

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

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

Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke – Teil 1: Plättchenhemmer, Vorhofflimmern, Hypercholesterinämie und Hypertonie

Entwicklungsstufe: S2k

**Koordination: Prof. Dr. Gerhard F. Hamann, Günzburg
Prof. Dr. Dirk Sander, Tutzing und Feldafing**

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

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

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

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

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

Version 2

AWMF-Versionsnr.: 2.0

Vollständig überarbeitet: 20.05.2022

Gültig bis: 19.05.2027

Kapitel: Vaskuläre Erkrankungen

Zitierhinweis

Hamann GF, Sander D, Röther J, Grau A et al. Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft und Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke: Teil 1, S2k-Leitlinie, 2022, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am TT.MM.JJJJ)

Korrespondenz

gerhard.hamann@bkh-guenzburg.de

dirk.sander@artemed.de

Im Internet

www.dgn.org

www.awmf.org



Deutsche Gesellschaft für
Allgemeinmedizin und Familienmedizin



Hochdruckliga



DGK.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
– Herz- und Kreislaufforschung e.V.



STIFTUNG
**DEUTSCHE
SCHLAGANFALL
HILFE**



Deutsche Gesellschaft
für **Nephrologie**



Gesellschaft für
Thrombose-
und Hämostase-
forschung e.V.



SHG - Schweizerische Hirnschlaggesellschaft
SCS - Société Cérébrovasculaire Suisse
SCS - Società Cerebrovascolare Svizzera
SSS - Swiss Stroke Society
neurovasc.ch



Österreichische
**Schlaganfall
Gesellschaft**

Steuergruppe

- Prof. Dr. med. Gerhard F. Hamann, Günzburg
- Prof. Dr. med. Dirk Sander, Tutzing und Feldafing
- Prof. Dr. med. Joachim Röther, Hamburg
- Prof. Dr. med. Armin Grau, Ludwigshafen

Herausgeber

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

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

- Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK)
- Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin (DGA)
- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V. (DEGAM)
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)
- Deutsche Hochdruckliga e. V.
- Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)
- Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e. V.
- Deutsche Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie e. V. (DGGG)
- Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG)
- Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH)
- Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL)
- Berufsverband Deutscher Neurologen (BDN)
- Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe
- Schweizerische Hirnschlaggesellschaft (SHG)
- Österreichische Schlaganfall-Gesellschaft (ÖGSF)

Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Koordination:

Prof. Dr. Gerhard F. Hamann, Günzburg

Prof. Dr. Dirk Sander, Tutzing und Feldafing

Arbeitsgruppenleiter:

Prof. Dr. Sven Poli, Tübingen, Plättchenhemmer

Prof. Dr. Frank Wollenweber, Wiesbaden, Vorhofflimmern

Prof. Dr. Tobias Neumann-Haefelin, Fulda, Hypercholesterinämie

Prof. Dr. Christian Foerch, Frankfurt, Hypertonie

Stimmberechtigte Mandatstragende	Ort	Fachgesellschaft/Organisation
Prof. Dr. med. Gerhard F. Hamann	Klinik für Neurologie, Bezirkskrankenhaus Günzburg	Deutsche Schlaganfall- Gesellschaft (DSG), Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
Prof. Dr. med. Joachim Röther	Kopf- und Neurozentrum, Asklepios Klinik Altona Hamburg	Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
Prof. Dr. med. Dirk Sander	Klinik für Neurologie & Neurologische Frührehabilitation, Benedictus Krankenhaus Tutzing & Feldafing	Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
Prof. Dr. med. Helmuth Steinmetz	Klinik für Neurologie, Goethe- Universität/Universitätsklinikum Frankfurt	Deutsche Schlaganfall- Gesellschaft (DSG), Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
Prof. Dr. med. Armin Grau	Klinik für Neurologie, Städtisches Klinikum Ludwigshafen	Deutsche Schlaganfall- Gesellschaft (DSG)
Prof. Dr. med. Kirn Kessler	NeuroCentrum am Kreiskrankenhaus, Grevenbroich	Berufsverband Deutscher Neurologen (BDN)
Prof. Dr. med. Frederik Mader	Gemeinschaftspraxis für Hausärztliche Versorgung, Nittendorf	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V. (DEGAM)
Prof. Dr. med. Wulf Ito	Herz- und Gefäßzentrum Oberallgäu- Kempten, Immenstadt	Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e. V. (DGA)
Dr. med. Stefan Betge (Stellvertreter)	Helios Klinikum Salzgitter, Klinik für Angiologie	Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e. V. (DGA)
PD. Dr. med. Sandra Schütze	AGAPLESION Frankfurter Diakonie Kliniken, Medizinisch-Geriatriische Klinik, Frankfurt	Deutsche Gesellschaft für Geriatric (DGG)

Stimmberechtigte Mandatstragende	Ort	Fachgesellschaft/Organisation
Prof. Dr. med. Helmut Frohnhofen	Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik f. Orthopädie und Unfallchirurgie/Altersmedizin	Deutsche Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie (DGGG)
Prof. Dr. med. Tobias Geisler	Universitätsklinikum Tübingen Innere Medizin III, Kardiologie und Kreislaufkrankungen 72076 Tübingen	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK)
Prof. Dr. med. Rolf Wachter	Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Kardiologie Leipzig	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)
Prof. Dr. med. Lars Christian Rump	Klinik für Nephrologie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)
Prof. Dr. med. Julia Weinmann-Menke	Medizinische Klinik und Poliklinik, Nephrologie, Rheumatologie und klinische Immunologie, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz	Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)
Prof. Dr. med. Martin Hausberg	Medizinische Klinik I, Allgemeine Innere Medizin, Nephrologie, Rheumatologie und Pneumologie, städt. Klinik Karlsruhe	Deutsche Hochdruckliga (DHL)
Dr. Markus Wagner	Senior Expert, Gütersloh	Stiftung Deutsche Schlaganfall- Hilfe
Priv.-Doz. Dr. med. Dr. rer. nat. Ingvild Birschmann	Herz- und Diabeteszentrum Nordrhein- Westfalen, Universitätsklinik der Ruhr- Universität Bochum, Institut für Laboratoriums- und Transfusionsmedizin Bad Oeynhausen	Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH)
Priv.-Doz. Dr. med. Jürgen Koscielny	Gerinnungsambulanz mit Hämophiliezentrum im ambulanten Gesundheitszentrum (AGZ) Charité, Berlin	Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH)
Dr. med. Anja Vogt	Stoffwechselambulanz, Klinikum der Universität München, Medizinische Klinik und Poliklinik IV	Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e. V.
Prof. Dr. med. Stefan Greisenegger (Österreich)	Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien	Österreichische Schlaganfall- Gesellschaft (ÖGSF)
Prof. Dr. med. Hakan Sarikaya	Neurologische Universitätsklinik, Inselspital Bern	Schweizerische Hirnschlaggesellschaft (SHG)
Priv.-Doz. Dr. med. Dr. rer. nat. Ingvild Birschmann	Herz- und Diabeteszentrum Nordrhein- Westfalen, Universitätsklinik der Ruhr- Universität Bochum, Institut für Laboratoriums- und Transfusionsmedizin Bad Oeynhausen	Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL)

Vorbemerkung

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

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

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

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

Shared-Decision Making

Shared-Decision Making ist eine Schlüsselkomponente der patientenorientierten Betreuung und Therapie. Shared-Decision Making ist ein Prozess, in dem der/die KlinikerIn Optionen der möglichen Behandlung beschreibt, Informationen zu Risiken und Vorteilen an die PatientInnen weitergibt und hilft, die Optionen der Behandlung nach den persönlichen Vorstellungen und Zielen der PatientInnen zu erläutern. Die ÄrztInnen erleichtern das freie und bewusste Entscheiden für eine Behandlungsmöglichkeit. Diese Leitlinie beschreibt Hilfen für diesen Prozess durch die Wertung der relevanten Veröffentlichungen. Es ist essenziell, dass die klinisch tätigen KollegInnen diese nutzen für die kollaborative Entwicklung der Behandlungen mit der Aufnahme der Wünsche und Ziele der PatientInnen und ihrer Bedenken und Ängste. Behandlungen sollten immer an der individuellen Situation der PatientInnen orientiert werden. So sind die Empfehlungen der Leitlinie jeweils zu verstehen.

Gender-Hinweis

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

Was gibt es Neues?

Thrombozytenaggregationshemmer

- Von den in Deutschland zur Verfügung stehenden TFH sind derzeit Acetylsalicylsäure (ASS), Clopidogrel und Ticagrelor von Relevanz. Dipyridamol, Ticlopidin und Prasugrel sowie intravenöses Abciximab sollten aufgrund fehlenden Mehrnutzens oder ihres ungünstigen Nebenwirkungsprofils nach ischämischem Schlaganfall oder TIA nicht eingesetzt werden. Der Stellenwert von Cilostazol ist aufgrund ausschließlicher Untersuchungen in der asiatischen Bevölkerung unklar und kann daher nicht empfohlen werden.
- Basierend auf den Ergebnissen der randomisierten, kontrollierten Studien (RKS) CHANCE (Wang et al. 2013), POINT (Johnston et al. 2018) und THALES (Johnston et al. 2020), wird nach leichtem, nicht kardioembolischem ischämischem Schlaganfall oder Hochrisiko-TIA ohne vorhergehende Thrombolyse oder endovaskuläre Thrombektomie und bei vertretbarem Blutungsrisiko die frühe (d. h. innerhalb 24 h nach Symptombeginn) und kurzzeitige doppelte TFH mit ASS und Clopidogrel für 21 Tage oder alternativ ASS und Ticagrelor für 30 Tage empfohlen.
- Um schnellstmöglich eine vollständige Wirkung zu erzielen, kann bei behandlungsnaiven Patienten mit einer erhöhten TFH-Initialdosis („Loading“) begonnen werden.
- Eine Thrombozytenfunktionstestung wird zur Überprüfung der Plättchenfunktion bzw. deren Hemmung nicht empfohlen, kann jedoch bei komplexen neuroradiologischen Interventionen, Stentversorgung und Hochrisikosituationen erwogen werden.

Orale Antikoagulation

- NOAK sollen zur Sekundärprävention eines ESUS nicht zum Einsatz kommen, sofern keine ESUS-unabhängige Indikation zur oralen Antikoagulation besteht.
- Bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko und dialysepflichtigen Patienten kann bei stattgehabtem ischämischem Schlaganfall und VHF die Implantation eines Vorhofohrkluders erwogen werden.
- Es sollte keine Dosisreduktion der Antikoagulation erfolgen, wenn eine Kombination mit TFH notwendig ist. Aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos unter der Kombinationstherapie aus oraler Antikoagulation und TFH sollte die Zeitspanne der Kombinationstherapie möglichst kurz gehalten werden. Im Anschluss an die Triple-Therapie (OAK + ASS + P2Y12-Antagonist z. B. Clopidogrel) sollte eine duale Therapie mit OAK und P2Y12-Antagonist erfolgen.

Hyperlipidämie

- Zum allgemeinen Management der Dyslipidämie existieren umfassend überarbeitete deutsche, europäische und amerikanische Leitlinien (2–4), die Empfehlungen zur Lebensstilmodifikation, Diättempfehlungen und Empfehlungen zur medikamentösen Therapie enthalten.
- Bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall und Hinweisen für eine manifeste Atherosklerose ist eine intensive LDL-C-Senkung auf Werte < 70 mg/dl einer moderaten LDL-C-Senkung unter 100 mg/dl überlegen. Als Zielwert der cholesterinsenkenden Therapie soll daher ein LDL-C-Wert

von unter 70 mg/dl angestrebt werden; alternativ kann eine Reduktion von > 50 % des Ausgangswerts angestrebt werden.

Bitte beachten Sie hierzu auch die abweichende Position (Sondervotum) der DEGAM auf Seite 80.

Hypertonie

- Der Blutdruck sollte nach Hirninfarkt oder TIA langfristig unter 140/90 mmHg gesenkt werden. Unter Beachtung der Verträglichkeit und der Vorerkrankungen sowie des Alters des Patienten kann der systolische Blutdruck auf 120–130 mmHg gesenkt werden.
- Zur Blutdrucksenkung nach Hirninfarkt oder TIA stehen ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptorblocker, Calcium-Antagonisten und entsprechende Kombinationen zur Verfügung. Der Einsatz von Thiaziddiuretika wird zunehmend kritisch gesehen. Betablocker haben keinen relevanten Stellenwert mehr in der Prophylaxe weiterer Schlaganfälle nach stattgehabtem Hirninfarkt. Grundsätzlich sollte das Erreichen der Zielblutdruckwerte einen höheren Stellenwert als die Wahl der antihypertensiven Therapie haben.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

Dreistufiges Schema zur Graduierung von Empfehlungen

Beschreibung	Ausdrucksweise	Symbol
starke Empfehlung	soll/Soll nicht	↑↑ / ↓↓
Empfehlung	sollte/sollte nicht	↑ / ↓
Empfehlung offen	kann erwogen/verzichtet werden	↔

Thrombozytenaggregationshemmung

Nr.	Empfehlung	Empfehlungsgrad	Konsensstärke
1	Patienten mit ischämischem Schlaganfall oder TIA <u>sollen</u> zur Sekundärprävention mit ASS 100 mg täglich behandelt werden, sofern keine Indikation zur Nutzung eines anderen Thrombozytenaggregationshemmers (TFH) oder zur Antikoagulation vorliegt.	↑↑	starker Konsens (100 %)
2	Patienten mit ischämischem Schlaganfall oder TIA <u>können</u> alternativ zu ASS mit Clopidogrel behandelt werden. Keine der beiden Substanzen ist der jeweils anderen sicher überlegen.	↔	starker Konsens (100 %)
3	1. Prasugrel <u>soll</u> zur Schlaganfallsekundärprophylaxe <u>nicht</u> eingesetzt werden.	↓↓	starker Konsens (100 %)
	2. Eine Monotherapie mit Ticagrelor <u>kann</u> – z. B. bei Unverträglichkeit – als Alternative zu einer Monotherapie mit ASS oder Clopidogrel erwogen werden.	↔	starker Konsens (95,2 %)
4	Cilostazol zur Schlaganfallsekundärprophylaxe <u>sollte</u> weder als	↓	starker Konsens

	Monotherapie noch als Kombinationstherapie bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall oder TIA eingesetzt werden.		(95,2 %)
5	<p>1. Ausgewählte Patienten mit einem leichten, nicht kardioembolischen ischämischen Schlaganfall oder einer TIA mit hohem Rezidivrisiko, die nicht mit intravenöser Thrombolyse oder endovaskulärer Schlaganfalltherapie behandelt wurden, <u>können</u> innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn mit einer dualen Plättchenhemmung behandelt werden. Hierfür stehen die Kombination von ASS und Ticagrelor und die von ASS und Clopidogrel zur Verfügung.</p> <p>2. Die Kombination von ASS und Ticagrelor <u>sollte</u> für 30 Tage, die von ASS und Clopidogrel für etwa 21 Tage fortgesetzt werden.</p> <p>3. Eine dreifache TFH als Kombinationstherapie <u>soll</u> nicht erfolgen.</p>	<p>⇔</p> <p>↑</p> <p>↓↓</p>	starker Konsens (100 %)
6	<p>1. Bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA innerhalb des letzten Monats <u>sollte</u> eine Behandlung mit ASS und einem direkten oralen Antikoagulans (NOAK) <u>nicht</u> routinemäßig erfolgen.</p> <p>2. Bei Patienten mit stabiler KHK und/oder stabiler pAVK (inklusive asymptomatischer ≥ 50%iger Karotisstenose oder nach operativ oder interventionell revaskularisierter Karotisstenose) und ohne vorangegangenen lakunären oder hämorrhagischen Schlaganfall kann eine Kombinationstherapie aus niedrig dosiertem Rivaroxaban 2,5 mg 2 x/Tag und ASS 100 mg/Tag erwogen werden.</p> <p>3. Dabei <u>sollte</u> das erhöhte Blutungsrisiko unter der Kombinationstherapie berücksichtigt werden.</p>	<p>↓</p> <p>⇔</p> <p>↑</p>	starker Konsens (100 %)
7	<p>1. Eine TFH <u>soll</u> erst nach sicherem Ausschluss einer intrakraniellen Blutung erfolgen.</p> <p>2. Eine TFH <u>sollte</u> zum frühestmöglichen Zeitpunkt nach ischämischem Schlaganfall oder TIA begonnen werden, auch wenn die Schlaganfallursachenabklärung noch nicht abgeschlossen ist.</p>	<p>↑↑</p> <p>↑</p>	starker Konsens (100 %)
8	<p>Bei behandlungsnaiven Patienten mit TIA oder leichtem Schlaganfall <u>kann</u> am ersten Behandlungstag eine erhöhte TFH-Initialdosis mit ASS („Loading“) mit 300 mg bis 500 mg erwogen werden.</p> <p>Im Falle einer Behandlung mit Clopidogrel <u>sollten</u> am ersten Behandlungstag 300 mg bis 600 mg, im Falle von Ticagrelor 180 mg, jeweils als Einmaldosis, verabreicht werden.</p>	<p>⇔</p> <p>↑</p>	Konsens (89,5 %)
9	Es liegen keine ausreichenden Daten zum Vergleich einer oralen gegenüber einer parenteralen Gabe von ASS vor. Bei Patienten, bei denen eine orale ASS-Therapie nicht möglich ist (z. B. Dysphagie, strenge Nüchternindikation), <u>sollte</u> eine parenterale Gabe erwogen werden.	↑	starker Konsens (100 %)
10	Eine generelle Thrombozytenfunktionstestung <u>kann</u> aufgrund fehlender Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit in der Sekundärprophylaxe nach ischämischem Schlaganfall oder TIA <u>nicht</u> empfohlen werden.		starker Konsens (100 %)
11	Auf eine Genotypisierung <u>kann</u> aufgrund der aktuellen Datenlage		starker Konsens

	verzichtet werden.		(100 %)
12	Eine generelle Umstellung auf einen anderen TFH als Monotherapie kann aufgrund fehlender Studiendaten nicht empfohlen werden. Die Adhärenz <u>sollte</u> überprüft und die Schlaganfallätiologie erneut abgeklärt werden.	↑	starker Konsens (100 %)
13	Die Therapie mit einem TFH <u>soll</u> dauerhaft erfolgen, es sei denn, dass Kontraindikationen auftreten oder sich im Verlauf eine Indikation zur Antikoagulation ergibt. Eine dauerhafte Therapie mit mehreren TFH <u>sollte</u> in der Regel <u>nicht</u> erfolgen (vgl. Schlüsselfrage #5).	↑↑ ↓	starker Konsens (100 %)
14	Bei einer Unterbrechung der TFH-Behandlung ist von einem erhöhten Risiko für Schlaganfall, aber auch für andere kardiovaskuläre Ereignisse auszugehen. Daher <u>sollte</u> vor einer Operation oder einem invasiven Eingriff eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Hierbei <u>sollten</u> das mit dem Eingriff verbundene Blutungsrisiko und das Risikoprofil des Patienten unter Berücksichtigung der Art der notwendigen Für den zahnärztlichen Eingriff wird auf die DEGAM-Praxisempfehlung zur Leitlinie „Zahnärztliche Chirurgie unter oraler Antikoagulation/Thrombozytenaggregationshemmung“ (gültig bis 10/24) (https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/083-018.html) hingewiesen.	↑	starker Konsens (100 %)
15	1. Ein großzügiger Einsatz von PPI bei Patienten unter TFH ohne gastrointestinale Probleme <u>sollte</u> vermieden und die Indikation kritisch gestellt werden. 2. Falls bei Magenbeschwerden und/oder Ulcusleiden zusätzlich zu der TFH ein PPI gegeben wird, sind bei der Kombination von Clopidogrel mögliche Arzneimittelinteraktionen zu berücksichtigen: Die Kombination mit Esomeprazol oder Omeprazol sollte hier vermieden werden.	↑	starker Konsens (100 %)
16	Bei Komedikation von NSAR <u>sollte</u> die reduzierte Wirksamkeit des ASS berücksichtigt werden. Es wird eine zeitlich versetzte Gabe der NSAR (i. d. R. mindestens 30 Minuten) nach Einnahme des ASS empfohlen.	↑	starker Konsens (100 %)
17	Aktuelle RCTs zeigten kein erhöhtes Blutungsrisiko durch Komedikation mit Fluoxetin. Angesichts früherer Hinweise auf eine Zunahme des Blutungsrisikos (insbesondere gastrointestinaler Blutungen) durch Komedikation von TFH und SSRI <u>sollte</u> bei einer Indikation für einen SSRI Fluoxetin anderen SSRI daher vorgezogen werden. Bei Komedikation von SSRI mit Clopidogrel <u>sollte</u> eine möglicherweise reduzierte Wirksamkeit der TFH berücksichtigt werden.	↑	starker Konsens (100 %)
18	Die unzureichende Evidenzlage erlaubt derzeit keine Stellungnahme zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Komedikation von TFH und Valproinsäure.		Konsens (92 %)

Orale Antikoagulation

Nr.	Empfehlung	Empfehlungsgrad	Konsensstärke
1	Patienten mit ischämischem Schlaganfall oder TIA mit permanentem, persistierendem oder paroxysmalem nicht valvulärem Vorhofflimmern <u>sollen</u> eine orale Antikoagulation erhalten.	↑↑	starker Konsens (100 %)
1.1	TFH <u>sollen</u> im Anschluss an die Akutphase in der Sekundärprävention nach ischämischem Schlaganfall oder TIA mit Vorhofflimmern nicht mehr verwendet werden, sofern keine anderweitige dringende Indikation für die Gabe von TFH vorliegt. Bei bestehender Thrombozytenaggregationshemmung aus anderer Indikation <u>sollte</u> eine interdisziplinäre Konsensfindung über die Notwendigkeit einer dualen oder Triple-Therapie angestrebt werden.	↓↓ ↑	starker Konsens (100 %)
1.2	Der optimale Zeitpunkt des Beginns der oralen Antikoagulation nach ischämischem Schlaganfall mit VHF richtet sich nach der Infarktgröße und anderen Begleitfaktoren und muss individuell entschieden werden. Empfehlung: keine		starker Konsens (100 %)
2	Bei Patienten im Alter von 18 Jahren oder älter nach ischämischem Schlaganfall oder TIA mit Vorhofflimmern <u>sollte</u> unter Beachtung der Kontraindikationen eine Behandlung mit Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban oder Edoxaban gegenüber einer Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten bevorzugt werden.	↑	Konsens (84,6 %)

Sondervotum der DEGAM zu 2:

Patienten über 18 Jahre mit ischämischem Schlaganfall oder TIA und permanentem, persistierendem oder paroxysmalem Vorhofflimmern soll – sofern keine Kontraindikation besteht – eine dauerhafte OAK mittels Vitamin-K-Antagonisten (Phenprocoumon) oder mittels der neuen direkten Nicht-Vitamin-K-Antagonisten (NOAK) angeboten werden. Die Entscheidung, welche Substanzgruppe gewählt wird, fällt im gemeinsamen Gespräch zwischen Patient und Arzt nach Würdigung von Komorbidität, Komedikation und Patientenpräferenz. Begründung: Seite 62

Nr.	Empfehlung	Empfehlungs-grad	Konsensstärke
3	<p>1. Patienten im höheren Lebensalter <u>sollten</u> nach ischämischem Schlaganfall oder TIA mit Vorhofflimmern antikoaguliert werden.</p> <p>2. Auch Patienten mit erhöhtem Sturzrisiko und Patienten mit Gebrechlichkeit (Frailty) nach ischämischem Schlaganfall oder TIA mit Vorhofflimmern sollten antikoaguliert werden. Bei allen Patienten mit erhöhtem Sturzrisiko sollte zur Prävention zukünftiger Stürze eine sorgfältige Abklärung, Identifizierung, Vermeidung bzw. Behandlung von Sturzursachen erfolgen. Im Rahmen der Sturzprävention sind u. a. ein regelmäßiges geriatrisches Mobilitätsassessment, Kraft- und Gleichgewichtstraining, die Verordnung von Hilfsmitteln und die Anpassung der Umgebung (z. B. Beseitigung von Stolperfallen) sinnvolle Maßnahmen.</p> <p>3. Patienten mit kognitiven Einschränkungen oder Demenz <u>sollten</u> nach ischämischem Schlaganfall oder TIA mit Vorhofflimmern antikoaguliert werden. Hier sollte mit entsprechenden Maßnahmen die regelmäßige Medikamenteneinnahme gewährleistet werden.</p> <p>4. Der Nettonutzen einer oralen Antikoagulation im Vergleich zur Behandlung mit TFH bei Patienten mit schwerer zerebraler Mikroangiopathie nach ischämischem Schlaganfall oder TIA mit Vorhofflimmern kann anhand der aktuellen Datenlage nicht bemessen werden. Bei diesen Patienten empfehlen wir eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung unter Berücksichtigung des Befunds der zerebralen Bildgebung.</p>	<p>↑</p> <p>↑</p> <p>↑</p> <p>⇔</p>	starker Konsens (100 %)
4	NOAK <u>sollen</u> zur Sekundärprävention eines ESUS <u>nicht</u> zum Einsatz kommen, sofern keine ESUS-unabhängige Indikation zur oralen Antikoagulation besteht.	↓↓	starker Konsens (100 %)
5	<p>Bei Kontraindikation zur dauerhaften OAK <u>kann</u> ein individueller Behandlungsversuch mit LAA-Okklusion erwogen werden, idealerweise im Rahmen von klinischen Studien.</p> <p>Bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko und dialysepflichtigen Patienten <u>kann</u> bei stattgehabtem ischämischem Schlaganfall und VHF die Implantation eines Vorhofohrkluders erwogen werden.</p>	⇔	starker Konsens (100 %)
5.1	Ein Nettonutzen für den Einsatz von VKA oder NOAK nach ischämischem Schlaganfall bei Dialysepatienten mit Vorhofflimmern ist bzgl. Sicherheit und Effektivität bislang nicht bewiesen. Die unzureichende Evidenzlage erlaubt derzeit keine Empfehlung zu dieser Frage.		Konsens (92 %)
6	Bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall <u>sollte</u> eine Verlängerung der Zeit der Rhythmusüberwachung erfolgen. Der gewählte Zeitraum und die geeignete Methode sind derzeit noch unklar.	↑	Konsens (94 %)
7a	Es sollte keine Dosisreduktion der Antikoagulation erfolgen, wenn eine Kombination mit TFH notwendig ist.	↓	Konsens (85,7 %)
7b	Aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos unter der Kombinationstherapie aus oraler Antikoagulation und TFH <u>sollte</u> die Zeitspanne der Kombinationstherapie möglichst kurz gehalten	↑	Konsens (85,7 %)

	werden. Im Anschluss an die Triple-Therapie (OAK + ASS + P2Y12-Antagonist z. B. Clopidogrel) <u>sollte</u> eine duale Therapie mit OAK und P2Y12-Antagonist erfolgen. Hinsichtlich der Details wird auf die NVL KHK verwiesen.		
--	--	--	--

Lipidsenkende Therapie

Nr.	Empfehlung	Empfehlungsgrad	Konsensstärke
1	1. Patienten mit ischämischem Schlaganfall oder TIA <u>sollen</u> mit einem Statin behandelt werden. 2. Bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall kann in bestimmten Fällen, bei denen eine Dyslipidämie hochwahrscheinlich pathogenetisch ohne Relevanz ist (z. B. Dissektion), auf eine Statintherapie verzichtet werden.	↑↑ ⇔	starker Konsens (100 %)
2	1. Bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall und Hinweisen für eine manifeste Atherosklerose ist eine intensive LDL-C-Senkung auf Werte < 70 mg/dl einer moderaten LDL-C-Senkung unter 100 mg/dl überlegen. Als Zielwert der cholesterinsenkenden Therapie <u>soll</u> daher ein LDL-C-Wert von unter 70 mg/dl angestrebt werden. 2. Für andere Hochrisikopatienten wird auf die ESC-, AHA- und Nationale Versorgungsleitlinien verwiesen.	↑↑	Konsens (88,8 %)
3	1. Bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall <u>sollen</u> primär Statine zur Senkung des LDL-C eingesetzt werden. 2. Sofern Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall mit einem Statin vorbehandelt waren, <u>sollte</u> das Statin in der Akutsituation nicht abgesetzt werden. Gegebenenfalls kann es über eine Magensonde gegeben werden. 3. Sofern nach 3–6 Wochen der Zielwert nicht erreicht wird, <u>sollte</u> auf die maximal tolerable Statindosis erhöht werden; sofern diese erreicht ist, <u>sollte</u> Ezetimib zusätzlich eingesetzt werden. 4. Patienten, die die Behandlung mit einem Statin nicht tolerieren, <u>sollen</u> alternativ primär mit Ezetimib behandelt werden. 5. Bei Patienten mit manifester Atherosklerose, bei denen der Zielwert (LDL-C < 70 mg/dl) mit einer Kombination aus Hochdosis-Statintherapie und Ezetimib nicht erreicht wird oder diese Therapie nicht toleriert wird, <u>kann</u> ergänzend oder als Monotherapie eine Behandlung mit einem PCSK9-Inhibitor, Inclisiran oder Bempedoinsäure erwogen werden. 6. Nikotinsäurepräparate oder Fibrate <u>sollen</u> bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA nicht routinemäßig eingesetzt werden.	↑↑ ↑ ⇔ ↑ ↑↑ ⇔ ↓↓	Konsens (77 %)

Sondervotum der DEGAM zu 2 und 3:

Anmerkung: Auf Wunsch der DEGAM wurde die Formulierung der Empfehlung nach Abstimmung in den Konsensuskonferenzen geringfügig wie folgt (Änderungen im Fettdruck) angepasst:

Patienten mit ischämischem Schlaganfall sollte eine sekundärpräventive Therapie mit einem Statin **in fester Dosis** angeboten werden. **Weitere Lipidbestimmungen oder Adjustierungen entfallen.** Begründung: Seite 80

Nr.	Empfehlung	Empfehlungsgrad	Konsensstärke
4	<p>1. Ältere Patienten mit ischämischem Schlaganfall (> 65 Jahre) <u>sollen</u> zur Sekundärprävention ebenfalls mit cholesterinsenkenden Medikamenten, primär mit Statinen, behandelt werden.</p> <p>2. Bei älteren Patienten mit ischämischem Schlaganfall und begleitender Herz- oder Niereninsuffizienz oder einem erhöhten Risiko für Arzneimittelinteraktionen oder Blutungen <u>kann</u> mit einer moderaten Statindosis begonnen und bei guter Verträglichkeit eine Dosiserhöhung vorgenommen werden.</p> <p>3. Bei hochbetagten Patienten mit mutmaßlich geringer verbleibender Lebenszeit (< 1 Jahr) ist die Datenlage noch nicht ausreichend, um eine klare Empfehlung auszusprechen.</p>	<p>↑↑</p> <p>⇔</p>	starker Konsens (100 %)

Hypertoniebehandlung

Nr.	Empfehlung	Empfehlungsgrad	Konsensstärke
1	<p>1. Patienten mit vorbekannter arterieller Hypertonie <u>sollen</u> nach ischämischem Schlaganfall oder TIA langfristig antihypertensiv behandelt werden. Die antihypertensive Behandlung verringert das Risiko für das Auftreten vaskulärer Ereignisse im Verlauf.</p> <p>2. Bislang unbehandelte Patienten <u>sollen</u> bei Vorliegen erhöhter Blutdruckwerte nach ischämischem Schlaganfall oder TIA antihypertensiv behandelt werden. Die antihypertensive Behandlung verringert das Risiko für das Auftreten vaskulärer Ereignisse im Verlauf.</p> <p>3. Die Behandlung <u>kann</u> in den ersten Tagen nach Symptombeginn begonnen werden.</p>	<p>↑↑</p> <p>↑↑</p> <p>⇔</p>	starker Konsens (100 %)
2	<p>1. Der Blutdruck <u>sollte</u> langfristig unter 140/90 mmHg gesenkt werden.</p> <p>2. Unter Beachtung der Verträglichkeit und der Vorerkrankungen sowie des Alters des Patienten <u>kann</u> der systolische Blutdruck auf 120–130 mmHg gesenkt werden.</p>	<p>↑</p> <p>⇔</p>	starker Konsens (100 %)

3	<p>Patienten nach Schlaganfall oder TIA <u>sollen</u> bzgl. ihrer arteriellen Hypertonie mit einem ACE-Inhibitor, einem Angiotensin-Rezeptorblocker, einem Calcium-Antagonisten oder einer entsprechenden Kombination behandelt werden.</p> <p>Insbesondere bei älteren und multimorbiden Patienten <u>sollten</u> bei der Auswahl des Antihypertensivums die Begleiterkrankungen und Medikamenteninteraktionen berücksichtigt werden.</p> <p>Für eine detaillierte Darstellung der Auswahlkriterien wird auf die Nationale Versorgungsleitlinie Hypertonie verwiesen.</p>	<p>↑↑</p> <p>↑</p>	<p>starker Konsens (100 %)</p>
---	--	--------------------	------------------------------------

Inhalt

1	Thrombozytenaggregationshemmung.....	18
2	Orale Antikoagulation bei Vorhofflimmern (OAK)	58
3	Lipidsenkende Therapie.....	75
4	Hypertoniebehandlung.....	85

1 Thrombozytenaggregationshemmung

(AG Thrombozytenaggregationshemmer)

Autoren: Sven Poli (AG-Leiter), Ingvild Birschmann, Tobias Geisler, Christoph Gumbinger, Lars Kellert

mit Unterstützung von (ausschließlich administrative Auftragstätigkeit): Johannes Tünnerhoff und Khoulood Poli

Einleitung

Die vorliegenden evidenzbasierten Empfehlungen für die Sekundärprophylaxe mit Thrombozytenaggregationshemmern (TFH) nach ischämischem Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) zeigen eine große Übereinstimmung mit internationalen Leitlinien der American Heart Association/American Stroke Association (Kernan et al. 2014, Powers et al. 2019) sowie der European Society of Cardiology (Aboyans et al. 2018, Collet et al. 2020). Es finden sich sowohl aktualisierte Antworten auf Schlüsselfragen der vorherigen Version (AWMF 2015) als auch Antworten auf neue Fragen, die zwischenzeitlich klinisch relevant geworden sind.

Schlüsselwörter

Thrombozytenaggregationshemmer, ischämischer Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, TIA, Sekundärprophylaxe, hämorrhagischer Schlaganfall, Mortalität

Schlüsselfrage 1

Ist die Behandlung mit Acetylsalicylsäure (ASS) bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) im Vergleich zu Placebo wirksamer¹ und sicherer²?

Empfehlung	Geprüft Stand (2022)
Patienten mit ischämischem Schlaganfall oder TIA <u>sollen</u> zur Sekundärprävention mit ASS 100 mg täglich behandelt werden, sofern keine Indikation zur Nutzung eines anderen Thrombozytenaggregationshemmers (TFH) oder zur Antikoagulation vorliegt.	
Konsensstärke: 100 %	

Begründung:

Die letzte Leitlinie (AWMF 2015) umfasste eine kombinierte Analyse verschiedener TFH (Antithrombotic Trialists 2002). Eine 2009 (Antithrombotic Trialists et al. 2009) publizierte Analyse der Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATC) untersuchte den Effekt von ASS im Vergleich zu Placebo. Für die Sekundärprophylaxe (basierend auf 17.000 Patienten) ergab sich eine absolute Reduktion des kombinierten Endpunkts Herzinfarkt, Schlaganfall und Tod durch vaskuläre Ereignisse (6,7 % vs. 8,2 % pro Jahr, $p < 0,0001$) mit einem nicht signifikanten Anstieg hämorrhagischer

¹ effektivere Vermeidung des kombinierten Endpunkts (Myokardinfarkt, Schlaganfall, vaskulärer Tod) oder eines wiederholten ischämischen Schlaganfalls

² effektivere Vermeidung intrakranieller, schwerwiegender oder tödlicher Blutungen

Schlaganfälle und einer Reduktion aller Schlaganfälle (ischämisch und hämorrhagisch) (2,1 % vs. 2,5 % pro Jahr, $p = 0,002$). Eine Cochrane-Metaanalyse (Sandercock et al. 2014) (basierend auf 8 RKS und 41.483 Patienten, wobei 98 % der Patienten aus zwei Studien (CAST Collaborative Group 1997, IST Collaborative Group 1997) stammten) fand einen signifikanten Rückgang der Todesfälle und funktionellen Abhängigkeit bei Ende des Follow-up (max. 6 Monate) für den Einsatz von ASS vs. Placebo (Odds Ratio (OR) 0,95 [95 % Konfidenzintervall (KI) 0,91–0,99], $p = 0,01$) trotz gering erhöhter Rate intrakranieller Blutungen (OR 1,23 [95 % KI 1,00–1,50], $p = 0,04$).

