikroangiopathie, manifeste Demenz und erhöhte Sturzgefahr.
- Die Kombination von ASS und Clopidogrel ist bei Vorhofflimmern weniger wirksam als eine orale Antikoagulation mit Warfarin bei identischer Rate an schwerwiegenden Blutungskomplikationen (**A**).
- Orale Antikoagulation zur Schlaganfallprävention über mehr als 3 Monate nach einem Ersatz einer Herzklappe mit einer Bioprothese ist nicht notwendig.
- Ein asymptomatisches offenes Foramen ovale mit oder ohne ASA ist nicht behandlungsbedürftig (**A**).
- Acetylsalicylsäure ist in der Primärprävention des Schlaganfalls bei Männern nicht wirksam (**A**).
- Bei Frauen mit vaskulären Risikofaktoren im Alter über 45 Jahren werden durch ASS Schlaganfälle, aber nicht Myokardinfarkte verhindert (**B**). Die Risikoreduktion ist gering und Nutzen und Risiko (Blutungen, gastrointestinale Unverträglichkeit) müssen sorgfältig gegeneinander abgewogen werden.
- Die Operation einer asymptomatischen Karotisstenose mit einem Stenosegrad von > 60% nach Doppler- und duplexsonographischen Kriterien reduziert signifikant das Schlaganfallrisiko. Dies gilt aber nur, wenn die kombinierte Mortalität und Morbidität des Eingriffs innerhalb von 30 Tagen unter 3 % liegt (**A**). Die Lebenserwartung sollte > 5 Jahre sein. Männer profitieren von dem Eingriff mehr als Frauen.
- Angioplastie mit oder ohne Stenting wird zur Behandlung asymptomatischer Stenosen hirnversorgender Arterien nicht empfohlen (**C**).

### Nicht empfohlene Behandlung

- Alkohol sollte nicht zur Primärprophylaxe getrunken werden (**C**).
- Eine Hormonsubstitution nach der Menopause erhöht das Schlaganfallrisiko (**A**).
- Vitamine, insbesondere Vitamin E, A und C, sind primärprophylaktisch nicht wirksam (**A**).
- Eine Senkung erhöhter Homocysteinspiegel mit Folsäure und B-Vitaminen reduziert das

- Schlaganfallrisiko nicht (**B**).
- Knoblauchpräparate und sog. Nootropika sind zur Prophylaxe des Schlaganfalls nicht wirksam (**B**).
- Polypragmatische Therapien mit Kombination von Vitaminen, ASS, Statinen, Folsäure, Spurenelementen werden nicht empfohlen (**B**). Antioxidanzien (Vitamin E und C) können die Wirkung von Statinen negativ beeinflussen.
- Thrombozytenfunktionshemmer wie Clopidogrel, Ticlopidin oder die Kombination von ASS plus Dipyridamol sollten nicht zur Primärprophylaxe eingesetzt werden (**B**).
- ASS und orale Antikoagulation sollten nicht kombiniert eingesetzt werden. Die Kombination von 325 mg ASS/Tag und eine Antikoagulation mit einer INR von 1,2– 1,5 bieten keinen Vorteil bei Patienten mit Vorhofflimmern (**B**) und erhöht das Blutungsrisiko.
- Die Operation einer asymptomatischen Karotisstenose bei Operateuren mit einer Komplikationsrate von > 3% ist nicht indiziert (**B**).
- Die Antikoagulation bei Patienten mit Mitralklappenprolapsyndrom ist nicht indiziert (**A**).

## Identifikation und Behandlung vaskulärer Risikofaktoren

### Arterielle Hypertonie

Die Behandlung der arteriellen Hypertonie besitzt den höchsten Stellenwert in der Primärprävention des Schlaganfalls. Gemäß zahlreichen Studien führt die Behandlung des Bluthochdrucks zu einer ausgeprägten Risikoreduktion sowohl von ischämischen als auch von hämorrhagischen Insulten. Bereits eine geringe und leicht erreichbare Senkung des systolischen Blutdrucks um 5– 6 mmHg bzw. des diastolischen Blutdrucks um 2– 3 mmHg führt zu einer etwa 40%igen relativen Risikoreduktion (Collins et al. 1990). Die absolute RRR beträgt etwa 0,5 % jährlich, so dass 200 Patienten mit Hypertonie behandelt werden müssen, um ein Schlaganfallereignis zu verhindern. Dieser Effekt wird für sämtliche Altersklassen und Hypertonieformen beobachtet, auch für über 80-Jährige und solche mit isolierter systolischer Hypertonie (Staessen et al. 2000, Staessen et al. 2001). Ab wann eine antihypertensive Behandlung erfolgen sollte, ist abhängig von begleitenden Risikofaktoren, die das globale Risiko bestimmen, von Endorganschäden und Folge-/Begleitkrankheiten gemäß einer Empfehlung der WHO und der Deutschen Hochdruckliga. **Tabelle 1** gibt einen Überblick über die vaskulären Risikofaktoren, die Grundlage der Therapieempfehlungen sind.

**Tabelle 1** Faktoren, die das Risikoprofil von Patienten mit arterieller Hypertonie beeinflussen. Zur Risikostratifizierung gemäß WHO werden die Kategorien I, II, und III herangezogen

Kategorie	Beschreibung
I. Vaskuläre Risikofaktoren zur Stratifizierung	<ul style="list-style-type: none"> <li>Positive Familienanamnese für vaskuläre Krankheiten (nur Verwandte 1. Grades)</li> <li>Männer &gt; 55 Jahre, Frauen &gt; 65 Jahre</li> <li>Rauchen</li> <li>Hyperlipidämie</li> <li>Diabetes mellitus</li> </ul>
II. Endorganschäden	<ul style="list-style-type: none"> <li>Linksherzhypertrophie</li> <li>Nephropathie: Mikroalbuminurie, Proteinurie oder leichte Kreatininerhöhung</li> <li>Hypertensive Retinopathie</li> </ul>



Kategorie	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nachweis arteriosklerotischer Plaques in den großen Arterien (z. B. Karotisarterien)</li> </ul>
III. Folge-, Begleit- krankheiten	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ischämischer Hirninfarkt</li> <li>KHK, Myokardinfarkt, ACVB-OP</li> <li>pAVK</li> </ul>

*KHK = koronare Herzkrankheit, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, ACVB-OP = aortokoronare venöse Bypass-Operation*

Auch der Zielbereich, bis zu dem der Blutdruck gesenkt werden sollte, ist abhängig vom Risikoprofil und liegt bei Diabetikern um ca. 10 mmHg niedriger. Als Minimalziele gelten Obergrenzen von systolisch < 140 mmHg und diastolisch < 90 mmHg. Grundsätzlich nimmt die präventive Wirkung linear mit dem Ausmaß der Blutdrucksenkung zu, so dass bei guter Toleranz eine Senkung bis in den optimalen Blutdruckbereich (< 120/80 mmHg) zu empfehlen ist.

Auf jeden Fall sollten jedem Patienten vor Beginn einer medikamentösen Therapie die Bedeutung nichtmedikamentöser Maßnahmen veranschaulicht werden. Letztere sollten immer in die Therapie einbezogen werden und sind vor allem bei jüngeren Menschen sehr wirksam. Hinsichtlich der medikamentösen antihypertensiven Therapie bestehen keine gesicherten Unterschiede zwischen den folgenden 5 Substanzklassen: Angiotensin-Converting-Enzym-(ACE-)Hemmer, Angiotensinrezeptor-(AT<sub>1</sub>-)Blocker, Betablocker, Kalziumantagonisten und Diuretika (Droste et al. 2003, International Society of Hypertension Writing Group 2003).

Der Vergleich der sog. konventionellen Blutdrucksenker (Atenolol, Metoprolol, Pindolol, Hydrochlorothiazid plus Amilorid) mit neueren Medikamenten (Enalapril, Lisinopril, Felodipin, Isradipin) ergab keine signifikanten Unterschiede der Schlaganfallrate bei älteren Menschen (Hansson et al. 1999). Daher können Vertreter dieser Substanzklassen sämtlich als Medikamente der ersten Wahl angesehen werden. Insgesamt bestimmt das Ausmaß der Blutdrucksenkung den Nutzen der Therapie. Die Unterschiede zwischen verschiedenen Monotherapien waren zumeist auf Blutdruckunterschiede, weniger auf substanzspezifische Eigenschaften zurückzuführen. Der Betablocker Atenolol war in einer kürzlich erschienenen Metaanalyse anderen Antihypertensiva in der Primärprävention bei Patienten ohne koronare Herzkrankheit unterlegen (Lindholm et al. 2005). Auch zeigte sich ein Trend hinsichtlich einer geringfügigen Überlegenheit in der Prävention zerebrovaskulärer Ereignisse für AT<sub>1</sub>-Blocker und Kalziumantagonisten gegenüber den anderen Substanzklassen (Staessen et al. 2001). Losartan ist bei vergleichbarer Blutdrucksenkung wirksamer als Atenolol (Dahlof et al. 2002, Lindholm et al. 2002). Allerdings bestanden bislang keine überzeugenden Differenzen für die Gesamtmortalität sowie für kardiovaskuläre Ereignisse. Losartan bietet jedoch einen speziellen Schlaganfallschutz bei Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie sowie für das Neuauftreten von Vorhofflimmern bei Patienten mit arterieller Hypertonie. Dagegen ist die präventive Wirksamkeit von Alpha-Rezeptorenblockern eindeutig schlechter, so dass diese Substanzklasse nicht als Therapieoption der ersten Wahl anzusehen ist (The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group 2000). Gemäß aktuellen Empfehlungen ist eine primäre Kombinationstherapie (z. B. ACE-Hemmer oder Betablocker plus Diuretikum) der Stufentherapie (Beginn Monotherapie, andere Monotherapie, Kombinationstherapie) gleichwertig. Mehr als zwei Drittel der Patienten benötigen zur Erreichung des Therapiezieles anihypertensive Kombinationstherapien. Hierzu gibt die ASCOT-Studie Hinweise. Dort war die Kombination aus ACE-Hemmer und Kalziumantagonisten im Vergleich zu Atenolol plus HCT in der Schlaganfallreduktion überlegen. Allerdings war auch die Blutdrucksenkung stärker (Dahlof et al. 2005).

Diätetische Maßnahmen (kochsalzarme Kost und eine Diät mit vielen Früchten, Gemüse, fettarmer Milch, Geflügel, Fisch und Getreide) können effizient den Blutdruck senken, wie die DASH-Studie (Sacks et al. 2001) zeigen konnte. Hier kam es unter der speziellen DASH-Diät und Kochsalzreduktion zu einer mittleren RR-Senkung von rund 11 mmHg. Eine entsprechende primärpräventive Auswirkung auf kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse wurde in dieser Studie nicht nachgewiesen (allerdings waren die Fallzahlen nicht groß genug).

#### Rauchen

Rauchen erhöht das Schlaganfallrisiko ohne unteren Schwellenwert um den Faktor 1,8– 3,7 (Shinton u. Beevers 1989, Kawachi et al. 1993, Wannamethee et al. 1995, Goldstein et al. 2001, Iso et al. 2005). Dies gilt auch für das Passivrauchen (Heuschmann et al. 2007). Das Rauchen einzustellen, lohnt sich immer, denn das Schlaganfallrisiko sinkt innerhalb von 5 Jahren auf das Niveau von Nichtrauchern (Kawachi et al. 1993, Wannamethee et al. 1995, Keil et al. 2006). Randomisierte Studien zum Effekt des Einstellens des Rauchens fehlen. Epidemiologische Studien zeigen, dass durch Nikotinabstinenz das erhöhte Insultrisiko eindeutig reduziert werden kann. Bemerkenswerterweise wird bereits nach 12-monatiger Abstinenz ein auf die Hälfte reduziertes vaskuläres Risiko beobachtet, nach weiteren 5 Jahren liegt das vaskuläre Risikoprofil nur noch knapp oberhalb eines Nichtrauchers (Wilson et al. 1985, Kawachi et al. 1993, Wilson et al. 1997, Keil et al. 2006). Eine neuere Case-control-Studie an über 65-jährigen HongKong-Chinesen ergab, dass sich Tabakabstinenz auch im Rentenalter noch lohnt („ Quitting is beneficial“ ) (Lam et al. 2007).

Umfragen haben ergeben, dass etwa 70% aller Raucher gerne abstinent werden würden und über 40% schon mindestens einen Abstinenz-Versuch unternommen haben, von denen wegen der Entzugserscheinungen aber nur 10% (d. h. absolute 3– 4 %) aus alleiniger Willensanstrengung erfolgreich sind. Aus diesem Grunde wurde durch verschiedene **pharmazeutische Nikotinzubereitungen** in Form von Kaugummi, Nikotinpflaster, Nasenspray, Inhalations-Aerosol und Hustenpastillen versucht, die Entzugserscheinungen zu lindern. Eine Metaanalyse der Cochrane Library (Hughes et al. 2007) ergab für den Abstinenzserfolg mithilfe pharmazeutischer Nikotinzubereitungen eine Odds-Ratio von 1,5– 2,7 im Vergleich zu Plazebo, über Beobachtungszeiträume von 6 und mehr Monaten.

Das Antidepressivum **Bupropion** ist als Pharmakotherapie zur Unterstützung der Tabakabstinenz besser wirksam als Plazebo und Nikotinpflaster. Die Odds-Ratio der Abstinenz gegen über Plazebo betrug 1,43– 2,13 (Hughes et al. 2007). Das Suchtverhalten gegenüber Nikotin wird durch einen Subtyp des nikotinischen Acetylcholinrezeptors im ventralen Tegmentum vermittelt.

**Vareniclin** hebt als partieller Agonist die Entzugserscheinungen auf und unterdrückt durch partiell antagonistische Effekte die Suchtverstärkung. In randomisierten doppelblinden Studien war Vareniclin bei guter Verträglichkeit sowohl gegenüber Plazebo als auch Bupropion überlegen (Gonzales et al. 2006, Jorenby et al. 2006). In dreiarmligen Studien betrug die Erfolgsrate längerfristiger Tabakabstinenz mit Vareniclin fast 44 %, die des Plazeboarms 17,6% und fast 30% in der Bupropion-Gruppe. Die entsprechenden Abstinenz-Zahlen nach einem Jahr waren 23%, 10,3% und 14,6%. Übelkeit und Insomnie waren die häufigsten Nebenwirkungen von Vareniclin mit 29 bzw. 14% Inzidenz.

Das Ziel, den Nikotinkonsum komplett und sofort einzustellen, kann durch **psychotherapeutisch-psychologische Hilfen** (Gruppentherapie, Verhaltenstherapie) nachweislich besser erreicht werden als ohne diese Maßnahmen (**B**). Als bedingt erfolgreiche Methoden zur Tabakenthaltsamkeit erwiesen sich 1. professionelle Beratung, 2. soziale Unterstützung oder 3. sog. „ **Comprehensive Tobacco-control Strategies**“ ganzer Nationen. Ein kurzes ärztliches Aufklärungsgespräch inklusive Empfehlung, das Rauchen einzustellen, führt statistisch nur bei 5 % zur

Abstinenz, durch ausführliches Informationsmaterial und Beratung durch einen Spezialisten kann diese Rate auf 10% erhöht werden. Eine Nikotinersatztherapie führt jeweils zu einer Verdoppelung dieser Erfolgsraten und sollte bei suffizienter Motivation und bereits gescheiterten Abstinenzversuchen erwogen werden.

Nikotinabstinenz ist ein kostengünstiges und effektives Instrument zur Primärprävention und führt zu einer signifikanten Risikoreduktion (↑↑) (A). Bei suffizienter Abstinenzmotivation sollten entweder eine Nikotinersatztherapie, z. B. mit Nikotinpflaster oder Nikotinkaugummi, oder eine Anticraving-Therapie mit Trizyklika (↑) (B), effektiver jedoch mit Bupropion (↑↑) (A) oder Vareniclin (↑↑) (A) erfolgen.

#### Hypercholesterinämie

Die Tatsache, dass Feldstudien keinen klaren Zusammenhang zwischen Cholesterinspiegeln und Schlaganfallhäufigkeit feststellen konnten, liegt vermutlich am Einschluss von hämorrhagischen Schlaganfällen (Iso et al. 1989, Lewington et al. 2007). Neuere Studien zeigen übereinstimmend, dass das Risiko für ischämischen Schlaganfall mit höheren Gesamtcholesterinspiegeln sowohl bei Männern und Frauen steigt (insbesondere > 240– 270 mg/dl (z. B. Leppala et al. 1999). Unklar ist hingegen der Zusammenhang zwischen Schlaganfallrisiko und LDL-Cholesterin (Shahar et al. 2003). Niedriges HDL-Cholesterin ist bei Männern, jedoch nicht eindeutig bei Frauen, mit einem erhöhten Risiko für ischämische Schlaganfälle assoziiert (Wannamethee et al. 2000).

HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statine) sind auf dem Boden mehrerer großer randomisierter Studien zur Prävention auch des ischämischen Schlaganfalls bei Patienten mit manifester KHK bzw. nach Herzinfarkt zugelassen (u. a. CARE, 4S, LIPID, HPS; siehe Paciaroni et al. 2007). Hierbei liegt die relative Risikoreduktion (RRR) durch Statintherapie für Mortalität sowie Herzinfarkt bei 30– 40%, für Schlaganfälle bei 21 % (Amarenco et al. 2004). In CARDS wurden 2838 Diabetiker entweder mit Atorvastatin 10 mg oder Plazebo behandelt. Die NNT für vaskuläre Ereignisse betrug 27 für 4 Jahre; hierbei traten 39 Schlaganfälle in der Plazebogruppe und 21 in der Atorvastatingruppe auf (48% RRR) (Colhoun et al. 2004). In der ASCOT-Studie wurden Patienten mit arterieller Hypertonie und weiteren Risikofaktoren mit 10 mg Atorvastatin oder Plazebo behandelt. Die absolute Risikoreduktion (ARR) für vaskuläre Ereignisse betrug 1,9% für 3,3 Jahre, die NNT 53 für diesen Zeitraum. Es zeigte sich bei niedrigen absoluten Zahlen (89/Atorvastatin versus 121/Plazebo) eine RRR für den Schlaganfall von 27 % (Sever et al. 2003). In der PROSPER-Studie wurden Risikopatienten im Alter > 70 Jahren untersucht, hier fand sich keine Überlegenheit für die Statintherapie bezüglich der Schlaganfallrate (Shepherd et al. 2002). Die MIRACL-Studie zeigte eine Überlegenheit von 80 mg Atorvastatin versus Plazebo in der frühen Sekundärprävention nach akutem Koronarsyndrom. Hierbei waren bei niedrigem absolutem Risiko (d. h. 1,6 versus 0,8% über 16 Wochen) ischämische Hirninfarkte signifikant um 50 % gesenkt (Waters et al. 2002).

Neuere Studien haben sich nun damit beschäftigt, ob bei Hochrisikopatienten eine aggressive Statintherapie wirksamer ist als eine moderate Therapie. In der PROVE-IT-Studie zeigte sich bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom eine Überlegenheit von Atorvastatin 80 mg im Vergleich zu Pravastatin; die ARR für Atorvastatin versus Pravastatin betrug 3,9% über 2 Jahre, die NNT 26 für 2 Jahre (Cannon et al. 2004). In der A-to-Z-Studie war die frühe Gabe von 40/80 mg Simvastatin bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom bezüglich des primären Endpunktes nicht wirksamer als die verzögerte Gabe von 20 mg Simvastatin (de Lemos et al. 2004). Bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit zeigte die TNT-Studie ebenfalls eine Überlegenheit von 80 versus 10 mg Atorvastatin (25% RRR für Schlaganfall, absolut 3,1% versus 2,3%) (LaRosa et al. 2005). Zusammenfassend zeigen diese Studien, dass Hochrisikopatienten von einer aggressiven Therapie und einem LDL-C-Zielwert < 70 mg/dl profitieren.

Nach den Leitlinien des NCEP ATP III werden 3 Risikogruppen unterschieden:

1. kein (oder maximal 1) Risikofaktor,
2. multiple (> 2) Risikofaktoren,
3. manifeste KHK oder KHK-Äquivalent.

Die Empfehlungen richten sich nach der Höhe des LDL-Cholesterins (LDL-C) sowie des Risikoprofils:

- Bei Personen ohne KHK und 0– 1 vaskulären Risikofaktoren kann ein Statin bei LDL-C > 160 mg/dl und sollte bei LDL-C > 190 mg/dl eingesetzt werden (Ziel-LDL-C < 160 mg/dl). Nichtmedikamentöse Maßnahmen bestehen aus Diät, Gewichtsreduktion, und körperlicher Aktivität.
- Bei Personen mit  $\geq 2$  vaskulären Risikofaktoren (10-Jahres-KHK-Risiko < 20%) kann ein Statin bei LDL-C > 130 mg/dl und sollte bei LDL-C > 160 mg/dl eingesetzt werden (Ziel-LDL-C < 130 mg/dl).
- Bei Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit, Zustand nach Herzinfarkt oder einem äquivalenten Risiko (10-Jahres KHK-Risiko > 20%, z. B. bei Diabetes (Colhoun et al. 2004), sollte ein Statin bei einem LDL-C > 100 mg/dl und kann bei Hochrisikopatienten bereits bei einem LDL-C > 70 mg/dl eingesetzt werden (Zielwert < 100 mg/dl, < 70 mg/dl bei Hochrisikopatienten).

Statine haben zusätzliche cholesterinunabhängige (pleiotrope) Wirkungen (antiinflammatorisch, immunmodulatorisch, plaquestabilisierend, vasodilatatorisch, blutdrucksenkende Effekte). Die meisten pleiotropen Effekte werden durch HMG-CoA-Reduktasehemmung erzielt und sind dosisabhängig, verhalten sich also analog der individuellen LDL-C-Senkung (Endres 2005).

#### Diabetes mellitus

Diabetes mellitus ist ein relevanter und unabhängiger Risikofaktor für Schlaganfälle. Die meisten Primärpräventionsstudien konnten bisher kein signifikant reduziertes Risiko für Schlaganfälle oder andere makrovaskuläre Komplikationen durch eine strikte antidiabetische Therapie belegen (Turner et al. 1999). In der UKPDS-Studie fand sich in der intensivierten Therapiegruppe gegenüber einer konventionellen Behandlung eine 25%ige Risikoreduktion für mikrovaskuläre Folgekrankheiten (UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group 1998, Stratton et al. 2000). In der STENO-2-Studie führt eine intensivierte antidiabetische Behandlung gegenüber der konventionellen leitlinienorientierten Therapie zu einer 50%igen Reduktion kardiovaskulärer Komplikationen (Gaede et al. 2003). In der ACCORD Studie fand sich allerdings eine erhöhte Mortalität bei den Patienten, bei denen der Blutzucker sehr aggressiv gesenkt wurde. Auch durch Senkung des antihypertensiven Zielbereichs kann das Schlaganfallrisiko, unabhängig von der antidiabetischen Therapie, nahezu halbiert werden. Allgemein wird eine Blutdruckkontrolle auf Werte < 130/85 mmHg empfohlen. Dabei sollte bei Diabetikern eine Beeinflussung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) erfolgen, so dass ACE-Hemmer und AT<sub>1</sub>-Blocker zu bevorzugen sind. Eine Metaanalyse der Cholesterol Trialists' Collaboration kommt zu dem Schluss, dass eine Statintherapie bei Diabetikern pro mmol/l LDL-C-Senkung zu einer 21%igen relativen Risikoreduktion bezüglich des Endpunktes Schlaganfall führt (Cholesterol Treatment Trialists' [CTT] Collaborators 2008).

#### Übergewicht

Übergewicht ist definiert als ein „ Body mass index“ (BMI = Gewicht/Körpergröße<sup>2</sup>) zwischen 25 und 30 kg/m<sup>2</sup>, Adipositas > 30 kg/m<sup>2</sup>. Abdominale Adipositas kann durch das Verhältnis von Hüfte zu Taille oder durch den Taillenumfang bestimmt werden (> 102 cm bei Männern und > 88 cm bei Frauen). Übergewicht ist ein modifizierbarer vaskulärer Risikofaktor, insbesondere für die koronare Herzkrankheit. Übergewicht steigert das Risiko für Bluthochdruck, Diabetes mellitus und Dyslipidämie. Die Schlaganfallinzidenz übergewichtiger Personen ist – auch in multivariaten Analysen mit

Kontrolle anderer vaskulärer Risikofaktoren – erhöht, wobei ein dosisabhängiger Effekt besteht (Kurth et al. 2002). Eine Reduktion der Adipositas hat einen positiven Effekt auf die assoziierten Risikofaktoren (Hypertonus, Diabetes, Hypercholesterinämie). Insbesondere der blutdrucksenkende Effekt wurde in einer Metaanalyse von 25 Studien eindrücklich bestätigt: 5 kg Gewichtsreduktion senken den systolischen und diastolischen Blutdruck um durchschnittlich 4,4. und 3,6 mmHg (Neter et al. 2003). Obwohl ein positiver Effekt auf das Schlaganfallrisiko somit plausibel ist, ist der protektive Effekt einer Gewichtsreduktion auf Schlaganfallinzidenz und -letalität bislang nicht ausreichend untersucht. Insbesondere liegen keinerlei Ergebnisse aus randomisierten Studien vor ( $\leftrightarrow$ ) (Curioni et al. 2006). Rimonabant reduziert das Gewicht von adipösen Personen um 4– 6 kg innerhalb von 6 Monaten (Pi-Sunyer et al. 2006, Scheen et al. 2006). Ob das auch einen Einfluss auf vaskuläre Endpunkte hat, wird derzeit untersucht. Rimonabant sollte nicht bei Patienten mit Depressionen und Angsterkrankungen eingesetzt werden (Christensen et al. 2007).

#### **Bewegungsmangel**

Sportliche Betätigung hat, ähnlich wie die Beseitigung der Adipositas, vor allem indirekte Effekte auf das Schlaganfallrisiko durch Modifikation anderer Risikofaktoren, wie z. B. arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie und Diabetes mellitus. Zusätzlich wurden günstige Wirkungen auf die Blutrheologie und die Thrombozytenreaktivität beschrieben. In mehreren Studien fand sich geschlechtsunabhängig eine relative Risikoreduktion um etwa 40– 60 % durch regelmäßige körperliche Aktivität (Abbott et al. 1994, Kiely et al. 1994, Lee et al. 1999, Lee et al. 2003). Voraussetzung für diese Aktivität war, dass sie entweder zu Herzschlagbeschleunigung oder zu vermehrter Schweißproduktion führte. Es wurde sowohl das Risiko für ischämische Insulte als auch für Hirnblutungen reduziert, was vor allem der damit verbundenen Blutdruckreduktion zuzuschreiben ist. Bemerkenswert ist, dass offensichtlich keine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung, sondern eher ein konstanter Klasseneffekt vorliegt. So war die Risikoreduktion in der Physicians Health Study und der Framingham Study für einmal wöchentliche bzw. geringe sportliche Betätigung ähnlich effektiv wie mehrmals wöchentliche oder starke Aktivitäten (Kiely et al. 1994).

#### **Hyperhomocysteinämie**

In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass durch Modifikation der Ernährung mit Erhöhung der Zufuhr von Vitamin B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> und Folsäure oder durch deren direkte Zufuhr die Serum-Homocystein-Spiegel gesenkt werden. In einer groß angelegten Untersuchung zeigte sich, dass durch Anreicherung von Müsliprodukten mit Folsäure der Serum-Folsäure-Spiegel um 60 % gesteigert und der Homocysteinspiegel um 10– 15 % vermindert wird. Hingegen steht weiterhin der Beweis aus, dass durch Senkung des Homocysteinspiegels auch das zerebro- oder kardiovaskuläre Risiko reduziert werden kann (The Heart Outcomes Prevention Evaluation [HOPE] 2 Investigators 2006).

#### **Andere Risikofaktoren**

Weibliche **Geschlechtshormone**, sei es zur Kontrazeption oder zur postmenopausalen Hormonersatztherapie (HRT), erhöhen das Risiko vaskulärer Ereignisse inklusive Schlaganfall. Dies gilt auch für eine Östrogensubstitution bei hysterektomierten Frauen. Die HRT hat keinen protektiven Effekt auf die kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität ( $\downarrow\downarrow$ ) (Burry 2002, Grady et al. 2002, Anderson et al. 2004).

**Migräne** ist ein Risikofaktor für den Schlaganfall (Merikangas et al. 1997, Diener et al. 2004b). Allerdings ist das Risiko nur für Frauen erhöht, die unter einer Migräne mit Aura und Hypertonie leiden sowie rauchen und die Pille nehmen. Prospektive Prophylaxestudien gibt es nicht. Risikopatientinnen sollten aber ihre Risikofaktoren behandeln.

Zu folgenden, noch nicht abgesicherten Risikofaktoren liegen keine Daten zur Primärprävention des Schlaganfalls vor: obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom, chronische Infektionen, chronische Inflammation und Depression.

## Primärprävention mit Thrombozytenfunktionshemmern

In zwei großen Untersuchungen wurde der primärprophylaktische Einsatz von ASS untersucht (Peto et al. 1988, The Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group 1988). Es konnte eine signifikante Risikoreduktion für Herzinfarkte, aber keine Risikoreduktion für Hirninfarkte gezeigt werden. Intrakranielle Blutungen waren unter ASS häufiger. Die Nurses Health Study konnte auch bei Frauen keinen Vorteil für ASS in der Schlaganfallprävention zeigen (Iso et al. 1999). In der Womens Health Study ergab sich allerdings ein Nutzen von Acetylsalicylsäure in der Primärprävention bei Frauen im Alter > 45 Jahre (RRR = 17 %) (Ridker et al. 2005). Eine große Metaanalyse mit über 250000 Personen aus 5 Studien (Hart et al. 2000b) mit 75– 650 mg ASS/Tag konnte keinen Vorteil für ASS finden, da das jährliche Schlaganfallrisiko in diesen Studien sehr gering (0,3%) war und eine relative Risikoerhöhung von 8 % für intrazerebrale Blutungen auftrat. In der „Primary Prevention Project“-Studie hatten Diabetiker keinen Nutzen von einer prophylaktischen Gabe von ASS (Collaborative Group of the Primary Prevention Project [PPP] 2001).

## Primärprävention bei Vorhofflimmern (AF)

In einer Metaanalyse aus 5 randomisierten Studien zur Primärprävention bei AF konnte durch eine orale Antikoagulation mit einem Ziel-INR von 2,0– 3,0 eine 70%ige RRR gegenüber Plazebobehandlung erzielt werden (↑↑) (Hart et al. 1999). Die absolute RR durch eine effektive Antikoagulation beträgt etwa 3 % pro Jahr, was einer NNT von 33 entspricht. Eine geringfügige Antikoagulation mit Ziel-INR von 1,5– 1,9 (sog. „Marcumar light“) hat nahezu keinen Nutzen. Auch eine stärkere Antikoagulation mit Ziel-INR von 3,0– 3,9 führte aufgrund der erhöhten Rate von Hirnblutungen nur zu einer ca. 40%igen Reduktion aller Schlaganfallsyndrome. Ein exponentieller Anstieg des Hirnblutungsrisikos ist ab einer INR > 4,5 zu beobachten: Jede INR-Erhöhung ab diesem Wert um ~0,5 Punkte (also auf 5,0– 5,5 etc.) erzeugt ein nahezu verdoppeltes Hirnblutungsrisiko (Hylek et al. 2007).

ASS, das in den entsprechenden Studien in einer Dosierung von 75 oder 325 mg/Tag verabreicht wurde, besitzt ebenfalls einen protektiven Effekt bezüglich ischämischer Insulte, die Risikoreduktion beträgt jedoch nur etwa 20 % (Hart et al. 1999). Die Kombination einer oralen Antikoagulation mit Thrombozytenfunktionshemmern bei Patienten mit Vorhofflimmern und stabiler koronarer Herzkrankheit sollte vermieden werden, da es hierbei zu vermehrten Blutungskomplikationen ohne Reduktion vaskulärer Ereignisse kommt (↓↓) (B) (Akins et al. 2007). Die Kombination von ASS und Clopidogrel ist weniger wirksam als eine orale Antikoagulation mit Warfarin bei identischer Rate an schwerwiegenden Blutungskomplikationen (Connolly et al. 2006).

Da das Insultrisiko jedoch stark vom AF-Typ und dem vaskulären Risikoprofil abhängig ist, wird eine **differenzierte Primärprävention** empfohlen:

- Bei Patienten unter 65 Jahren ohne weitere Risikofaktoren besteht ein geringes Schlaganfallrisiko, so dass keine gesicherte Indikation für eine antihämostatische Therapie besteht, optional kann eine ASS-Therapie erfolgen.
- Patienten unter 65 Jahren mit Risikofaktoren und Patienten im Alter von 65– 75 Jahren ohne

Risikofaktoren besitzen ein intermediäres Risiko und sollten zumindest mit ASS behandelt werden.

- Patienten mit hohem Thrombembolierisiko dagegen sollten dauerhaft und konsequent oral antikoaguliert werden.

Die BAFTA-Studie zeigte, dass auch bei Patienten > 75 Jahren mit Vorhofflimmern die orale Antikoagulation der Gabe von ASS überlegen ist und nicht vermehrt zu Blutungskomplikationen führt (Mant et al. 2007). Hart und Halperin (2001) empfehlen bei Patienten bis 75 Jahren eine Antikoagulation mit einer Ziel-INR von 2– 3 und ab dem 75. Lebensjahr nur noch mit 2,0. Das individuelle Schlaganfallrisiko kann am besten mit dem CHADS 2 Score berechnet werden (Gage et al. 2001). Dieser hat allerdings noch nicht Eingang in die Stratifizierung bezüglich Antikoagulation oder Gabe von ASS gefunden (Fuster et al. 2006).

