

Nervenarzt 2020 · 91:511–517  
<https://doi.org/10.1007/s00115-020-00893-1>  
 Online publiziert: 27. März 2020  
 © Der/die Autor(en) 2020



Hans-Christoph Diener<sup>1</sup> · Matthias Endres<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (IMIBE), Medizinische Fakultät der Universität Duisburg-Essen, Essen, Deutschland

<sup>2</sup> Klinik und Hochschulambulanz für Neurologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

## Vergangenheit und Zukunft des ESUS-Konzepts

### Hintergrund

Die Klassifikation ischämischer Schlaganfälle erfolgt traditionell nach den TOAST-Kriterien [1]. Unterschieden werden hier die zerebrale Makroangiopathie mit >50%igen Stenosen oder Verschlüssen der extra- oder intrakraniellen Arterien, kardioembolische Schlaganfälle meist im Rahmen von Vorhofflimmern, lakunäre Infarkte im Rahmen einer unbehandelten Hypertonie oder eines schlecht eingestellten Diabetes mellitus und seltene Ursachen wie beispielsweise Vaskulitiden oder Dissektionen. Es verblieb dann eine Untergruppe von Patienten deren zerebrale Insulte als kryptogen eingestuft wurden. Kryptogene Schlaganfälle konnten entweder bedingt sein durch fehlende diagnostische Abklärung, mehrere konkurrierende Mechanismen oder tatsächlich kryptogen, d. h. ungeklärter Ätiologie.

Das Konzept der kryptogenen Schlaganfälle war jedoch nicht ausreichend, um Patienten zu definieren, die potenziell an randomisierten klinischen Therapiestudien teilnehmen können. Aus diesem Grund hat im Jahr 2014 eine internationale Arbeitsgruppe das Konzept des „Embolic Stroke of Undetermined Source“ (ESUS) entwickelt und operationale Kriterien für die Diagnose ESUS publiziert [2].

Die Diagnose ESUS umfasst:

1. Nachweis eines ischämischen Insults in der zerebralen Bildgebung mit CT oder Magnetresonanztomographie und Ausschluss lakunärer Infarkte,
2. Ausschluss einer Makroangiopathie extra- oder intrakranieller hirnver-

sorgender Gefäße mit einer über 50%igen Lumeneinengung,

3. Ausschluss kardial-embolischer Ursachen durch ein 24-Stunden-EKG und eine transthorakale und transösophageale Echokardiographie,
4. Ausschluss anderer seltener Ursachen wie beispielsweise Vaskulitis, Dissektion, Migräne oder Drogenmissbrauch.

Die zugrunde liegende Hypothese von ESUS war, dass die meisten Schlaganfälle bei diesen Patienten durch embolische Mechanismen bedingt sind [2]. Im Rahmen der Sekundärprävention sollten daher Antikoagulanzen wirksamer sein als eine Behandlung mit Thrombozytenfunktionshemmern.

### Epidemiologie

Epidemiologische Studien zeigten, dass etwa 7–42 % aller Schlaganfälle durch ESUS bedingt sind [3]. Die epidemiologischen Studien mit >1500 Patienten berichten über Prozentsätze von 7 % [4], 9 % [5], 10 % [6] bzw. 16 % [7]. Das mittlere Alter dieser Patienten beträgt 65 Jahre und das jährliche Risiko eines erneuten Schlaganfalls beträgt im Mittel 4,5 %. Die Schlaganfälle im Rahmen von ESUS sind leicht bis mittelschwer und die Mortalität ist gering [3]. Somit ist das Rezidivrisiko nach ESUS durchaus relevant; gleichzeitig zeigt sich aber auch, dass sich ESUS-Patienten bez. Erkrankungsalter und Rezidivrisiko deutlich von Patienten mit Vorhofflimmern unterscheiden, die deutlich älter sind und unter ASS oder ohne Behandlung ein jährliches Rezidivrisiko über 10 % aufweisen.