Basierend auf einem ansteigenden Risiko für Blutungskomplikationen und gastrointestinale Nebenwirkungen ab einer ASS-Dosierung von 150 mg/Tag (Yusuf et al. 2001), wird zur Langzeittherapie – wie bereits in der letzten Leitlinie (AWMF 2015) – eine Dosis von ASS 100 mg/Tag empfohlen (zur Initialdosis („Loading“) siehe Schlüsselfrage 8).

Die relevante Fragestellung, ob eine Gewichtsanpassung der ASS-Dosis die Sekundärprophylaxe nach Schlaganfall effektiver und sicherer macht, sollte prospektiv in einer Studie untersucht werden. Bisher liegen nur Daten zur Primärprävention vor: Eine Metaanalyse (Rothwell et al. 2018) von 10 Studien und 117.279 Patienten ergab, dass ASS in einer Dosierung zwischen 75 und 100 mg/Tag bei Patienten mit einem Körpergewicht von 50 bis 69 kg, nicht aber bei Patienten > 70 kg zu einer statistisch signifikanten Verringerung kardiovaskulärer Ereignisse führt (Hazard-Ratio (HR) 0,75 [95 % KI 0,65–0,85], $p < 0,0001$, bzw. HR 0,95 [95 % KI 0,86–1,04]). Die Ergebnisse legen einen gewichtsabhängigen Effekt von ASS nahe.

Schlüsselfrage 2

Ist Clopidogrel bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA wirksamer¹ und sicherer² als ASS?

Empfehlung	Modifiziert Stand (2022)
Patienten mit ischämischem Schlaganfall oder TIA <u>können</u> alternativ zu ASS mit Clopidogrel behandelt werden. Keine der beiden Substanzen ist der jeweils anderen sicher überlegen (Übernahme aus letzter Leitlinie (AWMF 2015)).	
Konsensstärke: 100 %	

Begründung:

In der CAPRIE-Studie (CAPRIE Steering Committee 1996) wurde Clopidogrel 75 mg gegenüber ASS 325 mg zur Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse (ischämischer Schlaganfall, Myokardinfarkt oder vaskulärer Tod) untersucht. In der Subgruppe der Patienten mit ischämischem Schlaganfall zeigte sich kein Unterschied von Clopidogrel gegenüber ASS; die relative Risikoreduktion von 7,3 % war nicht signifikant. Die Häufigkeit von Nebenwirkungen war bis auf eine unter ASS höhere Rate gastrointestinaler Blutungen (0,49 % vs. 0,71 %; $p < 0,05$) insgesamt vergleichbar (CAPRIE Steering Committee 1996). Nur in der Subgruppe der Patienten mit einer pAVK war Clopidogrel in der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse wirksamer als ASS mit einer relativen Risikoreduktion von 23,8 % (95 % KI 8,9–36,2, $p = 0,0028$; absolute Risikoreduktion = 1,15 %) (CAPRIE Steering Committee

1996). Auf letztere Subgruppenanalyse stützte sich die damalige Bewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (IQWiG 2006).

Die HOST-EXAM-RKS untersuchte die Dauertherapie mit entweder ASS 100 mg (n = 2710) oder Clopidogrel 75 mg (n = 2728) bei Patienten nach perkutaner Koronarintervention mit einem Drug-eluting Stent und 6- bis 18-monatiger dualer TFH ohne ischämische oder hämorrhagische Komplikation (Koo 2021). Während des 24-monatigen Follow-up waren primäre Endpunktereignisse (Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Wiederaufnahme wegen akuten Koronarsyndroms oder schwere Blutungen) unter Clopidogrel (5,7 %, n = 152) seltener als unter ASS (7,7 %, n = 207) (HR 0,73 [95 % KI 0,59–0,90], p = 0,0035). Dieser Effekt war maßgeblich durch weniger ischämische (0,5 % vs. 1,0 %, p = 0,064), aber auch hämorrhagische Schlaganfälle (0,2 % vs. 0,6 %, p = 0,010), jegliche (2,3 % vs. 3,3 %, p = 0,036) und schwere Blutungen (1,2 % vs. 2,0 %, p = 0,035) sowie gastrointestinale Beschwerden (10,2 % vs. 11,9 %, p = 0,048) in der Clopidogrel-Gruppe bedingt. Eine Subgruppenanalyse für Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA fehlt, wobei diese < 5 % der Studienteilnehmer ausmachen (n = 253). Entsprechend bleibt ungeklärt, inwieweit diese Ergebnisse auch auf die Schlaganfallsekundärprophylaxe übertragbar sind.

Schlüsselfrage 3

Sind Prasugrel oder Ticagrelor nach ischämischem Schlaganfall oder TIA wirksamer¹ und sicherer² als ASS oder Clopidogrel?

Empfehlung	Neu Stand (2022)
1. Prasugrel <u>soll</u> zur Schlaganfallsekundärprophylaxe <u>nicht</u> eingesetzt werden.	
2. Eine Monotherapie mit Ticagrelor kann – z. B. bei Unverträglichkeit – als Alternative zu einer Monotherapie mit ASS oder Clopidogrel erwogen werden.	
Konsensstärke: 95,2 %	

Begründung:

Ad 1.: Zum direkten Vergleich einer Monotherapie mit Prasugrel vs. Clopidogrel gibt es keine Daten, weder zur Subgruppe nach Schlaganfall noch in der Primär- oder Sekundärprophylaxe nach Myokardinfarkt. In der Gesamtpopulation der TRITON-TIMI-38-Studie (Wiviott et al. 2007) (N = 13.608) führte Prasugrel in Kombination mit ASS bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom und geplanter perkutaner Koronarintervention zu einer Senkung des primären kombinierten Wirksamkeitsendpunkts aus kardiovaskulärem Tod, nicht fatalen Myokardinfarkten und nicht fatalen Schlaganfällen (HR 0,81 [95 % KI 0,73–0,9], p < 0,001), allerdings unter Erhöhung schwerer Blutungskomplikationen (HR 1,32 [95 % KI 1,03–1,68], p = 0,03). In der Post-hoc-Analyse der kleinen Subgruppe der Patienten mit einer Vorgeschichte eines ischämischen Schlaganfalls oder TIA (3,8 % der Gesamtstudienpopulation, n = 518) traten unter Prasugrel im Vergleich zu Clopidogrel sogar sowohl der primäre kombinierte Wirksamkeitsendpunkt (19,1 % vs. 14,4 %) als auch schwere Blutungen (5,0 % vs. 2,9 %), insbesondere intrakranielle Blutungen, häufiger auf (Serebruany et al. 2008).

Ad 2.: Die SOCRATES-Studie (Johnston et al. 2016) (N = 13.199) konnte bei Patienten mit leichtem ischämischem Schlaganfall (d. h. NIHSS Score ≤ 5) oder Hochrisiko-TIA (definiert als ABCD2 Score ≥ 4 (Easton et al. 2009) oder symptomatische intra- oder extrakranielle Stenose) keinen Vorteil bezgl. der Wirksamkeit (d. h. Vermeiden von Schlaganfällen, Myokardinfarkten oder Tod) für einen frühzeitigen Beginn (≤ 24 h nach Symptombeginn) einer Monotherapie mit Ticagrelor 90 mg zweimal täglich vs. ASS 100 mg täglich innerhalb der 90-tägigen Behandlungsdauer zeigen, und auch die Blutungsraten waren ähnlich. Aufgrund der auf 90 Tage limitierten Behandlungsdauer kann keine Aussage bzgl. Wirksamkeit und vor allem Sicherheit einer Dauerbehandlung mit Ticagrelor als Monotherapie im Vergleich zu ASS getroffen werden.

Bezgl. des direkten Vergleichs einer Monotherapie mit Ticagrelor vs. Clopidogrel gibt es keine Daten aus Studien zur frühzeitigen Sekundärprävention nach Schlaganfall. In der EUCLID-Studie (Hiatt et al. 2017), in der nicht die Sekundärprophylaxe nach Schlaganfall, sondern die Ereignisrate bei Patienten mit pAVK untersucht worden war, zeigten sich Signale hinsichtlich einer Senkung der ischämischen Schlaganfallrate unter einer Langzeit-Monotherapie mit Ticagrelor 90 mg zweimal täglich vs. Clopidogrel 75 mg einmal täglich (1,9 % vs. 2,4 % pro 100 Patientenjahre, HR 0,78 [95 % KI 0,62–0,98], $p = 0,03$) ohne eine Zunahme von Blutungskomplikationen.

Bei der Entscheidung für eine Monotherapie in der Frühphase nach Schlaganfall sind die Empfehlungen aus Schlüsselfrage #5 zu berücksichtigen.

Schlüsselfrage 4

Ist Cilostazol nach ischämischem Schlaganfall oder TIA wirksamer¹ und sicherer² als ASS?

Empfehlung	Neu Stand (2022)
Cilostazol zur Schlaganfallsekundärprophylaxe <u>sollte</u> derzeit weder als Monotherapie noch als Kombinationstherapie bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA eingesetzt werden.	
Konsensstärke: 95,2 %	

Begründung:

Cilostazol ist in Europa nur zur Symptomkontrolle der Claudicatio intermittens bei pAVK in Fontaine-Stadium II zugelassen (EMA 2013). Alle bislang publizierten Studien zur Schlaganfallsekundärprophylaxe rekrutierten ausschließlich in Südostasien (Tan et al. 2015, Kim et al. 2019). Hinzu kommt, dass Cilostazol wegen der Gefahr ventrikulärer Tachykardien bei Herzinsuffizienz kontraindiziert ist und unter Cilostazol beklagte Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen (in bis zu $\frac{1}{4}$ der Fälle), Schwindel, Durchfall und Palpitationen weit häufiger als bei ASS oder Clopidogrel einen vorzeitigen Behandlungsabbruch bedingen (Shinohara et al. 2010, Toyoda et al. 2019).

Cilostazol hemmt die Phosphodiesterase-III, was neben TFH auch Vasodilatation bewirkt; außerdem sind antiproliferative Effekte auf die glatten Gefäßmuskelzellen beschrieben (Eikelboom et al. 2012). Eine ausreichende TFH wird mit 100 mg zweimal täglich erreicht, wobei die Dosis bei simultaner Einnahme starker Cytochrom-P450-3A4- oder -2C19-Hemmer halbiert werden sollte. In zwei,

zusammen 1528 Schlaganfallpatienten umfassenden RKS war das Schlaganfallrisiko unter Monotherapie mit Cilostazol vs. Placebo oder keiner Therapie um etwa die Hälfte niedriger (relatives Risiko (RR) 0,54 [95 % KI 0,36–0,81], $I^2 = 0\%$) (Tan et al. 2015). In gleichem Maß war das Risiko für kardiale Komplikationen reduziert (RR 0,56 [95 % KI 0,39–0,80], $I^2 = 0\%$), das Risiko für intra- und extrakranielle Blutungen oder Tod aber nicht erhöht (Tan et al. 2015).

Wie eine rezentere fünf RKS und 5429 Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA umfassende Metaanalyse zeigte, war das Risiko für jegliche und ischämische Schlaganfälle unter Monotherapie mit Cilostazol vs. Monotherapie mit ASS um ein Drittel (RR 0,66 [95 % KI 0,54–0,81], $I^2 = 0\%$) bzw. ein Viertel (RR 0,78 [95 % KI 0,62–0,97], $I^2 = 0\%$) reduziert (Kim et al. 2019). Interessanterweise war das Risiko für hämorrhagische Schlaganfälle unter Cilostazol im Vergleich zu ASS sogar um zwei Drittel niedriger (RR 0,36 [95 % KI 0,21–0,61], $I^2 = 0\%$), das Myokardinfarktrisiko hingegen gleich (Kim et al. 2019).

Der Vollständigkeit halber hier genannt, war das Risiko für jegliche und ischämische Schlaganfälle unter Kombination von Cilostazol plus ASS oder Clopidogrel in einer fünf RKS und 2456 Schlaganfallpatienten umfassenden Metaanalyse wiederum um die Hälfte niedriger als unter Monotherapie mit ASS (RR 0,50 [95 % KI 0,35–0,72], $I^2 = 0\%$) oder Clopidogrel (RR 0,49 [95 % KI 0,33–0,73], $I^2 = 0\%$); das Risiko für Myokardinfarkt oder einen hämorrhagischen Schlaganfall unterschied sich nicht (Kim et al. 2019).

Insbesondere wegen der fehlenden Übertragbarkeit auf die europäische Bevölkerung sollte die Anwendung trotz der durchweg positiven Ergebnisse aus den asiatischen Studien allenfalls im Sinne einer Einzelfallentscheidung erwogen werden.

Schlüsselfrage 5

Ist die Kombination von zwei oder drei TFH bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA wirksamer¹ und sicherer² als die Behandlung mit lediglich einem TFH?

Empfehlung	Neu Stand (2022)
<p>1. Ausgewählte Patienten mit einem leichten, nicht kardioembolischen ischämischen Schlaganfall oder einer TIA mit hohem Rezidivrisiko, die nicht mit intravenöser Thrombolyse oder endovaskulärer Schlaganfalltherapie behandelt wurden, können innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn mit einer dualen Plättchenhemmung behandelt werden. Hierfür stehen die Kombination von ASS und Ticagrelor und die von ASS und Clopidogrel zur Verfügung.</p> <p>2. Die Kombination von ASS und Ticagrelor sollte für 30 Tage, die von ASS und Clopidogrel für etwa 21 Tage fortgesetzt werden.</p> <p>3. Eine dreifache TFH als Kombinationstherapie wird nicht empfohlen.</p>	
Konsensstärke: 100 %	

Begründung:

Ad 1. und 2.: In einer gepoolten Analyse der Studien CHANCE (N = 5170) (Wang et al. 2013) und POINT (N = 4881) (Johnston et al. 2018) zeigte sich die frühzeitige (Start ≤ 24 h bzw. ≤ 12 h nach Symptombeginn) Kombinationstherapie mit ASS und Clopidogrel als effektiver, bezogen auf den

kombinierten Endpunkt aus ischämischem Schlaganfall, Myokardinfarkt oder kardiovaskulärem Tod, verglichen mit Monotherapie mit ASS nach leichten Schlaganfällen (d. h. NIHSS Score ≤ 3) oder Hochrisiko-TIA (d. h. ABCD2 Score ≥ 4): Ereignisrate innerhalb der gesamten 90-tägigen Behandlungsdauer 6,5 % vs. 9,1 % (HR 0,70 [95 % KI 0,61–0,81], $p < 0,001$), wobei der Effekt hauptsächlich innerhalb der ersten 21 Tage war (5,2 % vs. 7,8 %, HR 0,66 [95 % KI 0,56–0,77], $p < 0,001$), nicht aber danach (Pan et al. 2019). Eine Subgruppenanalyse bei Patienten mit vorliegender MR-Angiographie zeigte bei Patienten mit intrakranieller $\geq 50\%$ iger Stenose ($n = 608$) im Vergleich zu Patienten ohne Stenose ($n = 481$) bis Tag 90 eine höhere Schlaganfallrezidivrate (12,5 % vs. 5,4 %, $p < 0,0001$). Auch wenn die Eventrate in der Subgruppe mit intrakranieller $\geq 50\%$ iger Stenose numerisch unter doppelter TFH geringer war (11,3 % vs. 13,6 %), war dieses Ergebnis nicht signifikant (HR 0,79 [95 % KI 0,47–1,32]) (Liu et al. 2015). Schwere Blutungsereignisse waren in der gepoolten Analyse unter der Kombinationstherapie mit ASS und Clopidogrel nicht signifikant häufiger als unter Monotherapie mit ASS (Pan et al. 2019). In der POINT-Studie allerdings war das Risiko für schwere Blutungen nach der 3-monatigen Kombinationsbehandlung signifikant höher (0,9 % vs. 0,4 %, HR 2,32 [95 % KI 1,10–4,87], $p = 0,02$), was eine zeitliche Limitation der Therapie auf den effektiven Zeitraum von 21 Tagen unterstützt.

In der THALES-Studie (Johnston et al. 2020) bewirkte die frühzeitige (Start ≤ 24 h nach Symptombeginn) Kombinationstherapie mit ASS und Ticagrelor im Vergleich zur Monotherapie mit ASS nach leichten (d. h. NIHSS Score ≤ 5), nicht kardioembolischen Schlaganfällen oder Hochrisiko-TIA (d. h. ABCD2 Score ≥ 6 (Easton et al. 2009) oder symptomatische intra- oder extrakranielle Stenose) eine Risikoreduktion für den primären kombinierten Endpunkt (Tod und jegliche Schlaganfälle) innerhalb der 30-tägigen Behandlungsdauer (5,5 % vs. 6,6 %, HR 0,83 [95 % KI 0,71–0,96], $p = 0,02$) (Johnston et al. 2020) und auch für Tod und behindernde Schlaganfälle mit mRS > 1 an Tag 30 (4,0 % vs. 4,7 %, HR 0,83 [95 % KI 0,69–0,99], $p = 0,04$) (Amarenco et al. 2020). Der kombinierte Endpunkt war dabei hauptsächlich getrieben durch die Reduktion von Schlaganfällen, ein Unterschied bezgl. Tod wurde nicht beobachtet. Die Wirksamkeit der Kombinationstherapie war in der Hochrisiko-Subgruppe der Patienten mit ipsilateraler arteriosklerotischer $\geq 30\%$ iger Stenose ($n = 2351$) am deutlichsten (8,1 % vs. 10,9 % Auftreten von Tod und jegliche Schlaganfälle, HR 0,73 [95 % KI 0,56–0,96], $p = 0,023$; Number Needed to Treat (NNT) = 34 [95 % KI 19–171]) (Amarenco et al. 2020). Schwere Blutungsereignisse und insbesondere intrakranielle Blutungen traten in der Gesamtpopulation unter der Kombinationstherapie allerdings signifikant häufiger auf (0,5 % vs. 0,1 %, HR 3,99 [95 % KI 1,74–9,14], $p = 0,001$) (Johnston et al. 2020).

Derzeit gibt es keine belastbare Evidenz bezgl. der Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationstherapie aus ASS und Clopidogrel oder ASS und Ticagrelor nach Thrombolysebehandlung oder endovaskulärer Thrombektomie und bei Patienten mit schwerem Schlaganfall, da diese in keine der drei Studien (CHANCE, POINT und THALES) eingeschlossen waren (Wang et al. 2013, Johnston et al. 2018, Johnston et al. 2020).

Direkte Vergleichsuntersuchungen der doppelten TFH mit ASS und Clopidogrel vs. der mit ASS und Ticagrelor zur Schlaganfallsekundärprophylaxe gibt es nicht.

Bei Patienten mit symptomatischen intrakraniellen $\geq 70\%$ igen arteriosklerotischen Stenosen zeigte die SAMMPRIS-Studie (Chimowitz et al. 2011) (N = 451) die Überlegenheit einer alleinigen doppelten TFH mit ASS und Clopidogrel über 3 Monate im Vergleich zu einer Versorgung mit einem sog. Wingspan-Stent und doppelten TFH hinsichtlich des primären kombinierten Endpunkts Schlaganfall und Tod nach 30 Tagen (5,8 % vs. 14,7 %, $p = 0,002$). Dieser Effekt blieb auch längerfristig bestehen (15 % vs. 23 % nach einer medianen Follow-up-Zeit von 32,4 Monaten, $p = 0,025$) und auch die Rate schwerer Blutungen war niedriger (4 % vs. 13 %, $p = 0,0009$).

Ad 3.: Der Einsatz von Dipyridamol kann aufgrund fehlender neuer Studien nicht anders bewertet werden als in der vorherigen Leitlinie (AWMF 2015). Durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) 2013 (G-BA 2013) wurde auf der Grundlage der Nutzenbewertung des IQWiG (IQWiG 2011) der Kombination von Dipyridamol und ASS kein Zusatznutzen gegenüber einer Monotherapie mit einem TFH (ASS oder Clopidogrel) bescheinigt.

Die TARDIS-Studie (N = 3096) (Bath et al. 2018), in der die Dreifach-Kombinationstherapie aus ASS, Clopidogrel und Dipyridamol zur intensivierten frühen (Beginn innerhalb 48 Stunden) und vorübergehenden (30 Tage) Sekundärprophylaxe nach Schlaganfall im Vergleich zu entweder Monotherapie mit Clopidogrel oder Kombinationstherapie aus ASS und Dipyridamol untersucht werden sollte, wurde bei gleicher Wirksamkeit wegen häufigeren Auftretens schwerer Blutungen (adjustierte OR 2,54 [95 % KI 2,05–3,16], $p < 0,0001$) abgebrochen.

Schlüsselfrage 6

Ist die kombinierte Behandlung mit einem TFH und einem direkten oralen Antikoagulans (NOAK) bei Patienten ohne Indikation für eine orale Antikoagulation nach ischämischem Schlaganfall oder TIA wirksamer¹ und sicherer² als die Behandlung mit lediglich TFH?

Empfehlung	Neu Stand (2022)
1. Bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA innerhalb des letzten Monats <u>sollte</u> routinemäßig <u>keine</u> duale Behandlung mit ASS und einem NOAK erfolgen. 2. Bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit und/oder stabiler peripherer arterieller Verschlusskrankheit (inklusive asymptomatischer $\geq 50\%$ iger Karotisstenose oder nach operativer oder interventionell revaskularisierter Karotisstenose) und ohne vorangegangenen lakunären oder hämorrhagischen Schlaganfall <u>kann</u> eine Kombinationstherapie aus niedrig dosiertem Rivaroxaban 2,5 mg 2 x/Tag und ASS 100 mg/Tag erwogen werden. 3. Dabei <u>sollte</u> das erhöhte Blutungsrisiko unter der Kombinationstherapie berücksichtigt werden.	
Konsensstärke: 100 %	

Begründung:

In der COMPASS-Studie (Bosch et al. 2017) wurden die duale Behandlung mit niedrig dosiertem Rivaroxaban (2,5 mg 2 x/Tag) plus ASS (100 mg 1 x/Tag), die Monotherapie mit Rivaroxaban (5 mg 2 x/Tag) und die Monotherapie mit ASS (100 mg 1 x/Tag) bei Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung (KHK) oder pAVK untersucht. Die Definition der stabilen pAVK erlaubte den Einschluss von Patienten mit asymptomatischer $\geq 50\%$ iger Karotisstenose oder nach revaskularisierter Karotisstenose (Operation oder Stenting). Ausgeschlossen waren jedoch Patienten

mit jeglichem Schlaganfall < 1 Monat, Patienten nach (symptomatischem) lakunärem Hirninfarkt und Patienten nach hämorrhagischem Schlaganfall (Bosch et al. 2017). Primärer Endpunkt war die Kombination aus kardiovaskulärem Tod, Schlaganfall und nicht tödlichem Herzinfarkt. 91 % der Gesamtstudienpopulation (N = 27.395) wiesen eine KHK und 27 % eine pAVK auf. Nur 7 % (n = 1919) der Patienten hatten eine asymptomatische $\geq 50\%$ ige Karotisstenose oder eine vorangehende Karotisintervention (Operation oder Stenting) (Eikelboom et al. 2017, Anand et al. 2018). In der Gesamtpopulation zeigte sich eine niedrigere Rate von Endpunktereignissen in der Gruppe der dual mit niedrig dosiertem Rivaroxaban und ASS behandelten Patienten im Vergleich zur Monotherapie mit ASS (4,1 % vs. 5,4 %, HR 0,76 [95 % KI 0,66–0,86], $p \leq 0,001$). Die Rate schwerer Blutungen war allerdings erhöht (3,1 % vs. 1,9 %, HR 1,70 [95 % KI 1,40–2,05], $p < 0,001$), nicht aber die Rate fataler oder intrakranieller Blutungen. Nur 1032 der Patienten hatten vor Studieneinschluss einen Schlaganfall (Sharma et al. 2019), von diesen hatten 502 Patienten eine pAVK und 797 eine KHK; wie in der Gesamtpopulation waren auch hier primäre Endpunktereignisse (kardiovaskulärer Tod, Schlaganfall und nicht tödlicher Herzinfarkt) bei dualer Behandlung seltener (jährlich 3,7 % vs. 6,6 %, HR 0,57 [95 % KI 0,34–0,96], $p = 0,04$) und schwere Blutungen häufiger (jährlich 1,9 % vs. 0,5 %, HR 3,79 [95 % KI 1,07–13,4], $p = 0,04$) zu beobachten. Für die Sicherheit jeglicher gerinnungshemmenden Therapie relevant ist zudem, dass die Subpopulation der Patienten mit vorangegangenem Schlaganfall im Vergleich zu Patienten ohne vorangegangenen Schlaganfall ein signifikant höheres Risiko für hämorrhagische Schlaganfälle aufwies (HR 3,12 [95 % KI 1,22–7,98], $p = 0,02$). Durch die kleine Anzahl an Patienten mit vorherigem ischämischen Schlaganfall, die stark selektierte Studienpopulation (Einschlusskriterien und insbesondere die Ausschlusskriterien: Schlaganfall < 1 Monat sowie Zustand nach (symptomatischem) lakunärem Hirninfarkt oder hämorrhagischem Schlaganfall) sind die Generalisierbarkeit und die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die klinische Routinebehandlung stark eingeschränkt. Weitere Studien in einem breiteren Schlaganfallkollektiv sind notwendig.

Schlüsselfrage 7

Zu welchem Zeitpunkt nach ischämischem Schlaganfall oder TIA sollte die Behandlung mit TFH begonnen werden, um die größtmögliche Wirksamkeit¹ und Sicherheit² zu erreichen?

Empfehlung	Neu Stand (2022)
1. Eine TFH <u>soll</u> erst nach sicherem Ausschluss einer intrakraniellen Blutung erfolgen. 2. Eine TFH <u>sollte</u> zum frühestmöglichen Zeitpunkt nach ischämischem Schlaganfall oder TIA begonnen werden, auch wenn die Schlaganfallursachenabklärung noch nicht abgeschlossen ist.	
Konsensstärke: 100 %	

Begründung:

Ad 1.: Obwohl selbst Patienten mit hämorrhagischem Schlaganfall, die im Rahmen der Studien CAST (CAST Collaborative Group 1997) und IST (IST Collaborative Group 1997) versehentlich mit ASS behandelt worden waren, kein erhöhtes Risiko für ein schlechteres Outcome zeigten (Chen et al. 2000), wird – anders als bei klinischem Verdacht auf einen Myokardinfarkt (u. a. (Ibanez et al. 2018)) – der Beginn einer TFH beim Schlaganfall nicht unmittelbar nach Auftreten entsprechender

Symptome, sondern erst nach Ausschluss einer intrakraniellen Blutung mittels zerebraler Bildgebung empfohlen (u. a. (Powers et al. 2019)), auch wenn manche Autoren zumindest bei milder oder transients Symptomatik und entsprechend geringer Wahrscheinlichkeit für eine Blutung mit dem Gedanken der TFH-Gabe ohne zerebrale Bildgebung spielen (Rothwell et al. 2016).

Ad 2.: Auch wenn von einem Nutzen einer TFH selbst bei einem späten Therapiestart bis hin zu mindestens 14 Tagen nach ischämischem Schlaganfall oder TIA auszugehen ist (Sandercock et al. 2014), legt die – insbesondere bei makroangiopathischer Ätiopathogenese – hohe frühe Rezidivrate einen möglichst schnellen Therapiestart nahe (Lovett et al. 2004, Amarenco et al. 2016). Für ASS ist zudem der Therapiestart innerhalb von 48 Stunden nach Symptombeginn am besten untersucht (Sandercock et al. 2014). Nicht verwunderlich ist es daher auch, dass der Einschluss weniger blutungsgefährdeter Patienten mit leichten Schlaganfällen oder Hochrisiko-TIA in die rezenten TFH untersuchenden RKS CHANCE (Wang et al. 2013), SOCRATES (Johnston et al. 2016), POINT (Johnston et al. 2018) sowie THALES (Johnston et al. 2020) noch früher erfolgte, nämlich innerhalb der ersten 24 h (Wang et al. 2013, Johnston et al. 2016, Johnston et al. 2020) oder sogar 12 h (Johnston et al. 2018). Den ultrafrühen Start der TFH unterstützend, fand sich in zwei dieser Studien eine zumindest numerisch höhere Schlaganfallinzidenz in der ersten Hälfte des Einschlusszeitfensters (Wang et al. 2013, Johnston et al. 2016) und in keiner Studie war der frühere Beginn einer TFH mit einem höheren Blutungsrisiko assoziiert (Wang et al. 2013, Sandercock et al. 2014, Johnston et al. 2016, Johnston et al. 2018, Johnston et al. 2020). Auch bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall oder TIA mit klarer Indikation für eine Antikoagulation wie beispielsweise Vorhofflimmern, bei welchen sich ein unmittelbarer Beginn der Antikoagulation allerdings verbietet (unter anderem bei schwerem Schlaganfall), ist eine überbrückende TFH bis zum Beginn der Antikoagulation durchaus empfohlen. Denn auch wenn das Risiko einer Kardioembolie durch TFH kaum reduziert scheint (Chen et al. 2000), senkt die frühe TFH wahrscheinlich auch bei bislang nicht antikoagulierten Patienten mit Vorhofflimmern das Schlaganfallrezidivrisiko (HR 0,28 [95 % KI 0,08–1,00], $p = 0,051$) (Rothwell et al. 2016).

Ausnahmen sind mit Thrombolyse oder endovaskulärer Thrombektomie behandelte Schlaganfallpatienten und Patienten, bei denen sich eine maligne Infarktschwellung andeutet: Entsprechend den Zulassungskriterien sollte in den ersten 24 Stunden nach Thrombolyse keine Behandlung mit TFH begonnen werden (EMA 2002). Ein grundsätzliches Verbot wäre aber ebenso falsch wie eine pauschale Empfehlung für einen frühen Beginn. Die Leitlinien der American Heart Association/American Stroke Association räumen einen früheren Beginn nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung ein (Powers et al. 2019). In einer retrospektiven monozentrischen Studie aus Südkorea fand sich bei frühem Beginn der TFH ($n = 456$), d. h. innerhalb 24 Stunden nach Thrombolyse, im Vergleich zum Beginn nach 24 Stunden ($n = 256$) kein Unterschied in der Rate symptomatischer intrakranieller Blutungen oder des Anteils der nach 3 Monaten behinderungsfreien Patienten (Jeong et al. 2016). Die randomisierte ARTIS-Studie ($N = 642$) zeigte für den frühen Beginn mit ASS innerhalb 90 Minuten nach Thrombolyse im Vergleich zum Start nach 24 Stunden hingegen eine höhere Rate symptomatischer intrakranieller Blutungen (4,3 % vs. 1,6 %, RR 2,78 [95 % KI 0,2–5,4], $p = 0,04$) ohne Unterschiede im funktionellen Outcome nach 3 Monaten (Zinkstok et al. 2012). Umfangreichere Daten existieren zu Patienten, die bereits vor Thrombolyse mit TFH behandelt

worden waren. Bei diesen fand sich im Vergleich zu Patienten ohne TFH-Vorbehandlung nicht immer (z. B. (Tsigoulis et al. 2018, Frey et al. 2020)), aber meistens eine höhere Rate symptomatischer intrakranieller Blutungen nach Thrombolyse (z. B. adjustierte OR 1,21 [95 % KI 1,02–1,44], $p = 0,008$, $I^2 = 65,3$ %, in einer 19 retrospektive Studien und 108.588 Patienten umfassenden Metaanalyse (Luo et al. 2016)), wohingegen Mortalität und funktionelles Outcome nicht negativ beeinträchtigt werden. Auch wenn Patientengruppen mit besonders hohem frühem Schlaganfallrezidivrisiko (z. B. Patienten mit symptomatischer hochgradiger Stenose) wahrscheinlich von einer TFH unmittelbar nach Thrombolyse profitieren, sollte die Anwendung außerhalb individueller Heilversuche in Studien untersucht werden.

Rezente Analysen großer prospektiver Register fanden kein erhöhtes Risiko für eine hämorrhagische Infarzierung durch eine vorbestehende oder – bei zusätzlichem Stenting einer Tandem-Stenose – periinterventionell neu initiierte TFH, es wurde auch kein negativer Effekt auf das funktionelle Outcome oder die Mortalität beobachtet (Zhu et al. 2019, van de Graaf et al. 2020). Wie frühzeitig grundsätzlich nach endovaskulärer Thrombektomie mit einer TFH begonnen werden soll und ob auch bei lediglich mit endovaskulärer Thrombektomie, aber ohne Thrombolyse behandelten Schlaganfallpatienten der bildgebende Ausschluss einer intrakraniellen Blutung vor Beginn der TFH abzuwarten ist, ist bislang nicht geklärt. In die rezenten Studien CHANCE (Wang et al. 2013), SOCRATES (Johnston et al. 2016), POINT (Johnston et al. 2018) und THALES (Johnston et al. 2020) wurden keine zuvor mit endovaskulärer Thrombektomie behandelten Patienten eingeschlossen.

In einer retrospektiven Studie zur dekompressiven Kraniektomie bei raumforderndem Hirninfarkt der vorderen Zirkulation ($N = 115$) war die Therapie mit TFH (44 Patienten waren vor Operation mit ASS behandelt) mit einer erhöhten Rate postoperativer Blutungskomplikationen assoziiert (OR 3,9 [95 % KI 1,6–9,3], $p = 0,002$) (Schuss et al. 2013). Bei ausgedehnten oder bereits raumfordernden Hirninfarkten mit absehbarer neurochirurgischer Dekompression sollte daher auf eine TFH zugunsten einer sichereren Operation zunächst verzichtet werden.

Schlüsselfrage 8

Ist eine erhöhte TFH-Initialdosis („Loading“) bei Patienten nach ischämischen Schlaganfall oder TIA wirksamer¹ und sicherer² als der Therapiebeginn mit der Erhaltungsdosis?

Empfehlung	Neu Stand (2022)
1. Bei behandlungsnaiven Patienten mit TIA oder leichtem Schlaganfall <u>kann</u> am ersten Behandlungstag eine erhöhte TFH-Initialdosis („Loading“) mit ASS 300 mg bis 500 mg erwogen werden. 2. Im Falle einer Behandlung mit Clopidogrel <u>sollten</u> am ersten Behandlungstag 300 mg bis 600 mg, im Falle von Ticagrelor 180 mg, jeweils als Einmaldosis verabreicht werden.	
Konsensstärke: 89,5 %	

Begründung:

In den rezenten Phase-3-RKS zum Einsatz von TFH zur Sekundärprophylaxe nach leichtem ischämischen Schlaganfall (bis NIHSS 5) oder Hochrisiko-TIA wurde die Behandlung mit den Substanzen ASS, Clopidogrel und Ticagrelor stets mit einer erhöhten Initialdosis („Loading“)

begonnen (z. B. CHANCE (Wang et al. 2013), POINT (Johnston et al. 2018), SOCRATES (Johnston et al. 2016) und THALES (Johnston et al. 2020)). Hierunter wurden keine relevanten (frühen) extra- oder intrakraniellen Blutungskomplikationen beschrieben. Eine klinische RKS zur Prüfung unterschiedlicher Dosierungen von TFH hinsichtlich Effektivität und Sicherheit der Schlaganfallsekundärprophylaxe existiert nicht.

ASS: Eine retrospektive Analyse dichotomisierte 3802 Patienten mit ischämischem Schlaganfall anhand der initialen ASS-Dosis in zwei Gruppen: ASS < 160 mg vs. ASS 165–300 mg. Die Hochdosisgruppe zeigte ein besseres funktionelles Outcome bei Entlassung (OR 1,49 [95 % KI 1,17–1,89]), aber keinen Effekt auf Mortalität oder Schlaganfallprogression. Leichte Blutungskomplikationen traten häufiger in der Hochdosisgruppe auf (Su et al. 2016). Eine kleine prospektive Studie zeigte bei 22 gesunden Probanden eine stärkere, frühere Hemmung der Thrombozytenaggregation nach erhöhter ASS-Initialdosis von 500 mg per os vs. 100 mg per os: 2 Stunden nach Einnahme waren die sog. Aspirin Reaction Units auf 392 ± 36 bzw. 460 ± 76 reduziert, $p = 0,011$ (Chylova et al. 2015). Am 5. Tag war das Ausmaß der Hemmung der Thrombozytenaggregation in beiden Gruppen und in einer Vergleichsgruppe aus 33 Schlaganfallpatienten, die ASS 100 mg/Tag dauerhaft einnahmen, identisch (Chylova et al. 2015). Eine RKS (N = 270) zeigte bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom < 24 h keinen dosisabhängigen Unterschied zwischen der intravenösen Gabe von ASS 250 mg vs. 500 mg: Bereits 5 Minuten nach Infusion waren sowohl die Bildung von Thromboxan B2 (3,9 ng/ml und 3,1 ng/ml) als auch die Arachidonsäure-induzierte Thrombozytenaggregation (Multiplate ASPItest: 23,04 U und 20,57 U) dosisunabhängig nahezu vollständig gehemmt; nicht so allerdings bei oraler Gabe von ASS 300 mg (223,7 ng/ml bzw. 75,56 U, im Vergleich zur intravenösen Gabe jeweils $p < 0,0001$) (Zeymer et al. 2017).