### Primärprävention bei anderen kardialen Erkrankungen

Patienten mit angeborenem oder erworbenem **Klappenfehler** oder mit mechanischen Kunstklappen haben einen präventiven Effekt durch orale Antikoagulation (Cannegieter et al. 1995, Salem et al. 1998). Das jährliche Schlaganfallrisiko beträgt 1– 4 % bei mechanischen und 0,2– 2,9 % bei Bioprothesen. Empfohlen wird eine INR von 2,5– 3,5, ein empirisch guter Kompromiss zwischen möglichst effektiver Thromboseprophylaxe und Vermeidung von Blutungskomplikationen. Patienten mit Bioklappen in Mitralposition werden für 3 Monate antikoaguliert und danach mit ASS behandelt. Schlaganfälle beim akuten Herzinfarkt werden in ca. 2,5 % der Fälle in den ersten 6 Wochen registriert. Eine dauerhafte Antikoagulation sollte bei Herzinfarktpatienten mit schlechter Ventrikelfunktion und begleitendem Vorhofflimmern durchgeführt werden (Hardman u. Cowie 1999).

Die Relevanz des **PFO** (persistierendes offenes Foramen ovale), das bei 20– 25 % aller Menschen vorhanden ist, ist derzeit noch nicht endgültig geklärt. Das Schlaganfallrisiko ist bei Patienten mit isoliertem PFO um den Faktor 1,83 erhöht (Overell et al. 2000). Ein erhöhtes Schlaganfallrisiko besteht vermutlich bei einem zusätzlichen septalen Aneurysma. Eine routinemäßige Antikoagulation ist in der Primärprävention genauso abzulehnen wie jegliche operative oder interventionelle (Schirmverschluss) Therapie. Einzige Ausnahmen wären große Defekte mit Beeinträchtigung der kardialen Hämodynamik. Hier erfolgt eine Korrektur aber aus kardiologisch-pulmonologischer und nicht zerebrovaskulär-präventiver Indikation.

Patienten mit **Mitralklappenprolaps** haben kein erhöhtes Schlaganfallrisiko und benötigen daher keine medikamentöse Prophylaxe (Gilon et al. 1999).

### Operation einer asymptomatischen Karotisstenose

Die beiden bislang größten Studien zu der primärprophylaktischen Effektivität der **Karotisendariektomie**, ACAS (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study) aus Nordamerika mit 1662 Patienten (Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study 1995) und ACST (Asymptomatic Carotid Surgery Trial) aus Europa mit 3120 Patienten (Halliday et al. 2004), konnten übereinstimmend einen geringen primärprophylaktischen Effekt nachweisen. Die ARR für Schlaganfall oder Tod beträgt über einen Zeitraum von 5 Jahren 5,4– 5,9%, was einer jährlichen Risikoreduktion von ca. 1% entspricht (NNT = 100). Folgende Patienten-Subgruppen profitierten in der größeren ACST-Studie besonders von der Operation:

- Männer (absolute RR über 5 Jahre 8,2 %)
- Patienten < 65 Jahre (7,8%)

- Patienten 65– 74 Jahre (7,5%)
- Patienten mit nur mäßigen Stenosen von 60– 80 % (7,4%)
- Patienten mit stark erhöhtem Serum-Cholesterin > 250 mg/dl (11,4%)

Keine Unterschiede ergaben sich dagegen für den Blutdruck der Patienten oder die Ultraschallmorphologie der stenosierenden Plaques. Einschränkend ist festzustellen, dass die Operateure in beiden Studien anhand strikter Kriterien ausgewählt wurden. In der ACAS-Studie wurden aufgrund zu hoher Komplikationsraten etwa 10 % aller Antragsteller als Operateure der Studie abgelehnt (Moore et al. 1991). Dieser Selektionsprozess führte zu sehr geringen perioperativen Komplikationsraten von 2,3 % (ACAS) und 2,8% (ACST).

Es ist zu vermuten, dass die Komplikationsraten bei umselektionierten Operateuren nicht immer im Bereich von maximal 3% liegen (Bond et al. 2003, Bond et al. 2004) und der potenziell präventive Effekt der Karotisoperation dann gefährdet ist (ab > 3 % Komplikationen) oder sogar mehr Schlaganfälle verursacht als verhindert werden (ab 6 % Komplikationen). Die von den operativen Abteilungen angegebenen Behandlungsergebnisse sind jedoch nur dann gut nachvollziehbar, wenn für jeden behandelten Patienten eine fachneurologische Untersuchung vor und nach dem Eingriff dokumentiert ist. Zuweiser und Patienten sollten künftig verstärkt auf dieses Qualitätsmerkmal achten.

Für die **stentgestützte Ballonangioplastie** liegen bislang keine prospektiven randomisierten Studien bei asymptomatischer Stenose vor. Fallserien und Subgruppen einzelner Studien (SAPPHIRE Trial) deuten jedoch darauf hin, dass die periprozedurale Komplikationsrate beim Karotisstent mindestens so hoch liegen wie bei der Operation (Yadav et al. 2004). Es gibt gegenwärtig keine Evidenz, dass die endovaskuläre Behandlung asymptomatischer Karotisstenosen eine dauerhafte Reduktion des Schlaganfallrisikos bewirkt.

**Tabelle 2** fasst abschließend die Empfehlungen zur Primärprävention des Schlaganfalls zusammen.

**Tabelle 2** Übersicht über Evidenzlage und Wirksamkeit von empfohlenen Maßnahmen in der Primärprävention des Schlaganfalls

Art der Intervention	Grad der Empfehlung	Prävalenz in der Bevölkerung	Relative RR pro Jahr	Absolute RR pro Jahr	NNT	Bemerkungen
Antihypertensive Therapie	A	20– 40%	30– 40%	0,5%	200	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wichtigste präventive Maßnahme</li> </ul>
Vorhofflimmern	A B	1%	59% 29%	2,7% 1,5%	37 67	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesichert bei hohem Risiko</li> <li>• Bei geringem bis intermediärem Risiko</li> </ul>
Statintherapie bei Hypercholesterinämie	A	5– 10 %	20%	1%	100	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nur für Hochrisikopatienten</li> <li>• Prävention vor allem von Atherothrombose</li> </ul>



Art der Intervention	Grad der Empfehlung	Prävalenz in der Bevölkerung	Relative RR pro Jahr	Absolute RR pro Jahr	NNT	Bemerkungen
Operation asymptomatischer Karotisstenosen (> 60%)	<b>A</b>	5%	30–40%	0,5– 1 %	100 – 200	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nur bei sehr geringem OP-Risiko (&lt; 3%) wirksam</li> </ul>
Nikotinabstinenz	<b>B</b>	20%	50%	?	?	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nach 10 Jahren fast Normalisierung des vaskulären Risikos</li> </ul>
Gewichtsnormalisierung	<b>B</b>	20%	?	?	?	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mehrdimensionaler Effekt</li> </ul>
Sportliche Aktivität	<b>B</b>	–	25–48%	?	?	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mindestens 1x pro Woche</li> </ul>
Antidiabetische Therapie	<b>C</b>	3– 5%	?	?	?	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reduktion von Schlaganfällen nicht überzeugend belegt</li> <li>Prävention von mikrovaskulären Komplikationen belegt</li> </ul>
Antikoagulation bei anderen Herzerkrankungen	<b>C</b>	< 0,1%	?	?	?	<ul style="list-style-type: none"> <li>Empfohlen bei künstlichen Herzklappen, schwerer linksventrikulärer Dysfunktion, Klappenvegetation</li> </ul>

## Sekundärprävention des ischämischen Insultes

Das Ziel einer sekundären Prävention ist das Verhindern einer erneuten zerebralen Ischämie (TIA oder Schlaganfall) nach einem ersten solchen Ereignis. Daten zur Verhinderung weiterer Ereignisse (sog. tertiäre Prävention) werden meist rückwirkend aus Ergebnissen zur Sekundärprävention geschlossen, eigene Studien hierzu liegen nicht vor.

## Epidemiologie

Einen ersten Schlaganfall überleben ca. 80– 85 % der Patienten in der Akutphase (Grau et al. 2001, Wolf et al. 1992). Von diesen Patienten erleiden 8– 15 % im ersten Jahr ein Zweitereignis. Hierbei ist das Risiko in den ersten Wochen am höchsten und fällt mit zunehmendem zeitlichem Abstand zum

Indexereignis immer weiter ab (Johnston et al. 2000, Weimar et al. 2002, Hill et al. 2004, Lovett et al. 2004). Ab dem 3. Jahr steigt das gesamtvasculäre Risiko wieder an. Besonders gefährdet sind Patienten mit multiplen vaskulären Risikofaktoren oder solche mit begleitender KHK oder pAVK. Bei TIAs sind vor allem Patienten mit zerebralen Symptomen gegenüber jenen mit retinalen Symptomen (Amaurosis fugax) gefährdet sowie Patienten über 60 Jahren mit einer Symptombdauer länger als 10 Minuten sowie Lähmungen oder Sprachstörungen. Das größte Risiko besteht in den ersten 3 Tagen nach einer TIA (Giles u. Rothwell 2007).

## Untersuchungen

### Notwendig

- Neurologische und internistische Untersuchung
- CT oder MR (Differenzialdiagnose Ischämie, Blutung, SAB etc.)
- Ultraschalluntersuchung der hirnversorgenden Gefäße (wenn Befund unklar: CTA oder MRA)
- Labor
- EKG
- Echokardiographie (bei Territorialinfarkt)

### In Einzelfällen erforderlich

- Langzeit-EKG
- Langzeit-Blutdruckmessung
- Spezielles Labor (Ausschluss Vaskulitis, Gerinnungsstörung).

## Behandlung der Risikofaktoren

### Empfehlungen

- Eine antihypertensive Therapie reduziert das Schlaganfallrisiko (**A**). Da der Nutzen sowohl Patienten mit als auch ohne Hypertonie betrifft, gilt diese Empfehlung für alle Patienten nach TIA oder Schlaganfall (**B**).
- Welche Substanzklasse in der Sekundärprävention nach Schlaganfall am effektivsten ist, bleibt strittig. Die Kombination von Perindopril plus Indapamid ist signifikant wirksamer als Plazebo (**A**) und Eprosartan ist signifikant wirksamer als Nitrendipin (**A**). Ramipril reduziert bei Patienten nach Schlaganfall vaskuläre Endpunkte (**B**).
- Die frühe Sekundärprävention des ischämischen Insultes mit Telmisartan zusätzlich zu einer üblichen antihypertensiven Therapie zeigt keine Überlegenheit gegenüber Plazebo (**A**).
- Wahrscheinlich sind aber alle Antihypertensiva in der Sekundärprävention des Schlaganfalls wirksam (**B**). Allerdings scheinen Betablocker (Atenolol) weniger wirksam zu sein (**B**). Das Erreichen des Therapieziels (Normotonie) ist wie in der Primärprävention entscheidender als die Wahl des Antihypertensivums. Hierzu sind bei der Mehrzahl der Patienten Mehrfachkombinationen notwendig, so dass sich Frage nach der optimalen Monotherapie in der Praxis selten stellt.
- Begleiterkrankungen (z. B. KHK, Diabetes, Nierenerkrankungen) sollten bei der Wahl der Substanzgruppe berücksichtigt werden (**C**). Nach den Daten der MOSES-Studie liegt der optimale Zielblutdruck zwischen 120 und 140 mmHg systolisch.
- Die Modifikation verschiedener Lebensgewohnheiten kann zur Blutdrucksenkung führen und sollte die medikamentöse Therapie ergänzen (**C**).
- Bei Patienten mit fokaler zerebraler Ischämie und KHK sollten unabhängig vom Ausgangswert des

LDL-Cholesterins Statine eingesetzt werden (**A**). Die Zielwerte für das LDL-Cholesterin sollten zwischen 70 und 100 mg/dl liegen. Bei Patienten mit ischämischen TIA/Schlaganfällen (mod. Rankin < 3) ohne koronare Herzkrankheit mit LDL-C-Werten zwischen 100 und 190 mg/dl sind 80 mg Atorvastatin pro Tag zur Reduktion eines Rezidivs und der kardiovaskulären Morbidität wirksam (**A**). Wahrscheinlich ist aber die Senkung des LDL-Cholesterins wichtiger als der Einsatz eines bestimmten Statins (**C**). Es wird deshalb empfohlen, den LDL-C-Wert mit einem Statin auf unter 100 mg/dl zu senken. Der Nutzen dieser Behandlung ist am deutlichsten, wenn eine Reduktion des Ausgangs-LDL-C-Werts von  $\geq 50\%$  erreicht wird. Bei Patienten mit hämorrhagischem TIA/Schlaganfall sollte eine Prophylaxe mit Atorvastatin nur in Ausnahmefällen (z. B. aus kardiovaskulärer Indikation) erfolgen (**B**).

- Die Behandlung einer Hyperhomocysteinämie mit Vitamin B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> und Folsäure ist in der Sekundärprävention des Schlaganfalls nicht wirksam (**A**).
- Eine Hormonsubstitution nach der Menopause ist in der Sekundärprävention des Schlaganfalls nicht wirksam (**B**).

### Hypertonie

Zur Effektivität einer antihypertensiven Therapie zur Vermeidung kardio- und zerebrovaskulärer Ereignisse in der Primärprävention gibt es deutlich mehr Daten als zur sekundärprophylaktischen Wirkung. Die Frage nach der spezifischen Effektivität unterschiedlicher Substanzgruppen kann anhand der Studienlage nicht exakt beantwortet werden. Eine Metaanalyse fasste 7 randomisierte, kontrollierte Studien mit 15527 Teilnehmern nach Hirninfarkt, TIA und Hirnblutung zusammen, die zwischen 3 Wochen und 14 Monaten nach dem Ereignis randomisiert und für 2– 5 Jahre nachbeobachtet worden waren. Eine Blutdruckreduktion oder die Behandlung der arteriellen Hypertonie reduzierte das Schlaganfallrisiko um 24%, das Risiko nichttödlicher Schlaganfälle um 21%, das Herzinfarktrisiko um 21% und das allgemeine Risiko vaskulärer Ereignisse um 21% (Rashid et al. 2003). Nach dieser Metaanalyse bestand für den Endpunkt Schlaganfall für die Kombination aus ACE-Hemmer und Diuretikum eine höhere Effektivität (– 45%) als für Diuretika alleine (– 32%), ACE-Hemmer alleine (– 7%, n.s.) oder Betablocker (– 7%, n.s.) (Rashid et al. 2003).

Wegen möglicher additiver pleiotroper und vasoprotektiver Effekte wird die Rolle der ACE-Hemmer und Sartane diskutiert. Die Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Studie verglich den ACE-Hemmer Ramipril mit Plazebo. In der Subgruppe der 1.013 Patienten mit einem Hirninfarkt oder TIA in der Anamnese wurde für den Endpunkt Schlaganfall, Herzinfarkt oder vaskulärer Tod eine relative Risikoreduktion um 24% gefunden. Über die fünfjährige Beobachtungszeit entspricht dies einer absoluten Risikoreduktion von 6,3 % (Flather et al. 2000).

PROGRESS war die erste große randomisierte Studie zur antihypertensiven Therapie in der Sekundärprävention nach Schlaganfall oder TIA. In dieser Studie wurden 6.105 Patienten entweder mit dem ACE-Hemmer Perindopril in Monotherapie oder zusammen mit dem Diuretikum Indapamid oder Plazebo behandelt. Nach einer vierjährigen Beobachtungszeit fand sich unter der blutdrucksenkenden Behandlung eine Reduktion des Blutdrucks um 9/4 mmHg. Für den Endpunkt Schlaganfall betrug die absolute Risikoreduktion 4 %, die relative Risikoreduktion lag bei 28% ( $p < 0,0001$ ). Auch die Rate vaskulärer Ereignisse konnte relativ um 26 % gesenkt werden. Interessanterweise profitierten hypertensive und nicht hypertensive Patienten gleichermaßen von der Behandlung, bei einer allerdings für heutige Verhältnisse hohen Grenze von 160/90 mmHg. Besonders effektiv war die Kombination aus ACE-Hemmer und Diuretikum, die Schlaganfallrate wurde um relativ 43% reduziert. Perindopril allein war nicht signifikant wirksamer als Plazebo. Allerdings waren in der Kombinationsgruppe die Patienten jünger, der Anteil von Männern und Patienten mit einer Hypertonie oder KHK war höher und die Patienten waren früher randomisiert worden (Progress

Collaborative Group 2001). Die Blutdrucksenkung war in der Kombinationsgruppe deutlich stärker, so dass der Unterschied bei den primären Endpunkten wahrscheinlich wesentlich auf die Blutdrucksenkung, weniger auf die Kombination per se zurückzuführen ist. Dies bestätigt noch einmal die überragende Bedeutung der Blutdrucksenkung auch für die Sekundärprävention.

In der plazebokontrollierten Phase-II-Studie ACCESS wurde der AT<sub>1</sub>-Blocker Candesartan bei 342 Patienten mit deutlicher Hypertonie (> 200/110 mmHg) in der Frühphase nach einem Schlaganfall mit motorischem Defizit evaluiert. In den ersten 7 Tagen wurde doppelblind Candesartan oder Plazebo gegeben, danach erhielten alle Patienten Candesartan. Nach 12 Monaten unterschied sich die Rate vaskulärer Ereignisse signifikant zwischen der Candesartan- und der Plazebogruppe (9,8 % versus 18,7%, RRR 52%). Allerdings ist schwer zu verstehen, wie eine 7-tägige Behandlung in der Frühphase diesen Unterschied bedingen kann (Schrader et al. 2003). Die ACCESS-Studie war als Safety-Studie in der Akutphase und nicht als Studie zur Sekundärprävention konzipiert.

In die MOSES-Studie wurden 1.352 Patienten mit behandlungsbedürftiger Hypertonie eingeschlossen, die in den letzten 24 Monaten einen Schlaganfall oder eine TIA erlitten hatten. Im Mittel erfolgte der Einschluss nach 12 Monaten. Offen randomisiert erfolgte die Behandlung mit dem AT<sub>1</sub>-Antagonisten Eprosartan (600 mg) oder dem Kalziumantagonisten Nitrendipin (10 mg). Die Endpunktauswertung erfolgte verblindet. Nach im Mittel 2,5 Jahren Beobachtungszeit traten in der Eprosartan-Gruppe 13,3 vaskuläre Ereignisse (Schlaganfall, Herzinfarkt, vaskulärer Tod) pro 100 Patienten-Jahre auf, in der Nitrendipin-Gruppe 16,7 pro 100 Patienten-Jahre (Schrader et al. 2005). Der optimale systolische Blutdruck lag unter der Therapie in der MOSES-Studie zwischen 120 und 140 mmHg.

In der PRoFESS-Studie wurden 20332 Patienten mit ischämischem Insult über einen Zeitraum von durchschnittlich 2,4 Jahren mit 80 mg Telmisartan oder Plazebo zusätzlich zur üblichen antihypertensiven Therapie behandelt. Die Hälfte der Patienten wurde innerhalb von 15 Tagen nach dem initialen Ereignis eingeschlossen. Es zeigte sich ein Trend zugunsten von Telmisartan für die Endpunkte Rezidivschlaganfall und die Kombination von Schlaganfall, Myokardinfarkt und vaskulärem Tod zugunsten von Telmisartan, der allerdings nicht signifikant war.

#### Hypercholesterinämie

Obwohl die Assoziation zwischen Gesamtcholesterin- bzw. LDL-Cholesterin und Schlaganfall weniger klar ist als bei der koronaren Herzkrankheit, hat eine Vielzahl von Studien gezeigt, dass Statine das Schlaganfallrisiko bei Patienten mit Gefäßerkrankungen, insbesondere mit KHK, senken (Pacaroni et al. 2007). Hierbei liegt die relative Risikoreduktion in großen Metaanalysen bei 21% (Amarenco et al. 2004). Gemäß NCEP-ATP-III-Leitlinien sollten Schlaganfallpatienten **mit** manifester KHK (oder vaskulärer Erkrankung mit äquivalentem Risiko) mit einem Statin behandelt werden. Der LDL-C-Zielwert sollte < 100 mg/dl liegen, bei Hochrisikopatienten mit multiplen Risikofaktoren < 70 mg/dl (↑↑) (A) (Grundy et al. 2004).

Patienten mit Schlaganfall/TIA **ohne** manifeste KHK wurden in einer Subgruppe der Heart Protection Study (HPS) sowie zuletzt in der SPARCL-Studie untersucht. Innerhalb des HPS-Kollektivs von 20536 Hochrisikopatienten wurden 3.280 mit Schlaganfall/TIA, davon 1.820 ohne KHK, eingeschlossen. Diese Patienten wiesen ähnlich wie das Gesamtkollektiv ein hohes absolutes vaskuläres Risiko von 29,8 % über 5 Jahre auf, welches durch Simvastatin auf 24,7 % reduziert wurde (RRR 20%, ARR 5,1%, NNT 20/5 Jahre) (Heart Protection Study Collaborative Group 2002). Während im Gesamtkollektiv das Schlaganfallrisiko analog zu den anderen vaskulären Endpunkten um 25 % (RR) reduziert wurde, fand sich überraschenderweise in der Subgruppe der Schlaganfallpatienten kein Effekt auf das Schlaganfallrisiko (Collins et al. 2004). Hierbei fanden sich weniger ischämische Hirninfarkte (100 versus 122), aber doppelt so viele Blutungen (21 versus 11). In der SPARCL-Studie

(Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) wurden 4.731 Patienten mit TIA/Schlaganfall ohne zusätzliche KHK mit einem LDL-C zwischen 100 und 190 mg/dl mit 80 mg Atorvastatin versus Placebo behandelt (The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels [SPARCL] Investigators 2006). Nach durchschnittlich 4,9 Jahren war der primäre Endpunkt (tödlicher oder nichttödlicher Schlaganfall) unter Atorvastatin signifikant reduziert (11,2 versus 13,1%; RRR 16% bzw. ARR 2,2% pro 5 Jahre). Die Unterschiede zwischen HPS und SPARCL hinsichtlich der Schlaganfallrezidive lassen sich möglicherweise dadurch erklären, dass das Indexereignis in HPS im Schnitt 4,3 Jahre, in SPARCL jedoch maximal 6 Monate zurücklag. Unter zusätzlicher Berücksichtigung von koronaren Ereignissen und vaskulärem Tod war in SPARCL der gemeinsame vaskuläre Endpunkt signifikant reduziert um 20% relativ bzw. 3,5% absolut pro 5 Jahre (NNT = 29 pro 5 Jahre). Ischämische Hirninfarkte wurden unter Atorvastatin deutlich reduziert (218 versus 274 Ereignisse), während hämorrhagische Schlaganfälle signifikant häufiger auftraten (55 versus 33). Ein Zusammenhang mit der Atorvastatin-Behandlung bestand aber ebenso wenig wie eine Abhängigkeit vom Ausgangs- oder individuellen Behandlungswert des LDL-C. Vielmehr hatten Männer mit einem hämorrhagischen ersten Schlaganfall im höheren Lebensalter und ausgeprägter Hypertonie ein signifikant höheres Risiko für ein zweites hämorrhagisches Ereignis (Goldstein et al. 2007). Eine Statinbehandlung in dieser Subgruppe sollte also nur in Fällen mit anderweitigen Indikationen vorgenommen werden (z. B. bei KHK und > 190 mg LDL-C). Eine andere Analyse aus SPARCL weist darauf hin, dass der protektive Effekt zur Minderung eines Schlaganfallrezidivs bzw. der kardiovaskulären Komplikationen dann am deutlichsten ausgeprägt ist, wenn eine  $\geq 50\%$ ige Reduktion des LDL-C unter der Behandlung erreicht wird (Amarenco et al. 2007). Ob unter dieser Prämisse Dosis und Auswahl des Statins modifiziert werden können (z. B. aus Kostengründen), ist zurzeit nicht zu beantworten – nach der Datenlage aus ähnlichen Studien zur Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen aber anzunehmen.

Grundsätzlich sollte die Statintherapie baldmöglichst nach der Aufnahme im Krankenhaus beginnen. Es gibt Hinweise, dass bei Patienten mit akuten vaskulären Ereignissen (Schlaganfall, akutes Koronarsyndrom), das plötzliche Absetzen von Statinen mit einer höheren Morbidität und Letalität assoziiert ist (Endres u. Laufs 2006; Blanco et al. 2007). Deshalb sollten Patienten, die vor dem Schlaganfallereignis ein Statin eingenommen haben, dieses auch am Aufnahmetag sowie danach erhalten ( $\uparrow$ ) (B).

#### **Diabetes mellitus**

Ergebnisse zur Diabetesbehandlung mit Glitazonen in der Sekundärprävention nach Schlaganfall zeigten keinen Unterschied bezüglich makrovaskulärer Komplikationen verglichen mit Placebo (Wilcox et al. 2007).

#### **Hyperhomocysteinämie**

Die VISP-Studie ergab bei Schlaganfallpatienten mit erhöhtem Homocystein keinen Nutzen einer Therapie mit B-Vitaminen und Folsäure (Toole et al. 2004). Auch zwei neuere Studien zeigen, dass die Therapie mit Vitamin B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> und Folsäure zwar in der Lage ist, die Homocysteinspiegel zu senken, aber nicht geeignet ist, zerebrovaskulären oder kardiovaskulären Erkrankungen vorzubeugen. Die Norwegian Vitamin Studie (NORVIT) (Bonna et al. 2006) beobachtete, dass bei 3.749 Patienten nach einem Herzinfarkt, die früh nach einem koronaren Ereignis (< 7 Tage) entweder Placebo oder 0,8 mg Folsäure, 0,4 mg Vitamin B<sub>12</sub> und 40 mg Vitamin B<sub>6</sub> viermal täglich erhielten, die Homocysteinspiegel bei den Patienten, die Folsäure und Vitamin B<sub>12</sub> erhielten, um 27% fielen. Diese Senkung hatte aber keinen Effekt auf die Häufigkeit des Auftretens des primären Endpunktes (kombiniert Herzinfarkt, Schlaganfall oder vaskulärer Tod während der 40-monatigen Nachbeobachtung). Im Gegenteil, Patienten, die sowohl Vitamin B<sub>12</sub>, B<sub>6</sub> und Folsäure erhielten, zeigten einen Trend, diesen primären

Endpunkt häufiger zu erleben (+ 22%). Inwieweit diese Ergebnisse auf Schlaganfälle übertragbar sind, bleibt derzeit unklar. Etwas widersprüchliche Ergebnisse ergab eine Auswertung der HOPE-2-Studie (The Heart Outcomes Prevention Evaluation [HOPE] 2 Investigators 2006) bei 5.522 Patienten über 55 Jahren mit vorausgehendem vaskulärem Ereignis oder Diabetes mellitus. Für 5 Jahre wurden die Patienten entweder mit Placebo oder 2,5 mg Folsäure, 50 mg Vitamin B<sub>6</sub> und 1 mg Vitamin B<sub>12</sub> behandelt. Auch hier wurde ein signifikanter Abfall des Homocysteins festgestellt. Der primäre Endpunkt (Kombination von vaskulärem Tod, Herzinfarkt oder Schlaganfall) wurde auch hier nicht erreicht (RRR 5%). Allerdings hatten signifikant weniger Patienten einen Schlaganfall unter der Vitamintherapie (– 25%). Die NNT einer Vitaminbehandlung beträgt 800, um einen Schlaganfall pro Jahr zu verhindern. Zusammen mit der früher veröffentlichten VISP-Studie ergeben sich somit derzeit keine Empfehlungen, einen erhöhten Homocysteinspiegel mit Vitaminen oder Folsäure zu behandeln. Eine große australische Studie (VITATOPS) wird in den nächsten Jahren mit ihren Daten das Bild abrunden.

#### Postmenopausale Hormonersatztherapie

Eine Studie von Viscoli et al. (2001) zeigte, dass Patientinnen durch die postmenopausale Hormonersatztherapie (HRT) eine Zunahme von tödlichen Schlaganfällen erleiden und eine schlechtere Prognose bezüglich der Behinderung ihres nichttödlichen Schlaganfalls haben. Die Autoren folgern, dass eine HRT nach Schlaganfall nicht hilfreich, sondern aufgrund der schlechteren Prognose relativ kontraindiziert ist.

## Sekundärprävention mit Thrombozytenfunktionshemmern

### Empfehlungen

- Bei Patienten mit fokaler Ischämie sind Thrombozytenfunktionshemmer in der Sekundärprävention wirksam (**A**). Dies gilt für ASS (50– 150 mg) (**A**), die Kombination von ASS (2 × 25 mg) und retardiertem Dipyridamol (2 × 200 mg) (**A**) und Clopidogrel (75 mg) (**B**).
- Bei Patienten nach TIA und ischämischem Insult mit geringem Rezidivrisiko (< 4% pro Jahr) wird die tägliche Gabe von 100 mg Acetylsalicylsäure empfohlen (**A**).
- Bei Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko (≥4% pro Jahr) wird die zweimal tägliche Gabe der fixen Kombination aus 25 mg Acetylsalicylsäure und 200 mg retardiertem Dipyridamol oder Clopidogrel 75 mg empfohlen (**A**).
- Bei Patienten mit Kontraindikation gegen oder Unverträglichkeit von ASS wird 75 mg Clopidogrel empfohlen (**A**).
- Die Kombination von retardiertem Dipyridamol und ASS ist in der Sekundärprävention des Schlaganfalls genauso wirksam wie eine Monotherapie mit Clopidogrel (**A**).
- Bei Patienten, die unter ASS-Prophylaxe ein Magen- oder Duodenalulkus entwickeln, wird nach einer Karenzzeit die Fortsetzung der ASS-Gabe in Kombination mit einem Protonenpumpenhemmer empfohlen (**B**).
- ASS in Dosierungen > 150 mg führt zu einem erhöhten Risiko von Blutungskomplikationen (**B**).
- Die Kombination von 75 mg ASS und 75 mg Clopidogrel ist nicht wirksamer als die Monotherapie mit Clopidogrel, ASS führt aber zu vermehrten Blutungskomplikationen (**A**).
- Die Dauer einer Behandlung mit Thrombozytenfunktionshemmern wurde bisher jenseits des 4. Jahres nach dem initialen Ereignis nicht untersucht. Theoretisch sollte die Prophylaxe, wenn toleriert, lebenslang erfolgen (**C**).
- Kommt es unter ASS zu einem erneuten ischämischen Ereignis, sollten Pathophysiologie und Rezidivrisiko erneut evaluiert werden (**C**). Ergibt sich eine kardiale Emboliequelle, erfolgt eine

orale Antikoagulation. Wenn sich das Rezidivrisiko nicht verändert hat, kann die Prophylaxe mit ASS fortgesetzt werden (C). Wenn sich das Rezidivrisiko erhöht hat, erfolgt eine Umstellung auf ASS in Kombination mit retardiertem Dipyridamol oder auf Clopidogrel (C).

- Patienten mit einer TIA oder einem Schlaganfall und akutem Koronarsyndrom sollten mit der Kombination von 75 mg Clopidogrel und 75 mg ASS über einen Zeitraum von 3 Monaten behandelt werden (C).

Ein Schwerpunkt der Sekundärprävention des Schlaganfalls ist die Gabe von Thrombozytenfunktionshemmern. Durch mehrere Metaanalysen wurde gezeigt, dass Thrombozytenfunktionshemmer einen wesentlichen Beitrag zur Schlaganfallvermeidung darstellen (Antiplatelet Trialists Collaboration 1994, Antithrombotic Trialists' Collaboration 2002, Born u. Patrono 2006). Unklarheit herrscht lediglich darüber, welche Medikamente in welcher Dosierung zum Einsatz kommen sollen. Metaanalysen zeigen, dass bei Patienten nach einer TIA oder einem Schlaganfall durch Thrombozytenfunktionshemmer das Risiko eines nichttödlichen Schlaganfalls um 23 % (von 10,8% auf 8,3% über 3 Jahre) reduziert wird (Antithrombotic Trialists' Collaboration 2002). Der kombinierte vaskuläre Endpunkt (Schlaganfall, Myokardinfarkt, vaskulärer Tod) wird um 17 % reduziert (von 21,4% auf 17,8% über 29 Monate) (↑↑).

#### Acetylsalicylsäure (ASS)

Insgesamt 11 plazebokontrollierte Studien zu ASS in der Sekundärprävention nach TIA oder Schlaganfall wurden durchgeführt. Eine Metaanalyse ergab eine relative Risikoreduktion um 13 % (95% CI 6– 19 %) für einen kombinierten vaskulären Endpunkt (vaskulärer Tod, Schlaganfall, Herzinfarkt) (Algra u. van Gijn 1999). Verschiedene Metaanalysen fanden keinen Unterschied zwischen den verschiedenen Dosisbereichen (Algra u. van Gijn 1999, Antithrombotic Trialists' Collaboration 2002, Patrono et al. 2005). Derzeit hat sich in Deutschland, wie in den meisten europäischen Ländern, eine Therapie mit 100 mg ASS pro Tag durchgesetzt. Wichtig ist hierbei zu wissen, dass sowohl die subjektiven gastrointestinalen Nebenwirkungen (wie Übelkeit, Dyspepsie etc.) als auch die Blutungskomplikationen dosisabhängig sind (Yusuf et al. 2001, Topol et al. 2003). Bei ASS-Dosierungen von > 150 mg/Tag steigt das Risiko von Blutungskomplikationen signifikant (Topol et al. 2003). Bei Patienten, die unter ASS Nebenwirkungen entwickeln, kann Clopidogrel gegeben werden (siehe unten). Kommt es unter ASS zu einem Magen- oder Duodenalulkus, führt eine nach einer Karenzzeit fortgeführte Prophylaxe mit ASS in Kombination mit einem Protonenpumpenhemmer zu weniger Blutungskomplikationen als eine Prophylaxe mit Clopidogrel ohne Protonenpumpenhemmer (Chan et al. 2005) (↑). Die Kombination eines Protonenpumpenhemmers mit Clopidogrel wurde bisher nicht untersucht.