Clopidogrel: Bei Patienten mit KHK und vor perkutaner Koronarintervention konnte gezeigt werden, dass ein erstes „Loading“ mit Clopidogrel 600 mg die Adenosindiphosphat-induzierte Thrombozytenaggregation nach 6 Stunden so weit hemmt, wie es bei chronischer Einnahme von Clopidogrel 75 mg der Fall ist, und ein erneutes Clopidogrel-„Loading“ (600 mg) unter Clopidogrel-Dauermedikation (75 mg/Tag) eine signifikante Intensivierung der Thrombozytenaggregationshemmung bewirkt (Kastrati et al. 2004).

Prospektiv erhobene Registerdaten zu Myokardinfarktpatienten mit und ohne ST-Strecken-Hebung wurden genutzt, um nach Propensity-Score-Matching Patienten unter Clopidogrel-Dauermedikation (< 300 mg) mit vs. ohne erneutes Clopidogrel-„Loading“ (300 mg bis 600 mg) innerhalb 24 Stunden nach Symptombeginn zu vergleichen (Doll et al. 2018). Erneutes Clopidogrel-„Loading“ erhöhte das Risiko für schwere Blutungen nicht und senkte bei Patienten mit ST-Strecken-Hebungsinfarkten das Risiko für Krankenhaussterblichkeit (OR 0,80 [95 % KI 0,66–0,96]) (Doll et al. 2018).

Ticagrelor: Die European Medical Agency empfiehlt für die Indikation des Myokardinfarkts eine Gabe von einmalig Ticagrelor 180 mg und ab dem Folgetag 2 x 90 mg/Tag (EMA 2011). Unterschiedliche Studienergebnisse liegen zur Behandlung von Myokardinfarktpatienten hinsichtlich einer schnelleren und/oder intensivierten Thrombozytenaggregation durch eine weitere Steigerung der Ticagrelor-Initialdosis auf 360 mg vor (Franchi et al. 2015, Liu et al. 2017), wobei das Risiko für Blutungskomplikationen durch die doppelte Initialdosis nicht erhöht zu sein scheint (Liu et al. 2017).

Schlüsselfrage 9

Ist eine parenterale TFH-Initialdosis bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA wirksamer¹ und sicherer² als der orale Therapiebeginn?

Empfehlung	Modifiziert Stand (2022)
Es liegen keine ausreichenden Daten zum Vergleich einer oralen gegenüber einer parenteralen Gabe von ASS vor. Bei Patienten, bei denen eine orale ASS-Therapie nicht möglich ist (z. B. Dysphagie, strenge Nüchternindikation), <u>kann</u> eine parenterale Gabe erwogen werden.	
Konsensstärke: 100 %	

Begründung:

Es liegen keine spezifischen Daten aus klinischen Studien zum Vergleich der unterschiedlichen Applikationsformen von TFH vor. Für ASS berichten die meisten Studien, dass der jeweils praktikabelste Applikationsweg gewählt wurde (Sandercock et al. 2014). Wenn Patienten nicht in der Lage waren zu schlucken, wurde ASS in der CAST-Studie (CAST Collaborative Group 1997) über eine nasogastrale Sonde appliziert, in der IST-Studie (IST Collaborative Group 1997) entweder über eine nasogastrale Sonde (300 mg), rektal (300 mg) oder intravenös (100 mg über 60 Minuten).

In einer kleinen prospektiven Studie an 22 gesunden Probanden wurde zwei Stunden nach oraler Gabe von ASS 500 mg eine im Vergleich zur intravenösen Applikation der gleichen Dosis statistisch signifikante, aber nur marginal intensivierte Thrombozytenaggregationshemmung beobachtet (Chylova et al. 2015). Eine größere RKS (N = 270) zeigte hingegen bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom < 24 h nur bei intravenöser Gabe von ASS (250 mg oder 500 mg), nicht aber bei oraler Gabe von ASS 300 mg eine nahezu vollständige Thrombozytenaggregation bereits 5 Minuten nach Gabe (vgl. Schlüsselfrage #8), wobei kein Unterschied hinsichtlich des kombinierten klinischen Endpunkts aus Schlaganfall, Myokardinfarkt und kardiovaskulärem Tod bis Tag 30 beobachtet wurde (Zeymer et al. 2017).

Für Clopidogrel und Ticagrelor existiert keine parenterale Darreichungsform.

Die Gabe von Cangrelor, dem einzigen intravenösen P2Y₁₂-Inhibitor, ist bei ischämischem Schlaganfall nur in wenigen kleinen monozentrischen Fallserien untersucht (z. B. (Aguilar-Salinas et al. 2019, Cervo et al. 2020, Elhorany et al. 2020)). Aufgrund der Blockade desselben Rezeptors interferiert Cangrelor mit der Rezeptorbindung und Wirkung oraler P2Y₁₂-Inhibitoren, weshalb insbesondere bei Umstellung von Cangrelor auf einen oralen P2Y₁₂-Inhibitor dessen jeweilige Plasmaeliminationszeit zu berücksichtigen ist (Angiolillo et al. 2017).

Wie die kurzwirksamen Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitoren Eptifibatid und Tirofiban ist Cangrelor nur kurzfristig und – wie Eptifibatid und Tirofiban – nur im speziellen Anwendungsfall und nach individueller Nutzen-Risiko-Analyse einzusetzen (Aguilar-Salinas et al. 2019, Cervo et al. 2020, Elhorany et al. 2020, Zhu et al. 2020).

Der langwirksame Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitor Abciximab sollte wegen des Risikos für schwere intrakranielle Blutungen nicht verwendet werden (Ciccone et al. 2014).

Schlüsselfrage 10

Erhöht die Beurteilung des Therapieansprechens durch Thrombozytenfunktionstestung die Wirksamkeit¹ und Sicherheit² der Sekundärprophylaxe mit TFH bei Patienten nach akutem ischämischem Schlaganfall oder TIA?

Empfehlung	Modifiziert Stand (2022)
Eine generelle Thrombozytenfunktionstestung <u>kann</u> aufgrund fehlender Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit in der Sekundärprophylaxe nach ischämischem Schlaganfall oder TIA <u>nicht</u> empfohlen werden.	
Konsensstärke: 100 %	

Begründung:

In einer aktuellen Metaanalyse (20 Studien, 4989 Patienten) bezüglich der Gabe von TFH bei Patienten nach akutem ischämischem Schlaganfall oder TIA wurde eine biochemische Resistenz (sog. high on-treatment platelet reactivity (HTPR)) von 3–65 % unter ASS und 8–56 % unter Clopidogrel ermittelt (Lim et al. 2020). Eine frühere Metaanalyse zeigte ebenfalls eine hohe Streuung der HTPR in Abhängigkeit des verwendeten TFH (20–28 % unter ASS und 22–32 % unter Clopidogrel) und von den Studien (52 Studien, 8364 Patienten) (Fiolaki et al. 2017). Entsprechende Daten sind für Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen schon seit Jahren beschrieben (Snoep et al. 2007, Snoep et al. 2007, Krasopoulos et al. 2008, Sibbing et al. 2019). Die Ergebnisse der Metaanalysen nach akutem ischämischem Schlaganfall oder TIA zeigen eine geringere Prävalenz einer HTPR bei Patienten mit einer doppelten TFH aus ASS und Clopidogrel (1,8–35 % in (Lim et al. 2020) bzw. 5–10 % in (Fiolaki et al. 2017)). Bei Annahme der höheren Werte würden je nach TFH bis über 50 % der Patienten ein insuffizientes Therapieansprechen aufweisen.

Verfügbare Tests für die klinische Routine sind u. a. die Lichttransmissionsaggregometrie, die Impedanzmessung mittels Multiplate® oder ROTEM® platelet, das PFA, das VerifyNow™ oder die Messung von Vasodilator-stimuliertem Phosphoprotein mittels Durchflusszytometrie. Die Impedanzmessverfahren, das PFA und das VerifyNow™ ermöglichen Analysen mit wenig personellem Aufwand und aus Vollblut als Point-of-Care-Test (Le Quellec et al. 2016). Auch die Lichttransmissionsaggregometrie (aktuell weiterhin der Goldstandard) kann mittlerweile nach zusätzlicher Zentrifugation mit einem Routinegerät gemessen werden. In den Studien wurden verschiedene Tests verwendet und die Korrelation zwischen den Tests reicht von schwach bis stark (Mansouritorghabeh et al. 2020, Shao et al. 2020). Damit ist die Vergleichbarkeit der Studien in Bezug auf die Analytik erschwert (Fiolaki et al. 2017, Lim et al. 2020). Bezüglich der Schwellenwerte, die ein HTPR definieren, besteht für TFH bei perkutaner Koronarintervention zumindest für einen Teil der verwendeten Tests Konsens (Campo et al. 2010, Tantry et al. 2013, Sibbing et al. 2019).

Die aktuellen Metaanalysen zu Patienten nach akutem ischämischem Schlaganfall oder TIA zeigten bei Patienten mit HTPR im Vergleich zu denen ohne HTPR eine erhöhte Rezidivrate (RR = 1,81 [95 % KI 1,30–2,52] in (Fiolaki et al. 2017) bzw. OR 2,43 [95 % KI 1,51–3,91] in (Lim et al. 2020)), eine höhere Wahrscheinlichkeit für schwere Rezidive (OR 2,65 [95 % KI 1,00–7,01] in (Lim et al. 2020)) und eine erhöhte Rate des kombinierten Endpunkts aus ischämischem Schlaganfall oder TIA,

Myokardinfarkt und vaskulärem Tod (OR 2,93 [95 % KI 1,90–4,51] ebenfalls in (Lim et al. 2020)). Zusammenfassend wird aus den Metaanalysen (Fiolaki et al. 2017, Lim et al. 2020) und anderen rezenten Studien (Zhang et al. 2017, Kim et al. 2018) gefolgert, dass die biochemische Resistenz wahrscheinlich prognostischer Marker für eine klinische Resistenz ist.

In den Leitlinien der European Society of Cardiology zum akuten Koronarsyndrom wird – basierend auf den RKS TOPIC (Cuisset et al. 2017) und TROPICAL-ACS (Sibbing et al. 2017) – eine Deeskalation der TFH (d. h. der Wechsel von Prasugrel oder Ticagrelor auf Clopidogrel) als Konsequenz einer Funktionstestung bereits empfohlen (Collet et al. 2020), wobei die Funktionstestungen in den meisten Studien vor perkutaner Stentimplantation und/oder > 14 Tage nach Ereignis bzw. nach Start der jeweiligen TFH durchgeführt wurden (Collet et al. 2012, Cayla et al. 2016, Cuisset et al. 2017, Sibbing et al. 2017).

Angeichts der schlechteren Datenlage und des höheren Risikos für intrakranielle Blutungen bei Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall oder TIA ist eine einfache Extrapolation der kardiologischen Empfehlung nicht gestattet. Nichtsdestotrotz kann eine Thrombozytenfunktionstestung bei komplexen neuroradiologischen Interventionen, Stentversorgung und Hochrisikosituationen erwogen werden. Grundsätzlich wären einheitliche Tests und mehr qualitativ hochwertigen Studien wünschenswert, bei denen auch die Testvergleichbarkeit bei Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall oder TIA untersucht wird (Shao et al. 2020).

Schlüsselfrage 11

Erhöht eine Genotyp-Analyse zur Beurteilung des zu erwartenden Therapieansprechens die Wirksamkeit¹ und Sicherheit² der Sekundärprophylaxe mit TFH bei Patienten nach akutem ischämischem Schlaganfall oder TIA?

Empfehlung	Neu Stand (2022)
Auf eine Genotypisierung <u>kann</u> aufgrund der aktuellen Datenlage verzichtet werden.	
Konsensstärke: 100 %	

Begründung:

Die Pharmakodynamik und Pharmakokinetik des Prodrugs Clopidogrel setzt zunächst eine intestinale Absorption mittels P-Glykoprotein voraus. Das Prozessieren des Clopidogrel erfolgt in der Leber durch die Gruppe der Cytochrom-P450-Enzyme. Die daraus resultierenden aktiven Metabolite inhibieren den P2Y₁₂-Rezeptor der Thrombozyten und verhindern damit die Adenosindiphosphat-vermittelte Aktivierung dieser. Polymorphismen in dem CYP2C19-Gen führen zu einer verringerten Aktivität des Enzyms, sodass die Bildung der aktiven Metabolite reduziert wird. Hierbei sind insbesondere die Allele *2 und *3 mit einem Funktionsverlust assoziiert (Karazniewicz-Lada et al. 2012, Brown et al. 2018). Der Metabolismus des Prasugrel beruht auf einer Umsetzung durch CYP3A und CYP2B6 und ist weniger abhängig von CYP2C9 und CYP2C19. Im Gegensatz zu Clopidogrel und Prasugrel benötigt Ticagrelor keine Biotransformation (Floyd et al. 2012, Agrawal et al. 2013).

In einer Metaanalyse (15 Studien, 4762 Patienten) wurde bei mit Clopidogrel behandelten Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA mit den CYP2C19-Loss-of-Function-Allelen (*2, *3, *8) ein im Vergleich zu Patienten ohne diese Allelvariation erhöhtes Schlaganfallrezidivrisiko beobachtet (12,0 % vs. 5,8 %, RR 1,92 [95 % KI 1,57–2,35], $p < 0,001$) (Pan et al. 2017). Insbesondere war in der CHANCE-Studie (Wang et al. 2016), welche die doppelte TFH mit ASS und Clopidogrel vs. die Monotherapie mit ASS nach leichtem ischämischem Schlaganfall oder Hochrisiko-TIA untersuchte, das Schlaganfallrezidivrisiko unter doppelter TFH nur in der Patientengruppe reduziert, die nicht Träger der CYP2C19-Loss-of-Function-Allele waren. Diese Ergebnisse unterstützen die Rolle des CYP2C19-Genotyps für die Wirksamkeit einer TFH mit Clopidogrel, konnten allerdings in einer rezenten Studie nicht reproduziert werden (Meschia et al. 2020). Weitere Subgruppenanalysen der CHANCE-Studie legen nahe, dass die Analytik des Genotyps für die Prognoseabschätzung besonders zielführend erscheint, wenn weitere Komorbiditäten wie z. B. Niereninsuffizienz (Wu et al. 2018) oder Adipositas (Mo et al. 2020) vorliegen.

In der randomisierten CHANCE2-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Clopidogrel (Tag 1: 300 mg, Tag 2–90: 75 mg) vs. Ticagrelor (Tag 1: 180 mg, Tag 2–90: zweimal 90 mg) bei chinesischen CYP2C19-Loss-of-Function-Allelträgern (98 % Han-Chinesen) nach leichtem Schlaganfall oder TIA untersucht (Wang 2021). Während der ersten 21 Tage erhielten alle Patienten zusätzlich ASS (Tag 1: 75 bis 300 mg, Tag 2–21: 75 mg). Das Schlaganfallrezidivrisiko bis Tag 90 war in der Ticagrelor-Gruppe mit 6,0 % etwas niedriger als in der Clopidogrel-Gruppe mit 7,6 % (HR 0,77 [95 % KI 0,64–0,94], $p = 0,008$). Mittelschwere bis schwere Blutungen waren in beiden Studienarmen mit 0,3 % gleichermaßen selten, wohingegen jegliche Blutungskomplikationen in der Ticagrelor-Gruppe häufiger beobachtet wurden (5,3 % vs. 2,5 %; HR 2,18 [95 % KI 1,66–2,85]).

Weitere Studien mit ähnlichen Ergebnissen sind zu dieser Fragestellung bei kardiovaskulären Erkrankungen durchgeführt worden (Sibbing et al. 2019, Lewis et al. 2020, Lyu et al. 2020). In den Leitlinien der European Society of Cardiology zum akuten Koronarsyndrom wird ein Wechsel des TFH auf Grundlage der Genotypisierung im Rahmen einer kardiovaskulären Deeskalation (d. h. der Wechsel von Prasugrel oder Ticagrelor auf Clopidogrel) in Betracht gezogen (Collet et al. 2020). Studien, welche die Genotypisierung zur personalisierten TFH bei europäischen Patienten mit ischämischem Schlaganfall oder TIA untersuchten, stehen derzeit aus.

Schlüsselfrage 12

Ist ein Substanzwechsel oder die Kombination mit einem anderen gerinnungshemmenden Medikament bei Patienten, die unter TFH-Behandlung einen ischämischen Schlaganfall oder TIA erlitten, wirksamer¹ und sicherer² als die unveränderte Fortführung der Behandlung?

Empfehlung	Geprüft Stand (2022)
Eine generelle Umstellung auf einen anderen TFH als Monotherapie <u>kann</u> aufgrund fehlender Studiendaten <u>nicht</u> empfohlen werden. Die Adhärenz <u>sollte</u> überprüft und die Schlaganfallätiologie erneut abgeklärt werden.	
Konsensstärke: 100 %	

Begründung:

Es liegen keine Daten aus klinischen RKS vor. Bis zu 50 % der ischämischen Schlaganfälle ereignen sich unter vorbestehender TFH (Go et al. 2013). Bei wiederum ca. 50 % der Patienten besteht eine Noncompliance in Bezug auf Reduktion des kardiovaskulären Risikoprofils – einschließlich der Einnahme von TFH (Naderi et al. 2012). Eine mangelnde Adhärenz als Ursache für wiederholte Schlaganfälle legt auch die RESQUE-Studie nahe (Leoo et al. 2008): Obwohl indiziert, nahmen nur 79 % der untersuchten 889 Patienten mit wiederholten Schlaganfällen ein TFH und nur 21 % der Patienten mit Vorhofflimmern ein orales Antikoagulans ein.

In einer fünf klinische Studien und 8723 Patienten umfassenden Metaanalyse zur Sekundärprävention nach unter Monotherapie mit ASS aufgetretenem ischämischem Schlaganfall oder TIA war das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (HR 0,68 [95 % KI 0,54–0,85]) und Rezidivschlaganfälle (HR 0,70 [95 % KI 0,54–0,92]) im Vergleich zur unverändert fortgesetzten TFH mit ASS reduziert, wenn von ASS auf Clopidogrel bzw. Ticagrelor gewechselt oder eine doppelte TFH begonnen wurde (Lee et al. 2017).

Zu aktuellen Untersuchungen zur Thrombozytenfunktionstestung und Genotypisierung als Grundlage für die Wahl eines P2Y12-Inhibitors bei kardiovaskulären Patienten siehe Schlüsselfrage #10 bzw. #11.

Zur grundsätzlichen Effektivität und Sicherheit von Clopidogrel vs. ASS siehe Schlüsselfrage #2, von Ticagrelor oder Prasugrel vs. ASS oder Clopidogrel siehe Schlüsselfrage #3, von einer doppelten TFH siehe Schlüsselfrage #5 und von einer dualen Therapie aus NOAK und TFH siehe Schlüsselfrage #6.

Schlüsselfrage 13

Wie lange sollten Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA mit einem oder mehreren TFH behandelt werden, um die größtmögliche Wirksamkeit¹ und Sicherheit² zu erreichen?

Empfehlung	Geprüft Stand (2022)
Die Therapie mit einem TFH <u>soll</u> dauerhaft erfolgen, es sei denn, dass Kontraindikationen auftreten oder sich im Verlauf eine Indikation zur Antikoagulation ergibt.	
Eine dauerhafte Therapie mit mehreren TFH <u>sollte</u> in der Regel <u>nicht</u> erfolgen (vgl. Schlüsselfrage #5).	
Konsensstärke: 100 %	

Begründung:

Die frühestmöglich nach einem ischämischen Schlaganfall oder TIA eingeleitete TFH senkt das Risiko für einen erneuten Schlaganfall, einen Myokardinfarkt sowie für den vaskulären Tod (siehe Schlüsselfrage #7). In einer Kohortenstudie aus Schweden fand sich über eine im Median 3-jährige Beobachtungsdauer von insgesamt 601.527 Patienten, welche ASS zur Primär- oder Sekundärprophylaxe einnahmen, bei unbegründetem Absetzen der TFH eine > 30%ige Zunahme kardiovaskulärer Ereignisse (HR 1,37 [95 % KI 1,34–1,41]) (Sundstrom et al. 2017). Eine britische Kohortenstudie, in der 39.512 Patienten, welche die ASS zur Sekundärprophylaxe kardio- und zerebrovaskulärer Ereignisse einnahmen, im Durchschnitt 3,4 Jahre nachbeobachtet wurden, zeigte

nach Absetzen der TFH ein um 40 % erhöhtes Risiko für ischämische Schlaganfälle und TIA (RR 1,40 [95 % KI 1,03–1,92]) (García Rodríguez et al. 2011).

In einer gepoolten Analyse (Rothwell et al. 2016) von 15.778 Patienten aus 12 Studien, von welchen 11 die Monotherapie mit ASS vs. Placebo zur Sekundärprophylaxe nach ischämischem Schlaganfall oder TIA untersuchten, führte die Einnahme von ASS interessanterweise nur während der ersten 12 Wochen nach Index-Ereignis zu einer Vermeidung von Rezidivschlaganfällen oder TIA und nur während der ersten sechs Wochen zudem zu einer Vermeidung schwerer oder fataler Rezidivschlaganfälle. Nach 12 Wochen war kein Vorteil mehr durch ASS zu verzeichnen, wobei der initiale Benefit allerdings erhalten blieb (Rothwell et al. 2016). Bevor diese Beobachtung jedoch therapeutische Implikationen nach sich zieht, muss dieser Sachverhalt in prospektiven Untersuchungen näher beleuchtet und auch verstanden werden, ebenso, weshalb der sekundärprophylaktische Vorteil des mittlerweile (nicht nur) in Deutschland bedeutungslosen (siehe Schlüsselfrage #5) Dipyridamol auch über 12 Wochen hinaus nachzuweisen war (Rothwell et al. 2016).

Bei 1811 britischen (Oxford Vascular Study) und asiatischen Patienten (University of Hongkong), die nach ischämischem Schlaganfall oder TIA mit TFH behandelt wurden und ≥ 5 zerebrale Mikroblutungen hatten, überwog das Risiko für einen erneuten ischämischen Schlaganfall nur im ersten Jahr das Risiko für intrazerebrale Blutungen, jedoch nicht in der Zeit nach 12 Monaten (11,2 % vs. 12,0 %) (Lau et al. 2018). Zudem war das Risiko für behindernde/fatale intrazerebrale Blutungen bei Patienten mit ≥ 5 Mikroblutungen nach > 12 Monaten signifikant höher als das für behindernde/fatale ischämische Schlaganfälle (82 % vs. 40 %, $p = 0,035$) (Lau et al. 2018). Auch hier müssen zukünftige Studien prüfen, ob und, wenn ja, ab welcher Behandlungsdauer das Risiko für (schwere) intrazerebrale Blutungen den sekundärprophylaktischen Vorteil des ASS in dieser oder anderen Hochrisikogruppen überwiegt.

Schlüsselfrage 14

Ist eine Unterbrechung der TFH-Behandlung vor Operationen oder invasiven Eingriffen bei Patienten, welche TFH zur Sekundärprophylaxe nach akutem ischämischem Schlaganfall oder TIA einnehmen, wirksamer¹ und sicherer² als eine unterbrechungsfreie Fortführung der Sekundärprophylaxe?

Empfehlung	Neu Stand (2022)
Bei einer Unterbrechung der TFH-Behandlung ist von einem erhöhten Risiko für Schlaganfall, aber auch für andere kardiovaskuläre Ereignisse auszugehen. Daher <u>sollte</u> vor einer Operation oder einem invasiven Eingriff eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Hierbei <u>sollten</u> das mit dem Eingriff verbundene Blutungsrisiko und das Risikoprofil des Patienten unter Berücksichtigung der Art der notwendigen TFH-Behandlung gegeneinander abgewogen werden. Für den zahnärztlichen Eingriff wird auf die DEGAM-Praxisempfehlung zur Leitlinie „Zahnärztliche Chirurgie unter oraler Antikoagulation/Thrombozytenaggregationshemmung“ (gültig bis 10/24) (https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/083-018.html) hingewiesen.	
Konsensstärke: 100 %	

Begründung:

Fallkontrollstudien zeigen, dass eine Unterbrechung der TFH-Behandlung mit einem erhöhten Risiko für Schlaganfälle, aber auch für anderweitige kardiovaskuläre Ereignisse verbunden ist (García Rodríguez et al. 2011, Sundstrom et al. 2017). Eine Cochrane-Metaanalyse kam zu dem Schluss, dass auf Basis der aktuell vorliegenden RKS weder Evidenz für Unterschiede durch eine Unterbrechung der TFH im Hinblick auf Mortalität nach 6 Monaten bzw. 30 Tagen oder Blutungen mit Notwendigkeit eines erneuten chirurgischen Eingriffs noch Evidenz für Unterschiede im Hinblick auf ischämische Ereignisse (Lewis et al. 2018) vorliegt. Insgesamt wurden jedoch auf Basis der eingeschlossenen RKS nur die Daten von 666 Patienten (einschließlich der Studien STRATAGEM (Mantz et al. 2011) und ASINC (Oscarsson et al. 2010)) ausgewertet. Schlaganfälle wurden nicht als Untergruppe ischämischer Ereignisse differenziert. Bei den durchgeführten chirurgischen Eingriffen handelte es sich um offene und laparoskopische abdominal- und thoraxchirurgische, orthopädische, urologische, onkologische, HNO-chirurgische und gynäkologische Operationen.

POISE-2 (Devereaux et al. 2014), eine Studie mit 10.000 Patienten, wurde von dieser Metaanalyse ausgeschlossen, da alle Patienten durchschnittlich 7 Tage (mind. aber 3 Tage) vor der Operation ASS pausiert hatten und erst am Operationstag randomisiert wurden. Entsprechend des Ergebnisses wurde dann ggf. wieder (2–4 h vor OP) ASS eingenommen. Die Eingriffe umfassten orthopädische, allgemeinchirurgische, urologische, gynäkologische, gefäßchirurgische oder thoraxchirurgische Operationen. Es zeigte sich ein signifikant erhöhtes Blutungsrisiko unter Fortführung von ASS (HR 1,23 [95 % KI 1,01–1,49], $p = 0,04$), jedoch ohne Auswirkungen auf die Gesamtmortalität. Mit 16 Schlaganfällen von 4998 Patienten in der ASS-Gruppe und 19 von 5012 in der Placebo-Gruppe ergibt sich mit einer HR 0,84 ([95 % KI 0,43–1,64], $p = 0,62$) keine signifikante Auswirkung auf Schlaganfälle.

Eine Metaanalyse, die 7 RKS mit insgesamt 28.302 Patienten (Wolff et al. 2018) und auch POISE-2 (Devereaux et al. 2014) berücksichtigt hat, kommt zu dem Schluss, dass es mit 4,4 % unter ASS vs. 3,7 % ohne ASS (OR 1,18 [95 % KI 1,05–1,33], $p = 0,007$) zu signifikant mehr schweren Blutungen kam, sich aber keine Auswirkungen auf Gesamtmortalität (3,7 % unter ASS vs. 3,8 % ohne ASS, OR 0,97 [95 % KI 0,86–1,10]) oder zerebrovaskuläre Ereignisse (0,6 % unter ASS vs. 0,6 % ohne ASS, OR 0,96 [95 % KI 0,71–1,30], $I^2 = 0$ %, $p = 0,81$) zeigten.

Ähnlich ergab eine Metaanalyse (Columbo et al. 2018), die 46 Studien (8 RKS, 13 prospektive sowie 25 retrospektive Beobachtungsstudien) einschloss und damit Daten von > 30.000 Patienten umfasst, ein RR 1,14 ([95 % KI 1,03–1,26], $p = 0,009$) für die Notwendigkeit von Transfusionen bei Fortführung von ASS, aber mit einem RR 0,96 ([95 % KI 0,76–1,22], $p = 0,76$) keine signifikante Zunahme erforderlicher chirurgischer Revisionen. Für Clopidogrel zeigte sich mit einem RR 1,84 ([95 % KI 0,87–3,87], $p = 0,11$) und für doppelte TFH mit einem RR 1,51 ([95 % KI 0,92–2,49], $p = 0,1$) nur ein Trend zu einer Zunahme von Re-Interventionen, Transfusionen hingegen waren mit einem RR 1,33 ([95 % KI 1,15–1,55], $p = 0,001$) unter doppelter TFH signifikant häufiger. Bzgl. Myokardischämie (RR 1,06 [95 % KI 0,79–1,43], $p = 0,69$), Schlaganfall (RR 0,97 [95 % KI 0,71–1,33], $p = 0,87$) und Gesamtmortalität (RR 0,97 [95 % KI 0,87–1,1], $p = 0,66$) wurden für ASS im Vergleich zu Kontrollen ebenfalls keine Unterschiede gefunden. Eine Differenzierung zwischen hämorrhagischen oder ischämischen Schlaganfällen wird in keiner der vorliegenden Studien berichtet.

Zusammenfassend gibt es Evidenz für ein signifikant erhöhtes Blutungsrisiko bei Fortführung der TFH. Diese Blutungskomplikationen wirken sich aber nicht signifikant auf die Gesamtmortalität aus. Hervorzuheben ist jedoch eine Subgruppenanalyse (Graham et al. 2018) von POISE-2 (Devereaux et al. 2014) über 234 Patienten unter ASS vs. 236 Patienten, die Placebo erhielten, mit z. n. perkutaner Koronarintervention. Diese ergab signifikant weniger Myokardischämien mit einer absoluten Risikoreduktion von 5,9 % [95 % KI 1,0 %–10,8 %], HR 0,44 [95 % KI 0,22–0,87], p für Interaktion = 0,021) unter ASS. In dieser Subgruppenanalyse gab es je 1 Schlaganfall pro Arm. In Anbetracht der Ergebnisse aus Fallkontrollstudien mit 39.512 Schlaganfallpatienten, die ein RR 1,97 [95 % KI 1,24–3,12] für ischämische Schlaganfälle oder TIA innerhalb der ersten 15 Tage nach Unterbrechung der Behandlung mit ASS fand (García Rodríguez et al. 2011), zeigt sich, dass die notwendigen RKS mit entsprechenden Populationen noch nicht existieren.

Es sollte daher interdisziplinär das individuelle Risiko des Patienten für eine Ischämie (Stent, Stenosen, kardiovaskuläre Risikofaktoren) gegen das individuelle, operationsspezifische Risiko für eine Blutung abgewogen werden. Bei Eingriffen, bei denen eine Kompression einer Blutung möglich wäre oder die an einem wenig durchbluteten Organ (z. B. Cornea) erfolgen, kann zumeist eine Monotherapie mit einem TFH fortgeführt werden. Bei Operationen, bei denen eine lokale Blutungsstillung erschwert ist (z. B. neurochirurgische Eingriffe am Gehirn oder Myelon) oder bei denen Bluttransfusionen auch ohne TFH zu erwarten sind, sollte in der Regel die Therapie mit dem TFH unterbrochen werden. Aber auch hierbei kann bei Vorliegen eines individuell deutlich erhöhten Ischämierisikos, wie beispielsweise durch einen kürzlich implantierten Stent oder eine höchstgradige Stenose, eine Fortführung einer Therapie mit ASS erwogen werden. Im Falle einer doppelten TFH kann ggf. ein Bridging erfolgen. In Anlehnung an das kardiologische Vorgehen können Anhaltspunkte für ein risikostratifiziertes praktisches Vorgehen bei elektiven Eingriffen der graphischen Übersicht aus (Godier et al. 2018) oder den Tabellen 1 und 2 aus (Filipescu et al. 2020) und bei nicht elektiven Eingriffen aus (Godier et al. 2019) entnommen werden.

Als Beispiele häufiger klinischer Fragestellungen wird bei zahnärztlichen Eingriffen die Fortführung von ASS empfohlen (Wahl 2014). Bei Koloskopien einschließlich Polypektomie wird nicht von einem relevant erhöhten Blutungsrisiko unter ASS ausgegangen, bei Clopidogrel oder doppelter TFH sollte eine Abwägung erfolgen, wobei selten auftretende Blutungskomplikationen in der Regel unproblematisch verlaufen (Feagins 2017). Für die Karotis-Thrombendarteriektomie besteht die klare Indikation für die Fortführung von ASS (vgl. entsprechende Leitlinien (Jones et al. 2016, AWMF 2020) (RR 1,21 [95 % KI 1,04–1,42]) für den kombinierten Endpunkt Schlaganfall und Mortalität ohne TFH in (Zimmermann et al. 2018)), während die Daten zu einer doppelten TFH heterogen sind (Jones et al. 2016, Barkat et al. 2017, Zimmermann et al. 2018, Jiang et al. 2020).

Wird eine Indikation für die Unterbrechung der TFH gesehen, sollte, unter Berücksichtigung der Wirkdauer, ASS 3 Tage, Clopidogrel 5 Tage, Prasugrel 7 Tage und Ticagrelor 5 Tage (Godier et al. 2018, Rossini et al. 2018) vor dem Eingriff pausiert werden. Für neurochirurgische Eingriffe wird das Pausieren jeweils zusätzlich 2 Tage früher empfohlen (d. h. ASS 5 Tage bzw. Clopidogrel 7 Tage) (Godier et al. 2018).

Schlüsselfrage 15

Ist die adjuvante Behandlung mit Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI) oder Antihistaminika bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA wirksamer¹ und sicherer² als die TFH-Behandlung ohne Magenschutz?

Empfehlung	Modifiziert Stand (2022)
1. Ein großzügiger Einsatz von PPI unter TFH ohne gastrointestinale Probleme <u>sollte</u> vermieden und die Indikation kritisch gestellt werden. 2. Falls bei Magenbeschwerden und/oder Ulcusleiden zusätzlich zu der TFH ein PPI gegeben wird, sind bei der Kombination von Clopidogrel mögliche Arzneimittelinteraktionen zu berücksichtigen: Die Kombination mit Esomeprazol oder Omeprazol <u>sollte</u> hier vermieden werden.	
Konsensstärke: 100 %	

Begründung:

Ad 1.: Eine prospektive populationsbasierte Kohortenstudie (Oxford Vascular Study) untersuchte über einen Nachbeobachtungszeitraum von 10 Jahren das Auftreten und das Outcome nach Blutungskomplikationen bei 3166 Patienten, die nach erstmaliger TIA, ischämischem Schlaganfall oder Myokardinfarkt mit TFH (zumeist ASS) behandelt wurden (Li 2017). Nur 24 % der untersuchten Patienten erhielten einen PPI. Mit höherem Lebensalter (\geq vs. $<$ 75 Jahre) fand sich eine Zunahme schwerer (HR 3,10 [95 % KI 2,27–4,24], $p < 0,0001$) und fataler Blutungen (HR 5,53 [95 % KI 2,65–11,54], $p < 0,0001$), wobei behindernde bis fatale obere gastrointestinale Blutungen mit einem absoluten Risiko von 9,15 (95 % KI 6,67–12,24) pro 1000 Patientenjahren häufiger auftraten als behindernde und fatale intrazerebrale Blutungen. Die Autoren schätzten die NNT zur Verhinderung behindernder oder und fataler gastrointestinaler Blutungen – basierend auf früheren Studien (Mo 2015) – auf 338 bei unter 65-jährigen und auf nur 25 bei über 85-jährigen Patienten und legten deshalb die prophylaktische Gabe von PPI bei \geq 75-jährigen mit TFH behandelten Patienten nahe. Prospektive RKS existieren keine.