#### Clopidogrel

Clopidogrel wurde an fast 20000 Patienten in der CAPRIE-Studie untersucht (CAPRIE Steering Committee 1996). Primärer Endpunkt war ein erneutes vaskuläres Ereignis (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder vaskulärer Tod). Clopidogrel senkte im Vergleich zu ASS den kombinierten Endpunkt um 8,7% relativ ( $p < 0,043$ ). Die absolute jährliche Risikoreduktion betrug 0,51% pro Jahr. Die 3 Patientenuntergruppen der Studie (Herzinfarkt, Schlaganfall und periphere arterielle Verschlusskrankheit) profitierten unterschiedlich. So hatten mit Clopidogrel behandelte Patienten mit pAVK (23,8%) bzw. mit pAVK plus Schlaganfall plus Myokardinfarkt (22,7%) eine stärkere Risikoreduktion. Die Rate gastrointestinaler Blutungen war in der Clopidogrel-Gruppe signifikant geringer als in der ASS-Gruppe (1,99 versus 2,66%). Gastrointestinale Nebenwirkungen fanden sich bei Einnahme von Clopidogrel signifikant seltener als unter ASS (15% versus 17,6%).

In der MATCH-Studie wurde die prophylaktische Wirksamkeit von Clopidogrel gegenüber der

Kombination von 75 mg Clopidogrel plus 75 mg ASS bei Hochrisikopatienten mit vorangegangener TIA oder ischämischem Schlaganfall verglichen (Diener et al. 2004a). Primärer Endpunkt war das Auftreten eines Myokardinfarkts, Schlaganfalls oder eines vaskulären Todes bzw. eine Krankenhausaufnahme aufgrund eines erneuten vaskulären Ereignisses. Während der 18-monatigen Beobachtungszeit ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich dieses Endpunktes. Signifikant unterschiedlich war jedoch die Blutungskomplikationsrate: Lebensbedrohliche Blutungskomplikationen waren unter der Kombination signifikant häufiger (2,6% versus 1,3%).

In der CHARISMA-Studie (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance) wurde untersucht, ob die Kombination von Clopidogrel und ASS im Vergleich zu ASS einen Vorteil bei der Behandlung atherothrombotischer Risikopatienten bietet (Abou-Chebl et al. 2004). CHARISMA umfasste einen Primärprophylaxearm bei Patienten mit multiplen Risikofaktoren und 3 Sekundärprophylaxekohorten (kardiovaskulär, zerebrovaskulär, symptomatische periphere arterielle Verschlusskrankheit). Behandelt wurden die Studienteilnehmer entweder mit ASS (75– 162 mg) oder einer dualen Plättchenhemmung mit ASS und 75 mg Clopidogrel. Insgesamt wurden 15603 Patienten aus 32 Ländern eingeschlossen, unter diesen waren 1.233 Patienten nach einer TIA und 3.245 Patienten nach einem ischämischen Schlaganfall. Die Nachbeobachtungszeit betrug im Median 28 Monate. Primärer Endpunkt war das jeweils erste Auftreten eines Myokardinfarktes, eines Schlaganfalls jedweder Ursache (inkl. intrazerebraler Blutungen) oder eines vaskulären Todes.

In der Gesamtpopulation ergab sich eine nichtsignifikante relative Risikoreduktion um 7,1% zugunsten der dualen Plättchenhemmung für den primären Endpunkt (6,8 % unter dualer Plättchenhemmung versus 7,3% unter ASS-Monotherapie;  $p=0,22$ ). Unter den Endpunktereignissen waren mehr Schlaganfälle ( $n=334$ ) als Myokardinfarkte ( $n=306$ ). Bezogen auf zerebrovaskuläre Endpunktereignisse zeigte sich ein Trend zugunsten der dualen Plättchenhemmung. Nichttödliche Schlaganfälle traten bei 149 (1,9 %) Patienten der Gruppe mit dualer Plättchenhemmung und bei 185 (2,4 %) in der ASS-Gruppe auf (RR 0,80, KI 0,65– 0,997;  $p=0,05$ ). Ein etwas geringerer Unterschied zeigte sich bei den nichttödlichen ischämischen Schlaganfällen: 132 (1,7%) in der Gruppe mit dualer Plättchenhemmung und 160 (2,1 %) in der ASS-Gruppe (RR 0,82; KI 0,66– 1,04;  $p=0,10$ ). Das Risiko schwerwiegender Blutungen betrug in der Gesamtpopulation 1,7% bei dualer Plättchenhemmung und 1,3 % bei ASS-Monotherapie. Primäre intrazerebrale Blutungen ereigneten sich bei 26 (0,3 %) Patienten mit dualer Plättchenhemmung und bei 27 (0,3 %) Patienten der ASS-Gruppe ( $p=0,89$ ). Ein signifikanter Unterschied fand sich bei der Rate der moderaten Blutungen: 164 (2,1%) Patienten mit dualer Plättchenhemmung und 101 (1,3 %) der Patienten der ASS-Gruppe hatten eine mäßig schwere Blutungskomplikation ( $p<0,001$ ).

Die Subgruppenauswertung zeigte in der Primärpräventionsgruppe bei dualer Plättchenhemmung eine Risiko*erhöhung* für primäre Endpunktereignisse um relativ 20% (6,6% versus 5,5%;  $p=0,20$ ). Die Rate schwerwiegender Blutungen war nicht signifikant unterschiedlich (2,0% versus 1,2%;  $p=0,07$ ), jedoch die Mortalität (5,4 % versus 3,8%,  $p=0,04$ ). In der Gruppe der symptomatischen Patienten ergab sich hingegen eine signifikante relative Risiko*reduktion* um 12% durch die duale Plättchenhemmung (6,9% versus 7,9%,  $p=0,046$ ). In der Gruppe der zerebrovaskulären Patienten war die relative Risikoreduktion mit 16% besonders hoch ( $p=0,09$ ). Weder die Häufigkeit schwerwiegender Blutungen (1,6 % versus 1,4%;  $p=0,39$ ) noch die Mortalität (4,6 % versus 5,0%;  $p=0,27$ ) waren in der Sekundärpräventionssubgruppe signifikant unterschiedlich (Bhatt et al. 2007).

#### Dipyramidol

Dipyridamol ist die dritte klinisch relevante Thrombozytenfunktionshemmende Substanz. Eine erste placebokontrollierte europäische Studie (ESPS-1) veröffentlichte 1987 Ergebnisse mit 2.500 Patienten,



die einen Schlaganfall oder eine TIA erlitten hatten (The ESPS Group 1987). Eine Gruppe von Patienten erhielt 990 mg ASS pro Tag und 225 mg Dipyridamol, die andere Gruppe erhielt Placebo. Der primäre Endpunkt war Schlaganfall oder Tod jedweder Ursache. Dieser Endpunkt wurde in 2 Jahren um 33% in der Verumgruppe gesenkt. Die bisher größte Studie war die ESPS-2 mit 6.602 Patienten (Diener et al. 1996). Es gab in dieser Studie vier Arme: ASS (2 × 25 mg/d), retardiertes Dipyridamol (2 × 200 mg/d), ASS plus retardiertes Dipyridamol (2 × 25 mg/d + 2 × 200 mg/d) und Placebo. Qualifizierendes Ereignis war Schlaganfall oder TIA. Primärer Endpunkt war Schlaganfall und/oder Tod innerhalb von 2 Jahren. Die Kombinationsbehandlung ergab bezüglich des Endpunktes „ erneuter Schlaganfall“ gegenüber ASS eine relative Risikoreduktion von 23 % (3% absolut), gegenüber Placebo einer relativen Risikoreduktion von 37% (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“ betragen 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 in 8,1% an Therapieabbrüchen schuld, in 8 % bei Dipyridamol alleine, in 1,9% bei ASS alleine und in 2,4% bei Placebo. Kardiale Ereignisse waren in den Dipyridamol-Gruppen nicht häufiger als in den Gruppen, die mit ASS behandelt wurden (Diener et al. 2001).

In die Industrie-unabhängige ESPRIT-Studie (The ESPRIT Study Group 2006) wurden 2.739 Patienten mit vermutlich atherothrombotisch verursachter TIA oder leichtem Schlaganfall (minor stroke) eingeschlossen, die alle mit Acetylsalicylsäure (30– 325 mg/d) behandelt wurden. Davon erhielten 1376 Patienten zusätzlich Dipyridamol, davon 83 % in der retardierten Form (200 mg 2x täglich). Es handelte sich um ein offenes Studiendesign, wobei jedoch die Endpunktbewertung verblindet erfolgte (PROBE-Design). Primärer Endpunkt war eine Kombination klinisch manifester Ereignisse (vaskulärer Tod, Schlaganfall, Herzinfarkt, schwere Blutungen). Die mittlere Beobachtungsdauer betrug 3,5 Jahre, die mittlere ASS-Dosis 75 mg in beiden Gruppen. Die Ereignisrate bezüglich des primären Endpunktes war mit 16 % im ASS-Monotherapiearm signifikant höher als mit 13 % im Kombinationsarm (ASS plus Dipyridamol). Der Unterschied entspricht einer relativen Risikoreduktion um 20%. Die absolute Risikoreduktion pro Jahr betrug 1%. Bezüglich der Sicherheitsendpunkte waren unter der Kombinationstherapie die Rate von Blutungsereignissen (2,6% versus 3,9%) und die Rate kardialer Ereignisse (3,2% versus 4,4%) nicht signifikant anders als unter der ASS-Monotherapie. Erwähnenswert ist ein Unterschied in der Abbruchrate: 34 % der Patienten im Kombinationsarm brachen die Behandlung ab (meist wegen Kopfschmerzen) gegenüber 13 % im Monotherapiearm (meist wegen ischämischer Ereignisse).

In einer aktuellen Metaanalyse der vorliegenden Studiendaten einschließlich der ESPRIT-Ergebnisse und der ESPS-2 Studie wurde eine signifikante relative Risikoreduktion durch die Kombination von ASS plus Dipyridamol gegenüber ASS allein von 18 % (95% Konfidenzintervall 9– 26) bezüglich des kombinierten vaskulären Endpunktes berechnet.

Der direkte Vergleich zwischen Clopidogrel und der Kombination aus ASS plus Dipyridamol (Diener et al. 2007) wurde in der PRoFESS-Studie durchgeführt. Dabei wurden 20332 Patienten mit ischämischem Insult über durchschnittlich 2,4 Jahre mit ASS plus retardiertem Dipyridamol oder Clopidogrel behandelt. Für keinen der primären und sekundären Endpunkte ergab sich eine signifikante Differenz in der Wirksamkeit. Die Kombination von ASS plus Dipyridamol führte tendenziell zu mehr schwerwiegenden Blutungskomplikationen und häufiger zum Therapieabbruch wegen Kopfschmerzen.

**GP-IIb/IIIa-Antagonisten**

Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptoren gehören in die Familie der Plasmamembranrezeptoren (Integrine). Sie befinden sich lediglich an den Thrombozyten und deren Präkursoren. Die Hemmung dieser Rezeptoren verhindert die Bildung von Fibrinogenbrücken und die Plättchenaggregation. Drei intravenöse GP-IIb/IIIa-Antagonisten stehen zur Verfügung: Abciximab, Eptifibatid und Tirofiban. Bei akuten Koronarsyndromen sind sie effektiv und reduzieren die Frühmortalität (Topol et al. 1999). Beim Schlaganfall hatte Abciximab erste Daten für eine sichere Anwendung gezeigt (Burton 2003). Die Phase-III-Studie musste jedoch wegen einer erhöhten Blutungsrate bei nicht ausreichender Effektivität abgebrochen werden (Adams et al. 2008). Für den kompetitiven Rezeptorantagonisten Tirofiban liegen bisher nur kleinere Studien ohne Sicherheitsbedenken vor, auch in Kombination mit rtPA (Junghans et al. 2001, Seitz et al. 2003) – weitere Studien laufen (SATIS). Es ist allerdings zu befürchten, dass auch hier die Blutungskomplikationen den therapeutischen Nutzen zunichte machen.

**Tabelle 3** Übersicht über die verschiedenen Maßnahmen zur Prävention von Schlaganfällen nach einer TIA oder einem ersten Schlaganfall

Art der Intervention	Grad der Empfehlung	RelativeRR	Absolute RR pro Jahr	NNT pro Jahr	Bemerkungen
Antihypertensive Therapie	<b>A</b>	24%	0,46%	217	Gut belegt für Perindopril plus Indapamid und Eprosartan
Statine nach TIA und Insult	<b>A</b>	16%	0,4%	250	Bisher belegt für Atorvastatin und Simvastatin
ASS 50– 150 mg bei TIA oder ischämischem Insult	<b>A</b>	18– 22%	1,3%	77	ASS-Dosierungen > 150 mg = erhöhtes Blutungsrisiko
ASS 50 mg + Dipyridamol 400 mg versus ASS	<b>A</b>	23%	1,0– 1,5%	33– 100	Kombination auch signifikant wirksamer als Plazebo
Clopidogrel versus ASS	<b>B</b>	8%	0,5%	200	Basierend auf Subgruppenanalysen der CAPRIE-Studie
Operation einer hochgradigen Karotisstenose*	<b>A</b>	65%	3,1%	32	Maßnahme wirksamer, wenn Eingriff innerhalb von 4 Wochen nach dem Ereignis erfolgte
ASS bei hochgradiger intrakranieller Stenose	<b>B</b>	?	?	?	Nur Vergleich gegen Warfarin untersucht
Orale Antikoagulation bei kardialer	<b>A</b>	68%	8%	12	Bisher nur in einer Studie gegen Plazebo untersucht

Art der Intervention	Grad der Empfehlung	RelativeRR	Absolute RR pro Jahr	NNT pro Jahr	Bemerkungen
Emboliequelle (AF); Ziel-INR = 3,0					gegen Plazebo untersucht
ASS bei kardialer Emboliequelle	<b>A</b>	19%	2,5%	40	Bei Kontraindikationen für orale Antikoagulation

\* Endpunkt Schlaganfall und Tod NNT = number needed to treat; RR = Risikoreduktion im Vergleich zu ASS; AF = Vorhofflimmern

Alle Studien, die orale Glykoprotein-IIb/IIIa-Hemmer in der Sekundärprävention des Schlaganfalls untersucht haben, mussten wegen einer erhöhten Blutungsrate abgebrochen werden (BRAVO)(Topol et al. 2003). GP-IIb/IIIa-Antagonisten sollten daher nicht zur Sekundärprävention des Schlaganfalls eingesetzt werden. Sie sind nicht besser wirksam als Acetylsalicylsäure, ihr Einsatz geht aber mit einem signifikant erhöhten Blutungsrisiko einher.

**Tabelle 4** Modell zur Risikoabschätzung eines Rezidivinsultes nach einem ersten ischämischen Ereignis, basierend auf dem Essener Risk Score. Ab einem Punktwert von  $\geq 3$  Punkten besteht ein Rezidivrisiko von  $\geq 4\%$  pro Jahr

Risikofaktor	Punkte
< 65 Jahre	0
65– 75 Jahre	1
> 75 Jahre	2
Arterielle Hypertonie	1
Diabetes mellitus	1
Myokardinfarkt	1
Andere kardiovaskuläre Ereignisse(außer Myokardinfarkt und Vorhofflimmern)	1
pAVK	1
Raucher	1
Zusätzliche TIA oder Insult zum qualifizierenden Ereignis	1

**Tabelle 3** fasst die relativen und absoluten Risikoreduktionen für die Thrombozytenfunktionshemmer zusammen. Für die Berechnung des Rezidivrisikos wird der in der Zwischenzeit prospektiv validierte Essen Risk Score verwendet (**Tab. 4**) (Diener 2005, Diener et al. 2005, Weimar et al. 2007). Die Risikoabschätzung nach stattgehabter TIA mithilfe des ABCD 2- Scores zeigt **Tabelle 5**.

**Tabelle 5** ABCD 2-Score zur Risikoabschätzung nach stattgehabter TIA. Patienten mit bis zu 3 Punkten haben ein niedriges 2-Tages-Risiko (1%) für einen Schlaganfall. Ein mittleres Risiko (4,1%) haben Betroffene bei 4 oder 5 Punkten. 6 oder 7 Punkte gehen mit einem hohen Schlaganfallrisiko von 8,1% einher

	ABCD-2-Score
A	(Age): Einen Punkt erhalten Patienten, die älter als 60 Jahre sind.
B	(Blutdruck höher als 140/90 mmHg): Ist der Blutdruck bei der bei der akuten Evaluation höher, gibt es einen Punkt.
C	(Clinical features): Patienten erhalten 2 Punkte für eine halbseitige Schwäche. Einen Punkt gibt es für verwaschene Sprache ohne Schwäche.
D	(Symptom Duration): Dauert die Symptomatik 10– 59 Minuten, erhalten Patienten einen Punkt, bei mehr als 60 Minuten 2 Punkte.
D	(Diabetes): Patienten mit Diabetes erhalten einen Punkt.

## Antikoagulation bei kardiogenen thromboembolischen Ereignissen

### Empfehlungen

- Bei Patienten mit kardialer Emboliequelle, insbesondere mit Vorhofflimmern, wird eine orale Antikoagulation mit einer Ziel-INR von 2– 3 empfohlen (**A**).
- Bei Kontraindikationen gegen eine orale Antikoagulation kann in Analogie zur Primärprävention 300 mg ASS empfohlen werden (**B**). Wahrscheinlich sind aber auch 100 mg ASS wirksam.
- Bei Patienten mit mechanischen Herzklappen wird die Antikoagulation mit INR-Werten zwischen 2,0 und 3,5 fortgeführt (**C**).
- Nach TIA oder leichtem ischämischem Insult und Vorhofflimmern kann die orale Antikoagulation innerhalb der ersten Woche begonnen werden (**C**).
- Bei Patienten mit biologischer Klappe wird eine temporäre Antikoagulation für 3 Monate empfohlen (**C**).
- Die Kombination von ASS und Clopidogrel ist einer oralen Antikoagulation unterlegen und hat eine ähnliche Rate an schwerwiegenden Blutungskomplikationen (**B**).

Die Evidenz zur oralen Antikoagulation bei Schlaganfallpatienten mit Vorhofflimmern beruht im Wesentlichen auf der European Atrial Fibrillation Trial (EAFT Group 1993). Diese 1993 veröffentlichte, randomisierte Studie konnte bei Patienten mit Schlaganfall und Vorhofflimmern eine 68%ige relative Risikoreduktion für einen erneuten Schlaganfall durch eine orale Antikoagulation zeigen gegenüber 19 % unter 300 mg ASS. Dabei erfolgte der Einschluss der meisten Patienten allerdings erst Wochen (bis zu 3 Monate) nach dem qualifizierenden Ereignis. Die NNT zur Verhinderung eines Schlaganfalls, Myokardinfarktes oder vaskulären Todes lag bei 12 pro Jahr, so dass dies die effektivste Prophylaxe nach Schlaganfall darstellt (EAFT Group 1993). Auch eine Cochrane-Analyse dieser sowie einer randomisierten italienischen Studie zeigte, dass eine orale Antikoagulation effektiver ist als eine Thrombozytenfunktionshemmung, sowohl für vaskuläre Ereignisse (OR 0,67; 95% CI 0,50– 0,91) als auch für erneute Schlaganfälle (OR 0,49; 95%CI 0,33– 0,72). Zwar war hier das Risiko einer extrakraniellen Blutung unter oraler Antikoagulation signifikant erhöht, nicht jedoch das Risiko einer intrazerebralen Blutung (Saxena u. Koudstaal 2004).

Gleiches gilt vermutlich für Patienten mit intermittierendem Vorhofflimmern, die nach dem Euro Heart Survey on AF (EHS-AF) ein ähnlich hohes Schlaganfallrisiko aufweisen wie Patienten mit chronischem Vorhofflimmern (Hart et al. 2000a, Nieuwlaet et al. 2005). Als optimaler Zielwert einer oralen Antikoagulation wird eine INR von 2– 3 empfohlen (Fuster et al. 2006). Bei INR-Werten > 3 steigt bei älteren Patienten das Blutungsrisiko steil an (Hylek et al. 2007).

Die einzige untersuchte Dosis von ASS betrug 300 mg. In Analogie zur Prävention des ischämischen Insultes anderer Ätiologie dürfte aber eine Dosis von 100 mg vermutlich genauso wirksam sein. Für Patienten mit mechanischen Herzklappen oder anderen Hochrisikobefunden werden INR-Werte bis zu 3,5 angestrebt. In einer Metaanalyse von 21 Studien mit 6.248 Patienten mit Vorhofflimmern waren eine INR < 2 mit einer OR von 5 für ischämische Schlaganfälle und eine INR > 3 mit einer OR von 3 für hämorrhagische Schlaganfälle gegenüber einer INR von 2– 3 assoziiert (de Lemos et al. 2004).

Derzeit untersucht die WARCEF-Studie bei Patienten mit verminderter Ejektionsfraktion eine orale Antikoagulation versus ASS, wobei mit einem Ergebnis erst in einigen Jahren zu rechnen ist.

Für andere kardiale Hochrisikobefunde, wie z. B. kardiale oder aortale Thromben, existieren keine randomisierten Therapiestudien zur optimalen Sekundärprophylaxe nach Schlaganfall, so dass hier die Indikation und Intensität einer Langzeit-Antikoagulation zumeist von kardiologischer Seite bestimmt wird. Zum optimalen Beginn einer oralen Antikoagulation nach Schlaganfall gibt es so gut wie keine Evidenz. Trotz eines Schlaganfallrisikos von etwa 5% in den ersten 2– 4 Wochen ist bei diesen Patienten eine Vollheparinisierung nicht wirksamer als ASS (Fiebich et al. 2002). Daher sollte auch mit dem Beginn der oralen Antikoagulation bei größeren Infarkten einige Wochen abgewartet werden. Eine in der Akutphase begonnene Vollheparinisierung ist lediglich bei Nachweis von kardialen oder aortalen Thromben sowie Klappenprothesen indiziert und muss ebenfalls gegen das Blutungsrisiko abgewogen werden. Für eine orale Antikoagulation innerhalb der ersten Woche nach sehr kleinen Infarkten oder TIA gibt es keine gesicherte Evidenz, auch wenn hier das Blutungsrisiko bereits in der ersten Woche nach Ereignis vergleichsweise gering ist.

Die Ergebnisse der ACTIVE-W-Studie, einer kombinierten Primär- und Sekundärpräventionsstudie werden im Abschnitt Primärprävention dargestellt.

## Antikoagulation bei nichtkardiogenen zerebralen Ischämien

### Empfehlungen

- Eine orale Antikoagulation nach einer TIA oder einem ischämischen Schlaganfall ist nicht besser wirksam als die Gabe von ASS und kann daher nicht generell empfohlen werden (A).
- Bei einer nachgewiesenen Dissektion der extrakraniellen hirnversorgenden Arterien sollte eine vorübergehende Antikoagulation für ca. 6 Monate erfolgen (C). Eine Überlegenheit gegenüber der Gabe von Thrombozytenfunktionshemmern ist allerdings nicht belegt.
- Bei nachgewiesenem Protein-C-, -S- oder Antithrombin-Mangel sowie homozygoter Faktor-V-(Leiden)-Mutation sollte eine dauerhafte orale Antikoagulation bei jüngeren Patienten mit ansonsten kryptogener Schlaganfallursache erfolgen (C).

Die SPIRIT-Studie (Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial) untersuchte eine hochdosierte Antikoagulation mit einer INR von 3– 4,5 versus 30 mg ASS pro Tag bei Patienten ohne kardioembolische Schlaganfallursache (The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial [SPIRIT] Study Group 1997). Die Studie wurde wegen einer erhöhten Blutungsrate unter oraler Antikoagulation gestoppt. Die Blutungsrate nahm dabei pro Anstieg der INR von 0,5 um den Faktor 1,43 (95% CI 0,96 – 2,13) zu. Auch neuere Daten belegen die fehlende Überlegenheit einer oralen Antikoagulation

gegenüber ASS in der Prävention von Sekundärereignissen nach nichtkardialen zerebralen Insult. Die Warfarin Aspirin Recurrent Stroke Study (WARSS) zeigte eine annähernd gleiche Rate von ischämischen Ereignissen und Blutungen unter ASS wie unter oraler Antikoagulation (INR 1,4– 2,8) bei Patienten mit ischämischem Insult und Ausschluss einer kardialen Emboliequelle (Mohr et al. 2001). Erklärbar ist diese Differenz durch die unterschiedliche Intensität der Antikoagulation: Wird scharf antikoaguliert, wie in SPIRIT, dann treten deutlich mehr Blutungen auf, wird eine INR um 2 gewählt, sind die Blutungsraten denen unter ASS vergleichbar. Zusätzlich ist festzustellen, dass auch unter ASS in der WARSS-Studie pro Jahr 1,5% ernste Blutungskomplikationen beobachtet wurden.

Durch eine spezielle Antikoagulationsschulung und -überwachung kann eine deutliche Reduktion der schweren Komplikationen erreicht werden (Ansell et al. 2001, Singer et al. 2004). Bei der Aufklärung von Patienten sollte pro Jahr von ca. 2% ernststen Blutungskomplikationen (einschließlich intrazerebraler Blutungen) und 0,5% durch Antikoagulation bedingten Todesfällen ausgegangen werden.

In einer Cochrane-Analyse von 5 randomisierten Studien in Patienten mit TIA oder leichtem Schlaganfall nichtkardialer Ursache wurde kein signifikanter Unterschied zwischen Thrombozytenfunktionshemmern und oraler Antikoagulation verschiedener Intensität gefunden. Auch die Blutungsraten unterschieden sich in der niedrigen (INR 1,4– 2,8) und mittleren Dosisgruppe (INR 2,1– 3,6) nicht signifikant von der Gruppe mit Thrombozytenfunktionshemmern (Algra et al. 2006).

Die Ergebnisse der European-Australian Stroke Prevention Trial (ESPRIT) zum Vergleich zwischen Antikoagulation (INR 2,0– 3,0) und ASS (30– 325 mg) bei Patienten mit TIA oder leichtem ischämischem Insult zeigen zwar eine Reduktion von Reinsulten unter Warfarin, die aber vollständig durch eine erhöhte Zahl zerebraler Blutungen aufgehoben wird (The Esprit Study Group 2007).

In der Antiphospholipid Antibodies and Stroke Study (APASS) konnte bei Patienten mit **Antiphospholipid-AK-Syndrom** kein signifikanter Unterschied für eine Sekundärprophylaxe mit Warfarin gegenüber ASS nachgewiesen werden (Hacke et al. 2004). Auch unabhängig von der Sekundärprophylaxe zeigte sich kein Unterschied zu Patienten ohne Antiphospholipid-Antikörper, so dass diese prognostisch nicht relevant erscheinen. Zu anderen Gerinnungsstörungen existieren keine randomisierten Studien in der Schlaganfall-Sekundärprophylaxe. Die Evidenz für eine Antikoagulation bei Protein C, -S oder Antithrombin Mangel sowie homozygoter Faktor V (Leiden) Mutation basiert auf Studien an Patienten mit tiefer Venenthrombose oder Lungenembolie und nicht auf Studien bei Patienten mit Schlaganfall.

Zur Sekundärprophylaxe bei **Dissektionen hirnersorgender Arterien** existieren ebenfalls keine randomisierten Studien. Eine kanadische Beobachtungsstudie an 116 Patienten mit angiographisch nachgewiesener akuter A.-vertebralis- oder A.-carotis-Dissektion fand bei 17 Patienten (15%) TIA, Schlaganfall oder Tod innerhalb des ersten Jahres, vor allem jedoch in den ersten Wochen nach dem Initialereignis. Die Ereignisrate unter Antikoagulation betrug dabei 8,3% und unter ASS 12,4% (nicht signifikant) (Beletsky et al. 2003). Auch ein Cochrane Review von 26 Beobachtungsstudien mit 327 Patienten ergab keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Tod oder Behinderung zwischen oraler Antikoagulation und Thrombozytenfunktionshemmern (Lyrer u. Engelter 2004). Fälle von zunehmendem Wandhämatom wurden berichtet. Trotzdem kann bei Dissektion mit nachgewiesener Embolisierung sowie in Abhängigkeit vom Doppler- und duplexsonographischen Befund, von der Magnetresonanztomographie oder Computertomographie in den ersten 6 Monaten eine vorübergehende Antikoagulation sinnvoll sein (**B**).

## Symptomatische Karotisstenosen: Karotisendarteriektomie (CEA) und stentgeschützte Angioplastie (CAS)

### Empfehlungen

- Zur Diagnosesicherung der Karotisstenose sind neurosonologische Verfahren, MR- oder CT-Angiographie ausreichend (**A**). Eine DSA ist in der Regel nicht erforderlich (**B**).
- Bei hochgradigen symptomatischen Karotisstenosen sollte eine Endarteriektomie (CEA) durchgeführt werden (**A**). Der Nutzen der Operation nimmt mit dem Stenosegrad zwischen 70 und 95% zu. Die Operation sollte bei nicht behinderndem Schlaganfall möglichst rasch nach dem Indikatoreignis durchgeführt werden, da die Risikoreduktion für eine erneute zerebrale Ischämie (im Sinne der Schlaganfallprophylaxe) in den ersten Wochen besonders hoch ist.
- Der Nutzen der Operation ist geringer bei einem Stenosegrad von 50– 70%, bei höchstgradigen/subtotalen Stenosen (sog. Pseudookklusionen), bei Frauen und wenn die Operation jenseits der 12. Woche nach dem Indexereignis durchgeführt wird (**B**).
- Der Nutzen der Operation ist ab einer Komplikationsrate > 6% nicht mehr vorhanden.
- Der Zeitraum zwischen Ereignis und Operation sollte mit Thrombozytenfunktionshemmern überbrückt werden. ASS soll vor, während und nach der Operation weiter gegeben werden (**B**). Clopidogrel sollte spätestens 5 Tage vor der Operation durch ASS ersetzt werden (**C**).
- Die Karotisendarteriektomie ist derzeit die Therapie der ersten Wahl bei hochgradigen symptomatischer Karotisstenosen (**A**). Die Karotisangioplastie mit Stenting (CAS) ist noch kein Routineverfahren. Die stentgeschützte Karotisangioplastie hat im Vergleich zur operativen Therapie in Bezug auf das periprozedurale Risiko bei der Behandlung symptomatischer Karotisstenosen ein leicht erhöhtes Kurzzeitrisko (30 Tage) (**A**). Die Verwendung von Protektionssystemen verringert die Komplikationsrate nicht (**B**). Die Komplikationsraten beider Verfahren variieren stark. Daher muss in die Therapieentscheidung die Komplikationsrate des jeweiligen Therapeuten einfließen. Bei Patienten über 65– 68 Jahren hat die operative Therapie eine niedrigere Komplikationsrate als das Stenting. Die Langzeitergebnisse (2– 4 Jahre) bezüglich Schlaganfalls sind für beide Verfahren gleich. Die Restenoserate ist nach Stenting höher.
- Nach Einlage eines Stents wird die Gabe von Clopidogrel (75 mg) plus ASS (100 mg) für 1– 3 Monate empfohlen (**B**).

Zwei große prospektive, randomisierte internationale Multicenterstudien (NASCET in USA und Kanada, ECST in Europa) haben Klarheit für die Indikation zur Operation von symptomatischen Karotisstenosen gebracht (European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group 1991 und 1998, Barnett et al. 1998, Ferguson et al. 1999, Rothwell et al. 1999, Rothwell et al. 2003, Rothwell et al. 2004). Nimmt man beide Studien zusammen, wird durch die Operation (Karotisendarteriektomie, CEA) im Vergleich zur konservativen Therapie für > 70%ige Stenosen eine absolute Risikoreduktion für Schlaganfall und Tod von 13,5% über 5 Jahre erzielt (Rothwell et al. 2004). In der Subgruppe der > 90%igen Stenosen (ohne Pseudookklusionen) betrug dieser Effekt sogar 32,6% nach 3 Jahren. Dieser Nutzen besteht unverändert nach 5 und nach 8 Jahren. Bei 50– 69%igen Stenosen beträgt die absolute Risikoreduktion für den Endpunkt ipsilateraler Schlaganfall nach 5 Jahren 4,6 % und nach 8 Jahren ca. 8% (inkl. aller perioperativen Komplikationen). In der Gruppe der 50– 69%igen Stenosen profitieren besonders Männer (ARR 8 % pro 5 Jahre); der Nutzen ist am höchsten, wenn die Operation innerhalb von 2 Wochen durchgeführt wird. Patienten mit < 50%igen Karotisstenosen profitieren nicht von einer Operation. Die perioperativen Komplikationsraten (Schlaganfall/Tod) betragen bei > 70%igen Stenosen 6,2% und bei 50– 69%igen Stenosen 8,4%. Grundsätzlich sollten die Komplikationsraten niedrig sein und unter 6 % liegen. Die von den operativen Abteilungen angegebenen Behandlungsergebnisse sind immer dann gut nachvollziehbar, wenn für jeden

behandelten Patienten eine fachneurologische Untersuchung vor und nach dem Eingriff dokumentiert ist. Zuweiser und Patienten sollten künftig verstärkt auf dieses Qualitätsmerkmal achten.