Ad 2.: In ersten Studien wurde eine Abschwächung des sekundärpräventiven Effekts von Clopidogrel durch die Kombination mit einem PPI beschrieben (Pezalla et al. 2008), andere Analysen führten die erhöhte Rate kardiovaskulärer Ereignisse auf den Einsatz des PPI selbst zurück (Charlot et al. 2010). Eine rezente Metaanalyse aus 22 Studien zeigte ein erhöhtes Schlaganfallrisiko unter einer simultanen Behandlung mit PPI und Thienopyridinen (adjustierte HR 1,30 [95 % KI 1,04–1,61], $p = 0,02$) (Malhotra et al. 2018). In einer Metaanalyse fand sich eine erhöhte Rate kardiovaskulärer Ereignisse nur in Beobachtungsanalysen (RR 1,25 [95 % KI 1,11–1,42], $I^2 = 81$ %, $p < 0,001$), jedoch nicht in einer Auswertung, basierend auf Daten aus kontrollierten Studien (RR 0,89 [95 % KI 0,34–2,33], $I^2 = 0$ %, $p = 0,85$) (Batchelor et al. 2018). Es sind mögliche Interaktionen (CYP2C19) zwischen PPI und Clopidogrel beschrieben, wobei für Esomeprazol und Omeprazol Daten für eine relevante Interaktion vorliegen (Frelinger et al. 2012, Zvyaga et al. 2012). Die United States Federal Drug Agency hat daher für die Kombination von Clopidogrel und diesen beiden Arzneimitteln eine Warnung ausgesprochen (US Food and Drug Administration 2009), während ein entsprechender Rote-Hand-Brief (BfArM 2009) sich auf die Gesamtgruppe der PPI bezieht.

Eine Studie (N = 320) konnte zeigen, dass bei Patienten, die unter ASS Ulcuskomplikationen hatten, die Umstellung auf Clopidogrel bzgl. der Reduktion weiterer gastrointestinaler Ulcuskomplikationen der kombinierten Behandlung mit ASS und Esomeprazol unterlegen ist (Chan et al. 2005).

Falls bei Magenbeschwerden und/oder Ulcusleiden zusätzlich zu der TFH ein PPI gegeben wird, sind bei der Kombination von Clopidogrel mögliche Arzneimittelinteraktionen zu berücksichtigen. Die Kombination mit Esomeprazol oder Omeprazol sollte vermieden werden. Nach Schlaganfällen sollte daher bei entsprechenden gastrointestinalen Risikopatienten eine Umstellung erwogen werden. Andere magensäurevermindernde Arzneimittel, wie Histamin-2-Rezeptorblocker oder Antazida, beeinträchtigen die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung des Clopidogrel nicht und sollten bei Verträglichkeit alternativ zum Einsatz kommen (BfArM 2009). Bei Einnahme von Omeprazol sollte Cilostazol in reduzierter Dosis (50 mg 2 x/Tag) gegeben werden.

Schlüsselfrage 16

Reduziert die Komedikation mit nicht steroidal Antiphlogistika (NSAR) die Wirksamkeit¹ und Sicherheit² der Sekundärprophylaxe mit TFH bei Patienten nach akutem ischämischem Schlaganfall oder TIA?

Empfehlung	Neu Stand (2022)
Bei Komedikation von NSAR <u>sollte</u> die reduzierte Wirksamkeit des ASS berücksichtigt werden. Es wird eine zeitlich versetzte Gabe der NSAR (i. d. R. mindestens 30 Minuten) nach Einnahme des ASS empfohlen.	
Konsensstärke: 100 %	

Begründung:

ASS ist ein irreversibler Inhibitor der Cyclooxygenase-1 (COX-1) und hemmt dieses Enzym für die gesamte Lebensdauer der Plättchen. Bei gleichzeitiger Gabe eines NSAID mit hemmendem Effekt auf die COX-1 wird dasselbe Enzym reversibel gehemmt. Durch die Kompetition um das gemeinsame Effektormolekül wird nur ein Teil der COX-1 durch ASS für die gesamte Lebensdauer der Thrombozyten gehemmt. Die Reversibilität des NSAID führt im Verlauf dazu, dass das Enzym weder durch das NSAID noch durch das ASS (kurze Halbwertszeit) gehemmt ist (Catella-Lawson et al. 2001, Russo et al. 2016). In einer kleinen Patientenkohorte wurde dieser Effekt für eine erhöhte Rate an Schlaganfallrezidiven und TIA verantwortlich gemacht (Gengo et al. 2008). Eine höhere Mortalität und das häufigere Auftreten von Myokardinfarkten bei gleichzeitiger Gabe von NSAID und ASS bei kardiovaskulären Erkrankungen wurde in verschiedenen Studien beschrieben (u. a. (Kurth et al. 2003, MacDonald et al. 2003)).

Die United States Federal Drug Agency rät – basierend u. a. auf Daten aus (Catella-Lawson et al. 2001, MacDonald et al. 2003) – zur Einnahme von Ibuprofen entweder 8 h vor oder 30 min nach der Gabe eines nicht magensaftresistenten ASS (Food Drug Administration U. S. Department of Health Human Services 2007).

Auch bei der Komedikation mit Metamizol und ASS wurden konkurrierende Effekte auf die COX-1 (Polzin et al. 2013) mit Relevanz für das Auftreten vaskulärer Ereignisse (Dannenberg et al. 2016)

gezeigt. Die Einnahme von ASS 30 min vor Einnahme von Metamizol beeinträchtigte das Ausmaß der TFH nicht (Polzin et al. 2015).

Schlüsselfrage 17

Reduziert die Komedikation mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) die Wirksamkeit¹ und Sicherheit² der Sekundärprophylaxe mit TFH bei Patienten nach akutem ischämischem Schlaganfall oder TIA?

Empfehlung	Neu Stand (2022)
Aktuelle RKS zeigten kein erhöhtes Blutungsrisiko durch Komedikation mit Fluoxetin. Angesichts früherer Hinweise auf eine Zunahme des Blutungsrisikos (insbesondere gastrointestinaler Blutungen) durch Komedikation von TFH und SSRI <u>sollte</u> bei einer Indikation für einen SSRI daher Fluoxetin anderen SSRI vorgezogen werden. Bei Komedikation von SSRI mit Clopidogrel <u>sollte</u> eine möglicherweise reduzierte Wirksamkeit der TFH berücksichtigt werden.	
Konsensstärke: 100 %	

Begründung:

Die Datenlage bezüglich Wechselwirkungen bei der Einnahme von SSRI und TFH nach akutem ischämischem Schlaganfall oder TIA ist begrenzt.

Die inhibitorische Wirkung einiger SSRI (z. B. Fluoxetin und Fluvoxamin) auf das CYP2C19-System ist beschrieben: Es wurde in einer Kohortenstudie und Metaanalyse gezeigt, dass Patienten mit Clopidogrel und einem CYP2C19-inhibierenden SSRI eine um 11 % höhere Rate ischämischer Ereignisse hatten im Vergleich zu denen, die einen nicht CYP2C19-inhibierenden SSRI eingenommen hatten (HR 1,11 [95 % KI 1,01–1,22]), wobei die Gesamtmortalität nicht beeinflusst war (Bykov et al. 2017). Mit Clopidogrel behandelte Patienten nach perkutaner Koronarintervention hatten bei gleichzeitiger Einnahme eines SSRI eine signifikant erhöhte Rate schwerer kardialer Komplikationen (MACE) (HR 1,21 [95 % KI 1,02–1,43], $p = 0,030$) (Iasella et al. 2019). Dabei waren die Blutungsereignisse nicht signifikant unterschiedlich.

Auf der anderen Seite zeigte eine retrospektive Analyse prospektiv erhobener Registerdaten, dass mit SSRI und TFH vorbehandelte Schlaganfallpatienten auch nach Thrombolyse keine erhöhte Rate symptomatischer intrazerebraler Blutungen im Vergleich zu Patienten ohne diese Medikationen aufwiesen (Scheitz et al. 2017). Auch die rezenten RKS AFFINITY (AFFINITY Trial Collaboration 2020), EFFECTS (EFFECTS Trial Collaboration 2020) und FOCUS (FOCUS Trial Collaboration 2019), welche SSRI nach Schlaganfall (davon je nach RKS 85–90 % ischämische Schlaganfälle) untersuchten, zeigten keine Zunahme schwerer und intrakranieller Blutungen unter SSRI. Prinzipiell gibt es eine Assoziation mit SSRI und intrazerebralen Blutungen (Kubiszewski et al. 2020), das Blutungsrisiko wurde hierbei jedoch nicht durch die Gabe von TFH modifiziert (Renoux et al. 2017). Zudem sind gastrointestinale Blutungen (Opatrny et al. 2008) bei Einnahme eines SSRI häufiger und bei Komedikation aus TFH und SSRI sind vermehrt gastrointestinale und intrakranielle Blutungen beschrieben (Labos et al. 2011). Dies wird mit einer Beeinflussung der Plättchenfunktion durch die SSRI begründet. Der zugrunde

liegende Pathomechanismus ist die verringerte Freisetzung von Serotonin aus den Plättchen und die dadurch verringerte Plättchenaggregation (Russo et al. 2016).

Schlüsselfrage 18

Reduziert die Komedikation mit Valproinsäure (VPA) die Wirksamkeit¹ und Sicherheit² der Sekundärprophylaxe mit TFH bei Patienten nach akutem ischämischem Schlaganfall oder TIA?

Empfehlung	Neu Stand (2022)
Die unzureichende Evidenzlage erlaubt derzeit keine Stellungnahme zu dieser Frage.	
Konsensstärke: 92 %	

Begründung:

Daten zur Komedikation von VPA und TFH sind spärlich und teils widersprüchlich: Es wurden sowohl eine Beeinträchtigung der Plättchenfunktion und -aggregation, die Reduktion der Thrombozytenzahl und eine per se erhöhte Blutungsneigung (Gidal et al. 1994, Verrotti et al. 1999, Koenig et al. 2008, Buoli et al. 2018) als auch eine unbeeinträchtigte Plättchenfunktion und -zahl berichtet (Saluveer et al. 2014, Zighetti et al. 2015). Experimentelle Daten, welche eine veränderte Plättchenaggregation nur bei Tieren nach Schädel-Hirn-Trauma und hämorrhagischem Schock, nicht jedoch bei gesunden Tieren fanden, deuten auf komplexe zugrunde liegende Mechanismen hin (Bambakidis et al. 2017).

Der Einfluss der VPA wird mitbedingt durch deren inhibitorische Wirkung auf die Cyclooxygenase und dadurch die Synthese von Thromboxan A₂ in Thrombozyten (Kis et al. 1999).

Eine Metaanalyse nicht randomisierter Kohortenstudien zeigte, dass Patienten, die bereits einen ischämischen Schlaganfall erlitten hatten, ein geringeres Schlaganfallrezidivrisiko haben, wenn sie mit VPA statt mit anderen Antiepileptika behandelt wurden (Brookes et al. 2018). Diese Ergebnisse wurden als Teilaspekt in einer dänischen Kohortenanalyse bestätigt (Olesen et al. 2011).

Inwieweit diese Wirkung bei Komedikation von VPA und TFH einen zusätzlichen Einfluss auf die betroffenen Signalwege der TFH zeigt, wurde bislang nicht beschrieben. Es ist jedoch für die Komedikation mit hoch dosiertem ASS bekannt, dass VPA aus der Albuminbindung gedrängt wird und sich der freie Anteil der VPA so weit erhöht, dass sogar toxische Effekte begünstigt werden (Farrell et al. 1982, Orr et al. 1982, Abbott et al. 1986, de Leon et al. 2009).

¹ effektivere Vermeidung des kombinierten Endpunkts (Myokardinfarkt, Schlaganfall, vaskulärer Tod) oder eines wiederholten ischämischen Schlaganfalls

² effektivere Vermeidung intrakranieller, schwerwiegender oder tödlicher Blutungen

Literatur

Abbott, F. S., J. Kassam, J. M. Orr and K. Farrell (1986). "The effect of aspirin on valproic acid metabolism." Clin Pharmacol Ther **40**(1): 94-100.

Aboyans, V., J. B. Ricco, M. E. L. Bartelink, M. Bjorck, M. Brodmann, T. Cohnert, J. P. Collet, M. Czerny, M. De Carlo, S. Debus, C. Espinola-Klein, T. Kahan, S. Kownator, L. Mazzolai, A. R. Naylor, M. Roffi, J. Rother, M. Sprynger, M. Tendera, G. Tepe, M. Venermo, C. Vlachopoulos, I. Desormais and E. S. C. S. D. Group (2018). "2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS)." Eur Heart J **39**(9): 763-816.

AFFINITYTrialCollaboration (2020). "Safety and efficacy of fluoxetine on functional outcome after acute stroke (AFFINITY): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial." Lancet Neurol **19**(8): 651-660.

Agrawal, K. and D. L. Bhatt (2013). "Antiplatelet therapy: Does prasugrel or ticagrelor suffice in patients with STEMI?" Nat Rev Cardiol **10**(3): 121-122.

Aguilar-Salinas, P., G. J. Agnoletto, L. B. C. Brasiliense, R. Santos, M. F. Granja, D. Gonsales, A. Aghaebrahim, E. Sauvageau and R. A. Hanel (2019). "Safety and efficacy of cangrelor in acute stenting for the treatment of cerebrovascular pathology: preliminary experience in a single-center pilot study." J Neurointerv Surg **11**(4): 347-351.

Amarenco, P., H. Denison, S. R. Evans, A. Himmelmann, S. James, M. Knutsson, P. Ladenvall, C. A. Molina, Y. Wang, S. C. Johnston, T. S. Committee and Investigators (2020). "Ticagrelor Added to Aspirin in Acute Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack in Prevention of Disabling Stroke: A Randomized Clinical Trial." JAMA Neurol.

Amarenco, P., H. Denison, S. R. Evans, A. Himmelmann, S. James, M. Knutsson, P. Ladenvall, C. A. Molina, Y. Wang, S. C. Johnston, T. S. Committee and Investigators* (2020). "Ticagrelor Added to Aspirin in Acute Nonsevere Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack of Atherosclerotic Origin." Stroke **51**(12): 3504-3513.

Amarenco, P., P. C. Lavalley, J. Labreuche, G. W. Albers, N. M. Bornstein, P. Canhao, L. R. Caplan, G. A. Donnan, J. M. Ferro, M. G. Hennerici, C. Molina, P. M. Rothwell, L. Sissani, D. Skoloudik, P. G. Steg, P. J. Touboul, S. Uchiyama, E. Vicaut, L. K. Wong and T. I. o. Investigators (2016). "One-Year Risk of Stroke after Transient Ischemic Attack or Minor Stroke." N Engl J Med **374**(16): 1533-1542.

Anand, S. S., J. Bosch, J. W. Eikelboom, S. J. Connolly, R. Diaz, P. Widimsky, V. Aboyans, M. Alings, A. K. Kakkar, K. Keltai, A. P. Maggioni, B. S. Lewis, S. Stork, J. Zhu, P. Lopez-Jaramillo, M. O'Donnell, P. J. Commerford, D. Vinereanu, N. Pogossova, L. Ryden, K. A. A. Fox, D. L. Bhatt, F. Misselwitz, J. D. Varigos, T. Vanassche, A. A. Avezum, E. Chen, K. Branch, D. P. Leong, S. I. Bangdiwala, R. G. Hart, S. Yusuf and C. Investigators (2018). "Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial." Lancet **391**(10117): 219-229.

Angiolillo, D. J., F. Rollini, R. F. Storey, D. L. Bhatt, S. James, D. J. Schneider, D. Sibbing, D. Y. F. So, D. Trenk, D. Alexopoulos, P. A. Gurbel, W. Hochholzer, L. De Luca, L. Bonello, D. Aradi, T. Cuisset, U. S. Tantry, T. Y. Wang, M. Valgimigli, R. Waksman, R. Mehran, G. Montalescot, F. Franchi and M. J. Price (2017). "International Expert Consensus on Switching Platelet P2Y12 Receptor-Inhibiting Therapies." Circulation **136**(20): 1955-1975.

- Antithrombotic Trialists, C. (2002). "Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients." *BMJ* **324**(7329): 71-86.
- Antithrombotic Trialists, C., C. Baigent, L. Blackwell, R. Collins, J. Emberson, J. Godwin, R. Peto, J. Buring, C. Hennekens, P. Kearney, T. Meade, C. Patrono, M. C. Roncaglioni and A. Zanchetti (2009). "Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials." *Lancet* **373**(9678): 1849-1860.
- AWMF (2015, Jan 31, 2015). "AWMF S3-Leitlinie (Langversion) „Schlaganfall: Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke“, AWMF-Register-Nr. 030/133." Retrieved Jan 17, 2021, from https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-133l_S3_Sekundärprophylaxe_ischämischer_Schlaganfall_2015-02-abgelaufen.pdf.
- AWMF. (2020, 03.02.2020). "S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose." Retrieved 21.01.2021, from https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/004-028l_extracranielle-Carotisstenose-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2020-02_03.pdf.
- Bambakidis, T., S. E. Dekker, I. Halaweish, B. Liu, V. C. Nikolian, P. E. Georgoff, P. Piascik, Y. Li, M. Sillesen and H. B. Alam (2017). "Valproic acid modulates platelet and coagulation function ex vivo." *Blood Coagulation & Fibrinolysis* **28**(6): 479-484.
- Barkat, M., S. Hajibandeh, S. Hajibandeh, F. Torella and G. A. Antoniou (2017). "Systematic Review and Meta-analysis of Dual Versus Single Antiplatelet Therapy in Carotid Interventions." *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* **53**(1): 53-67.
- Batchelor, R., R. Kumar, J. F. M. Gilmartin-Thomas, I. Hopper, W. Kemp and D. Liew (2018). "Systematic review with meta-analysis: risk of adverse cardiovascular events with proton pump inhibitors independent of clopidogrel." *Aliment Pharmacol Ther* **48**(8): 780-796.
- Bath, P. M., L. J. Woodhouse, J. P. Appleton, M. Beridze, H. Christensen, R. A. Dineen, L. Duley, T. J. England, K. Flaherty, D. Havard, S. Heptinstall, M. James, K. Krishnan, H. S. Markus, A. A. Montgomery, S. J. Pocock, M. Randall, A. Ranta, T. G. Robinson, P. Scutt, G. S. Venables, N. Sprigg and T. Investigators (2018). "Antiplatelet therapy with aspirin, clopidogrel, and dipyridamole versus clopidogrel alone or aspirin and dipyridamole in patients with acute cerebral ischaemia (TARDIS): a randomised, open-label, phase 3 superiority trial." *Lancet* **391**(10123): 850-859.
- BfArM. (2009, Jul, 2009). "Rote-Hand-Brief zu Plavix®." Retrieved Jan 17, 2021, from https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/RI_rhb/2009/rhb-plavix.pdf?__blob=publicationFile&v=5.
- Bosch, J., J. W. Eikelboom, S. J. Connolly, N. C. Bruns, V. Lanius, F. Yuan, F. Misselwitz, E. Chen, R. Diaz, M. Alings, E. M. Lonn, P. Widimsky, M. Hori, A. Avezum, L. S. Piegas, D. L. Bhatt, K. R. H. Branch, J. L. Probstfield, Y. Liang, L. Liu, J. Zhu, A. P. Maggioni, P. Lopez-Jaramillo, M. O'Donnell, K. A. A. Fox, A. Kakkar, A. N. Parkhomenko, G. Ertl, S. Stork, K. Keltai, M. Keltai, L. Ryden, G. R. Dagenais, N. Pogossova, A. L. Dans, F. Lanus, P. J. Commerford, C. Torp-Pedersen, T. J. Guzik, P. B. Verhamme, D. Vinereanu, J. H. Kim, J. W. Ha, A. M. Tonkin, J. D. Varigos, B. S. Lewis, C. Felix, K. Yusoff, P. G. Steg, V. Aboyans, K. P. Metsarinne, S. S. Anand, R. G. Hart, A. Lamy, P. Moayyedi, D. P. Leong, M. Sharma and S. Yusuf (2017). "Rationale, Design and Baseline Characteristics of Participants in the Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS) Trial." *Can J Cardiol* **33**(8): 1027-1035.

- Brookes, R. L., S. Crichton, C. D. A. Wolfe, Q. Yi, L. Li, G. J. Hankey, P. M. Rothwell and H. S. Markus (2018). "Sodium Valproate, a Histone Deacetylase Inhibitor, Is Associated With Reduced Stroke Risk After Previous Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack." Stroke **49**(1): 54-61.
- Brown, S. A. and N. Pereira (2018). "Pharmacogenomic Impact of CYP2C19 Variation on Clopidogrel Therapy in Precision Cardiovascular Medicine." J Pers Med **8**(1).
- Buoli, M., M. Serati, A. Botturi and A. C. Altamura (2018). "The Risk of Thrombocytopenia During Valproic Acid Therapy: A Critical Summary of Available Clinical Data." Drugs R D **18**(1): 1-5.
- Bykov, K., S. Schneeweiss, R. J. Glynn, M. A. Mittleman, D. W. Bates and J. J. Gagne (2017). "Updating the Evidence of the Interaction Between Clopidogrel and CYP2C19-Inhibiting Selective Serotonin Reuptake Inhibitors: A Cohort Study and Meta-Analysis." Drug Saf **40**(10): 923-932.
- Campo, G., L. Fileti, N. de Cesare, E. Meliga, A. Furgieri, F. Russo, S. Colangelo, S. Brugaletta, R. Ferrari, M. Valgimigli and T. R. Investigators (2010). "Long-term clinical outcome based on aspirin and clopidogrel responsiveness status after elective percutaneous coronary intervention: a 3T/2R (tailoring treatment with tirofiban in patients showing resistance to aspirin and/or resistance to clopidogrel) trial substudy." J Am Coll Cardiol **56**(18): 1447-1455.
- Cannon, C. P., D. L. Bhatt, J. Oldgren, G. Y. H. Lip, S. G. Ellis, T. Kimura, M. Maeng, B. Merkely, U. Zeymer, S. Gropper, M. Nordaby, E. Kleine, R. Harper, J. Manassie, J. L. Januzzi, J. M. Ten Berg, P. G. Steg, S. H. Hohnloser, R.-D. P. S. Committee and Investigators (2017). "Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation." N Engl J Med **377**(16): 1513-1524.
- CAPRIE Steering Committee (1996). "A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee." Lancet **348**(9038): 1329-1339.
- CAST Collaborative Group (1997). "CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group." Lancet **349**(9066): 1641-1649.
- Catella-Lawson, F., M. P. Reilly, S. C. Kapoor, A. J. Cucchiara, S. DeMarco, B. Tournier, S. N. Vyas and G. A. FitzGerald (2001). "Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin." N Engl J Med **345**(25): 1809-1817.
- Cayla, G., T. Cuisset, J. Silvain, F. Leclercq, S. Manzo-Silberman, C. Saint-Etienne, N. Delarche, A. Bellemain-Appaix, G. Range, R. El Mahmoud, D. Carrie, L. Belle, G. Souteyrand, P. Aubry, P. Sabouret, X. H. du Fretay, F. Beygui, J. L. Bonnet, B. Lattuca, C. Pouillot, O. Varenne, Z. Boueri, E. Van Belle, P. Henry, P. Motreff, S. Elhadad, J. E. Salem, J. Abtan, H. Rousseau, J. P. Collet, E. Vicaut, G. Montalescot and A. investigators (2016). "Platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy in elderly patients stented for an acute coronary syndrome (ANTARCTIC): an open-label, blinded-endpoint, randomised controlled superiority trial." Lancet **388**(10055): 2015-2022.
- Cervo, A., F. Ferrari, G. Barchetti, L. Quilici, M. Piano, E. Boccardi and G. Pero (2020). "Use of Cangrelor in Cervical and Intracranial Stenting for the Treatment of Acute Ischemic Stroke: A "Real Life" Single-Center Experience." AJNR Am J Neuroradiol **41**(11): 2094-2099.
- Chan, F. K., J. Y. Ching, L. C. Hung, V. W. Wong, V. K. Leung, N. N. Kung, A. J. Hui, J. C. Wu, W. K. Leung, V. W. Lee, K. K. Lee, Y. T. Lee, J. Y. Lau, K. F. To, H. L. Chan, S. C. Chung and J. J. Sung (2005). "Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding." N Engl J Med **352**(3): 238-244.

Charlot, M., O. Ahlehoff, M. L. Norgaard, C. H. Jørgensen, R. Sørensen, S. Z. Abildstrøm, P. R. Hansen, J. K. Madsen, L. Køber, C. Torp-Pedersen and G. Gislason (2010). "Proton-pump inhibitors are associated with increased cardiovascular risk independent of clopidogrel use: a nationwide cohort study." Ann Intern Med **153**(6): 378-386.

Chen, Z. M., P. Sandercock, H. C. Pan, C. Counsell, R. Collins, L. S. Liu, J. X. Xie, C. Warlow and R. Peto (2000). "Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke : A combined analysis of 40 000 randomized patients from the chinese acute stroke trial and the international stroke trial. On behalf of the CAST and IST collaborative groups." Stroke **31**(6): 1240-1249.

Chimowitz, M. I., M. J. Lynn, C. P. Derdeyn, T. N. Turan, D. Fiorella, B. F. Lane, L. S. Janis, H. L. Lutsep, S. L. Barnwell, M. F. Waters, B. L. Hoh, J. M. Hourihane, E. I. Levy, A. V. Alexandrov, M. R. Harrigan, D. Chiu, R. P. Klucznik, J. M. Clark, C. G. McDougall, M. D. Johnson, G. L. Pride, Jr., M. T. Torbey, O. O. Zaidat, Z. Rumboldt, H. J. Cloft and S. T. Investigators (2011). "Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis." N Engl J Med **365**(11): 993-1003.

Chylova, M., Z. Motovska, P. Osmancik, B. Prochazka and P. Kalvach (2015). "The effect of different doses and different routes of acetylsalicylic acid administration on platelet aggregation in healthy volunteers and ischemic stroke patients." Transl Stroke Res **6**(2): 160-165.

Ciccone, A., C. Motto, I. Abraha, F. Cozzolino and I. Santilli (2014). "Glycoprotein IIb-IIIa inhibitors for acute ischaemic stroke." Cochrane Database Syst Rev (3): CD005208.

Collet, J. P., T. Cuisset, G. Range, G. Cayla, S. Elhadad, C. Pouillot, P. Henry, P. Motreff, D. Carrie, Z. Boueri, L. Belle, E. Van Belle, H. Rousseau, P. Aubry, J. Monsegu, P. Sabouret, S. A. O'Connor, J. Abtan, M. Kerneis, C. Saint-Etienne, O. Barthelemy, F. Beygui, J. Silvain, E. Vicaut, G. Montalescot and A. Investigators (2012). "Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting." N Engl J Med **367**(22): 2100-2109.

Collet, J. P., H. Thiele, E. Barbato, O. Barthelemy, J. Bauersachs, D. L. Bhatt, P. Dendale, M. Dorobantu, T. Edvardsen, T. Folliguet, C. P. Gale, M. Gilard, A. Jobs, P. Juni, E. Lambrinou, B. S. Lewis, J. Mehilli, E. Meliga, B. Merkely, C. Mueller, M. Roffi, F. H. Rutten, D. Sibbing, G. C. M. Siontis and E. S. C. S. D. Group (2020). "2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation." Eur Heart J.

Columbo, J. A., A. J. Lambour, R. A. Sundling, N. B. Chauhan, S. Y. Bessen, D. L. Linshaw, R. Kang, N. B. V. Riblet, P. P. Goodney and D. H. Stone (2018). "A Meta-analysis of the Impact of Aspirin, Clopidogrel, and Dual Antiplatelet Therapy on Bleeding Complications in Noncardiac Surgery." Ann Surg **267**(1): 1-10.

Cuisset, T., P. Deharo, J. Quilici, T. W. Johnson, S. Deffarges, C. Bassez, G. Bonnet, L. Fourcade, J. P. Mouret, M. Lambert, V. Verdier, P. E. Morange, M. C. Alessi and J. L. Bonnet (2017). "Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study." Eur Heart J **38**(41): 3070-3078.

Dannenberg, L., V. Erschoff, F. Bönner, M. Gliem, S. Jander, B. Levkau, M. Kelm, T. Hohlfeld, T. Zeus and A. Polzin (2016). "Dipyron comedication in aspirin treated stroke patients impairs outcome." Vascul Pharmacol **87**: 66-69.

de Leon, J., J. L. Kiesel, M. W. Fleming and B. Strobl (2009). "Valproic acid toxicity associated with low dose of aspirin and low total valproic acid levels: a case report." J Clin Psychopharmacol **29**(5): 509-511.

Devereaux, P. J., M. Mrkobra, D. I. Sessler, K. Leslie, P. Alonso-Coello, A. Kurz, J. C. Villar, A. Sigamani, B. M. Biccadd, C. S. Meyhoff, J. L. Parlow, G. Guyatt, A. Robinson, A. X. Garg, R. N. Rodseth, F. Botto, G. Lurati Buse, D. Xavier, M. T. V. Chan, M. Tiboni, D. Cook, P. A. Kumar, P. Forget, G. Malaga, E. Fleischmann, M. Amir, J. Eikelboom, R. Mizera, D. Torres, C. Y. Wang, T. VanHelder, P. Paniagua, O. Berwanger, S. Srinathan, M. Graham, L. Pasin, Y. Le Manach, P. Gao, J. Pogue, R. Whitlock, A. Lamy, C. Kearon, C. Baigent, C. Chow, S. Pettit, S. Chrolavicius and S. Yusuf (2014). "Aspirin in Patients Undergoing Noncardiac Surgery." New England Journal of Medicine **370**(16): 1494-1503.

Doll, J. A., S. Li, K. Chiswell, M. T. Roe, M. Kosiborod, B. M. Scirica and T. Y. Wang (2018). "Clopidogrel reloading for patients with acute myocardial infarction already on clopidogrel therapy." Eur Heart J **39**(3): 193-200.

Easton, J. D., J. L. Saver, G. W. Albers, M. J. Alberts, S. Chaturvedi, E. Feldmann, T. S. Hatsukami, R. T. Higashida, S. C. Johnston, C. S. Kidwell, H. L. Lutsep, E. Miller, R. L. Sacco, A. American Heart, C. American Stroke Association Stroke, S. Council on Cardiovascular, Anesthesia, R. Council on Cardiovascular, Intervention, N. Council on Cardiovascular and D. Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular (2009). "Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists." Stroke **40**(6): 2276-2293.

EFFECTS Trial Collaboration (2020). "Safety and efficacy of fluoxetine on functional recovery after acute stroke (EFFECTS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial." Lancet Neurol **19**(8): 661-669.

Eikelboom, J. W., S. J. Connolly, J. Bosch, G. R. Dagenais, R. G. Hart, O. Shestakovska, R. Diaz, M. Alings, E. M. Lonn, S. S. Anand, P. Widimsky, M. Hori, A. Avezum, L. S. Piegas, K. R. H. Branch, J. Probstfield, D. L. Bhatt, J. Zhu, Y. Liang, A. P. Maggioni, P. Lopez-Jaramillo, M. O'Donnell, A. K. Kakkar, K. A. A. Fox, A. N. Parkhomenko, G. Ertl, S. Stork, M. Keltai, L. Ryden, N. Pogossova, A. L. Dans, F. Lanis, P. J. Commerford, C. Torp-Pedersen, T. J. Guzik, P. B. Verhamme, D. Vinereanu, J. H. Kim, A. M. Tonkin, B. S. Lewis, C. Felix, K. Yusoff, P. G. Steg, K. P. Metsarinne, N. Cook Bruns, F. Misselwitz, E. Chen, D. Leong, S. Yusuf and C. Investigators (2017). "Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease." N Engl J Med **377**(14): 1319-1330.

Eikelboom, J. W., J. Hirsh, F. A. Spencer, T. P. Baglin and J. I. Weitz (2012). "Antiplatelet drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines." Chest **141**(2 Suppl): e89S-e119S.

Elhorany, M., S. Lenck, V. Degos, N. A. Sourour, G. Frasca Polara, E. Shotar, A. Godier, M. Drir, J. Mahtout, K. Premat, S. Alamowitch, Y. Samson and F. Clarencon (2020). "Cangrelor and Stenting in Acute Ischemic Stroke: Monocentric Case Series." Clin Neuroradiol.

EMA. (2002, Nov 22, 2002). "Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP)/3346/02-EN: Actilyse - International Non-Proprietary Name (INN): Alteplase." Retrieved Jan 17, 2021, from https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/summary-information-referral-opinion-following-arbitration-pursuant-article-29-directive-2001/83/ec-actilyse-international-non-proprietary-name-inn-alteplase-background-information-annex-i_en.pdf.

EMA. (2011, Oct 16, 2019). "Brilique, ticagrelor: Summary of Product Characteristics." Retrieved Jan 17, 2021, from https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/brilique-epar-product-information_en.pdf.

EMA. (2013, Jun 24, 2013). "EMA/423411/2013: „Die Europäische Arzneimittel-Agentur empfiehlt Einschränkung der Anwendung von Cilostazol enthaltenden Arzneimitteln.“ Retrieved Jan 17, 2021, from https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/article-31-referral-european-medicines-agency-recommends-restricting-use-cilostazol-containing_de.pdf.

Farrell, K., J. M. Orr, F. S. Abbott, S. Ferguson, I. Sheppard, W. Godolphin and J. Bruni (1982). "The effect of acetylsalicylic acid on serum free valproate concentrations and valproate clearance in children." J Pediatr **101**(1): 142-144.

Feagins, L. A. (2017). "Management of Anticoagulants and Antiplatelet Agents During Colonoscopy." The American Journal of Medicine **130**(7): 786-795.

Filipescu, D. C., M. G. Stefan, L. Valeanu and W. M. Popescu (2020). "Perioperative management of antiplatelet therapy in noncardiac surgery." Current Opinion in Anesthesiology **33**(3): 454-462.

Fiolaki, A., A. H. Katsanos, A. P. Kyritsis, S. Papadaki, M. Kosmidou, I. C. Moschonas, A. D. Tselepis and S. Giannopoulos (2017). "High on treatment platelet reactivity to aspirin and clopidogrel in ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis." J Neurol Sci **376**: 112-116.

Floyd, C. N., G. Passacuale and A. Ferro (2012). "Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of platelet adenosine diphosphate receptor antagonists and their clinical implications." Clin Pharmacokinet **51**(7): 429-442.

FOCUS Trial Collaboration (2019). "Effects of fluoxetine on functional outcomes after acute stroke (FOCUS): a pragmatic, double-blind, randomised, controlled trial." Lancet **393**(10168): 265-274.

Food Drug Administration U. S. Department of Health Human Services (2007). "Concomitant use of ibuprofen and aspirin." J Pain Palliat Care Pharmacother **21**(2): 73-74.

Franchi, F., F. Rollini, J. R. Cho, M. Bhatti, C. DeGroat, E. Ferrante, E. C. Dunn, A. Nanavati, E. Carraway, S. Suryadevara, M. M. Zenni, L. A. Guzman, T. A. Bass and D. J. Angiolillo (2015). "Impact of Escalating Loading Dose Regimens of Ticagrelor in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: Results of a Prospective Randomized Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Investigation." JACC Cardiovasc Interv **8**(11): 1457-1467.

Frelinger, A. L., 3rd, R. D. Lee, D. J. Mulford, J. Wu, S. Nudurupati, A. Nigam, J. K. Brooks, D. L. Bhatt and A. D. Michelson (2012). "A randomized, 2-period, crossover design study to assess the effects of dextansoprazole, lansoprazole, esomeprazole, and omeprazole on the steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel in healthy volunteers." J Am Coll Cardiol **59**(14): 1304-1311.

Frey, B. M., F. Boutitie, B. Cheng, T. H. Cho, M. Ebinger, M. Endres, J. B. Fiebach, J. Fiehler, I. Ford, I. Galinovic, A. Konigsberg, J. Puig, P. Roy, A. Wouters, T. Magnus, V. Thijs, R. Lemmens, K. W. Muir, N. Nighoghossian, S. Pedraza, C. Z. Simonsen, C. Gerloff, G. Thomalla and W.-U. investigators (2020). "Safety and efficacy of intravenous thrombolysis in stroke patients on prior antiplatelet therapy in the WAKE-UP trial." Neurol Res Pract **2**: 40.

G-BA. (2013, May 16, 2013). "Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Zusammenfassende Dokumentation über die über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Dipyridamol in Kombination mit Acetylsalicylsäure." Retrieved Jan 17, 2021, from https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2724/2013-05-16_AM-RL-III_Dipyridamol-ASS_ZD.pdf.

García Rodríguez, L. A., L. Cea Soriano, C. Hill and S. Johansson (2011). "Increased risk of stroke after discontinuation of acetylsalicylic acid." A UK primary care study **76**(8): 740-746.

Gengo, F. M., L. Rubin, M. Robson, M. Rainka, M. F. Gengo, D. E. Mager and V. Bates (2008). "Effects of Ibuprofen on the Magnitude and Duration of Aspirin's Inhibition of Platelet Aggregation: Clinical Consequences in Stroke Prophylaxis." The Journal of Clinical Pharmacology **48**(1): 117-122.