2006 wurden zwei große randomisierte Studien zur stentgeschützten Angioplastie (CAS) symptomatischer Karotisstenosen im Vergleich zur operativen Therapie (CEA) veröffentlicht. In beide Studien wurden symptomatische Patienten mit höhergradiger symptomatischer Karotisstenose (Amaurosis fugax, TIA, Schlaganfall) eingeschlossen, bei denen grundsätzlich beide Therapieverfahren möglich waren. Für beide Studien war eine besondere Qualifizierung der Ärzte für die jeweilige Methode (Operation/Stenting) vor Beginn der Studie gefordert. Sowohl SPACE als auch EVA3S hatten ein Non-Inferiority-Design. In SPACE war die Verwendung von Protektionssystemen freigestellt, in EVA3S nach einer Protokolländerung nach Einschluss von 15 Patienten verpflichtend.

In der SPACE-Studie wurden 1.200 symptomatische Patienten mit Karotisstenose (> 50% nach NASCET oder > 70% nach ECST) innerhalb von 6 Monaten nach dem qualifizierenden Ereignis randomisiert (Ringleb et al. 2006). In der Intention-to-treat-Auswertung wurde der primäre Endpunkt (ipsilateraler Schlaganfall oder Tod innerhalb von 30 Tagen) in der CAS-Gruppe 41 Mal (6,84%) und in der CEA-Gruppe 37 Mal (6,34%) erreicht. Die absolute Differenz betrug 0,51% mit einem 95%-Konfidenzintervall von - 2,37 bis + 3,39. Da eine Non-Inferiority-Schwelle von 2,5% vordefiniert war, konnte SPACE somit die Non-Inferiority der CAS gegenüber der CEA nicht zeigen ( $p=0,09$ ). Ein statistischer Unterschied zwischen den beiden Behandlungsmodalitäten bestand weder für den primären noch einen der sekundären 30-Tages-Endpunkte (behindernder ipsilateraler Schlaganfall, jedweder Schlaganfall, technisches Versagen), wobei jeweils ein leichter Trend zugunsten der Operation bestand. Ähnliche Ergebnisse ergeben sich in der Per-Protokoll-Auswertung. Eine Subgruppenauswertung ergab bei Patienten < 68 Jahren ein geringeres periprozedurales Risiko bei der CAS (2,7% versus 7,0%), während bei Patienten  $\geq 68$  Jahren ein geringeres Risiko in der CEA-Gruppe bestand (10,8% versus 5,9%). Dies beruht auf einer Altersabhängigkeit des periprozeduralen Risikos in der CAS-Gruppe, die sich in der CEA-Gruppe so nicht fand (Stingele et al. 2008).

In EVA3S wurden 527 Patienten mit in den letzten 4 Monaten symptomatischer Karotisstenose nach Ultraschallkriterien mit über 60 % Lumeneinengung randomisiert (Mas et al. 2006). Wegen einer erhöhten periprozeduralen Komplikationsrate (Endpunkt jedweder Schlaganfall oder Tod innerhalb von 30 Tagen) in der CAS-Gruppe (9,6% versus 3,9%; OR 2,5; 95% CI 1,25– 4,93) musste die Studie vorzeitig abgebrochen werden. Fasst man die Daten dieser beiden Studien mit denen vorangegangener Studien zusammen, so lässt sich in Bezug auf das periprozedurale Risiko ein geringer Vorteil zugunsten der operativen Behandlung erkennen (Kern et al. 2007). Die Langzeitergebnisse sind für beide Verfahren vergleichbar. Die Restenoserate ist aber beim Stenting höher.

## Sekundärprävention bei intrakraniellen Stenosen

### Empfehlungen

- Bei Patienten mit hochgradigen intrakraniellen Stenosen oder Verschlüssen wird die Sekundärprävention mit Thrombozytenfunktionshemmern empfohlen (**B**). Angesichts der schlechten Verträglichkeit der evidenzbasierten Dosis von 1300 mg ASS empfehlen wir eine Prophylaxe mit 100– 300 mg ASS (**C**).
- Bei Rezidivereignissen kann eine Stentimplantation in Zentren mit entsprechender neuroradiologischer Erfahrung erwogen werden (**C**). Anschließend erfolgt die Gabe von 75 mg Clopidogrel und 100 mg ASS über einen Zeitraum von 1– 3 Monaten (**C**).



In die WASID-II-Studie wurden 569 Patienten mit intrakraniellen Stenosen eingeschlossen und entweder mit 1300 mg ASS oder mit oraler Antikoagulation (INR 2– 3) behandelt. Die Studie wurde wegen der erhöhten Blutungsrate im Therapiearm mit Warfarin abgebrochen (Chimowitz et al. 2005). Daher sollte die Prophylaxe mit ASS erfolgen. Angesichts der Rate an Unverträglichkeiten mit einer Dosis von 1300 mg ASS empfehlen wir eher eine niedrigere Dosis. Prädiktoren für ein erneutes ischämisches Ereignis waren das Ausmaß der Stenose, Stenosen im vertebrobasilären Bereich und weibliches Geschlecht (Kasner et al. 2006). Entgegen den Erwartungen nützte es nichts, den Blutdruck > 140/90 mmHg zu halten. Kommt es unter der Gabe von ASS zu weiteren ischämischen Ereignissen, kann in Zentren mit entsprechender neuroradiologischer Erfahrung eine Stentimplantation erwogen werden.

## Sekundärprävention bei offenem Foramen ovale (PFO)

### Empfehlungen

- Bei Patienten mit alleinigem PFO, gleich welcher Größe, und erstem zerebralen ischämischen Ereignis erfolgt eine Prophylaxe mit ASS (100 mg/d) (B).
- Kommt es zu einem Rezidiv unter ASS oder besteht ein PFO mit Vorhofseptumaneurysma (ASA), wird eine orale Antikoagulation mit einer INR von 2,0– 3,0 für mindestens 2 Jahre empfohlen (C).
- Kommt es zu einem weiteren Rezidiv oder bestehen Kontraindikationen für eine orale Antikoagulation, kann ein interventioneller PFO-Verschluss (Schirmverschluss) in Erwägung gezogen werden (C).

Personen mit offenem Foramen ovale (PFO) haben unabhängig vom Lebensalter ein erhöhtes Risiko für kryptogene Schlaganfälle (Handke et al. 2007). Vor allem bei jüngeren Schlaganfallpatienten stellt sich häufig die Frage der Behandlung eines PFO. Hierzu liegen derzeit nur wenige veröffentlichte evidenzbasierte Daten vor. Eine große europäische Multizenterstudie ergab für die Sekundärprävention mit ASS (325 mg/d) ein sehr geringes Rezidivrisiko, was einen operativen Eingriff oder die Platzierung eines Schirmchens nicht rechtfertigt (Mas et al. 2001). Eine Praxisempfehlung der American Academy of Neurology und eine Empfehlung der FDA stellten fest, dass ein PFO nicht mit einem erhöhten Rezidivrisiko für Tod oder Schlaganfall assoziiert ist (Messe et al. 2004, Slottow et al. 2007). Patienten mit einem zusätzlichen intraseptalen Aneurysma (ASA) haben ein zusätzlich erhöhtes Schlaganfallrisiko. Die europäische Multizenterstudie zur natürlichen Rezidivrate unter ASS (325 mg/d) ergab mit 0,6% pro Jahr eine niedrige Rezidivrate bei reinem PFO (Mas et al. 2001) und bei PFO und ASA ein Risiko von 6% pro Jahr bei allerdings sehr weiten Konfidenzintervallen. Wir empfehlen eine ASS-Dosierung von 100– 300 mg/d.

In der PICSS-Studie ergab sich kein Unterschied bezüglich Rezidivschlaganfällen zwischen einer Antikoagulation mit Warfarin und der Gabe von 325 mg ASS (Homma et al. 2002).

In vielen kardiologischen Zentren wird die Implantation von sog. PFO-Schirmen bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall propagiert. Diese technisch elegante Art des mechanischen PFO-Verschlusses muss nicht nur in Anbetracht der niedrigen natürlichen Rezidivrate unter ASS kritisch gesehen werden, sondern auch weil mit ca. 3,4% Rezidiven pro Jahr eine erstaunlich hohe Wiederholungsrate besteht (Windecker et al. 2000). Ein Review von 16 veröffentlichten Studien ergab ein Risiko von 1,5– 7,9 % für Komplikationen durch den Schirmverschluss bei einer Jahresrezidivrate für Schlaganfälle von 0– 4,9 %, während das 1-Jahr-Schlaganfallrezidivrisiko unter konservativer Therapie bei 3,8– 12 % lag (Khairy et al. 2003). Der Vergleich wird dadurch kompliziert, dass in dem Review als Rezidive global TIA, minor und major stroke gezählt wurden, während die Komplikationen in schwere (Tod, schwere Blutungen, herzchirurgische Revision und Lungenembolie – 1,5 %) und

leichtere (Arrhythmien, Schirmbrüche, Schirmembolisationen, Schirmthrombose und Luftembolie – 7,9 %) getrennt wurden. Hier erscheinen auch die leichteren Komplikationen durchaus bedrohlich. Eine italienische Publikation berichtet bei niedriger Rezidivrate unter dem Schirmverschluss einen persistierenden Rechts-links-Shunt bei 22% (nach 1 Monat) bzw. 9% (nach 12 Monaten), Vorhofflimmern bei 8% und eine Nickeltoxizität bei 6% (Anzola et al. 2004). Mehrere Multizenterstudien (RESPECT USA, PC-Trial Europe, CLOSURE USA) sollen den Schirmverschluss mit der konservativen Therapie vergleichen. Erst nach deren Vorliegen kann eine gesicherte Therapieempfehlung gegeben werden.

## Besonderheiten für Österreich

Aufgrund österreichischer Spezifika im Gesundheitswesen und Vorgaben vonseiten des Hauptverbandes der Sozialversicherungen sind gewisse Einschätzungen und Empfehlungen geringfügig different zu den DGN-Leitlinien. In Österreich werden Empfehlungen für die Diagnose und Therapie des Schlaganfalls seit Jahren von der Österreichischen Gesellschaft für Schlaganfallforschung (ÖGSF) entwickelt. Für Österreich spezielle Einschätzungen möchten wir deshalb auf das Positionspapier der ÖGSF 2007 verweisen: **Fehler! Hyperlink-Referenz ungültig.** und **Fehler! Hyperlink-Referenz ungültig.**

## Besonderheiten für die Schweiz

Für die Anwendung dieser Richtlinien gibt es in der Schweiz keine Einschränkungen. Ein Positionspapier der „ Zerebrovaskulären Arbeitsgruppe der Schweiz“ , redigiert durch die Themengruppe „ Sekundärprävention“ , ist in Vorbereitung. Es ist nicht anzunehmen, dass sich dieses Papier wesentlich von DGN-Leitlinien unterscheiden wird.

## Expertengruppe

*Prof. Dr. H. C. Diener, Universitätsklinik für Neurologie, Essen*

*Prof. Dr. F. Aichner, Neurologische Abteilung, Wagner-Jauregg-Krankenhaus, Linz, Österreich*

*Prof. Dr. C. Bode, Klinik für Kardiologie, Universitätsklinikum Freiburg*

*Prof. Dr. M. Böhm, Klinik für Innere Medizin III, Universität des Saarlandes Homburg/Saar*

*Prof. Dr. H.-H. Eckstein, Abteilung für Gefäßchirurgie, TU München*

*Prof. Dr. K. Einhäupl, Universitätsklinik für Neurologie, Charité, Berlin*

*Prof. Dr. M. Endres, Klinik und Hochschulambulanz für Neurologie und klinische Neurophysiologie, Charité, Campus Benjamin Franklin, Berlin*

*Prof. Dr. F. Forsting, Abteilung für diagnostische und interventionelle Radiologie und Neuroradiologie, Universitätsklinikum Essen*

*Prof. Dr. S. Gesenhues, Institut für Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Essen*

*Prof. Dr. M. Grond, Klinik für Neurologie, Kreisklinikum Siegen (DSG)*

*Prof. Dr. R. L. Haberl, Klinik für Neurologie, Klinikum Harlaching, Städt. Klinikum München GmbH*

*Prof. Dr. W. Hacke, Universitätsklinik für Neurologie Heidelberg (DSG)*

*Prof. Dr. M. Hennerici, Universitätsklinik für Neurologie, Universität Mannheim*

*Prof. Dr. P. Lyrer, Neurologische Klinik, Universitätsspital Basel, Schweiz*

*Dr. A. Link, Neurologe, Celle (BDN)*

*Prof. Dr. B. Ringelstein, Universitätsklinik für Neurologie, Münster*

*PD Dr. P. A. Ringleb, Neurologische Universitätsklinik Heidelberg*

*Prof. Dr. J. Schrader, Medizinische Klinik, St. Josephospital, Cloppenburg*

*PD Dr. C. Weimar, Universitätsklinik Essen*

**Redaktion:** *Dr. U. Johansson, Universitätsklinik für Neurologie, Essen*

**Federführend:** *Prof. Dr. Hans Christoph Diener, Universitätsklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstr. 55, 45147 Essen*

*E-Mail: h.diener@uni-essen.de*

Bei dieser Leitlinie handelt es sich um eine gemeinsame Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der Deutschen Schlaganfallgesellschaft (DSG). Diese Leitlinie entstand ohne Unterstützung oder Einflussnahme durch die Industrie. Die Kosten wurden von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie getragen.

Die Leitlinie aus dem Jahr 2005 wurde in 3 Seminaren des BDN mit Klinikern und Ärzten in der Praxis ausführlich diskutiert und die Änderungswünsche und Korrekturen in diese Leitlinie übernommen. Die aktuelle Leitlinie kam im modifizierten Delphi-Verfahren zustanden.

## Literatur

Abbott RD, Rodriguez BL, Burchfiel CM, et al. Physical activity in older middle-aged men and reduced risk of stroke: the Honolulu Heart Program. *Am J Epidemiol* 1994;139(9):881– 893.

Abou-Chebl A, Yadav JS, Reginelli JP, et al. Intracranial hemorrhage and hyperperfusion syndrome following carotid artery stenting: risk factors, prevention, and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(9):1596– 1601.

Adams HP, Jr., Effron MB, Torner J, et al. Emergency administration of abciximab for treatment of patients with acute ischemic stroke: results of an international phase III trial: Abciximab in Emergency Treatment of Stroke Trial (AbESTT-II). *Stroke* 2008;39:87– 99.

Akins PT, Feldman HA, Zoble RG, et al. Secondary stroke prevention with ximelagatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: pooled analysis of SPORTIF III and V clinical trials. *Stroke* 2007;38:874– 880.

Algra A, De Schryver E, van Gijn J, et al. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing further vascular events after transient ischaemic attack or minor stroke of presumed arterial origin. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD 001342.

Algra A, van Gijn J. Cumulative meta-analysis of aspirin efficacy after cerebral ischaemia of arterial origin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;65:255.

Amarenco P, Goldstein LB, Szarek M, et al. Effects of intense low-density lipoprotein cholesterol reduction in patients with stroke or transient ischemic attack: the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke* 2007;38:3198– 3204.

Amarenco P, Labreuche J, Lavalley P, et al. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004;35:2902– 2909.

Anderson G, Limacher M, Assaf A, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *J Am Med Ass* 2004;291:1701– 1712.

Ansell J, Hirsh J, Dalen J, et al. Managing oral anticoagulant therapy. *Chest* 2001;119(Suppl 1):22S–38 S.

Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy – I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br Med J* 1994;308:81–

106.

Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J* 2002;524:71– 86.

Anzola G, Morandi E, Casilli F, et al. Does transcatheter closure of patent foramen ovale really „ shut the door?“ – a prospective study with transcranial doppler. *Stroke* 2004;35:2140– 2144.

Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. *N Engl J Med* 1998;339:1415– 1425.

Bejot Y, Benatru I, Rouaud O, et al. Epidemiology of stroke in Europe: geographic and environmental differences. *J Neurol Sci* 2007; 262(1– 2):85– 88.

Beletsky V, Nadareishvili Z, Lynch J, et al. Cervical arterial dissection. Time for a therapeutic trial? *Stroke* 2003;34:2856– 2860.

Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(19):1982– 1988.

Blanco M, Nombela F, Castellanos M, et al. Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study. *Neurology* 2007;69(9):904– 910.

Bonaa KH, Njolstad I, Ueland PM, et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;354 (15):1578– 1588.

Bond R, Rerkasem K, Rothwell PM. Systematic review of the risks of carotid endarterectomy in relation to the clinical indication for and timing of surgery. *Stroke* 2003;34:2290– 2303.

Bond R, Rerkasem K, Shearman CP, et al. Time trends in the published risks of stroke and death due to endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Cerebrovasc Dis* 2004;18:37– 46.

Born G, Patrono C. Antiplatelet drugs. *Br J Pharmacol* 2006;147(Suppl 1):S 241-S 251.

Burry K. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Curr Womens Health Rep* 2002;2:331– 332.

Burton A. Abciximab extends treatment window for stroke. *Lancet Neurology* 2003;2:390.

Cannegieter S, Rosendaal F, Wintzen A, et al. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 1995;333:11– 17.

Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495– 1504.

CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329– 1339.

Chan F, Ching J, Hung L, et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005;352:238– 244.

Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, et al. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2005;352:1305– 1316.

Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117– 125.

Christensen R, Kristensen PK, Bartels EM, et al. Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2007;370(9600):1706– 1713.

Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364: 685– 696.

Collaborative Group of the Primary Prevention Project (PPP). Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. *Lancet* 2001;357:89– 95.

Collins R., Armitage J., Parish S., et al. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004;363:757– 767.

Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335:827– 838.

Connolly S, Pogue J, Hart R, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367: 1903– 1912.

- Curioni C, Andre C, Veras R. Weight reduction for primary prevention of stroke in adults with overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(4):CD 006062.
- Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995– 1003.
- Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366(9489):895– 906.
- de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *J Am Med Ass* 2004;292(11):1307– 1316.
- Diener HC. Modified-release dipyridamole combined with aspirin for secondary stroke prevention. *Aging Health* 2005;1:19– 26.
- Diener H, Bogousslavsky J, Brass L, et al. Acetylsalicylic acid on a background of clopidogrel in high-risk patients randomised after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack: The MATCH trial results. *Lancet* 2004a;364:331– 334.
- Diener HC, Cuhna L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143:1– 13.
- Diener HC, Darius H, Bertrand-Hardy JM, et al. Cardiac safety in the European stroke prevention study 2 (ESPS 2). *Int J Clin Pract* 2001;55:162– 163.
- Diener HC, Ringleb PA, Savi P. Clopidogrel for secondary prevention of stroke. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6:755– 764.
- Diener HC, Sacco R, Yusuf S, et al. Rationale, design and baseline data of a randomized, double-blind, controlled trial comparing two antithrombotic regimens and telmisartan versus placebo in patients with strokes: the prevention regimen for effectively avoiding second strokes (PROFESS) trial. *Cerebrovasc Dis* 2007;23: 368– 380.
- Diener H, Welch K, Mohr J. Migraine and stroke. In: Mohr J, Choi D, Grotta J, B. W, Wolf PA, editors. *Stroke. Pathophysiology, diagnosis and management*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2004b: 629– 640.
- Droste D, Ritter M, Dittrich R, et al. Arterial hypertension and ischaemic stroke. *Acta Neurol Scand* 2003;107:241– 251.
- EAFT Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993;342:1255– 1262.
- Endres M. Statins and stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2005;25:1093– 1110.
- Endres M, Laufs U. Discontinuation of statin treatment in stroke patients. *Stroke* 2006;37:2640– 2643.
- European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. MRC European carotid surgery trial: interim results for symptomatic patients with severe carotid stenosis and with mild carotid stenosis. *Lancet* 1991;337:1235– 1243.
- European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998;351:1379– 1387.
- Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *J Am Med Ass* 1995;273:1421– 1428.
- Ferguson GG, Eliasziw M, Barr HWK, et al. The North American symptomatic carotid endarterectomy trial: surgical result in 1415 patients. *Stroke* 1999;30:1751– 1758.
- Fiebach JB, Schellinger PD, Jansen O, et al. CT and diffusion-weighted MR imaging in randomized order: diffusion-weighted imaging results in higher accuracy and lower interrater variability in the diagnosis of hyperacute ischemic stroke. *Stroke* 2002;33: 2206– 2210.
- Flather MD, Yusuf S, Kober L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet* 2000;355:1575– 1581.
- Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation [full text: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society]. *Europace* 2006;8(9):651– 745.
- Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348(5):383– 393.
- Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke results from the national registry of atrial fibrillation. *J Am Med Ass* 2001;285: 2864– 2870.

- Giles MF, Rothwell PM. Risk of stroke early after transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2007;6:1063– 1072.
- Gilon D, Bounanno FS, Joffe MM, et al. Lack of evidence of an association between mitral-valve prolapse and stroke in young patients. *N Engl J Med* 1999;341:8– 13.
- Goldstein LB, Adams R, Becker KJ, et al. Primary prevention of ischemic stroke: A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke* 2001;32:280– 299.
- Goldstein LB, Amarenco P, Szarek M, et al. Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study. *Neurology* 2007, Dec 12. [Epub ahead of print].
- Gonzales D, Rennard SI, Nides M, et al. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *J Am Med Ass* 2006;296:47– 55.
- Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *J Am Med Ass* 2002;288:99– 101.
- Grau AJ, Weimar C, Bugge F, et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke* 2001;32:2559– 2566.
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(3):720– 732.
- Hacke W, Donnan G, Fieschi C, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004;363:768– 774.
- Halliday A, Mansfield A, Marro J, et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1491– 1502.
- Handke M, Harloff A, Olschewski M, et al. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. *N Engl J Med* 2007;357: 2262– 2268.
- Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in old patients with hypertension-2 study. *Lancet* 1999;354:1751– 1756.
- Hardman SMC, Cowie MR. Anticoagulation in heart disease. *Br Med J* 1999;318:238– 244.
- Hart R, Benavente O, McBride R, et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131:492– 501.
- Hart R, Pearce L, Miller V, et al. Cardioembolic versus noncardioembolic strokes in atrial fibrillation: Frequency and effect of antithrombotic agents in the stroke prevention in atrial fibrillation studies. *Cerebrovasc Dis* 2000a;10:39– 43.
- Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and stroke: concepts and controversies. *Stroke* 2001;32:803– 808.
- Hart RG, Halperin JL, McBride R, et al. Aspirin for the primary prevention of stroke and other major vascular events. Meta-analysis and hypotheses. *Arch Neurol* 2000b;57:326– 332.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7– 22.
- Heuschmann PU, Heidrich J, Wellmann J, et al. Stroke mortality and morbidity attributable to passive smoking in Germany. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14:793– 795.
- Hill MD, Yiannakoulias N, Jeerakathil T, et al. The high risk of stroke immediately after transient ischemic attack: a population-based study. *Neurology* 2004;62:2015– 2020.
- Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, et al. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale. *Circulation* 2002;105: 2625– 2631.
- Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(1):CD 000031.
- Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, et al. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2007;115:2689– 2696.
- International Society of Hypertension Writing Group. International Society of Hypertension (ISH): Statement on the Management of Blood Pressure in Acute Stroke. *Journal of Hypertension* 2003;21: 665– 672.
- Iso H, Date C, Yamamoto A, et al. Smoking cessation and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the JACC Study. *Am J Epidemiol* 2005;161:170– 179.
- Iso H, Hennekens CH, Stampfer MJ, et al. Prospective study of aspirin use and risk of stroke in women. *Stroke* 1999;30:1764– 1771.

- Iso H, Jacobs DR, Wentworth D, et al. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med* 1989;320: 904– 910.
- Johnston SC, Gress DR, Browner WS, et al. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *J Am Med Ass* 2000;284: 2901– 2906.
- Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, et al. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *J Am Med Ass* 2006;296:56– 63.
- Junghans U, Seitz RJ, Aulich A, et al. Bleeding risk of tirofiban, a nonpeptide GPIIb/IIIa platelet receptor antagonist in progressive stroke: An open pilot study. *Cerebrovasc Dis* 2001;12:308– 312.
- Kasner SE, Chimowitz MI, Lynn MJ, et al. Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis. *Circulation* 2006;113:555– 563.
- Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Smoking cessation and decreased risk of stroke in women. *J Am Med Ass* 1993;269: 232– 236.
- Keil U, Becher H, Heidrich J, et al. Passivrauchbedingte Morbidität und Mortalität in Deutschland. In: Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg, Hrsg. Passivrauchen – ein unterschätztes Gesundheitsrisiko. Heidelberg, 2006:20– 59.
- Kern R, Ringleb PA, Hacke W, et al. Stenting for carotid artery stenosis. *Nat Clin Pract Neurol* 2007;3:212– 220.
- Khairy P, O'Donnell CP, Landzberg MJ. Transcatheter closure versus medical therapy of patent foramen ovale and presumed paradoxical thromboemboli: a systematic review. *Ann Intern Med* 2003;139:753– 760.
- Khaw KT. Epidemiology of stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:333– 338.
- Kiely DK, Wolf PA, Cupples LA, et al. Physical activity and stroke risk: the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1994;140:608– 620.
- Kurth T, Gaziano JM, Berger K, et al. Body mass index and the risk of stroke in men. *Arch Intern Med* 2002;162:2557– 2562.
- Lam TH, Li ZB, Ho SY, et al. Smoking, quitting and mortality in an elderly cohort of 56,000 Hong Kong Chinese. *Tob Control* 2007;16:182– 189.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425– 1435.
- Lee C, Folsom A, Blair S. Physical activity and stroke risk: A meta-analysis. *Stroke* 2003;34:2475– 2481.
- Lee IM, Hennekens CH, Berger K, et al. Exercise and risk of stroke in male physicians. *Stroke* 1999;30:1– 6.
- Leppala JM, Virtamo J, Fogelholm R, et al. Different risk factors for different stroke subtypes: association of blood pressure, cholesterol, and antioxidants. *Stroke* 1999;30:2535– 2540.
- Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al. 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;370:1829– 1839.
- Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005;366:1545– 1553.
- Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004– 1010.
- Lovett J, Coull A, Rothwell P. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. *Neurology* 2004;62:569– 573.
- Lyrer P, Engelter S. Antithrombotic drugs for carotid artery dissection. *Stroke* 2004;35:613– 614.
- Mant J, Hobbs F, Fletcher K, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370: 493– 503.
- Mas JL, Arquizan C, Lamy C, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001;345:1740– 1746.
- Mas JL, et al, for the EVA-3S Investigators. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med* 2006;355:1660– 1671.
- Merikangas KR, Fenton BT, Cheng SH, et al. Association between migraine and stroke in a large-scale epidemiological study of the United States. *Arch Neurol* 1997;54:362– 368.
- Messe S, Silverman I, Kizer J, et al. Practice parameter: recurrent stroke with patent foramen ovale and atrial septal aneurysm: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2004;62:1042– 1050.

- Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1444– 1451.
- Moore WS, Vescera CL, Robertson JT, et al. Selection process for surgeons in the asymptomatic carotid atherosclerosis study. *Stroke* 1991;22:1353– 1357.
- Neter JE, Stam BE, Kok FJ, et al. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003;42:878– 884.
- Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005;26: 2422– 2434.
- Overell JR, Bone I, Less KR. Interatrial septal abnormalities and stroke. A meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000;55: 1172– 1179.
- Paciaroni M, Hennerici M, Agnelli G, et al. Statins and stroke prevention. *Cerebrovasc Dis* 2007;24(2– 3):170– 182.
- Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R, et al. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med* 2005;353: 2373– 2383.
- Peto R, Gray R, Collins R, et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Brit Med J* 1988;296:313– 316.
- Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, et al. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *J Am Med Ass* 2006;295:761– 775.
- Progress Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358:1033– 1041.
- Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events. A systematic review. *Stroke* 2003;34:2741– 2749.
- Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293– 1304.
- Ringleb PA, Allenberg J, Bruckmann H, et al. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006;368:1239– 1247.
- Rothwell P, Eliasziw M, Gutnikov S, et al. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004;363:915– 924.
- Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, et al. Analysis of pooled data from the randomized controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003;361:107– 116.
- Rothwell PM, Warlow CP, on behalf of the European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Prediction of benefit from carotid endarterectomy in individual patients: a risk-modelling study. *Lancet* 1999;353:2105– 2110.
- Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001;344:3– 10.
- Salem DN, Levine HJ, Pauker SG, et al. Antithrombotic therapy in valvular heart disease. *Chest* 1998;114(Suppl):590S-601 S.
- Saxena R, Koudstaal PJ. Anticoagulants for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 2004;35:1782– 1783.
- Scheen AJ, Finer N, Hollander P, et al. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study. *Lancet* 2006;368:1660– 1672.
- Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, et al. The ACCESS Study: evaluation of acute candesartan cilexetil therapy in stroke survivors. *Stroke* 2003;34:1699– 1703.
- Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, et al. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005;36:1218– 1226.
- Seitz R, Hamzavi M, Junghans U, et al. Thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator and tirofiban in stroke: preliminary observations. *Stroke* 2003;34:1932– 1935.
- Sever P, Dahlof B, Poulter N, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149– 1158.
- Shahar E, Chambless L, Rosamond W, et al. Plasma lipid profile and incident ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke* 2003;34:623– 631.



- Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623– 1630.
- Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *Br Med J* 1989;298:789– 794.
- Singer DE, Albers GW, Dalen JE, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(Suppl 3):429S-456 S.
- Slottow TL, Steinberg DH, Waksman R. Overview of the 2007 Food and Drug Administration Circulatory System Devices Panel meeting on patent foramen ovale closure devices. *Circulation* 2007;116:677– 682.
- Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000;355:865– 872.
- Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001;358:1305– 1315.
- Stingele R, Berger J, Alfke K, et al. Clinical and angiographic risk factors for stroke and death within 30 days after carotid endarterectomy and stent-protected angioplasty: a subanalysis of the SPACE study. *Lancet Neurology* 2008;7:216– 222.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Br J Med* 2000;321:405– 412.
- The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin versus chlorthalidone. The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Am Med Ass* 2000;283:1967– 1975.
- The ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1665– 1673.
- The ESPRIT Study Group. Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): a randomised controlled trial. *Lancet Neurology* 2007;6:115– 124.
- The ESPS Group. The European Stroke Prevention Study (ESPS). Principal end-points. *Lancet* 1987;ii:1351– 1354.
- The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 2006;354:1567– 1577.
- The Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Aspirin for the primary prevention of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988;318:245– 264.
- The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549– 559.
- The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. *Ann Neurol* 1997;42:857– 865.
- Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *J Am Med Ass* 2004;291:565– 575.
- Topol E, Easton D, Harrington R, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, international trial of the oral IIb/IIIa antagonist lotrafiban in coronary and cerebrovascular disease. *Circulation* 2003;108:16– 23.
- Topol EJ, Byzova TV, Plow EF. Platelet GPIIb-IIIa blockers. *Lancet* 1999;353:227– 231.
- Turner R, Cull C, Frighi V, et al. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *J Am Med Ass* 1999;281:2005– 2012.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837– 853.
- Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, et al. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1243– 1249.
- Wannamethee SG, Shaper AG, Ebrahim S. HDL-Cholesterol, total cholesterol and the risk of stroke in middle-aged British men. *Stroke* 2000;31:1882– 1888.
- Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, et al. Smoking cessation and the risk of stroke in middle-aged men. *J Am Med Ass* 1995;274:155– 160.
- Waters DD, Schwartz GG, Olsson AG, et al. Effects of atorvastatin on stroke in patients with unstable angina or non-Q-wave

- myocardial infarction: a Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) substudy. *Circulation* 2002;106: 1690– 1695.
- Weimar C, Goertler M, Rother J, et al. Systemic Risk Score Evaluation in Ischemic Stroke Patients (SCALA): A prospective cross sectional study in 85 German stroke units. *J Neurol* 2007;254:1562– 1568.
- Weimar C, Roth MP, Zillesen G, et al. Complications following acute ischemic stroke. *Eur Neurol* 2002;48:133– 140.
- Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke* 2007;38:865– 873.
- Wilson PW, Garrison RJ, Castelli WP. Postmenopausal estrogen use, cigarette smoking, and cardiovascular morbidity in women over 50. The Framingham Study. *N Engl J Med* 1985;313:1038– 1043.
- Wilson PWF, Hoeg JM, D'Agostino RB, et al. Cumulative effects of high cholesterol levels, high blood pressure, and cigarette smoking on carotid stenosis. *N Engl J Med* 1997;337:516– 522.
- Windecker S, Wahl A, Chatterjee T, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with paradoxical embolism: long-term risk of recurrent thromboembolic events. *Circulation* 2000;101:893– 898.
- Wolf PA, Cobb JL, D'Agostino RB. Epidemiology of stroke. In: Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM, eds. *Stroke: pathophysiology, diagnosis and management*. New York: Churchill Livingstone, 1992:3– 27.
- Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004;351:1493– 1501.
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494– 502.