Gibson, C. M., R. Mehran, C. Bode, J. Halperin, F. W. Verheugt, P. Wildgoose, M. Birmingham, J. Janus, P. Burton, M. van Eickels, S. Korjian, Y. Daaboul, G. Y. Lip, M. Cohen, S. Husted, E. D. Peterson and K. A. Fox (2016). "Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI." N Engl J Med **375**(25): 2423-2434.

Gidal, B., N. Spencer, M. Maly, M. Pitterle, E. Williams, M. Collins and J. Jones (1994). "Valproate-mediated disturbances of hemostasis: relationship to dose and plasma concentration." Neurology **44**(8): 1418-1422.

Go, A. S., D. Mozaffarian, V. L. Roger, E. J. Benjamin, J. D. Berry, W. B. Borden, D. M. Bravata, S. Dai, E. S. Ford, C. S. Fox, S. Franco, H. J. Fullerton, C. Gillespie, S. M. Hailpern, J. A. Heit, V. J. Howard, M. D. Huffman, B. M. Kissela, S. J. Kittner, D. T. Lackland, J. H. Lichtman, L. D. Lisabeth, D. Magid, G. M. Marcus, A. Marelli, D. B. Matchar, D. K. McGuire, E. R. Mohler, C. S. Moy, M. E. Mussolino, G. Nichol, N. P. Paynter, P. J. Schreiner, P. D. Sorlie, J. Stein, T. N. Turan, S. S. Virani, N. D. Wong, D. Woo, M. B. Turner, C. American Heart Association Statistics and S. Stroke Statistics (2013). "Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association." Circulation **127**(1): e6-e245.

Godier, A., P. Fontana, S. Motte, A. Steib, F. Bonhomme, S. Schlumberger, T. Lecompte, N. Rosencher, S. Susen, A. Vincentelli, Y. Gruel, P. Albaladejo, J.-P. Collet, P. Albaladejo, S. Belisle, N. Blais, F. Bonhomme, A. Borel-Derlon, J. Y. Borg, J. L. Bosson, A. Cohen, J. P. Collet, E. de Maistre, D. Faraoni, P. Fontana, D. Garrigue Huet, A. Godier, Y. Gruel, J. Guay, J. F. Hardy, Y. Huet, B. Ickx, S. Laporte, D. Lasne, J. H. Levy, J. Llau, G. Le Gal, T. Lecompte, S. Lessire, D. Longrois, S. Madi-Jebara, E. Marret, J. L. Mas, M. Mazighi, P. Mismetti, P. E. Morange, S. Motte, F. Mullier, N. Nathan, P. Nguyen, Y. Ozier, G. Pernod, N. Rosencher, S. Roullet, P. M. Roy, C. M. Samama, S. Schlumberger, J. F. Schved, P. Sié, A. Steib, S. Susen, E. van Belle, P. van Der Linden, A. Vincentelli and P. Zufferey (2018). "Management of antiplatelet therapy in patients undergoing elective invasive procedures: Proposals from the French Working Group on perioperative hemostasis (GIHP) and the French Study Group on thrombosis and hemostasis (GFHT). In collaboration with the French Society for Anesthesia and Intensive Care (SFAR)." Archives of Cardiovascular Diseases **111**(3): 210-223.

Godier, A., D. Garrigue, D. Lasne, P. Fontana, F. Bonhomme, J. P. Collet, E. de Maistre, B. Ickx, Y. Gruel, M. Mazighi, P. Nguyen, A. Vincentelli, P. Albaladejo and T. Lecompte (2019). "Management of antiplatelet therapy for non elective invasive procedures of bleeding complications: proposals from the French working group on perioperative haemostasis (GIHP), in collaboration with the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (SFAR)." Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine **38**(3): 289-302.

Graham, M. M., D. I. Sessler, J. L. Parlow, B. M. Bickard, G. Guyatt, K. Leslie, M. T. V. Chan, C. S. Meyhoff, D. Xavier, A. Sigamani, P. A. Kumar, M. Mrkobrada, D. J. Cook, V. Tandon, J. Alvarez-Garcia, J. C. Villar, T. W. Painter, G. Landoni, E. Fleischmann, A. Lamy, R. Whitlock, Y. Le Manach, M. Aphanh-Lam, J. P. Cata, P. Gao, N. C. S. Terblanche, P. V. Ramana, K. A. Jamieson, A. Bessissow, G. R. Mendoza, S. Ramirez, P. A. Diemunsch, S. Yusuf and P. J. Devereaux (2018). "Aspirin in Patients With Previous Percutaneous Coronary Intervention Undergoing Noncardiac Surgery." Ann Intern Med **168**(4): 237-244.

Hansen, M. L., R. Sorensen, M. T. Clausen, M. L. Fog-Petersen, J. Raunso, N. Gadsboll, G. H. Gislason, F. Folke, S. S. Andersen, T. K. Schramm, S. Z. Abildstrom, H. E. Poulsen, L. Kober and C. Torp-Pedersen (2010). "Risk of

bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation." *Arch Intern Med* **170**(16): 1433-1441.

Hiatt, W. R., F. G. Fowkes, G. Heizer, J. S. Berger, I. Baumgartner, P. Held, B. G. Katona, K. W. Mahaffey, L. Norgren, W. S. Jones, J. Blomster, M. Millegard, C. Reist, M. R. Patel, E. T. S. Committee and Investigators (2017). "Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease." *N Engl J Med* **376**(1): 32-40.

Iasella, C. J., M. S. Kreider, L. Huang, J. C. Coons and J. M. Stevenson (2019). "Effect of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors on Cardiovascular Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention: A Retrospective Cohort Study." *Clin Drug Investig* **39**(6): 543-551.

Ibanez, B., S. James, S. Agewall, M. J. Antunes, C. Bucciarelli-Ducci, H. Bueno, A. L. P. Caforio, F. Crea, J. A. Goudevenos, S. Halvorsen, G. Hindricks, A. Kastrati, M. J. Lenzen, E. Prescott, M. Roffi, M. Valgimigli, C. Varenhorst, P. Vranckx, P. Widimsky and E. S. C. S. D. Group (2018). "2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)." *Eur Heart J* **39**(2): 119-177.

IQWiG. (2006, Jun 30, 2006). "IQWiG Abschlussbericht A04-01A „Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen." Retrieved Jan 17, 2021, from https://www.iqwig.de/download/A04-01A_Abschlussbericht_Clopidogrel_versus_ASS_in_der_Sekundaerprophylaxe.pdf.

IQWiG. (2011, Feb 14, 2011). "IQWiG Abschlussbericht A09-01 „Dipyridamol + ASS zur Sekundärprävention nach Schlaganfall oder TIA". Retrieved Jan 17, 2021, from https://www.iqwig.de/download/a09-01_abschlussbericht_dipyridamol_ass_nach_schlaganfall_oder_tia.pdf.

IST Collaborative Group (1997). "The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group." *Lancet* **349**(9065): 1569-1581.

Jeong, H. G., B. J. Kim, M. H. Yang, M. K. Han, H. J. Bae and S. H. Lee (2016). "Stroke outcomes with use of antithrombotics within 24 hours after recanalization treatment." *Neurology* **87**(10): 996-1002.

Jiang, Q.-L., P.-J. Wang, H.-X. Liu, L.-L. Huang and X.-K. Kang (2020). "Dual versus Single Antiplatelet Therapy in Carotid Artery Endarterectomy: Direct Comparison of Complications Related to Antiplatelet Therapy." *World Neurosurgery* **135**: e598-e609.

Johnson, E. S., S. F. Lanes, C. E. Wentworth, 3rd, M. H. Satterfield, B. L. Abebe and L. W. Dicker (1999). "A metaregression analysis of the dose-response effect of aspirin on stroke." *Arch Intern Med* **159**(11): 1248-1253.

Johnston, S. C., P. Amarenco, G. W. Albers, H. Denison, J. D. Easton, S. R. Evans, P. Held, J. Jonasson, K. Minematsu, C. A. Molina, Y. Wang, K. S. Wong, S. S. Committee and Investigators (2016). "Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack." *N Engl J Med* **375**(1): 35-43.

Johnston, S. C., P. Amarenco, H. Denison, S. R. Evans, A. Himmelmann, S. James, M. Knutsson, P. Ladenvall, C. A. Molina, Y. Wang and T. Investigators (2020). "Ticagrelor and Aspirin or Aspirin Alone in Acute Ischemic Stroke or TIA." *N Engl J Med* **383**(3): 207-217.

Johnston, S. C., J. D. Easton, M. Farrant, W. Barsan, R. A. Conwit, J. J. Elm, A. S. Kim, A. S. Lindblad, Y. Y. Palesch, N. E. T. T. N. Clinical Research Collaboration and P. I. the (2018). "Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA." *N Engl J Med* **379**(3): 215-225.

Jones, D. W., P. P. Goodney, M. F. Conrad, B. W. Nolan, E. M. Rzucidlo, R. J. Powell, J. L. Cronenwett and D. H. Stone (2016). "Dual antiplatelet therapy reduces stroke but increases bleeding at the time of carotid endarterectomy." Journal of Vascular Surgery **63**(5): 1262-1270.e1263.

Karazniewicz-Lada, M., D. Danielak and F. Glowka (2012). "Genetic and non-genetic factors affecting the response to clopidogrel therapy." Expert Opin Pharmacother **13**(5): 663-683.

Kastrati, A., N. von Beckerath, A. Joost, G. Pogatsa-Murray, O. Gorchakova and A. Schomig (2004). "Loading with 600 mg clopidogrel in patients with coronary artery disease with and without chronic clopidogrel therapy." Circulation **110**(14): 1916-1919.

Kernan, W. N., B. Ovbiagele, H. R. Black, D. M. Bravata, M. I. Chimowitz, M. D. Ezekowitz, M. C. Fang, M. Fisher, K. L. Furie, D. V. Heck, S. C. Johnston, S. E. Kasner, S. J. Kittner, P. H. Mitchell, M. W. Rich, D. Richardson, L. H. Schwamm, J. A. Wilson, C. o. C. American Heart Association Stroke Council, C. o. C. C. Stroke Nursing and D. Council on Peripheral Vascular (2014). "Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association." Stroke **45**(7): 2160-2236.

Kim, J. T., K. H. Choi, M. S. Park, J. S. Lee, J. L. Saver and K. H. Cho (2018). "Clinical Significance of Acute and Serial Platelet Function Testing in Acute Ischemic Stroke." J Am Heart Assoc **7**(11).

Kim, S. M., J. M. Jung, B. J. Kim, J. S. Lee and S. U. Kwon (2019). "Cilostazol Mono and Combination Treatments in Ischemic Stroke: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis." Stroke **50**(12): 3503-3511.

Kis, B., Z. Szupera, Z. Mezei, A. Gecse, G. Telegdy and L. Vécsei (1999). "Valproate treatment and platelet function: the role of arachidonate metabolites." Epilepsia **40**(3): 307-310.

Koenig, S., T. Gerstner, A. Keller, M. Teich, E. Longin and C. E. Dempfle (2008). "High incidence of valproate-induced coagulation disorders in children receiving valproic acid: a prospective study." Blood Coagul Fibrinolysis **19**(5): 375-382.

Koo BK, Kang J, Park KW, Rhee TM, Yang HM, Won KB, et al. Aspirin versus clopidogrel for chronic maintenance monotherapy after percutaneous coronary intervention (HOST-EXAM): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, multicentre trial. Lancet. 2021;397(10293): 2487-96.

Krasopoulos, G., S. J. Brister, W. S. Beattie and M. R. Buchanan (2008). "Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis." BMJ **336**(7637): 195-198.

Kubiszewski, P., L. Sugita, C. Kourkoulis, Z. DiPucchio, K. Schwab, C. D. Anderson, M. E. Gurol, S. M. Greenberg, A. Viswanathan, J. Rosand and A. Biffi (2020). "Association of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Use After Intracerebral Hemorrhage With Hemorrhage Recurrence and Depression Severity." JAMA Neurol.

Kurth, T., R. J. Glynn, A. M. Walker, K. A. Chan, J. E. Buring, C. H. Hennekens and J. M. Gaziano (2003). "Inhibition of clinical benefits of aspirin on first myocardial infarction by nonsteroidal antiinflammatory drugs." Circulation **108**(10): 1191-1195.

Labos, C., K. Dasgupta, H. Nedjar, G. Turecki and E. Rahme (2011). "Risk of bleeding associated with combined use of selective serotonin reuptake inhibitors and antiplatelet therapy following acute myocardial infarction." Cmaj **183**(16): 1835-1843.

Lau, K. K., C. E. Lovelock, L. Li, M. Simoni, S. Gutnikov, W. Kuker, H. K. F. Mak and P. M. Rothwell (2018). "Antiplatelet Treatment After Transient Ischemic Attack and Ischemic Stroke in Patients With Cerebral Microbleeds in 2 Large Cohorts and an Updated Systematic Review." *Stroke* **49**(6): 1434-1442.

Le Quellec, S., J. C. Bordet, C. Negrier and Y. Dargaud (2016). "Comparison of current platelet functional tests for the assessment of aspirin and clopidogrel response. A review of the literature." *Thromb Haemost* **116**(4): 638-650.

Lee, M., J. L. Saver, K. S. Hong, N. M. Rao, Y. L. Wu and B. Ovbiagele (2017). "Antiplatelet Regimen for Patients With Breakthrough Strokes While on Aspirin: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Stroke* **48**(9): 2610-2613.

Leoo, T., A. Lindgren, J. Petersson and M. von Arbin (2008). "Risk factors and treatment at recurrent stroke onset: results from the Recurrent Stroke Quality and Epidemiology (RESQUE) Study." *Cerebrovasc Dis* **25**(3): 254-260.

Lewis, J. P., J. D. Backman, J. L. Reny, T. O. Bergmeijer, B. D. Mitchell, M. D. Ritchie, J. P. Dery, R. E. Pakyz, L. Gong, K. Ryan, E. Y. Kim, D. Aradi, I. Fernandez-Cadenas, M. T. M. Lee, R. M. Whaley, J. Montaner, G. F. Gensini, J. H. Cleator, K. Chang, L. Holmvang, W. Hochholzer, D. M. Roden, S. Winter, R. B. Altman, D. Alexopoulos, H. S. Kim, M. Gawaz, K. P. Bliden, M. Valgimigli, R. Marcucci, G. Campo, E. Schaeffeler, N. P. Dridi, M. S. Wen, J. G. Shin, P. Fontana, B. Giusti, T. Geisler, M. Kubo, D. Trenk, J. M. Siller-Matula, J. M. Ten Berg, P. A. Gurbel, M. Schwab, T. E. Klein, A. R. Shuldiner and I. Investigators (2020). "Pharmacogenomic polygenic response score predicts ischaemic events and cardiovascular mortality in clopidogrel-treated patients." *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* **6**(4): 203-210.

Lewis, S. R., M. W. Pritchard, O. J. Schofield-Robinson, P. Alderson and A. F. Smith (2018). "Continuation versus discontinuation of antiplatelet therapy for bleeding and ischaemic events in adults undergoing non-cardiac surgery." *Cochrane Database Syst Rev* **7**(7): Cd012584.

Li L, Geraghty OC, Mehta Z, Rothwell PM, Oxford Vascular S. Age-specific risks, severity, time course, and outcome of bleeding on long-term antiplatelet treatment after vascular events: a population-based cohort study. *Lancet*. 2017;390(10093): 490-9.

Lim, S. T., V. Thijs, S. J. X. Murphy, I. Fernandez-Cadenas, J. Montaner, C. Offiah, L. Marquardt, P. J. Kelly, P. M. Bath, S. Y. Lim, G. A. Ford, B. Norrving, D. Cox, C. I. Prodan, P. A. Barber, D. J. Werring, R. Perry, L. Zgaga, J. Dawson and D. J. H. McCabe (2020). "Platelet function/reactivity testing and prediction of risk of recurrent vascular events and outcomes after TIA or ischaemic stroke: systematic review and meta-analysis." *J Neurol* **267**(10): 3021-3037.

Liu, H. L., Y. J. Wei, P. Ding, J. Zhang, T. C. Li, B. Wang, M. S. Wang, Y. T. Li, J. J. Zhang, Y. H. Ren, Q. Tang, J. P. Luo, S. L. Yang, H. Y. Ma, Y. Liu, W. Han, Y. Li, Z. G. Jin and L. M. Jin (2017). "Antiplatelet Effect of Different Loading Doses of Ticagrelor in Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: The APELOT Trial." *Can J Cardiol* **33**(12): 1675-1682.

Liu, L., K. S. Wong, X. Leng, Y. Pu, Y. Wang, J. Jing, X. Zou, Y. Pan, A. Wang, X. Meng, C. Wang, X. Zhao, Y. Soo, S. C. Johnston, Y. Wang and C. Investigators (2015). "Dual antiplatelet therapy in stroke and ICAS: Subgroup analysis of CHANCE." *Neurology* **85**(13): 1154-1162.

Lopes, R. D., G. Heizer, R. Aronson, A. N. Vora, T. Massaro, R. Mehran, S. G. Goodman, S. Windecker, H. Darius, J. Li, O. Averkov, M. C. Bahit, O. Berwanger, A. Budaj, Z. Hijazi, A. Parkhomenko, P. Sinnaeve, R. F. Storey, H.

Thiele, D. Vinereanu, C. B. Granger, J. H. Alexander and A. Investigators (2019). "Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation." N Engl J Med **380**(16): 1509-1524.

Lovett, J. K., A. J. Coull and P. M. Rothwell (2004). "Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies." Neurology **62**(4): 569-573.

Luo, S., M. Zhuang, W. Zeng and J. Tao (2016). "Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke in Patients Receiving Antiplatelet Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis of 19 Studies." J Am Heart Assoc **5**(5).

Lyu, S. Q., Y. M. Yang, J. Zhu, J. Wang, S. Wu, H. Zhang, X. H. Shao and J. M. Ren (2020). "The efficacy and safety of CYP2C19 genotype-guided antiplatelet therapy compared with conventional antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome or undergoing percutaneous coronary intervention: A meta-analysis of randomized controlled trials." Platelets **31**(8): 971-980.

MacDonald, T. M. and L. Wei (2003). "Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin." Lancet **361**(9357): 573-574.

Malhotra, K., A. H. Katsanos, M. Bilal, M. F. Ishfaq, N. Goyal and G. Tsivgoulis (2018). "Cerebrovascular Outcomes With Proton Pump Inhibitors and Thienopyridines." Stroke **49**(2): 312-318.

Mansouritorghabeh, H., B. de Laat and M. Roest (2020). "Current methods of measuring platelet activity: pros and cons." Blood Coagul Fibrinolysis **31**(7): 426-433.

Mantz, J., C. Samama, F. Tubach, P. Devereaux, J.-P. Collet, P. Albaladejo, B. Cholley, R. Nizard, J. Barré and V. Piriou (2011). "Impact of preoperative maintenance or interruption of aspirin on thrombotic and bleeding events after elective non-cardiac surgery: the multicentre, randomized, blinded, placebo-controlled, STRATAGEM trial." British journal of anaesthesia **107**(6): 899-910.

Meschia, J. F., R. L. Walton, L. P. Farrugia, O. A. Ross, J. J. Elm, M. Farrant, W. J. Meurer, A. S. Lindblad, W. Barsan, M. Ching, N. Gentile, M. Ross, F. Nahab, J. D. Easton, A. S. Kim, K. G. Zurita, B. Cucchiara and S. C. Johnston (2020). "Efficacy of Clopidogrel for Prevention of Stroke Based on CYP2C19 Allele Status in the POINT Trial." Stroke **51**(7): 2058-2065.

Mo C, Sun G, Lu ML, Zhang L, Wang YZ, Sun X, et al. Proton pump inhibitors in prevention of low-dose aspirin-associated upper gastrointestinal injuries. World J Gastroenterol. 2015;21(17):5382-92.

Mo, J., Z. Chen, J. Xu, A. Wang, L. Dai, A. Cheng, X. Meng, H. Li, Y. Wang and C. Investigators (2020). "Efficacy of Clopidogrel-Aspirin Therapy for Stroke Does Not Exist in CYP2C19 Loss-of-Function Allele Noncarriers With Overweight/Obesity." Stroke **51**(1): 224-231.

Naderi, S. H., J. P. Bestwick and D. S. Wald (2012). "Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients." Am J Med **125**(9): 882-887 e881.

Olesen, J. B., S. Z. Abildstrøm, J. Erdal, G. H. Gislason, P. Weeke, C. Andersson, C. Torp-Pedersen and P. R. Hansen (2011). "Effects of epilepsy and selected antiepileptic drugs on risk of myocardial infarction, stroke, and death in patients with or without previous stroke: a nationwide cohort study." Pharmacoepidemiol Drug Saf **20**(9): 964-971.

Opatrny, L., J. A. Delaney and S. Suissa (2008). "Gastro-intestinal haemorrhage risks of selective serotonin receptor antagonist therapy: a new look." Br J Clin Pharmacol **66**(1): 76-81.

Orr, J. M., F. S. Abbott, K. Farrell, S. Ferguson, I. Sheppard and W. Godolphin (1982). "Interaction between valproic acid and aspirin in epileptic children: serum protein binding and metabolic effects." Clin Pharmacol Ther **31**(5): 642-649.

Oscarsson, A., A. Gupta, M. Fredrikson, J. Järhult, M. Nyström, E. Pettersson, B. Darvish, H. Krook, E. Swahn and C. Eintrei (2010). "To continue or discontinue aspirin in the perioperative period: a randomized, controlled clinical trial." Br J Anaesth **104**(3): 305-312.

Pan, Y., W. Chen, Y. Xu, X. Yi, Y. Han, Q. Yang, X. Li, L. Huang, S. C. Johnston, X. Zhao, L. Liu, Q. Zhang, G. Wang, Y. Wang and Y. Wang (2017). "Genetic Polymorphisms and Clopidogrel Efficacy for Acute Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: A Systematic Review and Meta-Analysis." Circulation **135**(1): 21-33.

Pan, Y., J. J. Elm, H. Li, J. D. Easton, Y. Wang, M. Farrant, X. Meng, A. S. Kim, X. Zhao, W. J. Meurer, L. Liu, D. Dietrich, Y. Wang and S. C. Johnston (2019). "Outcomes Associated With Clopidogrel-Aspirin Use in Minor Stroke or Transient Ischemic Attack: A Pooled Analysis of Clopidogrel in High-Risk Patients With Acute Non-Disabling Cerebrovascular Events (CHANCE) and Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke (POINT) Trials." JAMA Neurol.

Pezalla, E., D. Day and I. Pulliathath (2008). "Initial assessment of clinical impact of a drug interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors." J Am Coll Cardiol **52**(12): 1038-1039; author reply 1039.

Polzin, A., S. Richter, K. Schrör, T. Rassaf, M. W. Merx, M. Kelm, T. Hohlfeld and T. Zeus (2015). "Prevention of dipyron (metamizole) induced inhibition of aspirin antiplatelet effects." Thromb Haemost **114**(1): 87-95.

Polzin, A., T. Zeus, K. Schrör, M. Kelm and T. Hohlfeld (2013). "Dipyron (metamizole) can nullify the antiplatelet effect of aspirin in patients with coronary artery disease." J Am Coll Cardiol **62**(18): 1725-1726.

Powers, W. J., A. A. Rabinstein, T. Ackerson, O. M. Adeoye, N. C. Bambakidis, K. Becker, J. Biller, M. Brown, B. M. Demaerschalk, B. Hoh, E. C. Jauch, C. S. Kidwell, T. M. Leslie-Mazwi, B. Ovbiagele, P. A. Scott, K. N. Sheth, A. M. Southerland, D. V. Summers and D. L. Tirschwell (2019). "Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association." Stroke **50**(12): e344-e418.

Renoux, C., S. Vahey, S. Dell'Aniello and J. F. Boivin (2017). "Association of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors With the Risk for Spontaneous Intracranial Hemorrhage." JAMA Neurol **74**(2): 173-180.

Rossini, R., G. Tarantini, G. Musumeci, G. Masiero, E. Barbato, P. Calabrò, D. Capodanno, S. Leonardi, M. Lettino, U. Limbruno, A. Menozzi, U. O. A. Marchese, F. Saia, M. Valgimigli, W. Ageno, A. Falanga, A. Corcione, A. Locatelli, M. Montorsi, D. Piazza, A. Stella, A. Bozzani, A. Parolari, R. Carone and D. J. Angiolillo (2018). "A Multidisciplinary Approach on the Perioperative Antithrombotic Management of Patients With Coronary Stents Undergoing Surgery: Surgery After Stenting 2." JACC: Cardiovascular Interventions **11**(5): 417-434.

Rothwell, P. M., A. Algra, Z. Chen, H. C. Diener, B. Norrving and Z. Mehta (2016). "Effects of aspirin on risk and severity of early recurrent stroke after transient ischaemic attack and ischaemic stroke: time-course analysis of randomised trials." Lancet **388**(10042): 365-375.

Rothwell, P. M., N. R. Cook, J. M. Gaziano, J. F. Price, J. F. F. Belch, M. C. Roncaglioni, T. Morimoto and Z. Mehta (2018). "Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to bodyweight and dose: analysis of individual patient data from randomised trials." Lancet **392**(10145): 387-399.

Russo, N. W., G. Petrucci and B. Rocca (2016). "Aspirin, stroke and drug-drug interactions." Vascular Pharmacology **87**: 14-22.

Sacco, R. L., H. C. Diener, S. Yusuf, D. Cotton, S. Ounpuu, W. A. Lawton, Y. Palesch, R. H. Martin, G. W. Albers, P. Bath, N. Bornstein, B. P. Chan, S. T. Chen, L. Cunha, B. Dahlof, J. De Keyser, G. A. Donnan, C. Estol, P. Gorelick, V. Gu, K. Hermansson, L. Hilbrich, M. Kaste, C. Lu, T. Machnig, P. Pais, R. Roberts, V. Skvortsova, P. Teal, D. Toni, C. Vandermaelen, T. Voigt, M. Weber, B. W. Yoon and P. R. S. Group (2008). "Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke." N Engl J Med **359**(12): 1238-1251.

Saluveer, O., P. Larsson, W. Ridderstråle, T. J. Hrafnkelsdóttir, S. Jern and N. Bergh (2014). "Profibrinolytic Effect of the Epigenetic Modifier Valproic Acid in Man." PLOS ONE **9**(10): e107582.

Sandercock, P. A., C. Counsell, M. C. Tseng and E. Cecconi (2014). "Oral antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke." Cochrane Database Syst Rev (3): CD000029.

Scheitz, J. F., G. Turc, L. Kujala, A. A. Polymeris, M. R. Heldner, T. P. Zonneveld, H. Erdur, S. Curtze, C. Traenka, C. Brenière, R. Wiest, A. Rocco, G. Sibolt, H. Gensicke, M. Endres, N. Martinez-Majander, Y. Béjot, P. J. Nederkoorn, C. Oppenheim, M. Arnold, S. T. Engelter, D. Strbian and C. H. Nolte (2017). "Intracerebral Hemorrhage and Outcome After Thrombolysis in Stroke Patients Using Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors." Stroke **48**(12): 3239-3244.

Schuss, P., V. Borger, H. Vatter, O. C. Singer, V. Seifert and E. Guresir (2013). "Antiplatelet therapy, but not intravenous thrombolytic therapy, is associated with postoperative bleeding complications after decompressive craniectomy for stroke." J Neurol **260**(8): 2149-2155.

Serebruany, V. L., M. J. Alberts and D. F. Hanley (2008). "Prasugrel in the poststroke cohort of the TRITON Trial: the clear and present danger." Cerebrovasc Dis **26**(1): 93-94.

Shao, T., Y. Cheng, J. Jin, L. Huang, D. Yang, C. Luo, Z. Han, Z. Wang, W. Ge and Y. Xu (2020). "A comparison of three platelet function tests in ischemic stroke patients with antiplatelet therapy." J Clin Neurosci **78**: 91-96.

Sharma, M., R. G. Hart, S. J. Connolly, J. Bosch, O. Shestakovska, K. K. H. Ng, L. Catanese, K. Keltai, V. Aboyans, M. Alings, J. W. Ha, J. Varigos, A. Tonkin, M. O'Donnell, D. L. Bhatt, K. Fox, A. Maggioni, S. D. Berkowitz, N. C. Bruns, S. Yusuf and J. W. Eikelboom (2019). "Stroke Outcomes in the COMPASS Trial." Circulation **139**(9): 1134-1145.

Shinohara, Y., Y. Katayama, S. Uchiyama, T. Yamaguchi, S. Handa, K. Matsuoka, Y. Ohashi, N. Tanahashi, H. Yamamoto, C. Genka, Y. Kitagawa, H. Kusuoka, K. Nishimaru, M. Tsushima, Y. Koretsune, T. Sawada, C. Hamada and C. group (2010). "Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferiority trial." Lancet Neurol **9**(10): 959-968.

Sibbing, D., D. Aradi, D. Alexopoulos, J. Ten Berg, D. L. Bhatt, L. Bonello, J. P. Collet, T. Cuisset, F. Franchi, L. Gross, P. Gurbel, Y. H. Jeong, R. Mehran, D. J. Moliterno, F. J. Neumann, N. L. Pereira, M. J. Price, M. S. Sabatine, D. Y. F. So, G. W. Stone, R. F. Storey, U. Tantry, D. Trenk, M. Valgimigli, R. Waksman and D. J. Angiolillo (2019). "Updated Expert Consensus Statement on Platelet Function and Genetic Testing for Guiding P2Y12 Receptor Inhibitor Treatment in Percutaneous Coronary Intervention." JACC Cardiovasc Interv **12**(16): 1521-1537.

Sibbing, D., D. Aradi, C. Jacobshagen, L. Gross, D. Trenk, T. Geisler, M. Orban, M. Hadamitzky, B. Merkely, R. G. Kiss, A. Komocsi, C. A. Dezi, L. Holdt, S. B. Felix, R. Parma, M. Klopotoski, R. H. G. Schwinger, J. Rieber, K. Huber, F. J. Neumann, L. Koltowski, J. Mehili, Z. Huczek, S. Massberg and T.-A. Investigators (2017). "Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous

coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial." *Lancet* **390**(10104): 1747-1757.

Snoep, J. D., M. M. Hovens, J. C. Eikenboom, J. G. van der Bom and M. V. Huisman (2007). "Association of laboratory-defined aspirin resistance with a higher risk of recurrent cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis." *Arch Intern Med* **167**(15): 1593-1599.

Snoep, J. D., M. M. Hovens, J. C. Eikenboom, J. G. van der Bom, J. W. Jukema and M. V. Huisman (2007). "Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: a systematic review and meta-analysis." *Am Heart J* **154**(2): 221-231.

Su, T. H., Y. L. Chan, J. D. Lee, M. Lee, L. C. Lin, Y. W. Wen and T. H. Lee (2016). "To Load or Not to Load? Aspirin Loading in Acute Ischemic Stroke: A Study of Clinical Outcomes." *J Stroke Cerebrovasc Dis* **25**(10): 2439-2447.

Sundstrom, J., J. Hedberg, M. Thuresson, P. Aarskog, K. M. Johannesen and J. Oldgren (2017). "Low-Dose Aspirin Discontinuation and Risk of Cardiovascular Events: A Swedish Nationwide, Population-Based Cohort Study." *Circulation* **136**(13): 1183-1192.

Tan, L., B. Margaret, J. H. Zhang, R. Hu, Y. Yin, L. Cao, H. Feng and Y. Zhang (2015). "Efficacy and Safety of Cilostazol Therapy in Ischemic Stroke: A Meta-analysis." *J Stroke Cerebrovasc Dis* **24**(5): 930-938.

Tantray, U. S., L. Bonello, D. Aradi, M. J. Price, Y. H. Jeong, D. J. Angiolillo, G. W. Stone, N. Curzen, T. Geisler, J. Ten Berg, A. Kirtane, J. Siller-Matula, E. Mahla, R. C. Becker, D. L. Bhatt, R. Waksman, S. V. Rao, D. Alexopoulos, R. Marcucci, J. L. Reny, D. Trenk, D. Sibbing, P. A. Gurbel and R. Working Group on On-Treatment Platelet (2013). "Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding." *J Am Coll Cardiol* **62**(24): 2261-2273.

Toyoda, K., S. Uchiyama, T. Yamaguchi, J. D. Easton, K. Kimura, H. Hoshino, N. Sakai, Y. Okada, K. Tanaka, H. Origasa, H. Naritomi, K. Houkin, K. Yamaguchi, M. Isobe, K. Minematsu and C. S. c. T. Investigators (2019). "Dual antiplatelet therapy using cilostazol for secondary prevention in patients with high-risk ischaemic stroke in Japan: a multicentre, open-label, randomised controlled trial." *Lancet Neurol* **18**(6): 539-548.

Tsivgoulis, G., A. H. Katsanos, D. Mavridis, Z. Gdovinova, M. Karlinski, M. J. Macleod, D. Strbian and N. Ahmed (2018). "Intravenous Thrombolysis for Ischemic Stroke Patients on Dual Antiplatelets." *Ann Neurol* **84**(1): 89-97.

US Food and Drug Administration (2009). "Update to the labelling of Clopidogrel Bisulfate (marketed as Plavix) to alert healthcare professionals about a drug interaction with omeprazole (marketed as Prilosec and Prilosec OTC)."

van de Graaf, R. A., S. M. Zinkstok, V. Chalos, R. B. Goldhoorn, C. B. Majoie, R. J. van Oostenbrugge, A. van der Lugt, D. W. Dippel, Y. B. Roos, H. F. Lingsma, A. C. van Es, B. Roozenbeek and M. C. R. investigators (2020). "Prior antiplatelet therapy in patients undergoing endovascular treatment for acute ischemic stroke: Results from the MR CLEAN Registry." *Int J Stroke*: 1747493020946975.

Verrotti, A., R. Greco, V. Matera, E. Altobelli, G. Morgese and F. Chiarelli (1999). "Platelet count and function in children receiving sodium valproate." *Pediatr Neurol* **21**(3): 611-614.

Vranckx, P., M. Valgimigli, L. Eckardt, J. Tijssen, T. Lewalter, G. Gargiulo, V. Batushkin, G. Campo, Z. Lysak, I. Vakaliuk, K. Milewski, P. Laeis, P. E. Reimitz, R. Smolnik, W. Zierhut and A. Goette (2019). "Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial." *Lancet* **394**(10206): 1335-1343.

Wahl, M. J. (2014). "Dental Surgery and Antiplatelet Agents: Bleed or Die." The American Journal of Medicine **127**(4): 260-267.

Wang, Y., Y. Wang, X. Zhao, L. Liu, D. Wang, C. Wang, C. Wang, H. Li, X. Meng, L. Cui, J. Jia, Q. Dong, A. Xu, J. Zeng, Y. Li, Z. Wang, H. Xia, S. C. Johnston and C. Investigators (2013). "Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack." N Engl J Med **369**(1): 11-19.

Wang, Y., X. Zhao, J. Lin, H. Li, S. C. Johnston, Y. Lin, Y. Pan, L. Liu, D. Wang, C. Wang, X. Meng, J. Xu, Y. Wang and C. investigators (2016). "Association Between CYP2C19 Loss-of-Function Allele Status and Efficacy of Clopidogrel for Risk Reduction Among Patients With Minor Stroke or Transient Ischemic Attack." JAMA **316**(1): 70-78.

Wang Y, Meng X, Wang A, Xie X, Pan Y, Johnston SC, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in CYP2C19 Loss-of-Function Carriers with Stroke or TIA. N Engl J Med. 2021.

Wiviott, S. D., E. Braunwald, C. H. McCabe, G. Montalescot, W. Ruzyllo, S. Gottlieb, F. J. Neumann, D. Ardissino, S. De Servi, S. A. Murphy, J. Riesmeyer, G. Weerakkody, C. M. Gibson, E. M. Antman and T.-T. Investigators (2007). "Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes." N Engl J Med **357**(20): 2001-2015.

Wolff, G., E. P. Navarese, M. Brockmeyer, Y. Lin, A. Karathanos, M. Kołodziejczak, J. Kubica, A. Polzin, T. Zeus, R. Westenfeld, F. Andreotti, M. Kelm and V. Schulze (2018). "Perioperative aspirin therapy in non-cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials." International Journal of Cardiology **258**: 59-67.

Wu, Y., Y. Zhou, Y. Pan, X. Zhao, L. Liu, D. Wang, C. Wang, H. Li, S. C. Johnston, X. Meng, Y. Wang, Y. Wang and C. Investigators (2018). "Impact of CYP2C19 polymorphism in prognosis of minor stroke or TIA patients with declined eGFR on dual antiplatelet therapy: CHANCE substudy." Pharmacogenomics J **18**(6): 713-720.

Yusuf, S., F. Zhao, S. R. Mehta, S. Chrolavicius, G. Tognoni, K. K. Fox and I. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial (2001). "Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation." N Engl J Med **345**(7): 494-502.

Zeymer, U., T. Hohlfeld, J. Vom Dahl, R. Erbel, T. Munzel, R. Zahn, A. Roitenberg, S. Breitenstein, A. F. Pap and D. Trenk (2017). "Prospective, randomised trial of the time dependent antiplatelet effects of 500 mg and 250 mg acetylsalicylic acid i. v. and 300 mg p. o. in ACS (ACUTE)." Thromb Haemost **117**(3): 625-635.

Zhang, L., X. Hu, J. Zhu, X. Cai, Y. Kong, H. Wang, S. Diao, H. Zhao, J. Jiang, D. Wang, Q. Zhang, Y. Qin, W. Yue and Q. Fang (2017). "Adequate Platelet Function Inhibition Confirmed by Two Inductive Agents Predicts Lower Recurrence of Ischemic Stroke/Transient Ischemic Attack." Biomed Res Int **2017**: 3504950.

Zhu, F., J. Labreuche, D. C. Haussen, M. Piotin, H. Steglichs-Arnholm, C. Taschner, P. Papanagiotou, B. Lapergue, F. Dorn, C. Cognard, M. Killer, M. N. Psychogios, A. Spiotta, M. Mazighi, S. Bracard, F. Turjman, S. Richard, B. Gory and T. Investigators (2019). "Hemorrhagic Transformation After Thrombectomy for Tandem Occlusions." Stroke **50**(2): 516-519.

Zhu, X. and G. Cao (2020). "Safety of Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors Used in Stroke-Related Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis." Clin Appl Thromb Hemost **26**: 1076029620942594.

Zighetti, M. L., G. Fontana, F. Lussana, V. Chiesa, A. Vignoli, M. P. Canevini and M. Cattaneo (2015). "Effects of chronic administration of valproic acid to epileptic patients on coagulation tests and primary hemostasis." Epilepsia **56**(5): e49-e52.

Zimmermann, A., C. Knappich, P. Tsantilas, M. Kallmayer, S. Schmid, T. Breitzkreuz, M. Storck, A. Kuehnl and H.-H. Eckstein (2018). "Different perioperative antiplatelet therapies for patients treated with carotid endarterectomy in routine practice." *Journal of Vascular Surgery* **68**(6): 1753-1763.

Zinkstok, S. M., Y. B. Roos and A. investigators (2012). "Early administration of aspirin in patients treated with alteplase for acute ischaemic stroke: a randomised controlled trial." *Lancet* **380**(9843): 731-737.

Zvyaga, T., S. Y. Chang, C. Chen, Z. Yang, R. Vuppugalla, J. Hurley, D. Thorndike, A. Wagner, A. Chimalakonda and A. D. Rodrigues (2012). "Evaluation of six proton pump inhibitors as inhibitors of various human cytochromes P450: focus on cytochrome P450 2C19." *Drug Metab Dispos* **40**(9): 1698-1711.

https://www.iqwig.de/download/a09-01_abschlussbericht_dipyridamol_ass_nach_schlaganfall_oder_tia.pdf

Suchstrategie (Pubmed, January 17th, 2021)

((("antiplatelet" AND "secondary prevention" AND "stroke") OR ("antiplatelet" AND "secondary stroke prevention") OR ("platelet aggregation inhibitors" AND "secondary prevention" AND "stroke") OR ("platelet aggregation inhibitors" AND "secondary stroke prevention")) (N = 1938)

N = 815 ausgeschlossen, da Übersichtsartikel

N = 683 ausgeschlossen, da inhaltlich zu wenig zutreffend oder keine verwertbare Information

N = 363 ausgeschlossen, da Aussagen nicht klar zu interpretieren oder zu anderen Artikeln redundant

N = 77 eingeschlossen

((("antiplatelet" AND "secondary prevention" AND "myocardial infarction") OR ("antiplatelet" AND "secondary prevention" AND "coronary intervention") OR ("platelet aggregation inhibitors" AND "secondary prevention" AND "myocardial infarction") OR ("platelet aggregation inhibitors" AND "secondary prevention" AND "coronary intervention")) (N = 1346)

N = 499 ausgeschlossen, da Übersichtsartikel

N = 528 ausgeschlossen, da inhaltlich zu wenig zutreffend oder keine verwertbare Information

N = 276 ausgeschlossen, da Aussagen nicht klar zu interpretieren oder zu anderen Artikeln redundant

N = 43 eingeschlossen

("coagulation" AND "valproic acid") OR ("platelet" AND "valproic acid") (N = 217)

N = 27 ausgeschlossen, da Übersichtsartikel

N = 178 ausgeschlossen, da inhaltlich zu wenig zutreffend oder keine verwertbare Information oder Aussagen nicht klar zu interpretieren oder zu anderen Artikeln redundant

N = 12 eingeschlossen

("coagulation" AND "NSAID") OR ("platelet" AND "NSAID") (N = 409)

N = 136 ausgeschlossen, da Übersichtsartikel

N = 269 ausgeschlossen, da inhaltlich zu wenig zutreffend oder keine verwertbare Information oder Aussagen nicht klar zu interpretieren oder zu anderen Artikeln redundant

N = 4 eingeschlossen

("coagulation" AND "SSRI") OR ("platelet" AND "SSRI") (N = 144)

N = 27 ausgeschlossen, da Übersichtsartikel

N = 112 ausgeschlossen, da inhaltlich zu wenig zutreffend oder keine verwertbare Information oder Aussagen nicht klar zu interpretieren oder zu anderen Artikeln redundant

N = 5 eingeschlossen

("P2Y12" AND "PPI") OR ("clopidogrel" AND "PPI") (N = 307)

N = 102 ausgeschlossen, da Übersichtsartikel

N = 200 ausgeschlossen, da inhaltlich zu wenig zutreffend oder keine verwertbare Information oder Aussagen nicht klar zu interpretieren oder zu anderen Artikeln redundant

N = 5 eingeschlossen

("antiplatelet" AND "surgery" AND "complication") OR ("platelet aggregation inhibitors" AND "surgery" AND "complication") (N = 3601)

N = 767 ausgeschlossen, da Übersichtsartikel

N = 2061 ausgeschlossen, da inhaltlich zu wenig zutreffend oder keine verwertbare Information

N = 759 ausgeschlossen, da Aussagen nicht klar zu interpretieren oder zu anderen Artikeln redundant

N = 14 eingeschlossen

2 Orale Antikoagulation bei Vorhofflimmern (OAK)

(AG Vorhofflimmern)

Autoren: Frank Wollenweber (AG-Leiter), Urs Fischer, Stefan Kääb, Christian Nolte, Christian Opherke, Sandra Schütze

Schlüsselwörter

Vorhofflimmern, transiente ischämische Attacke, ischämischer Schlaganfall, Sekundärprophylaxe, orale Antikoagulation

Suchstrategie

Pubmed ("atrial fibrillation" AND "stroke") AND ("2010/01/01"[Date - Publication]: "2020/12/31"[Date - Publication])

Einleitung

Vorhofflimmern (VHF) ist mit einer Inzidenz von 1–2 % der Bevölkerung in Deutschland eine häufige Erkrankung und Betroffene haben ein vier- bis fünffach erhöhtes Risiko für einen ischämischen Schlaganfall. Zudem steht mit der oralen Antikoagulation eine hocheffektive Therapie zur Verhinderung von Schlaganfällen bei VHF zur Verfügung. Gleichzeitig hat die Entwicklung des Langzeit-Monitorings neue Fragen zur Kausalität zwischen VHF und Schlaganfall aufgeworfen und aktuelle Studien an der Schnittstelle zwischen Herz und Hirn gehen der Frage nach, in welcher Intensität die Suche nach VHF erfolgen sollte.

Die vorliegenden Empfehlungen fassen die aktuelle Evidenz zusammen und sind in weiten Teilen kongruent mit den Leitlinien der European Stroke Organisation (Klijn et al., 2019) und der American Heart Association (January et al. 2019).

Schlüsselfragen

1. Verringert bei Patienten im Alter von 18 Jahren oder älter nach ischämischem Schlaganfall oder TIA mit permanentem, persistierendem oder paroxysmalem nicht valvulärem Vorhofflimmern die orale Antikoagulation die Häufigkeit des Auftretens eines Schlaganfalls oder einer systemischen Embolie, verglichen mit Placebo?

Antwort: Bei Patienten im Alter von 18 Jahren oder älter nach ischämischem Schlaganfall oder TIA mit permanentem, persistierendem oder paroxysmalem Vorhofflimmern verringert die orale Antikoagulation die Häufigkeit des Auftretens eines Schlaganfalls oder einer systemischen Embolie, verglichen mit Placebo.

Empfehlung	Modifiziert Stand (2022)
Patienten mit ischämischem Schlaganfall oder TIA mit permanentem, persistierendem oder paroxysmalem Vorhofflimmern <u>sollen</u> eine orale Antikoagulation erhalten.	
Konsensstärke: 100 %	

Begründung:

Eine größere placebokontrollierte Studie zum Einsatz von oralen Antikoagulantien bei Patienten mit TIA oder leichtem Schlaganfall war EAFT (1993). Diese Studie randomisierte 1007 Patienten mit nicht rheumatischem Vorhofflimmern zu Placebo, ASS 300 mg und Warfarin mit einer angestrebten INR zwischen 2,5 und 4,0. Die tatsächliche INR während der Studie lag zwischen 2,0 und 3,0. Die relative Risikoreduktion für ASS gegenüber Placebo betrug 14 % und war statistisch nicht signifikant. Die relative Risikoreduktion zugunsten oraler Antikoagulantien, verglichen mit Placebo, betrug 66 % (4 % vs. 12 % pro Jahr; HR 0,34; 95 % Konfidenzintervall 0,20–0,57) und war statistisch signifikant.

Eine gepoolte Analyse zweier randomisierter Studien zeigte eine relative Risikoreduktion für die orale Antikoagulation, verglichen mit Placebo, von 64 % (OR 0,36; 95 % Konfidenzintervall 0,20–0,65) (Klijn et al. 2019).

Die orale Antikoagulation mit direkten oralen Antikoagulantien wird in Frage 1.1 spezifiziert.

1.1 Führt bei Patienten im Alter von 18 Jahren oder älter mit Hirninfarkt oder TIA mit permanentem, persistierendem oder paroxysmalem Vorhofflimmern die orale Antikoagulation mit (D)OAC im Vergleich zur Thrombozytenaggregationshemmung (TFH) zu weniger Rezidivhirninfarkten und systemischen Embolien?

Antwort: Bei Patienten im Alter von 18 Jahren oder älter mit Hirninfarkt oder TIA mit permanentem, persistierendem oder paroxysmalem Vorhofflimmern führt die orale Antikoagulation mit (D)OAC im Vergleich zu (TFH) zu weniger Rezidivhirninfarkten und systemischen Embolien.

Empfehlung	Modifiziert Stand (2022)
<p>TFH <u>sollen</u> im Anschluss an die Akutphase in der Sekundärprävention nach ischämischem Schlaganfall oder TIA mit Vorhofflimmern nicht mehr verwendet werden, sofern keine anderweitige dringende Indikation für die Gabe von TFH vorliegt.</p> <p>Bei bestehender Thrombozytenaggregationshemmung aus anderer Indikation <u>sollte</u> eine interdisziplinäre Konsensfindung über die Notwendigkeit einer dualen oder Triple-Therapie angestrebt werden.</p>	
Konsensstärke: 100 %	

Begründung:

Die orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten (INR 2,5–4; Ziel 3) reduzierte in der EAFT-Studie (1993) das Risiko eines erneuten Schlaganfalls oder einer systemischen Embolie bei Patienten mit Schlaganfall oder TIA und Vorhofflimmern im Vergleich zum TFH ASS (300 mg) von 23,3 % auf 9,3 % (OR 0,34; 95 % Konfidenzintervall 0,20–0,60). Ein Cochrane Review dieser und einer kleineren randomisierten italienischen Studie zeigte, dass eine orale Antikoagulation bei Patienten mit Vorhofflimmern in der Sekundärprävention effektiver ist als eine Behandlung mit TFH (Morocutti et al. 1997, Saxena et al. 2004). Die Risikoreduktion bezüglich vaskulärer Ereignisse betrug 33 % (Peto OR 0,67; 95 % Konfidenzintervall 0,50–0,91) und bezüglich erneuter Schlaganfälle 51 % (Peto OR 0,49; 95 % Konfidenzintervall 0,33–0,72). Der Erfolg der oralen Antikoagulation hängt allerdings von der Qualität der Einstellung ab. Liegt die INR unter 2,0, steigt das Risiko eines ischämischen

Schlaganfalls oder TIA, liegt die INR über 4,5, steigt das Risiko von Blutungskomplikationen (Hylek et al. 2007).

Die zweiarmige AVERROES-Studie verglich die Gabe des direkten Faktor-Xa-Antagonisten Apixaban mit der Gabe des TFH ASS hinsichtlich des Auftretens neuer Ereignisse (ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall oder systemische Embolie) bei Patienten mit Vorhofflimmern und mindestens einem weiteren Risikofaktor, die zusätzlich als ungeeignet für die Gabe eines Vitamin-K-Antagonisten erachtet wurden. Die Studie wurde nach 5599 eingeschlossenen Patienten vorzeitig abgebrochen, da unter der Gabe von Apixaban gegenüber der Gabe von ASS bereits vor Studienende bei einer Interimsanalyse hochsignifikant weniger neue Ereignisse in der Apixaban-Gruppe aufgetreten waren (1,6 %/Jahr (Apixaban) versus 3,7 %/Jahr (ASS)) (Diener et al. 2012).

1.2 Zu welchem Zeitpunkt soll bei Patienten im Alter von 18 Jahren oder älter mit Hirninfarkt oder TIA mit permanentem, persistierendem oder paroxysmalem Vorhofflimmern die orale Antikoagulation mit (N)OAC begonnen werden?

Antwort: Der optimale Zeitpunkt des Beginns der oralen Antikoagulation nach ischämischem Schlaganfall mit Vorhofflimmern richtet sich nach der Infarktgröße und anderen Begleitfaktoren und muss individuell entschieden werden.

Empfehlung	Neu Stand (2022)
keine	
Konsensstärke: 100 %	

Begründung:

Die Entscheidung wird vom Blutungs- bzw. Einblutungsrisiko auf der einen und dem Risiko für ein frühes ischämisches Rezidiv auf der anderen Seite beeinflusst (Seiffge et al. 2019). In die EAFT-Studie (1993) waren nur Patienten mit einer TIA oder einem nicht schweren Schlaganfall eingeschlossen worden (modified Ranking Scale ≤ 3). Die großen randomisierten Studien zum Vergleich eines NOAK gegen den Vitamin-K-Antagonisten Warfarin schlossen Patienten nach Schlaganfall erst nach 7 (ARISTOTLE) (Easton et al. 2012) bis 14 Tagen (RE-LY (Diener et al. 2010), ROCKET-AF (Hankey et al. 2012), ENGAGE-TIMIE 48 (Rost et al. 2016)) ein. Für die Mehrheit der Patienten scheint der Beginn der oralen Antikoagulation zwischen Tag 4 und Tag 14 nach Schlaganfall begründbar [7]. Derzeit laufen randomisierte, kontrollierte Studien zum optimalen Zeitpunkt des Beginns einer oralen Antikoagulation.

2. Ist die Behandlung von Patienten mit 18 Jahren oder älter nach ischämischem Schlaganfall oder TIA mit Vorhofflimmern mit Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban oder Edoxaban einer Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten überlegen hinsichtlich des Auftretens eines Schlaganfalls oder einer systemischen Embolie im Vergleich zum Risiko schwerwiegender oder tödlicher Blutungen?

Antwort: Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban sind einer Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern hinsichtlich des Auftretens eines Schlaganfalls oder einer systemischen Embolie mindestens nicht unterlegen.

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

Empfehlung	Neu Stand (2022)
Bei Patienten im Alter von 18 Jahren oder älter nach ischämischen Schlaganfall oder TIA mit Vorhofflimmern <u>sollte</u> unter Beachtung der Kontraindikationen eine Behandlung mit Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban oder Edoxaban gegenüber einer Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten bevorzugt werden.	
Konsensstärke: 84,6 %	

Begründung:

Mehrere aktuelle Leitlinien (AHA 2021, NICE 2021, ESO 2019 und Australian Clinical Guidelines for Stroke Management 2021) empfehlen, in der Sekundärprävention des Schlaganfalls bei VHF direkte (Nicht-Vitamin-K-)Antikoagulantien (NOAC) gegenüber VKA zu bevorzugen, insbesondere aufgrund des signifikant reduzierten Risikos intrakranieller Blutungen und der verminderten Mortalität.

Eine Metaanalyse ergab keinen signifikanten Unterschied in der Verhinderung von Schlaganfall oder systemischer Embolie zwischen NOAK und VKA (RR 0,91, 95 % Konfidenzintervall 0,81–1,02) (Klijn et al. 2019). Bei Betrachtung des Sicherheitsprofils zeigt sich allerdings eine signifikante Reduktion von intrakraniellen Blutungen und Tod bei Einnahme eines NOAK im Vergleich zu Warfarin (RR 0,43, 95 % Konfidenzintervall 0,29–0,64) (Klijn et al., 2019). Aufgrund des somit zu postulierenden höheren Nettonutzens erfolgt die Empfehlung, die Gabe von NOAK nach Schlaganfall oder TIA bei Patienten im Alter von 18 Jahren oder älter gegenüber einer Gabe von VKA zu priorisieren.

Für die vier aktuell zugelassenen NOAKs (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban) existiert jeweils eine prospektive randomisierte Studie, welche die Verhinderung von Schlaganfall und systemischer Embolie mit der Wirksamkeit von Vitamin-K-Antagonisten (VKA) vergleicht (Diener et al. 2010, Easton et al. 2012, Hankey et al. 2012, Rost et al. 2016). Bei allen Studien wurden vorgeplante Subgruppenanalysen zu Patienten nach stattgehabtem Schlaganfall oder TIA berichtet. Im Ergebnis fand sich in allen vier Studien mindestens eine Nicht-Unterlegenheit des jeweiligen NOAK im Vergleich mit Warfarin (Diener et al. 2010, Easton et al. 2012, Hankey et al. 2012, Rost et al. 2016), hinsichtlich des Risikos intrakranieller Blutungen zeigte sich eine signifikante Reduktion.

Sondervotum der DEGAM zu 2:

Patienten über 18 Jahre mit ischämischem Schlaganfall oder TIA und permanentem, persistierendem oder paroxysmalem Vorhofflimmern soll – sofern keine Kontraindikation besteht – eine dauerhafte OAK mittels Vitamin-K-Antagonisten (Phenprocoumon) oder mittels der neuen direkten Nicht-Vitamin-K-Antagonisten (NOAK) angeboten werden. Die Entscheidung, welche Substanzgruppe gewählt wird, fällt im gemeinsamen Gespräch zwischen Patient und Arzt nach Würdigung von Komorbidität, Komedikation und Patientenpräferenz.

Begründung der DEGAM zum Sondervotum:

Mehrere aktuelle Leitlinien (AHA 2021, NICE 2021, ESO 2019 und Australian Clinical Guidelines for Stroke Management 2021) empfehlen, in der Sekundärprävention nach zerebraler Ischämie oder TIA bei nicht valvulärem VHF NOAK gegenüber VKA zu bevorzugen, während die aktuelle interdisziplinäre S3-Leitlinie der DEGAM (DEGAM S3-Leitlinie Schlaganfall 2020), die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ 2019) sowie die britische Schlaganfall-Leitlinie des Royal College of Physicians (Intercollegiate Stroke Working Party 2016) an einer grundsätzlich gleichberechtigten bzw. situativ differenzierten Bewertung der beiden Substanzgruppen festhalten.

Die initialen Zulassungsstudien fanden für NOAK gewisse Vorteile. Allerdings finden sich methodische Mängel in den Studien und die Zusammensetzung der Prüfgruppen repräsentiert nicht sicher das typisch hausärztlich-gemischte (insb. multimorbide, hochbetagte, schwer kranke) Patientengut mit Multimedikation. So formuliert López-López: „Furthermore, the profile of patients treated in trials may not be the same as those treated in practice. Older patients and those with multiple comorbidities, who may have a higher risk of bleeding than younger patients with fewer comorbidities, have been excluded from many trials“ (López-López et al. 2017). Die berichteten Ergebnisse lassen sich daher möglicherweise nicht ohne Weiteres auf den hausärztlichen Alltag übertragen. Auch wurden in den Zulassungsstudien NOAK gegen VKA verglichen in Settings, in denen die Time in Therapeutic Range (TTR) unbefriedigend war. Zudem wurde gegen Warfarin geprüft, das in Deutschland nicht gebräuchlich ist. Hier ergibt sich die Frage, ob das länger wirksame Phenprocoumon andere Ergebnisse erzielt hätte. In einer aktuellen Auswertung von Versorgungsdaten gab es unter NOAK zwar weniger Blutungsereignisse, jedoch mehr Insulte, sodass der Nettonutzen für die NOAK negativ ausfiel (Paschke et al. 2020). Nachteil dieser Studie ist der retrospektive Charakter, Vorteil der Vergleich mit dem hierzulande gebräuchlichen Phenprocoumon.

Immer mehr Real-World-Daten legen nahe, dass die beiden Substanzklassen grundsätzlich weitgehend vergleichbar sind hinsichtlich Effektivität und Sicherheit, wenngleich nicht alle NOAK gleich gut abschneiden: Rivaroxaban ist wiederholt mit erhöhter Mortalität assoziiert, 2 x 5 mg Apixaban erzielt bessere Ergebnisse (Vinogradova et al. 2018, Ujeyl et al. 2018, Mueller et al. 2018). Im direkten Vergleich der beiden Gruppen (TTR-optimiert geführte VKA-Patienten vs. Dabigatran) findet sich für keine ein entscheidender Vorteil (Wallentin 2010). Für die hausärztliche Patientenversorgung in Deutschland ist nach aktuellen Daten davon auszugehen, dass die TTR im internationalen Vergleich überdurchschnittlich gut ist (Mertens et al. 2019). Angesichts fehlender

randomisierter klinischer Studien, die NOAK mit VKA head-to-head im deutschen Gesundheitswesen vergleichen, ist man gezwungen, auf auf Versichertendaten basierende Kohortenstudien zurückzugreifen. Es scheint sich zu zeigen, dass die aktuelle Evidenz es nicht erlaubt, grundsätzlich NOAK gegenüber einer (ordentlich gemanagten) VKA-Therapie zu präferieren.

Als primäres Kriterium für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der medikamentösen Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit Vorhofflimmern ist somit zunächst zu klären (z. B. mittels geeigneter Scores), ob überhaupt eine orale Antikoagulation empfohlen wird. Für deren Nutzen bei Risikogruppen – abgesehen von sehr wenigen Ausnahmen (begrenzte Lebenserwartung, Palliativsituation, schwerste Komorbidität, harte Kontraindikationen) – existiert exzellente Evidenz. Wichtiger als die Wahl eines spezifischen Antikoagulans ist es also, auf eine konsequente Durchführung einer suffizienten OAK zu achten.

In einem zweiten Schritt muss differenziert und individualisiert die Wahl der Substanzklasse (VKA vs. NOAK) festgelegt werden. Wertvolle Entscheidungshilfen liefert die o. g. kompakte Synopse von Empfehlungen der AkdÄ:

- Konkret profitieren somit u. a. Patienten wahrscheinlich von einer Behandlung mit VKA gegenüber NOAK, bei denen die INR unter bereits bestehender Therapie mit VKA stabil im therapeutischen Bereich ist (INR > 70 % der Zeit im therapeutischen Bereich), die eine unsichere Adhärenz aufweisen, mit einem hohen Risiko für gastrointestinale Blutungen, mit schwerer (CrCl < 30 ml/min) bzw. mäßiger Nierenfunktionseinschränkung (CrCl 30–50 ml/min), mit einer zusätzlichen Indikation für eine einfache und vor allem für eine duale Thrombozytenaggregationshemmung oder einer bestehenden Multimedikation (≥ 5 Arzneimittel).
- NOAK statt VKA sollten bei Patienten bevorzugt werden mit einem hohen Risiko für intrazerebrale Blutungen, stark schwankenden INR-Werten trotz regelmäßiger Einnahme von VKA, erhöhtem Risiko für spezifische Arzneimittel- oder Nahrungsmittelinteraktionen unter VKA oder bei denen die regelmäßige Kontrolle des INR-Wertes nicht möglich ist.

3. Ist bei Patienten im höheren Lebensalter und bei Patienten mit Sturzneigung, Gebrechlichkeit (Frailty), kognitiven Einschränkungen/Demenz oder zerebraler Mikroangiopathie nach ischämischem Schlaganfall oder TIA mit Vorhofflimmern die Behandlung mit oralen Antikoagulantien der Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern (TFH) überlegen hinsichtlich des Auftretens eines Schlaganfalls oder einer systemischen Embolie im Vergleich zum Risiko schwerwiegender oder tödlicher Blutungen?

Empfehlung	Modifiziert Stand (2022)
<p>1. Patienten im höheren Lebensalter sollten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA mit Vorhofflimmern antikoaguliert werden.</p> <p>2. Auch Patienten mit erhöhtem Sturzrisiko und Patienten mit Gebrechlichkeit (Frailty) sollten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA mit Vorhofflimmern antikoaguliert werden. Bei allen Patienten mit erhöhtem Sturzrisiko sollte zur Prävention zukünftiger Stürze eine sorgfältige Abklärung, Identifizierung, Vermeidung bzw. Behandlung von Sturzursachen erfolgen. Im Rahmen der Sturzprävention sind u. a. ein</p>	

regelmäßiges geriatrisches Mobilitätsassessment, Kraft- und Gleichgewichtstraining, die Verordnung von Hilfsmitteln und die Anpassung der Umgebung (z. B. Beseitigung von Stolperfallen) sinnvolle Maßnahmen.

3. Patienten mit kognitiven Einschränkungen oder Demenz sollten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA mit Vorhofflimmern antikoaguliert werden. Hier sollte mit entsprechenden Maßnahmen die regelmäßige Medikamenteneinnahme gewährleistet werden.

4. Der Nettonutzen einer oralen Antikoagulation im Vergleich zur Behandlung mit TFH bei Patienten mit schwerer zerebraler Mikroangiopathie nach ischämischem Schlaganfall oder TIA mit Vorhofflimmern kann anhand der aktuellen Datenlage nicht bemessen werden. Bei diesen Patienten empfehlen wir eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung unter Berücksichtigung des Befunds der zerebralen Bildgebung.

Konsensstärke: 100 %

Begründung:

Sowohl die Prävalenz von VHF und ischämischem Schlaganfall als auch die Prävalenz schwerwiegender Blutungskomplikationen steigen mit zunehmendem Alter an. In der Summe zeigen die vorhandenen Arbeiten allerdings einen Nettonutzen zugunsten der oralen Antikoagulation: Die BAFTA-Studie untersuchte eine orale Antikoagulation mit Warfarin im Vergleich zur Therapie mit ASS bei Patienten mit Vorhofflimmern im Alter ≥ 75 Jahre, von denen 13 % bereits einen Schlaganfall oder eine TIA erlitten hatten. Die primären Endpunkte ischämischer bzw. hämorrhagischer Schlaganfall, intrakranielle Blutung und systemische Embolie traten in der antikoagulierten Gruppe mit einer absoluten jährlichen Risikoreduktion von 2 % seltener auf als in der mit ASS behandelten Gruppe (1,8 % versus 3,8 % pro Jahr) (Mant et al. 2007). In einer Subgruppenanalyse der PREFER-in-AF-Studie (Kirchhof et al. 2014), in der 15 % der eingeschlossenen Patienten bereits einen Schlaganfall oder eine TIA erlitten hatten, war der Nettonutzen (thromboembolische Ereignisse versus schwerwiegende Blutungskomplikationen) einer OAK im Vergleich zu einer Therapie mit TFH oder keiner antithrombotischen Therapie bei hochaltrigen Patienten (≥ 85 Jahre) größer als bei jüngeren Patienten. Schwerwiegende Blutungskomplikationen traten bei Patienten unter OAK, TFH und ohne antithrombotische Therapie etwa gleich häufig auf (Patti et al. 2017). Limitierend muss bemerkt werden, dass, bedingt durch den Rekrutierungsprozess der Probanden, wenige Patienten mit ausgeprägter Gebrechlichkeit (z. B. Pflegeheimbewohner, Patienten mit schwerer Multimorbidität) eingeschlossen wurden. Die Therapie mit NOAK war im Vergleich zur Therapie mit VKA auch bei den älteren Patienten (≥ 75 Jahre) aus der PREFER-in-AF- und der PREFER-in-AF-PROLONGATION-Studie mit einem besseren klinischen Nettonutzen assoziiert, insbesondere bedingt durch das seltenere Auftreten von Blutungskomplikationen (Patti et al. 2019). Sehr hochaltrige Patienten (≥ 90 Jahre) sind in den bisherigen randomisierten Studien unterrepräsentiert, Kohortenstudien deuten aber darauf hin, dass auch Patienten ≥ 90 Jahre mit VHF von einer oralen Antikoagulation im Nettonutzen profitieren (Chao et al. 2018).

Bei Patienten mit Vorhofflimmern und erhöhtem Sturzrisiko überwog in einer älteren Markov-Modellanalyse der Nutzen einer Therapie mit VKA durch Reduktion des Risikos für zerebrale Ischämien das Risiko für intrakranielle Blutungen (Man-Son-Hing et al. 1999). Trotz höherer Inzidenz intrakranieller Blutungen bei Patienten mit hohem Sturzrisiko und einem schlechteren Outcome bei Auftreten einer intrakraniellen Blutung unter OAK profitierten sturzgefährdete ältere Patienten mit Vorhofflimmern ab einem CHADS₂-Score ≥ 2 im Nettonutzen von einer Antikoagulation mit VKA (Gage et al. 2005). In einer aktuellen Studie mit 2567 älteren Patienten (≥ 65 Jahre; Altersmedian:

82 Jahre) nach Niedrigenergietrauma (Sturz einer Höhe < 1 m) waren weder Antikoagulation (VKA, NOAK, Heparin) noch die Therapie mit TFH mit einem vermehrten Auftreten traumatischer intrakranieller Blutungen assoziiert (Lampart et al. 2020). In zwei Sekundäranalysen von - randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studien wurde der Einfluss von hohem Sturzrisiko auf die Effektivität und Sicherheit von NOAK im Vergleich zu VKA untersucht [ARISTOTLE (Rao et al. 2018) und ENGAGE AF-TIMI 48 (Steffel et al. 2016)]: Bei Patienten mit ≥ 1 stattgehabtem Sturz pro Jahr waren Apixaban und Edoxaban im Vergleich zu VKA im Nettonutzen überlegen (Grymonprez et al. 2020).

Patienten mit Gebrechlichkeit (Frailty) oder kognitiven Defiziten hatten in einer Datenanalyse aus dem „Outcomes Registry for Better Informed Care in AF“ (ORBIT AF) einen ähnlichen Benefit durch eine OAK wie Patienten ohne Frailty oder kognitive Defizite (Madhavan et al. 2019). In einer großen koreanischen Kohortenstudie profitierten auch Patienten mit Frailty deutlich von einer strukturierten ganzheitlichen Behandlung anhand des „ABC (atrial fibrillation better care) pathway“, der neben der Antikoagulation eine patientenzentrierte Symptomkontrolle und die Behandlung von kardiovaskulären und anderen Komorbiditäten umfasst (Reduktion der Mortalität von 17,5 auf 6,5 pro 100 Personenjahre) (Yang et al. 2020).

Die Datenlage zur Effektivität und Sicherheit der Antikoagulation (insbesondere mit NOAK) bei Patienten mit kognitiven Defiziten ist insgesamt limitiert, da in den großen randomisierten Studien Patienten mit Demenz ausgeschlossen wurden (Grymonprez et al. 2020). Allerdings deuten einige Beobachtungsstudien darauf hin, dass bei Patienten mit Demenz die Fortsetzung einer OAK der Beendigung einer OAK im Nettonutzen überlegen ist (Reduktion thromboembolischer Ereignisse und der Mortalität, keine Erhöhung schwerer Blutungskomplikationen) (Orkaby et al. 2017, Subic et al. 2018). Es gibt zudem Hinweise, dass die Therapie mit NOAK der Therapie mit VKA überlegen sein könnte (Fanning et al. 2020).

Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA mit Vorhofflimmern sind häufig von einer zerebralen Mikroangiopathie betroffen, die in ihrem Ausmaß sehr stark variieren kann. Radiologische Korrelate der zerebralen Mikroangiopathie sind u. a. Lakunen, ischämische Marklagerläsionen und Mikroblutungen. Ischämische Marklagerläsionen und Mikroblutungen sind mit einem erhöhten Risiko für intrakranielle Blutungen bei oraler Antikoagulation assoziiert, haben aber auch Einfluss auf das zukünftige Risiko für zerebrale Ischämien. Sie spielen daher eine Rolle bei der Nutzen-Risiko-Abwägung hinsichtlich der Durchführung einer oralen Antikoagulation. Uns sind keine Studien bekannt, die den Nettonutzen einer Behandlung mit oralen Antikoagulantien gegenüber der Behandlung mit TFH bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA mit Vorhofflimmern und zerebraler Mikroangiopathie untersuchen. Studien zur individualisierten Therapieplanung in dieser Patientengruppe, u. a. basierend auf cMRT-Befunden, erscheinen sinnvoll (Haeusler et al. 2014).

Bei allen oben aufgeführten Risikogruppen sind neben einer sorgfältigen Indikationsstellung regelmäßige Kontrollen erforderlich, um eine effektive und sichere Antikoagulation zu gewährleisten. Hierzu gehört u. a. die Identifizierung, Vermeidung bzw. Behandlung von modifizierbaren Blutungsrisikofaktoren (insbesondere vorangegangene Blutung, Anämie, eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion, Hypertonus, Alkoholabusus, Co-Medikation mit NSAR, Polymedikation). Eine

Kontrolle der Nierenfunktion soll bei älteren Patienten unter Antikoagulation regelmäßig erfolgen. Lebenserwartung, Gesamtprognose, Schwere der Gebrechlichkeit, Einschränkungen der Funktionalität und Ausprägung von kognitiven Defiziten sollen bei der Evaluation einer Antikoagulation berücksichtigt werden. Hierzu ist die Durchführung eines geriatrischen Assessments sinnvoll.

4. Ist die Gabe von direkten Antikoagulantien (NOAK) bei Patienten im Alter von 18 Jahren oder älter bei embolischen Schlaganfällen ohne Nachweis einer Emboliequelle (ESUS) zur Verhinderung von Rezidivschlaganfällen der Gabe von TFH überlegen?

Antwort: Dabigatran und Rivaroxaban sind ASS bei embolischen Schlaganfällen ohne Nachweis einer Emboliequelle (ESUS) zur Verhinderung von Rezidivschlaganfällen nicht überlegen. Eine ausreichende Evidenzlage für Apixaban und Edoxaban liegt nicht vor.

Empfehlung	Neu Stand (2022)
NOAK <u>sollen</u> zur Sekundärprävention eines ESUS <u>nicht</u> zum Einsatz kommen, sofern keine ESUS-unabhängige Indikation zur oralen Antikoagulation besteht.	
Konsensstärke: 100 %	

Begründung:

In die NAVIGATE ESUS (New Approach Rivaroxaban Inhibition of Factor Xa in a Global Trial versus ASA to Prevent Embolism in Embolic Stroke of undetermined Source)-Studie (Hart et al. 2018) wurden 7213 Patienten mit ESUS eingeschlossen und mit 15 mg Rivaroxaban oder 100 mg Acetylsalicylsäure (ASS) einmal täglich behandelt. Der primäre Endpunkt war ein Schlaganfallrezidiv (hämorrhagisch oder ischämisch) oder eine systemische Embolie, der primäre Sicherheitsendpunkt waren schwerwiegende Blutungskomplikationen. Die NAVIGATE-ESUS-Studie wurde nach einer medianen Beobachtungszeit von 11 Monaten vorzeitig abgebrochen. Der primäre Endpunkt wurde in der Rivaroxaban-Gruppe bei 172 (entspricht 5,1 %/Jahr), in der ASS-Gruppe bei 160 Patienten (4,8 %/Jahr) erreicht (Hazard-Ratio 1,07; 95 % Konfidenzintervall 0,87–1,33, $p = 0,52$).

Schwerwiegende Blutungskomplikationen wurden in der Rivaroxaban-Gruppe bei 62 (entspricht 1,8 %/Jahr), in der ASA-Gruppe bei 23 (0,7 %/Jahr) Patienten beobachtet (Hazard-Ratio 2,72; 95 % Konfidenzintervall 1,68–4,39; $p < 0,001$).

In der RE-SPECT ESUS (Randomized, Double-blind, Evaluation in Secondary Stroke Prevention Comparing the Efficacy and Safety of Dabigatran Etexilate versus Acetylsalicylic Acid in Patients with Embolic Stroke of Undetermined Source)-Studie (Diener et al. 2019) wurden 5390 Patienten eingeschlossen und randomisiert mit entweder 150 mg Dabigatran zweimal täglich oder ASS 100 mg täglich behandelt. Der mediane Beobachtungszeitraum betrug 19 Monate. Der primäre Endpunkt war Schlaganfall jedweder Genese, der primäre Sicherheitsendpunkt umfasste schwerwiegende Blutungen. In der Dabigatran-Gruppe kam es bei 177 Patienten (entspricht 4,1 %/Jahr) zu einem Rezidivschlaganfall, in der ASS-Gruppe hingegen bei 207 Patienten (4,8 %/Jahr), dies entsprach einer Hazard-Ratio von 0,85 bei einem 95 %-Konfidenzintervall von 0,69–1,03 bei $p = 0,10$.

Schwerwiegende Blutungskomplikationen traten bei 77 (1,7 %/Jahr) der mit Dabigatran behandelten

Patienten und bei 64 (1,4 %/Jahr) der mit ASS behandelten Patienten auf (Hazard-Ratio 1,19; 95 % Konfidenzintervall 0,85–1,66).

Somit liegt eine Evidenzlage aus zwei großen randomisierten Studien vor, welche keine Überlegenheit von Dabigatran und Rivaroxaban gegenüber ASS bei der Sekundärprävention eines ESUS zeigen. Studien zu Apixaban und Edoxaban für diese Fragestellung sind noch nicht publiziert.

5. Sollte bei Patienten mit stattgehabtem ischämischem Schlaganfall und VHF die Implantation eines Vorhofohrkluders als therapeutische Alternative zur oralen Antikoagulation angeboten werden?

Empfehlung	Neu Stand (2022)
Bei Kontraindikation zur dauerhaften OAK <u>kann</u> ein individueller Behandlungsversuch mit LAA-Okklusion erwogen werden, idealerweise im Rahmen von klinischen Studien.	
Bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko und dialysepflichtigen Patienten <u>kann</u> bei stattgehabtem ischämischem Schlaganfall und VHF die Implantation eines Vorhofohrkluders erwogen werden.	
Konsensstärke: 100 %	

Begründung:

Da eine Mehrzahl von Thromben bei nicht valvulärem VHF ihren Ursprung im linken Herzohr nimmt, stellt der interventionelle Verschluss mittels LAA-Okkluder eine potenzielle nicht medikamentöse Therapieform dar (Klijn et al. 2019). Zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung lagen die Ergebnisse dreier randomisierter Studien vor, die die interventionelle LAA-Okklusion mit oraler Antikoagulation mittels VKA verglichen (PREVAIL (Holmes et al. 2014), PROTECT-AF (Reddy et al. 2014) und PRAGUE-17 (Osmancik et al. 2020)). Einschränkend ist zu bemerken, dass die Mehrzahl der Patienten in den Studien keinen Schlaganfall oder TIA in der Anamnese hatten. Im Ergebnis zeigte sich in den oben genannten Studien zwar eine Nicht-Unterlegenheit hinsichtlich des primären kombinierten Endpunkts (Schlaganfall, systemische Embolie und kardiovaskulärer Tod), jedoch lagen die peri-interventionellen Komplikationsraten der Studien bei 2,7 % (PRAGUE-17), 4,2 % (PREVAIL) und 8,7 % (PROTECT AF). Aus diesem Grund ist eine abschließende Wertigkeit des Verfahrens zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht abzuschätzen. Es liegen mittlerweile 2 Studien mit 5 Jahresdaten vor, die PROTECT-AF- und die PREVAIL-Studie, die eindeutig zeigen, dass die Ergebnisse einer LAA-Okkluder-Implantation einer oralen Antikoagulation bezüglich der Schlaganfallreduktion nicht unterlegen sind. Gleichzeitig zeigte die LAA-Okkluder-Implantation eine signifikante Überlegenheit in Hinblick auf die Mortalitätsrate (41%ige Reduktion der kardiovaskulären Mortalität und 27%ige Reduktion der Gesamtmortalität). In diesen Studien wurden Patienten eingeschlossen, die als OAK Marcumar erhielten und per se kein erhöhtes Blutungsrisiko hatten. In der PRAGUE-17-Studie wurden Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko eingeschlossen. Im OAK-Arm bekamen hier die meisten Patienten Apixaban. Auch hier zeigte sich keine Unterlegenheit der LAA-Okkluder-Implantation bzgl. Schlaganfallrate bei reduzierten Blutungskomplikationen. Im Ewolution Register konnte gezeigt werden, dass nach LAA-Okkluder-Implantation eine Antikoagulation nicht mehr notwendig ist.

Darüber hinaus gibt es bisher kein einziges orales Antikoagulans (inklusive Marcumar!) mit Zulassung bei Dialysepatienten.

Die Frage des Stellenwerts des LAA-Okkluders bei Patienten mit Kontraindikationen zur langfristigen oralen Antikoagulation wird aktuell in Studien adressiert.

5.1 Soll bei Patienten mit VHF nach ischämischem Schlaganfall und mit chronischer Dialysepflichtigkeit eine orale Antikoagulation erfolgen?

Statement	Neu Stand (2022)
Aufgrund der Nutzen-Schaden-Abwägung <u>kann</u> der Einsatz von VKA oder NOAK nach ischämischem Schlaganfall bei Dialysepatienten mit nonvalvulärem Vorhofflimmern nicht empfohlen werden.	
Konsensstärke: 92 %	

Empfehlung	Neu Stand (2022)
Ein Nettonutzen für den Einsatz von VKA oder NOAK nach ischämischem Schlaganfall bei Dialysepatienten mit Vorhofflimmern ist bzgl. Sicherheit und Effektivität bislang nicht bewiesen. Die unzureichende Evidenzlage erlaubt derzeit keine Empfehlung zu dieser Frage.	
Konsensstärke: 92 %	

Begründung:

Es liegen keine spezifischen prospektiven randomisierten Daten vor, welche die orale Antikoagulation in der Sekundärprophylaxe nach Schlaganfall bei nonvalvulärem VHF untersuchen. Retrospektive Daten zum Einsatz von VKA bei Dialysepflichtigkeit zeigen widersprüchliche Ergebnisse (Goel et al. 2020). Eine retrospektive Kohortenstudie aus dem Jahr 2020 zum Einsatz von VKA bei Dialysepatienten mit Vorhofflimmern hatte nicht nur keinen Nutzen nachgewiesen, sondern einen Schaden durch hämorrhagische Ereignisse und Kalzifikationen nahegelegt (Waddy et al. 2020).

Der Einsatz von NOAK bei Dialysepatienten ist in Deutschland entweder kontraindiziert oder nicht empfohlen. Retrospektive Daten aus den USA zeigen keine eindeutigen Ergebnisse: In einer Studie zeigte sich Apixaban im Vergleich zu keiner Antikoagulation als nicht effektiv in Bezug auf die Schlaganfallprophylaxe, aber mit mehr Blutungsereignissen (Mavrakanas et al. 2020).

Apixaban und Rivaroxaban zeigten sich in je einer Studie bei Dialysepatienten mit VHF im Vergleich zu Warfarin tendenziell effektiver und sicherer (Siontis et al. 2018, De Vriese et al. 2021), jedoch ist aufgrund des mutmaßlich ineffektiven Komparators eine Interpretation dieser Daten schwierig. Peritonealdialysepatienten waren in allen oben genannten Studien nur in geringer Zahl eingeschlossen.

6. Sollte bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall eine Vorhofflimmerdetektion über mehr als 24 h (Routine-Langzeit-EKG) erfolgen?

Empfehlung	Neu Stand (2022)
Bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall <u>sollte</u> eine Verlängerung der Zeit der Rhythmusüberwachung erfolgen. Der gewählte Zeitraum und die geeignete Methode sind derzeit noch unklar.	
Konsensstärke: 94 %	

Begründung:

Traditionell betrug die minimal empfohlene Dauer für die Detektion eines Vorhofflimmerns 24 Stunden. Durch ein kontinuierliches EKG-Monitoring während mindestens 72 Stunden kann bei Patienten nach einem ischämischen Schlaganfall oder einer TIA die Detektionsrate um weitere zusätzliche 1,8 % erhöht werden im Vergleich zu einer Detektionsrate von 2,6 % während der ersten 24 Stunden (Rizos et al. 2012). Während eines EKG-Monitorings auf einer Stroke Unit mit einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 64 Stunden konnten somit 92,7 % der Patienten mit einem intermittierenden Vorhofflimmern erfasst werden im Vergleich zu 34,1 % während einer 24-stündigen Ableitung mittels Holter-EKG (Rizos et al. 2012). Daher ist eine Erweiterung der kontinuierlichen Rhythmusüberwachung auf 72 Stunden nach Schlaganfall oder TIA sinnvoll und wird sowohl durch die ESC Guidelines wie auch durch die AF-SCREEN International Collaboration empfohlen (Kirchhof et al. 2017, Schnabel et al. 2019).

Bei gewissen Patienten lässt sich allerdings in diesen ersten 72 Stunden kein Vorhofflimmern elektrokardiographisch nachweisen, obwohl klinisch, elektrokardiographisch, radiologisch und in den Zusatzuntersuchungen eine hohe Wahrscheinlichkeit für ein intermittierendes Vorhofflimmern besteht. Klinisch prädiktive Faktoren sind beispielsweise höheres Lebensalter, eine arterielle Hypertonie oder eine Herzinsuffizienz. Außerdem stellen die Komponenten des CHA₂DS₂-VASc Score ein Risiko für ein intermittierendes Vorhofflimmern dar. Weitere prädiktive Faktoren sind elektrophysiologische sowie bildmorphologische Zeichen einer Kardiomyopathie wie dilatierter Vorhof, supraventrikuläre Tachykardien und atriale Tachykardien, kardiale Biomarker, wie zum Beispiel ein erhöhtes BNP oder NT-proBNP, sowie eine vermutete kardiale Schlaganfallätiologie z. B. aufgrund des Infarktmusters (Cannon et al. 2017, Erdur et al. 2019). Bei Patienten mit einem hohen Risiko, ein Vorhofflimmern zu entwickeln, sollte daher das kontinuierliche EKG-Monitoring ausgedehnt werden oder die Implantation eines implantierbaren Herzmonitors evaluiert werden. Die Methode und Dauer der VHF-Detektion ist Gegenstand aktueller Studien und kann noch nicht abschließend evaluiert werden.

7a. Sollte die Dosis der oralen Antikoagulation bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA und dringlich erforderlicher zusätzlicher Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern (TFH) reduziert werden?

Empfehlung	Neu Stand (2022)
Es sollte keine Dosisreduktion der Antikoagulation erfolgen, wenn eine Kombination mit TFH notwendig ist.	
Konsensstärke: 85,7 %	

7b. Sollte die Zeitdauer der Kombination von oraler Antikoagulation und zusätzlicher Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern (TFH) bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA begrenzt werden?

Empfehlung	Neu Stand (2022)
Aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos unter der Kombinationstherapie aus oraler Antikoagulation und TFH sollte die Zeitspanne der Kombinationstherapie möglichst kurz gehalten werden. Im Anschluss an die Triple-Therapie (OAK + ASS + P2Y12-Antagonist z.B. Clopidogrel) sollte eine duale Therapie mit OAK und P2Y12-Antagonist erfolgen. Hinsichtlich der Details wird auf die NVL KHK verwiesen.	
Konsensstärke: 85,7 %	

Begründung:

Patienten nach Schlaganfall oder TIA bei VHF haben als Komorbidität gehäuft eine symptomatische Atherosklerose mit dringlicher Indikation zur TFH, sodass eine duale (OAK + ASS) bzw. Triple-Therapie (OAK + ASS + P2Y12-Antagonist wie z. B. Clopidogrel) resultiert. Da verschiedene Studien eine signifikant erhöhte Blutungsrate insbesondere unter Triple-Therapie nachgewiesen haben (Cannon et al. 2017, Lopes et al. 2019), wird die Dosis der oralen Antikoagulation von einigen Behandlern im Sinne einer individuellen Therapieentscheidung gelegentlich herabgesetzt. Insgesamt liegen jedoch keine ausreichend robusten Daten dieser Reduktion vor. Bei Patienten mit akuter koronarer Herzerkrankung und VHF erhobene Daten lassen allerdings vermuten, dass eine duale Therapie (OAK + P2Y12-Antagonist) bei Patienten nach Stenting und Vorhofflimmern einer Triple-Therapie im Nettonutzen überlegen sein könnte, auch wenn dies möglicherweise mit einem gering erhöhten Risiko für Stentthrombosen einhergehen könnte (Ravi et al. 2020). Eine abschließende Bewertung dieser Daten ist zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung nicht möglich. Eine intensive Diskussion dieser Fragestellung findet sich in Kapitel 1

Literatur

- Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet*. 1993;342(8882):1255-62.
- Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;377(16):1513-24.
- Chao TF, Liu CJ, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, et al. Oral Anticoagulation in Very Elderly Patients With Atrial Fibrillation: A Nationwide Cohort Study. *Circulation*. 2018;138(1):37-47.
- De Vriese, A. S., R. Caluwe, H. Van Der Meersch, K. De Boeck and D. De Bacquer (2021). "Safety and Efficacy of Vitamin K Antagonists versus Rivaroxaban in Hemodialysis Patients with Atrial Fibrillation: A Multicenter Randomized Controlled Trial." *J Am Soc Nephrol* **32**(6): 1474-1483.
- Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Wallentin L, Reilly PA, Yang S, et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol*. 2010;9(12):1157-63.
- Diener HC, Eikelboom J, Connolly SJ, Joyner CD, Hart RG, Lip GY, et al. Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a predefined subgroup analysis from AVERROES, a randomised trial. *Lancet Neurol*. 2012;11(3):225-31.
- Diener HC, Sacco RL, Easton JD, Granger CB, Bernstein RA, Uchiyama S, et al. Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med*. 2019;380(20):1906-17.
- Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, Wojdyla DM, Granger CB, Wallentin L, et al. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol*. 2012;11(6):503-11.
- Erdur H, Milles LS, Scheitz JF, Villringer K, Haeusler KG, Endres M, et al. Clinical significance of acute and chronic ischaemic lesions in multiple cerebral vascular territories. *Eur Radiol*. 2019;29(3):1338-47.
- Fanning L, Lau WCY, Mongkhon P, Man KKC, Bell JS, Ilomaki J, et al. Safety and Effectiveness of Direct Oral Anticoagulants vs Warfarin in People With Atrial Fibrillation and Dementia. *J Am Med Dir Assoc*. 2020;21(8):1058-64 e6.
- Gage BF, Birman-Deych E, Kerzner R, Radford MJ, Nilasena DS, Rich MW. Incidence of intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation who are prone to fall. *Am J Med*. 2005;118(6):612-7.
- Goel, N., D. Jain, D. B. Haddad and D. Shanbhogue (2020). "Anticoagulation in Patients with End-Stage Renal Disease and Atrial Fibrillation: Confusion, Concerns and Consequences." *J Stroke* **22**(3): 306-316.
- Grymonprez M, Steurbaut S, De Backer TL, Petrovic M, Lahousse L. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants in Older Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2020;11:583311.
- Haeusler KG, Wilson D, Fiebach JB, Kirchhof P, Werring DJ. Brain MRI to personalise atrial fibrillation therapy: current evidence and perspectives. *Heart*. 2014;100(18):1408-13.
- Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, Becker RC, Breithardt G, Carolei A, et al. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol*. 2012;11(4):315-22.

- Hart RG, Sharma M, Mundl H, Kasner SE, Bangdiwala SI, Berkowitz SD, et al. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med*. 2018;378(23):2191-201.
- Holmes DR, Jr., Kar S, Price MJ, Whisenant B, Sievert H, Doshi SK, et al. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(1):1-12.
- Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2007;115(21):2689-96.
- Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, De Caterina R, Le Heuzey JY, Schilling RJ, et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events – European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace*. 2014;16(1):6-14.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration With EACTS. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017;70(1):50.
- Klijn CJ, Paciaroni M, Berge E, Korompoki E, Korv J, Lal A, et al. Antithrombotic treatment for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in patients with stroke or transient ischemic attack and non-valvular atrial fibrillation: A European Stroke Organisation guideline. *Eur Stroke J*. 2019;4(3):198-223.
- Lampart A, Kuster T, Nickel CH, Bingisser R, Pedersen V. Prevalence and Severity of Traumatic Intracranial Hemorrhage in Older Adults with Low-Energy Falls. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68(5):977-82.
- Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, et al. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2019;380(16):1509-24.
- Madhavan M, Holmes DN, Piccini JP, Ansell JE, Fonarow GC, Hylek EM, et al. Association of frailty and cognitive impairment with benefits of oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2019;211:77-89.
- Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, Laupacis A. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Arch Intern Med*. 1999;159(7):677-85.
- Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, 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(9586):493-503.
- Mavrakanas, T. A., K. Garlo and D. M. Charytan (2020). "Apixaban versus No Anticoagulation in Patients Undergoing Long-Term Dialysis with Incident Atrial Fibrillation." *Clin J Am Soc Nephrol* **15**(8): 1146-1154.
- Morocutti C, Amabile G, Fattapposta F, Nicolosi A, Matteoli S, Trappolini M, et al. Indobufen versus warfarin in the secondary prevention of major vascular events in nonrheumatic atrial fibrillation. SIFA (Studio Italiano Fibrillazione Atriale) Investigators. *Stroke*. 1997;28(5):1015-21.
- Orkaby AR, Ozonoff A, Reisman JJ, Miller DR, Zhao S, Rose AJ. Continued Use of Warfarin in Veterans with Atrial Fibrillation After Dementia Diagnosis. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(2):249-56.
- Osmancik P, Herman D, Neuzil P, Hala P, Taborsky M, Kala P, et al. Left Atrial Appendage Closure Versus Direct Oral Anticoagulants in High-Risk Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(25):3122-35.
- Patti G, Lucerna M, Pecan L, Siller-Matula JM, Cavallari I, Kirchhof P, et al. Thromboembolic Risk, Bleeding Outcomes and Effect of Different Antithrombotic Strategies in Very Elderly Patients With Atrial Fibrillation: A

Sub-Analysis From the PREFER in AF (PREvention of Thromboembolic Events-European Registry in Atrial Fibrillation). *J Am Heart Assoc.* 2017;6(7).

Patti G, Pecun L, Lucerna M, Huber K, Rohla M, Renda G, et al. Net Clinical Benefit of Non-Vitamin K Antagonist vs Vitamin K Antagonist Anticoagulants in Elderly Patients with Atrial Fibrillation. *Am J Med.* 2019;132(6):749-57 e5.

Rao MP, Vinereanu D, Wojdyla DM, Alexander JH, Atar D, Hylek EM, et al. Clinical Outcomes and History of Fall in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Oral Anticoagulation: Insights From the ARISTOTLE Trial. *Am J Med.* 2018;131(3):269-75 e2.

Ravi V, Pulipati P, Vij A, Kodumuri V. Meta-Analysis Comparing Double Versus Triple Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation and Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol.* 2020;125(1):19-28.

Reddy VY, Sievert H, Halperin J, Doshi SK, Buchbinder M, Neuzil P, et al. Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312(19):1988-98.

Rizos T, Guntner J, Jenetzky E, Marquardt L, Reichardt C, Becker R, et al. Continuous stroke unit electrocardiographic monitoring versus 24-hour Holter electrocardiography for detection of paroxysmal atrial fibrillation after stroke. *Stroke.* 2012;43(10):2689-94.

Rost NS, Giugliano RP, Ruff CT, Murphy SA, Crompton AE, Norden AD, et al. Outcomes With Edoxaban Versus Warfarin in Patients With Previous Cerebrovascular Events: Findings From ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48). *Stroke.* 2016;47(8):2075-82.

Saxena R, Koudstaal PJ. Anticoagulants for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004(2):CD000185.

Schnabel RB, Haeusler KG, Healey JS, Freedman B, Boriani G, Brachmann J, et al. Searching for Atrial Fibrillation Poststroke: A White Paper of the AF-SCREEN International Collaboration. *Circulation.* 2019;140(22):1834-50.

Seiffge DJ, Werring DJ, Paciaroni M, Dawson J, Warach S, Milling TJ, et al. Timing of anticoagulation after recent ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Lancet Neurol.* 2019;18(1):117-26.

Siontis, K. C., X. Zhang, A. Eckard, N. Bhave, D. E. Schaubel, K. He, A. Tilea, A. G. Stack, R. Balkrishnan, X. Yao, P. A. Noseworthy, N. D. Shah, R. Saran and B. K. Nallamothu (2018). "Outcomes Associated With Apixaban Use in Patients With End-Stage Kidney Disease and Atrial Fibrillation in the United States." *Circulation* **138**(15): 1519-1529.

Steffel J, Giugliano RP, Braunwald E, Murphy SA, Mercuri M, Choi Y, et al. Edoxaban Versus Warfarin in Atrial Fibrillation Patients at Risk of Falling: ENGAGE AF-TIMI 48 Analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(11):1169-78.

Subic A, Cermakova P, Religa D, Han S, von Euler M, Kareholt I, et al. Treatment of Atrial Fibrillation in Patients with Dementia: A Cohort Study from the Swedish Dementia Registry. *J Alzheimers Dis.* 2018;61(3):1119-28.

Waddy, S. P., A. J. Solomon, A. Z. Becerra, J. B. Ward, K. E. Chan, C. W. Fwu, J. M. Norton, P. W. Eggers, K. C. Abbott and P. L. Kimmel (2020). "Racial/Ethnic Disparities in Atrial Fibrillation Treatment and Outcomes among Dialysis Patients in the United States." *J Am Soc Nephrol* **31**(3): 637-649.

Yang PS, Sung JH, Jang E, Yu HT, Kim TH, Lip GYH, et al. Application of the simple atrial fibrillation better care pathway for integrated care management in frail patients with atrial fibrillation: A nationwide cohort study. *J Arrhythm.* 2020;36(4):668-77.

Literatur DEGAM-Sondervotum

DEGAM-S3-Leitlinie Schlaganfall. AWMF-Register-Nr. 053-011. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/053-011.html> (letzter Zugriff 6.2.2022)

López-López JA et al. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. *BMJ* 2017. 359: p. j5058

Mertens C et al. Differences in the quality of oral anticoagulation therapy with vitamin K antagonists in German GP practices – results of the cluster-randomized PICANT trial (Primary Care Management for Optimized Antithrombotic Treatment). *BMC Health Services Research* 2019 19:539 <https://doi.org/10.1186/s12913-019-4372-y>

Mueller S et al. Real-world effectiveness and safety of oral anticoagulation strategies in atrial fibrillation: a cohort study based on a German claims dataset. *Pragmat Obs Res*, 2018. 9: p. 1-10.

National clinical guideline for stroke. Prepared by the Intercollegiate Stroke Working Party. 5th Edition 2016. [https://www.strokeaudit.org/SupportFiles/Documents/Guidelines/2016-National-Clinical-Guideline-for-Stroke-5t-\(1\).aspx](https://www.strokeaudit.org/SupportFiles/Documents/Guidelines/2016-National-Clinical-Guideline-for-Stroke-5t-(1).aspx) (letzter Zugriff 6.2.2022)

Orale Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern. Empfehlungen zum Einsatz der direkten oralen Antikoagulanzen Dabigatran, Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban. 3., überarbeitete Auflage November 2019. <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/OAKVHF.pdf> (letzter Zugriff 6.2.2022)

Paschke LM et al. Comparing stroke prevention therapy of direct oral anticoagulants and vitamin K antagonists in patients with atrial fibrillation: a nationwide retrospective observational study. *BMC Medicine* 2020 18:254. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01695-7>

Ujeyl M et al. Comparative risks of bleeding, ischemic stroke and mortality with direct oral anticoagulants versus phenprocoumon in patients with atrial fibrillation. *Eur J Clin Pharmacol* 2018 <https://doi.org/10.1007/s00228-018-2504-7>

Vinogradova Y et al. Risks and benefits of direct oral anticoagulants versus warfarin in a real world setting: cohort study in primary care. *BMJ* 2018; 362:k2505 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.k2505>

Wallentin L et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010; 376: 975-983

3 Lipidsenkende Therapie

Autoren: Tobias Neumann-Haefelin (AG-Leiter), Alexander Heinrich Nave, Waltraud Pfeilschifter, Ulrich Laufs

Einleitung und allgemeine Prinzipien

Eine Hyperlipidämie ist ein etablierter Risikofaktor für die Entstehung einer Atherosklerose. Damit ist sie für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen einschließlich des Myokardinfarkts, der pAVK und des Schlaganfalls von erheblicher Bedeutung.

In der letzten Version dieser Leitlinie (Endres et al. 2015) wurde eine Behandlung von ischämischen Schlaganfallpatienten mit einem Statin unabhängig von der zugrunde liegenden Ätiopathogenese empfohlen, insbesondere aber für Patienten mit zugrunde liegender Mikro- und Makroangiopathie.

Seit der letzten Version hat es mehrere Aktualisierungen von Leitlinien zum Management von Dyslipidämien gegeben, die auch für Schlaganfallpatienten von Relevanz sind (s. allgemeine Empfehlungen).

Zusätzlich gibt es neue Daten zur Relevanz des Erreichens von LDL-Zielwerten, was zu einer Änderung in den Leitlinienempfehlungen gegenüber der Vorgängerversion geführt hat (s. Schlüsselfrage 2). Für Besonderheiten bei älteren Schlaganfallpatienten wird auf die Ausführungen zu Schlüsselfrage 4 verwiesen.

Schlüsselwörter

Dyslipidämie, Atherosklerose, Schlaganfall, Statine, LDL-Zielwert

Allgemeine Behandlungsempfehlungen

1. Das Management der Dyslipidämie bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall hat die Reduktion des kardiovaskulären Gesamtrisikos einschließlich des Schlaganfallrezidivrisikos zum Ziel. Zum Management der Dyslipidämie zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos existieren umfassende deutsche, europäische und amerikanische Leitlinien (Mach et al. 2019, Grundy et al. 2018, Allgemeinmedizin DGf 2017), die in Grundzügen auch bei der Behandlung von Schlaganfallpatienten beachtet werden sollen. Diese Leitlinien beinhalten detaillierte Empfehlungen zu den Bereichen Lebensstilmodifikation, Diätempfehlungen und Empfehlungen zur medikamentösen Therapie.
2. Patienten mit ischämischem Schlaganfall oder TIA in der Vorgeschichte haben ein hohes Risiko, eine weitere atherosklerotisch bedingte kardiovaskuläre Erkrankung (ASCVD) zu erleiden, u. a. auch ein Schlaganfallrezidiv. Nach den Leitlinien der ESC/EAS (Mach et al. 2020) und der AHA (Grundy et al. 2018) werden sie als Patienten mit „sehr hohem Risiko“ („very high risk“) eingestuft. Die Anwendung zusätzlicher Risikoscores, die in der Primärprävention empfohlen werden, ist daher obsolet (Mach et al. 2020).
3. Bei erwachsenen Patienten mit Schlaganfall ist die Bestimmung eines Lipidprofils (Gesamt-Cholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyzeride) erforderlich; insbesondere bei

jüngeren Patienten sollte auch Lipoprotein(a) bestimmt werden. Dies dient der Identifikation eines kausalen Risikofaktors für eine ASCVD, der Abschätzung des kardiovaskulären Gesamtrisikos und zur Dokumentation des LDL-C-Ausgangswerts sowie als Basis für die Therapieentscheidung (Grundy et al. 2019). Patienten mit erhöhtem Lipoprotein(a) haben ein höheres Risiko für einen ersten und einen erneuten Schlaganfall. Bei einem ischämischen Schlaganfall und erhöhtem Lp(a) sollte eine stringente zielwertorientierte LDL-C-Senkung erfolgen.

4. Patienten, bei denen das Erreichen des Zielwerts für LDL-Cholesterin nicht gelingt, sollten in einer auf Fettstoffwechselstörungen spezialisierten Praxis oder Abteilung vorgestellt werden.
5. Für die Behandlung einer Hypertriglyceridämie wird auf die allgemeinen Dyslipidämie-Leitlinien verwiesen.

Medikamentöse Therapie

Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA sollten neben erwiesenen wirksamen Maßnahmen der Lebensstilmodifikation (Derdeyn et al. 2014) auch bei normwertigem Ausgangs-LDL-Cholesterin mit einem Statin und – falls zur Erreichung des LDL-Zielwerts notwendig – mit weiteren Medikamenten mit nachgewiesener Effektivität auf LDL-Cholesterin und klinische Endpunkte behandelt werden (Mach et al. 2020, Grundy et al. 2019). In diesem Abschnitt werden die in der Sekundärprävention regelhaft eingesetzten Standardpräparate besprochen. Für andere Präparate sei auf die speziellen Dyslipidämie-Leitlinien verwiesen.

Statine/HMG-CoA-Reduktasehemmer

Wirkmechanismus: Die Hemmung der intrazellulären Cholesterinsynthese durch Blockierung des Schlüsselenzyms HMG-CoA-Reduktase führt zu vermehrter Expression des LDL-Rezeptors und gesteigerter Aufnahme von LDL-Cholesterin. Daneben wurden zusätzliche pleiotrope antientzündliche und antiatherogene Effekte nachgewiesen (Oesterle et al. 2017).

In der Regel senken Standarddosen dieser Präparate (Atorvastatin 10–20 mg, Rosuvastatin 5–10 mg, Simvastatin 20–40 mg) das LDL-Cholesterin um 30–50 % und eine Hochdosis-Statintherapie (Atorvastatin 40–80 mg, Rosuvastatin 20–40 mg) um > 50 % (Wenig et al. 2010). Durch eine Verdoppelung der Dosis ist nur noch eine geringere weitere LDL-Senkung zu erreichen. Mit steigenden Dosen steigt das Risiko unerwünschter Wirkungen (Leber- und Muskelzellschädigung). Außerdem geht die HMG-CoA-Reduktasehemmung mit einem dosisabhängig leicht erhöhten Risiko für die frühere Manifestation eines Diabetes mellitus Typ 2 einher. Der Gesamtnutzen in der Prävention von ASCVD überwiegt dieses eventuelle Risiko bei Weitem. Die Leitlinie der ECS/EAS empfiehlt eine Untersuchung eines Leberwerts (ALT = GPT) und der Creatinkinase sowie des LDL-Cholesterins vor Therapiebeginn und eine erste Verlaufskontrolle von LDL-C und ALT nach 8 Wochen (zur Vermeidung von „clinical inertia“ durch Adhärenzüberprüfung und ggf. Dosissteigerung und/oder Zusatztherapie, falls die gewählte Therapie nicht zum Erreichen des Zielbereichs führt). Eine Kontrolle der CK wird nur bei muskulären Beschwerden empfohlen, der HbA1c sollte bei Risikopatienten (Ältere, Hochdosis-Statintherapie) jährlich bestimmt werden. Die Number Needed to Treat (NNT) zur Verhinderung eines MACE (major adverse cardiovascular event) nach einem

ischämischen Schlaganfall oder TIA liegt für die Hochdosis-Statintherapie bei 32 über 5 Jahre (SPARCL, Amarenco et al. 2006) bzw. 30 über 5,3 Jahre (TST – französische Kohorte, Amarenco et al. 2020). Eine Metaanalyse randomisierter und nicht randomisierter Studien zeigt eine Reduktion von Mortalität und Behinderung durch eine Statintherapie bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall trotz einer nicht signifikanten Zunahme intrakranieller Blutungen und für die Statintherapie nach intrakranieller Blutung keinen Einfluss auf das Rezidivrisiko, aber eine signifikante Reduktion von Mortalität und Behinderung.

Ezetimib

Wirkmechanismus: Hemmung des NPC1L1-Cholesterol-Transporters im Dünndarm, hemmt die Aufnahme des exogen zugeführten und des über die Galle ausgeschiedenen biliär endogenen Cholesterins. Über das verminderte Cholesterin-Angebot an die Leber kommt es dort zu einer Hochregulation der LDL-Cholesterin-Rezeptoren und damit zur vermehrten Aufnahme aus dem Blut.

Ezetimib ist sehr gut verträglich und erhöht in Kombination mit Statinen nicht die Wahrscheinlichkeit einer Muskelzellschädigung. Vor dem Hintergrund einer bereits bestehenden Statintherapie lässt sich eine weitere ca. 20%ige Senkung des LDL-Cholesterins durch Ezetimib 10 mg erreichen (Cannon et al. 2015). Die NNT für 10 mg Ezetimib + Simvastatin im Vergleich zu Simvastatin allein zur Verhinderung eines MACE nach einem akuten Koronarsyndrom liegt bei 50 über 7 Jahre ohne signifikanten Effekt auf die Mortalität (IMPROVE-IT, Cannon et al. 2015).

Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9)-Inhibitoren

Wirkmechanismus: PCSK9 ist eine Protease, die unabhängig von ihrer Proteasefunktion die Anzahl von LDL-Rezeptoren an der Zellmembran der Leberzellen reguliert, indem sie durch Anlagerung an den Rezeptor zu dessen Aufnahme in die Zelle führt. Mutationen der PCSK9 gehören zu den Ursachen der homozygoten autosomal dominanten Hypercholesterinämie und vor diesem Hintergrund entwickelte PCSK9-Inhibitoren senken das LDL-Cholesterin über einen verringerten Abbau des Rezeptors.

Vor dem Hintergrund einer bereits bestehenden Statintherapie lässt sich eine weitere ca. 60%ige Senkung des LDL-Cholesterins erreichen (Sabatine et al. 2017, Schwartz et al. 2018). Die NNT zur Verhinderung eines MACE nach ASCVD bei vorbestehender Hochdosis-Statintherapie liegt bei 67 über 2,2 Jahre (FOURIER, Sabatine et al. 2017) bzw. 63 über 2,8 Jahre (ODYSSEY OUTCOMES, Schwartz et al. 2018) ohne signifikanten Effekt auf die Mortalität. Eine manifeste ASCVD und das Nichterreichen des LDL-Cholesterin-Zielwerts sind Voraussetzungen für die Verschreibung in Deutschland. Die Indikationsstellung und erste Verschreibung sind bestimmten Fachärzten vorbehalten (Kardiologie, Endokrinologie und Diabetologie, Lipidambulanzen); die Weiterverordnung erfolgt durch Hausärzte.

Schlüsselfrage 1

Verhindern Statine bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA, verglichen mit Placebo, das Auftreten des kombinierten Endpunkts (Myokardinfarkt, Schlaganfall, vaskulärer Tod) oder eines Schlaganfalls?

Empfehlung	Modifiziert Stand (2022)
1. Patienten mit ischämischem Schlaganfall oder TIA <u>sollen</u> mit einem Statin behandelt werden. 2. Bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall <u>kann</u> in bestimmten Fällen, bei denen eine Dyslipidämie hochwahrscheinlich pathogenetisch ohne Relevanz ist (z. B. Dissektion), auf eine Statintherapie <u>verzichtet</u> werden.	
Konsensstärke: 100 %	

Schlüsselfrage 2

Welche Zielwerte (LDL-C oder andere Parameter) sollten in der Sekundärprophylaxe nach ischämischem Schlaganfall oder TIA angestrebt werden?

Empfehlung	Neu Stand (2022)
1. Bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall und Hinweisen für eine manifeste Atherosklerose ist eine intensive LDL-C-Senkung auf Werte < 70 mg/dl einer moderaten LDL-C-Senkung unter 100 mg/dl überlegen. Als Zielwert der cholesterinsenkenden Therapie soll daher ein LDL-C-Wert von unter 70 mg/dl angestrebt werden. 2. Für Hochrisikopatienten wird auf die ESC-, AHA- und Nationale Versorgungsleitlinien verwiesen.	
Konsensstärke: 88,8 %	

Schlüsselfrage 3

Welche cholesterinsenkenden Medikamente sollten bei Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall in der Sekundärprophylaxe zum Einsatz kommen?

Empfehlung	Neu Stand (2022)
1. Bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall <u>sollen</u> primär Statine zur Senkung des LDL-C eingesetzt werden. 2. Sofern Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall mit einem Statin vorbehandelt waren, sollte das Statin in der Akutsituation nicht abgesetzt werden. Gegebenenfalls kann es über eine Magensonde gegeben werden. 3. Sofern nach 3–6 Wochen der Zielwert nicht erreicht wird, sollte auf die maximal tolerable Statindosis erhöht werden; sofern diese erreicht ist, sollte Ezetimib zusätzlich eingesetzt werden. 4. Patienten, die die Behandlung mit einem Statin nicht tolerieren, sollen alternativ primär mit Ezetimib behandelt werden. 5. Bei Patienten mit manifester Atherosklerose, bei denen der Zielwert (LDL-C < 70 mg/dl) mit einer Kombination aus Hochdosis-Statintherapie und Ezetimib nicht erreicht wird oder von denen diese Therapie nicht toleriert wird, kann ergänzend oder als Monotherapie eine Behandlung mit einem PCSK9-Inhibitor, Inclisiran oder Bempedoinsäure erwogen werden. 6. Nikotinsäurepräparate oder Fibrate sollen bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA nicht routinemäßig eingesetzt werden.	
Konsensstärke: 77 %	

Begründung zu den Empfehlungen der Schlüsselfragen 2 und 3:

In der kontrollierten, randomisierten TST-Studie (Amarenco et al. 2020a) („Treat Stroke to Target Trial; clinical trials.gov Nummer: NCT01252875) wurde untersucht, ob Patienten mit kürzlich erlittenem Schlaganfall oder TIA von einer Behandlung mit einem niedrigen Zielcholesterinwert (< 70 mg/dl) gegenüber einer nur moderaten Cholesterinsenkung (Ziel: < 100 mg/dl) profitieren. Es handelt sich um eine sehr gut geplante und sorgfältig durchgeführte, große multizentrische Studie ($n = 2860$), die an 61 Zentren in Frankreich und an 16 Zentren in Korea durchgeführt wurde.

Ein wesentliches Einschlusskriterium der TST-Studie war, dass eine Atherosklerose nachgewiesen sein musste. Hierbei konnte es sich um Stenosen an den extra- oder intrakraniellen Gefäßen, aortale Plaques oder eine bekannte koronare Herzerkrankung handeln.

Die Untersucher waren in der Auswahl und Dosis des Statins für die Erreichung der Zielwerte frei. Nach drei Wochen und anschließend halbjährlich wurden die LDL-Werte überprüft und entweder die Statindosis adjustiert oder ein anderes Präparat (in 33,8 %) ergänzt, wobei meist Ezetimib eingesetzt wurde.

Der kombinierte Endpunkt (major cardiovascular events) wurde bei 8,5 % der Patienten in der Gruppe mit intensiver Cholesterinsenkung gegenüber 10,9 % in der Kontrollgruppe erreicht (adjusted hazard ratio, 0,78, 95 % Konfidenzintervall 0,61–0,98, $p = 0,04$). Das mittlere Follow-up lag bei 3,5 Jahren.

Die TST-Studie (Amarenco et al. 2020a) bestätigt damit, auch in der französischen Kohorte allein (Amarenco et al. 2020b), einen Nutzen einer strengen Cholesterineinstellung mit einem Zielwert LDL-C < 70 mg/dl bei ischämischen Schlaganfallpatienten mit kürzlich erlittenem Schlaganfall oder TIA und manifester Atherosklerose.

Einschränkend muss erwähnt werden, dass nur ein Teil der Patienten den vorgegebenen Bereich des LDL-Cholesterins erreichte. Ferner war die Studie aus finanziellen Gründen vorzeitig beendet worden. Statt der ursprünglich geplanten 385 primären Ereignisse wurde die Studie abgebrochen, nachdem 277 Ereignisse aufgetreten waren.

Auch eine Post-hoc-Analyse (Amarenco et al. 2007) der älteren Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL)-Studie legte bereits nahe, dass Patienten mit ischämischem Schlaganfall, die ein LDL-C < 70 mg/dl oder eine LDL-C-Reduktion von ≥ 50 % erreichen, ein geringeres Rezidivrisiko haben als andere Patienten.

Demgegenüber konnte eine asiatische Sekundärpräventionsstudie mit Pravastatin in niedriger Dosierung (10 mg) nur einen Trend für weniger Schlaganfälle makroangiopathischer Genese nachweisen (J-STARS trial, Hosomi et al. 2015).

Zusammenfassend belegen die Sekundärprophylaxe-Studien nach ischämischem Schlaganfall und nachgewiesener Atherosklerose, dass eine Senkung des LDL-C in einen Zielbereich von < 70 mg/dl wirksam ist.

Häufig ist für die Erreichung der LDL-C-Zielwerte eine Hochdosis-Statintherapie oder die Hinzunahme von Ezetimib notwendig (Amarenco et al. 2020a). Sofern die Zielwerte nicht erreicht werden, kann

die Hinzunahme eines PCSK9-Inhibitors erwogen werden. Für Evolocumab und Alirocumab existieren Daten, die in Subgruppenanalysen von Patienten mit Schlaganfall ein reduziertes Risiko für einen erneuten Schlaganfall zeigen konnten. Studien zur alleinigen Sekundärprophylaxe nach Schlaganfall mit PCSK9-Inhibitoren existieren bislang nicht.

Aufgrund des noch sehr hohen Preises werden PCSK9-Inhibitoren nur empfohlen, wenn mit Statinen und Ezetimib keine ausreichende LDL-C-Kontrolle zu erzielen ist bzw. andere Erkrankungen eine schlaganfallunabhängige Indikation begründen. Die Arzneimittelrichtlinie muss bei der Verordnung beachtet werden.

Inclisiran und Bempedoinsäure stellen neue Alternativen in der medikamentösen Behandlung einer Dyslipidämie dar. Für beide Substanzen konnte eine wirksame LDL-C-Senkung nachgewiesen werden. Allerdings lagen zum Zeitpunkt der Manuskripterstellung keine Endpunktstudien vor, die eine zuverlässige Bewertung in der Sekundärprophylaxe nach Schlaganfall erlauben. Sie sind daher nur Reservepräparate, wenn die Standardtherapie nicht ausreichend wirksam ist oder nicht vertragen wird. Ihr Primäreinsatz in der Sekundärprävention nach Schlaganfall sollte in der Regel spezialisierten Einrichtungen vorbehalten bleiben.

Sondervotum der DEGAM zu 2 und 3:

Anmerkung: Auf Wunsch der DEGAM wurde die Formulierung nach Abstimmung in den Konsensuskonferenzen geringfügig wie folgt (Änderungen im Fettdruck) angepasst:

Patienten mit ischämischem Schlaganfall sollte eine sekundärpräventive Therapie mit einem Statin **in fester Dosis** angeboten werden. **Weitere Lipidbestimmungen oder Adjustierungen entfallen.**

Begründung der DEGAM zum Sondervotum zu den Schlüsselfragen 2 und 3 (Lipide) – Minderheitsvotum:

Seit der Publikation der SPARCL-Studie gilt als gesichert, dass eine Statintherapie bei Patienten, die bereits einen ischämischen Schlaganfall oder eine TIA hatten, das Rezidivrisiko reduziert (Amarenco et al. 2006). In SPARCL war die Number Needed to Treat (NNT) 46 für 80 mg Atorvastatin/Tag über 5 Jahre, um einen erneuten Schlaganfall zu verhindern. Die NNT sank auf 29, um ein schweres kardiovaskuläres Ereignis zu verhindern (Schlaganfall, kardial bedingter Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt, Reanimation nach Herzstillstand).

In der interdisziplinär und multiprofessionell erarbeiteten DEGAM-S3-Leitlinie Schlaganfall (gültig bis 2025) findet sich daher eine starke Empfehlung für eine Statingabe.

Eine 2019 publizierte Studie sollte belegen, dass das Erreichen sehr niedriger LDL-Ziele (< 70 mg/dl) im Unterschied zu mäßig niedrigen LDL-Zielwerten (Zielbereich 90–110 mg/dl) in der Sekundärprävention von ischämischen Schlaganfällen und TIAs zu einer Reduktion schwerer kardiovaskulärer Ereignisse führen würde (Amarenco et al. 2019). Zum Einsatz kamen verschiedene Statine und/oder Ezetimib. Auf den ersten Blick traten in der Niedrig-Zielbereich-Gruppe weniger Ereignisse auf. Dennoch ist es aus Sicht der DEGAM verfrüht, nach ischämischen Schlaganfällen atherosklerotischer Genese nun grundsätzlich ein aggressives LDL-Zielwert-Management zu fordern.

Die Studie erscheint unzureichend für eine Revision bisheriger Empfehlungen zur Lipidbehandlung (wie z. B. DEGAM-S3-Leitlinie Schlaganfall 2020). Es wurde nicht die Zielwert- mit einer Strategie der festen Dosis verglichen, sondern nur zwei unterschiedliche Targets innerhalb der ersten. Die Studienteilnehmer wären im Rahmen einer Feste-Dosis-Strategie, wie sie die DEGAM auch beim Lipidmanagement bei der koronaren Herzerkrankung fordert, zum großen Teil mit einer festen Hochdosis behandelt worden und hätten damit vermutlich einen vergleichbaren Nutzen erreicht.

Problematisch im Hinblick auf die Validität der Studie könnten die fehlende Verblindung von Probanden und Studienzentren sein sowie die Tatsache, dass nur jeder zweite Patient den niedrigen Zielwert erreichte und dass bei einem weiteren Drittel die Behandlung vorzeitig abgebrochen wurde. Es ist fraglich, ob außerhalb eines Studiensettings – unter den Gegebenheiten der täglichen Praxis – solche strengen Zielwertvorgaben überhaupt umgesetzt werden können (AMB 2020).

Wegen ausbleibenden Sponsorings wurde die Studie frühzeitig abgebrochen. Natürlich ist hier ein Bias nicht auszuschließen.

Schlüsselfrage 4

Sollten auch ältere Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall mit einem Cholesterinsenker behandelt werden?

Empfehlung	Neu Stand (2022)
1. Ältere Patienten mit ischämischem Schlaganfall (> 65 Jahre) <u>sollen</u> zur Sekundärprävention ebenfalls mit cholesterinsenkenden Medikamenten, primär mit Statinen, behandelt werden. 2. Bei älteren Patienten mit ischämischem Schlaganfall und begleitender Herz- oder Niereninsuffizienz oder einem erhöhten Risiko für Arzneimittelinteraktionen oder Blutungen <u>kann</u> mit einer moderaten Statindosis begonnen und bei guter Verträglichkeit eine Dosiserhöhung vorgenommen werden. 3. Bei sehr hochbetagten Patienten mit mutmaßlich geringer verbleibender Lebenszeit (< 1 Jahr) ist die Datenlage noch nicht ausreichend, um eine klare Empfehlung auszusprechen.	
Konsensstärke: 100 %	

Begründung:

Es existiert in der Literatur bisher keine einheitliche Definition der Altersgrenze für ältere Patienten mit Schlaganfall. In den meisten klinischen Studien wurden Patienten > 65 Jahre in einer Altersgruppe zusammengefasst und Patienten > 75 Jahre sind in der Regel in den bisherigen Statintherapie-Studien vergleichsweise unterrepräsentiert (Collins et al. 2016).

Eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse von 28 randomisiert-kontrollierten Statintherapie-Studien mit mehr als 180.000 Patienten (davon > 14.000 Patienten > 75 Jahre) untersuchte die Wirksamkeit einer Statintherapie in verschiedenen Altersgruppen, u. a. in den Gruppen > 65 bis 70, > 70 bis 75 sowie > 75 Jahre (Cholesterol Treatment Trialists C 2019). Für Patienten mit vaskulären Vorerkrankungen konnte eine relative Risikoreduktion für vaskuläre Ereignisse von 20 % pro 1 mmol/l LDL-C-Reduktion nachgewiesen werden. Es zeigte sich ebenso ein direkter Nutzen für Patienten > 75 Jahre. Die Risikoreduktion war für Patienten unabhängig von der Altersgruppe gleich stark ausgeprägt.

Es existiert bislang keine randomisierte, kontrollierte Sekundärpräventionsstudie, die ausschließlich ältere Schlaganfallpatienten untersuchte.

In einer Subanalyse der SPARCL-Studie konnte eine reduzierte Wirksamkeit der Statintherapie zur Reduktion erneuter Schlaganfälle bei Patienten ≥ 65 Jahre im Vergleich zu Patienten < 65 Jahre nicht nachgewiesen werden (Chaturvedi et al. 2009). Das Risiko für erneute Schlaganfälle oder TIA war bei Patienten ≥ 65 Jahre um 21 % vermindert (HR 0,79, 95 % KI 0,66–0,95). Die absolute Risikoreduktion lag dabei bei Patienten ≥ 65 Jahre bei 4,1 %, im Vergleich zu 3,0 % bei Patienten < 65 Jahre. Nebenwirkungen wurden bei älteren Patienten nicht häufiger berichtet. Substudien aus der TST-Studie (Amarenco et al. 2020a) liegen hierzu derzeit nicht vor.

Insgesamt lässt die Datenlage eine obere Altersgrenze für den Beginn einer Statintherapie nicht zu. Die relative Risikoreduktion für vaskuläre Ereignisse (inklusive Schlaganfall) durch Statintherapie ist bei älteren Schlaganfallpatienten mit der Risikoreduktion jüngerer Schlaganfallpatienten vergleichbar. Aufgrund des insgesamt höheren absoluten Risikos älterer Patienten scheint der Nutzen einer Statintherapie bei älteren Patienten mit Schlaganfall wie bei anderen ASCVD auch sogar höher zu sein.

Demgegenüber sind die Nebenwirkungen einer Statintherapie abzuwägen. In einer Registeranalyse von 6717 Patienten (25 % > 75 Jahre) wurden Nebenwirkungen einer Statintherapie bei Patienten > 75 Jahre nicht häufiger angegeben als bei Patienten < 75 Jahre (Nanna et al. 2018). Aufgrund eines reduzierten Metabolismus und des erhöhten Risikos für Arzneimittelinteraktionen bei älteren Patienten sollte jedoch bei älteren Schlaganfallpatienten vor Initiierung einer Statintherapie eine individuelle Risikoabschätzung erfolgen. Erhöhte Blutungsrisiken (bestehende orale Antikoagulation, Vorliegen einer zerebralen Amyloid-Angiopathie, unkontrollierter arterieller Hypertonus) sollten abgeklärt werden. Insbesondere können Myalgien die Mobilität älterer Patienten weiter einschränken und sollten daher frühzeitig erkannt werden.

Literatur

Allgemeinmedizin DGf. Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention (S3-Leitlinie). AWMF-Register-Nr. 053-024 2017.

Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, 3rd, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-559.

Amarenco P, 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, Kim JS, Labreuche J, et al. A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2020;382:9. (2020a)

Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, et al. Benefit of Targeting a LDL (Low-Density Lipoprotein) Cholesterol <70 mg/dL During 5 Years After Ischemic Stroke. *Stroke* 2020:STROKEAHA119028718. (2020b)

Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-2397.

Chaturvedi S, Zivin J, Breazna A, et al. Effect of atorvastatin in elderly patients with a recent stroke or transient ischemic attack. *Neurology* 2009;72:688-694.

Cholesterol Treatment Trialists C. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet* 2019;393:407-415.

Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016;388:2532-2561.

Derdeyn CP, Chimowitz MI, Lynn MJ, et al. Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): the final results of a randomised trial. *Lancet* 2014;383:333-341.

Endres M, Diener HC, Behnke M, Röther J. S3-Leitlinie (Teil 1); Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke. AWMF-Register-Nr. 030-133. 31. January 2015 ed. www.dgn.org 2015.

Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018
AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;139:e1046-e1081.

Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018
AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;139:e1082-e1143.

Hosomi N, Nagai Y, Kohriyama T, et al. The Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke (J-STARS): A Multicenter, Randomized, Open-label, Parallel-group Study. *EBioMedicine* 2015;2:1071-1078.

Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111-188.

Nanna MG, Navar AM, Wang TY, et al. Statin Use and Adverse Effects Among Adults >75 Years of Age: Insights From the Patient and Provider Assessment of Lipid Management (PALM) Registry. J Am Heart Assoc 2018;7.

Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. Circ Res 2017;120:229-243.

Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med 2017;376:1713-1722.

Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med 2018;379:2097-2107.

Weng TC, Yang YH, Lin SJ, Tai SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. J Clin Pharm Ther 2010;35:139-151.

Literatur DEGAM-Sondervotum

Amarenco P et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med 2006 355(6): p. 549-59

Amarenco P et al. A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke. N Engl J Med 2020 382:9-19 DOI: 10.1056/NEJMoa1910355

AMB 2020, 54, 05

4 Hypertoniebehandlung

Autoren: Christian Foerch (AG-Leiter), Hans-Christoph Diener, Michael Böhm

Schlüsselwörter

Arterielle Hypertonie, Schlaganfall, Hirninfarkt, Therapie, Medikamente, Zielwert, Sekundärprävention

Einleitung

Die arterielle Hypertonie stellt den Hauptrisikofaktor für Schlaganfälle dar. Seit Anfang der 90er-Jahre ist bekannt, dass ein exponentieller Zusammenhang zwischen der Höhe des Blutdrucks und dem Schlaganfallrisiko besteht (MacMahon et al. 1990). In später folgenden Metaanalysen über eine große Zahl randomisierter Therapiestudien konnte eine signifikante Risikoreduktion bezüglich des Endpunkts Schlaganfall durch eine antihypertensive Therapie belegt werden (Turnbull 2003). Hierbei korrelierte das Ausmaß der Blutdrucksenkung mit der erreichten Schlaganfallreduktion (Lawes et al. 2004). Eine Zunahme des Schlaganfallrisikos bei sehr niedrigen Blutdruckwerten (J-Kurve) konnte, anders als für kardiovaskuläre Endpunkte, nicht gefunden werden (Chrysant et al. 2010).

Erst im Jahr 2001 wurde die erste Studie zur antihypertensiven Therapie nach Schlaganfall oder TIA durchgeführt (PROGRESS Collaborative Group 2001). Dies war insofern ein Paradigmenwechsel, als in der Vergangenheit der ischämische Schlaganfall pathogenetisch mit hämodynamischen Störungen in Zusammenhang gebracht wurde, d. h. dass eher höhere Blutdruckwerte als günstig angesehen wurden, und das umso mehr, wenn hochgradige Stenosen oder Verschlüsse der hirnversorgenden Arterien vorlagen. Die PROGRESS-Studie konnte demgegenüber zeigen, dass eine medikamentöse Blutdrucksenkung nach Schlaganfall oder TIA zu einer 28%igen Senkung von Rezidivereignissen führt. Mittlerweile liegen mehrere neue Metaanalysen (Katsanos et al. 2017, Wang et al. 2016) und ein Cochrane Review (Zonneveld et al. 2018) vor, die die relevanten Studienergebnisse zur Blutdrucksenkung nach Hirninfarkt zusammenfassen und einheitlich eine Effizienz der Maßnahme in Bezug auf die Verhinderung von weiteren Schlaganfällen bestätigen. Hierbei konnte aufgezeigt werden, dass eine Senkung des systolischen Blutdrucks auf Werte um 130 mmHg der bisherigen Strategie einer Senkung auf Werte um 140 mmHg wahrscheinlich überlegen ist. Außerdem wurde die Wirksamkeit verschiedener Substanzklassen in Bezug auf die Verhinderung von wiederkehrenden Schlaganfällen in diesem Zusammenhang untersucht. Es existieren europäische (Williams et al. 2018) und amerikanische (Whelton et al. 2018) Leitlinien zur antihypertensiven Therapie, in denen die Sekundärprophylaxe nach Schlaganfall jeweils in einem kurzen Kapitel abgehandelt wird.

Schlüsselfrage 1

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

Empfehlung	Neu Stand (2022)
1. Patienten mit vorbekannter arterieller Hypertonie sollen nach ischämischem Schlaganfall oder TIA langfristig antihypertensiv behandelt werden. Die antihypertensive Behandlung verringert das Risiko für das Auftreten vaskulärer Ereignisse im Verlauf. 2. Bislang unbehandelte Patienten <u>sollen</u> bei Vorliegen erhöhter Blutdruckwerte nach ischämischem Schlaganfall oder TIA antihypertensiv behandelt werden. Die antihypertensive Behandlung verringert das Risiko für das Auftreten vaskulärer Ereignisse im Verlauf. 3. Die Behandlung <u>kann</u> in den ersten Tagen nach Symptombeginn begonnen werden.	
Konsensstärke: 100 %	

Begründung:

Die arterielle Hypertonie stellt einen wesentlichen Risikofaktor für Rezidivschlaganfälle dar. Ein aktueller Cochrane Review analysierte randomisierte, kontrollierte Studien (RCT), die sich mit der Senkung des Blutdrucks zur Prävention von wiederkehrenden Schlaganfällen, anderen bedeutenden vaskulären Ereignissen und Demenz bei Patienten mit Schlaganfall oder TIA befassten (Zonneveld et al. 2018). Die antihypertensive Therapie wurde mindestens 48 h nach Schlaganfall oder TIA begonnen. Insgesamt wurden 11 Studien mit 38.742 Teilnehmern analysiert. Acht Studien verglichen die Blutdrucksenkung mit Placebogabe oder keiner Therapie (35.110 Teilnehmer). Die antihypertensive Therapie reduzierte das Risiko für einen wiederkehrenden Schlaganfall (relatives Risiko 0,81, 95 % KI 0,70–0,93, 8 RCTs), für bedeutende vaskuläre Ereignisse (0,90, 95 % KI 0,78–1,04, 4 RCTs) und für Demenz (0,88, 95 % KI 0,73–1,06, 2 RCTs). Die Autoren schlossen aus der Analyse, dass die antihypertensive Therapie nach Schlaganfall und TIA empfohlen werden soll zur Reduktion des Risikos weiterer Schlaganfälle.

In einer weiteren Metaanalyse zum Thema (Katsanos et al. 2017) reduzierte die antihypertensive Therapie das Risiko eines wiederkehrenden Schlaganfalls (relatives Risiko 0,73, 95 % KI 0,62–0,87), eines schweren oder tödlichen Schlaganfalls (0,71, 95 % KI 0,59–0,85) und eines kardiovaskulär verursachten Todes (0,85, 95 % KI 0,75–0,96). Die Reduktion des systolischen Blutdrucks war linear assoziiert mit der Risikoreduktion eines wiederkehrenden Schlaganfalls, eines Herzinfarkts, eines Todes jedweder Ursache und eines Todes aus kardiovaskulärer Ursache. Ähnliche Zusammenhänge ergaben sich auch für die Senkung des diastolischen Blutdrucks. Die Autoren schlossen aus ihrer Analyse, dass eine strikte und aggressive Blutdruckkontrolle essenziell sei für eine effektive Sekundärprävention nach Schlaganfall.

In einer kürzlich publizierten Übersichtsarbeit wurde das Schlaganfallrisiko pro Jahr in der Sekundärprävention bei antihypertensiv behandelten Patienten mit 2,9 % und in der Kontrollgruppe mit 3,3 % angegeben. Die relative Risikoreduktion durch die Therapie wurde mit 13 % ermittelt (95 % KI 8–19) und die absolute Risikoreduktion mit 0,4 % (Diener et al. 2020).

Die aktuelle ESC/ESH-Leitlinie zur antihypertensiven Therapie (Williams et al. 2018) empfiehlt die Aufnahme einer antihypertensiven Therapie einige Tage nach Schlaganfall oder unmittelbar nach Auftreten einer TIA bei Patienten, die antihypertensiv vorbehandelt sind, und bei Patienten, die bislang unbehandelt sind, aber hypertensive Blutdruckwerte aufweisen. Die Behandlung von Patienten mit hochnormalen Blutdruckwerten wird nicht angeraten. Diese Empfehlungen sind weitgehend deckungsgleich mit denen der amerikanischen Leitlinie (Whelton et al. 2018).

Schlüsselfrage 2

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

Empfehlung	Modifiziert Stand (2022)
Der Blutdruck <u>sollte</u> langfristig unter 140/90 mmHg gesenkt werden.	
Konsensstärke: 100 %	

Empfehlung	Neu Stand (2022)
Unter Beachtung der Verträglichkeit und der Vorerkrankungen sowie des Alters des Patienten <u>kann</u> der systolische Blutdruck auf 120–130 mmHg gesenkt werden.	
Konsensstärke: 100 %	

Begründung:

Im Rahmen eines aktuellen Cochrane Review (Zonneveld et al. 2018) wurde untersucht, inwieweit eine intensive Blutdrucksenkung im Vergleich zu einer mildereren („Standard“-)Blutdrucksenkung zu geringeren Rezidivraten im Langzeitverlauf nach ischämischem Schlaganfall oder TIA führt. Drei Studien wurden in die finale Analyse einbezogen. Die systolischen Blutdruckziele waren in den drei Studien leicht unterschiedlich (< 130 mmHg gegenüber 130–149 mmHg im Kontrollarm [SPS3, Benavente et al. 2013]; < 130 mmHg oder eine Verringerung von 10 mmHg, wenn der systolische Blutdruck zwischen 125 mmHg und 140 mmHg bei Randomisierung lag, versus < 140 mmHg [PAST-BP, Fletcher et al. 2016], < 125 mmHg gegenüber < 140 mmHg [PODCAST, Blackburn et al. 2013]). In der SPS3-Studie (Benavente et al. 2013) wurden speziell Patienten mit lakunärem Hirninfarkt untersucht. Die Randomisierung erfolgte in einem Zeitraum von Tagen bis Wochen nach dem qualifizierenden Ereignis. Die Nachbeobachtungszeit betrug 1–4 Jahre. Die intensive Blutdrucksenkung konnte das Risiko eines wiederkehrenden Schlaganfalls (relatives Risiko 0,80, 95 % KI 0,63–1,00), eines schweren vaskulären Ereignisses (0,58, 95 % KI 0,23–1,46), eines Myokardinfarkts (0,90, 95 % KI 0,58–1,38) und für Tod aus irgendeinem Grund (1,08, 95 % KI 0,83–1,39) nicht signifikant reduzieren. Die Autoren schlossen aus der Analyse, dass eine intensive Blutdrucksenkung das Risiko eines erneuten Auftretens eines Schlaganfalls oder eines anderen vaskulären Ereignisses nicht signifikant verringerte im Vergleich zur Standardtherapie, während das

Risiko für einen wiederkehrenden hämorrhagischen Schlaganfall reduziert wurde. Ein Trend hin zu geringeren Rezidivraten bei intensiver Blutdrucksenkung wurde angenommen.

Eine Metaanalyse (Katsanos et al. 2017) konnte aufzeigen, dass die Reduktion des systolischen Blutdrucks linear mit einem geringeren Risiko für einen wiederkehrenden Schlaganfall verbunden war. Ähnliche Ergebnisse ergaben sich auch für die anderen vaskulären Endpunkte. Auch die Reduktion des diastolischen Blutdrucks war linear mit einem geringeren Risiko für das Auftreten eines erneuten Schlaganfalls verbunden. Die Frage, inwieweit in Bezug auf die Effekte der Blutdrucksenkung Unterschiede zwischen dem ischämischen Schlaganfall und dem hämorrhagischen Schlaganfall bestehen, konnte nicht beantwortet werden.

Obgleich man eine klassische J-Kurve, ähnlich wie bei Patienten mit Myokardinfarkt, bei Schlaganfallpatienten in Bezug auf die Senkung des systolischen Blutdrucks nicht annehmen kann, muss kritisch festgehalten werden, dass bislang keine randomisierten Daten vorliegen, die die optimalen RR-Ziele einer intensivierten Blutdrucksenkung (unter 140 mmHg systolisch) und deren Sicherheit untersucht haben. Eine Reduktion des systolischen Blutdrucks auf Werte < 120 mmHg bei Nichtdiabetikern mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse war assoziiert mit höheren Raten von Hypotonie, Synkope, Elektrolytanomalien und Nierenversagen (SPRINT Research Group 2021). Bei antikoagulierten Patienten mit Vorhofflimmern waren niedrige Blutdruckwerte assoziiert mit systemischen Embolien und Blutungen (Böhm et al. 2020). Ebenso war die Senkung des systolischen Blutdrucks in den ersten Stunden nach Beginn einer intrazerebralen Blutung mit einem höheren Risiko für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach 3 Monaten assoziiert (Qureshi et al. 2016). Entsprechend der aktuellen nationalen Versorgungsleitlinie Hypertonie sollen bei Menschen mit Hypertonie je nach Begleitfaktoren individualisierte Therapieziele für den Blutdruck vereinbart werden (NVL Hypertonie 2021). Hierzu zählen die Lebenserwartung, das Alter, die Begleitmedikation, Arzneimittelinteraktionen, die Belastung durch die Therapie, das kardiovaskuläre Risiko und die kognitiven Fähigkeiten. Insbesondere bei älteren Menschen und bei Patienten mit Vorerkrankungen sollte sich die untere Grenze des systolischen Blutdrucks an der Verträglichkeit und den Risiken orientieren. Hier sind im Einzelfall etwas höhere systolische RR-Werte zu akzeptieren. Die diastolischen Werte sollten jedoch < 90 mmHg liegen. Aufgrund der mit dem Lebensalter steigenden Prävalenz der orthostatischen Hypotonie sollte – wenn immer möglich – der Blutdruck insbesondere in dieser Patientengruppe im Stehen gemessen werden (Kong et al. 2003).

Schlüsselfrage 3

Welche Medikamente sollten zur Blutdruckeinstellung nach ischämischem Schlaganfall oder TIA verwendet werden?

Empfehlung	Neu Stand (2022)
Patienten nach Schlaganfall oder TIA <u>sollen</u> bzgl. ihrer arteriellen Hypertonie mit einem ACE-Inhibitor, einem Angiotensin-Rezeptorblocker, einem Calcium-Antagonisten oder einer entsprechenden Kombination behandelt werden. Insbesondere bei älteren und multimorbiden Patienten <u>sollten</u> bei der Auswahl des Antihypertensivums die Begleiterkrankungen und Medikamenteninteraktionen berücksichtigt werden.	
Konsensstärke: 100 %	

Begründung:

In einem aktuellen Cochrane Review (Zonneveld et al. 2018) wurde die deutlichste Risikoreduktion für wiederkehrende Schlaganfälle im Vergleich zum Kontrollarm in der Subgruppe der Patienten beobachtet, die mit einem ACE-Hemmer (relatives Risiko 0,73 [95 % KI 0,64–0,84]) oder einem Diuretikum (0,72 [95 % KI 0,59–0,87]) behandelt wurden. Nicht signifikant war die Risikoreduktion hingegen für die Einnahme von Betablockern, Angiotensin-Rezeptorblockern und Calcium-Antagonisten. Die Daten stammen aus 8 Studien mit 35.110 Teilnehmern. Basierend auf 4 Studien mit 28.630 Teilnehmern, wurde die Risikoreduktion im Vergleich zum Kontrollarm für schwere vaskuläre Ereignisse mit 0,76 (95 % KI 0,68–0,85) unter ACE-Hemmer-Therapie und mit 0,94 (95 % KI 0,88–1,01) unter Angiotensin-Rezeptorblocker-Therapie ermittelt. Für Betablocker war die Risikoreduktion nicht signifikant.

In einer Metaanalyse (Katsanos et al. 2017) zeigte sich kein signifikanter Unterschied bzgl. der Risikoreduktion eines wiederkehrenden Schlaganfalls abhängig von der verwendeten Substanzklasse. Allerdings war ein Trend erkennbar für ein erniedrigtes Risiko wiederkehrender Schlaganfälle in Studien, die Thiaziddiuretika als Monotherapie oder in Kombination zur Sekundärprophylaxe verwendeten.

Eine weitere Metaanalyse (Wang et al. 2016) widmete sich speziell der Frage nach der relativen Wirkung von blutdrucksenkenden Therapien (ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptorblocker, Betablocker, Calcium-Antagonisten, Diuretika) im Rahmen der Sekundärprophylaxe nach stattgehabtem Schlaganfall. 15 Studien mit 39.329 Teilnehmern wurden ausgewertet. Im Vergleich zu Placebo reduzierten nur ACE-Hemmer in Kombination mit Diuretika signifikant das Risiko eines wiederkehrenden Schlaganfalls (0,54, 95 % KI 0,33–0,90).

Aktuelle Leitlinien schließen aus diesen Daten, dass Betablocker keinen relevanten Stellenwert in der Prophylaxe weiterer Schlaganfälle nach stattgehabtem Hirninfarkt haben (Williams et al. 2018). Calcium-Antagonisten hingegen werden im klinischen Alltag häufig eingesetzt. Negative Daten zu Calcium-Antagonisten in der Sekundärprophylaxe nach Schlaganfall liegen nicht vor. In der Primärprävention sind Calcium-Antagonisten wirksam im Hinblick auf die Verhinderung von Schlaganfällen (Chen et al. 2013). Thiaziddiuretika werden aufgrund der wachsenden Datenlage hinsichtlich nicht melanozytärer Hauttumore zunehmend kritisch diskutiert (Pedersen et al. 2018).

Als Alternative kommt Chlorthalidon infrage. Die aktuelle nationale Versorgungsleitlinie Hypertonie führt zur antihypertensiven Behandlung nach Schlaganfall bevorzugt Calcium-Antagonisten, ACE-Inhibitoren und thiazidartige Diuretika auf (NVL Hypertonie 2021). Grundsätzlich sollte die Reduktion des Blutdrucks einen höheren Stellenwert als die Wahl der antihypertensiven Therapie haben (Whelton et al. 2018). Die Auswahl an Medikamenten sollte vor dem Hintergrund der Vorerkrankungen und pharmakologischen Eigenschaften getroffen werden. Bei älteren und multimorbiden Menschen, die einen wesentlichen Anteil an Schlaganfallpatienten ausmachen, besteht häufig eine Medikation mit einer Vielzahl von Präparaten. Insbesondere Elektrolytstörungen und Verschlechterungen der Nierenfunktion treten in dieser Patientengruppe unter antihypertensiver Therapie häufig auf. Diese Parameter sollten bei der Auswahl des Antihypertensivums berücksichtigt bzw. unter antihypertensiver Therapie kontrolliert werden.

Literatur

Benavente OR, Coffey CS, Conwit R, et al. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. SPS3 Study Group. *Lancet*. 2013;382:507-15.

Blackburn DJ, Krishnan K, Fox L, Ballard C, Burns A, Ford GA, et al. Prevention Of Decline in Cognition After Stroke Trial (PODCAST): a study protocol for a factorial randomised controlled trial of intensive versus guideline lowering of blood pressure and lipids. *Trials* 2013;14:401.

Böhm M, Brueckmann M, Eikelboom JW, Ezekowitz M, Fräßdorf M, Hijazi Z, Hohnloser SH, Mahfoud F, Schmieder RE, Schumacher H, Wallentin L, Yusuf S. Cardiovascular outcomes, bleeding risk, and achieved blood pressure in patients on long-term anticoagulation with the thrombin antagonist dabigatran or warfarin: data from the RE-LY trial. *Eur Heart J*. 2020 Aug 7;41(30):2848-2859.

Chen GJ, Yang MS. The Effects of Calcium Channel Blockers in the Prevention of Stroke in Adults with Hypertension: A Meta-Analysis of Data from 273,543 Participants in 31 Randomized Controlled Trials. *PLoS One*. 2013; 8(3): e57854

Chrysant SG, Chrysant GS. Effectiveness of lowering blood pressure to prevent stroke versus to prevent coronary events. *Am J Cardiol* 2010;106(6):825-829.

Diener HC, Hankey GJ. Primary and Secondary Prevention of Ischemic Stroke and Cerebral Hemorrhage: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(15):1804-18.

Fletcher K, Mant J, McManus R, Campbell S, Betts J, Taylor C, et al. Protocol for Past BP: a randomised controlled trial of different blood pressure targets for people with a history of stroke or transient ischaemic attack (TIA) in primary care. *BMC Cardiovascular Disorders* 2010;10:37.

Katsanos AH, Filippatou A, Manios E, Deftereos S, Parissis J, Frogoudaki A, Vrettou AR, Ikonomidis I, Pikilidou M, Kargiotis O, Voumvourakis K, Alexandrov AW, Alexandrov AV, Tsvigoulis G. Blood Pressure Reduction and Secondary Stroke Prevention: A Systematic Review and Metaregression Analysis of Randomized Clinical Trials. *Hypertension*. 2017 Jan;69(1):171-179.

Kong KH, Chuo AM. Incidence and outcome of orthostatic hypotension in stroke patients undergoing rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil*. 2003 Apr;84(4):559-62.

Lawes CM, Bennett DA, Feigin VL, Rodgers A. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke* 2004;35(4):1024.