### Randomisierte Studien (▣ Tab. 1)

Zur Überprüfung der Hypothese, ob orale Nicht-Vitamin-K-Antikoagulanzen (NOAKs) bei Patienten mit ESUS wirksamer sind als Thrombozytenfunktionshemmer wie Acetylsalicylsäure (Aspirin), wurden zwei große randomisierte Studien durchgeführt, nämlich RE-SPECT ESUS (Randomized, Double-Blind, Evaluation in Secondary Stroke Prevention Comparing the Efficacy and Safety of the Oral Thrombin Inhibitor Dabigatran Etxilate versus Acetylsalicylic Acid in Patients with Embolic Stroke of Undetermined Source; [8, 9]) und NAVIGATE ESUS (New Approach Rivaroxaban Inhibition of Factor Xa in a Global Trial versus ASA to Prevent Embolism in Embolic Stroke of Undetermined Source; [10, 11]). Die RE-SPECT-ESUS-Studie war eine Phase-3-Studie, die 5390 Patienten mit ESUS einschloss. Die Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder 2-mal 150 mg Dabigatran täglich oder bei einem Alter  $\geq 75$  Jahre oder einer Kreatininclearance  $\leq 50$  ml/min 2-mal 110 mg Dabigatran täglich. Die Vergleichsgruppe erhielt 100 mg Acetylsalicylsäure pro Tag. Der mediane Beobachtungszeitraum betrug 19 Monate. Der primäre Wirksamkeitseffekt war ein Schlaganfall jedweder Genese und der primäre Sicherheitseffekt umfasste schwerwiegende Blutungen.

Die NAVIGATE-ESUS-Studie schloss 7231 Patienten mit ESUS ein und randomisierte diese zu 15 mg Rivaroxaban 1-mal täglich oder 100 mg Acetylsalicylsäure 1-mal täglich. Der primäre Endpunkt war ein Schlaganfall und eine sys-

**Tab. 1** Charakteristika der RE-SPECT-ESUS- und NAVIGATE-ESUS-Studie

	RE-SPECT ESUS	NAVIGATE ESUS
Zahl der Patienten	5390	7231
NOAK	Dabigatran 2 × 150 mg 2 × 110 mg	Rivaroxaban 1 × 15 mg
Alter	64,5	66,9
Männliches Geschlecht	63 %	62 %
Hypertonie	74 %	77 %
Diabetes mellitus	22 %	25 %
PFO	12 %	7,1 %
Vorheriger Schlaganfall/TIA	18 %	17 %
Mediane Zeit bis zur Randomisierung (Tage)	46,0	37,0
Mittlere Beobachtungszeit (Monate)	19	11
Intrakranielle Stenosen <50 %	Erlaubt	Ausgeschlossen

NOAK Nicht-Vitamin-K orale Antikoagulantien, PFO offenes forane ovale

**Tab. 2** Ergebnisse von RE-SPECT ESUS und NAVIGATE ESUS (Ereignisse pro Jahr)

Endpunkt	RE-SPECT ESUS		NAVIGATE ESUS	
	Dabigatran (%)	Aspirin (%)	Rivaroxaban (%)	Aspirin (%)
Schlaganfall	4,1	4,8	5,1	4,7
Ischämischer Schlaganfall	4,0	4,7	4,7	4,7
Zerebrale Blutung	0,1	0,2	0,4	0,1
Schlaganfall, Myokardinfarkt, vaskulärer Tod	4,8	5,4	6,2	5,8
Schlaganfall mit schwerer Behinderung	0,6	0,9	1,2	0,8
Mortalität	1,2	1,3	1,9	1,5
Schwerwiegende Blutung	1,7	1,4	1,8	0,7
Zerebrale Blutung	0,1	0,2	0,3	0,1

temische Embolie und der primäre Sicherheitsendpunkt schwerwiegende Blutungskomplikationen nach ISTH-Kriterien.

Die Patienten in den beiden Studien waren im Mittel zwischen 64 und 67 Jahre alt und 62 % waren männlich (Tab. 1). Hierbei hatten 74–77 % der Patienten eine arterielle Hypertonie und 22–20 % einen Diabetes mellitus. Etwa 18 % der Patienten hatten bereits in der Vorgeschichte einen Schlaganfall oder eine TIA erlitten. Die mediane Zeit vom qualifizierenden Schlaganfall bis zur Randomisierung betrug 38 Tage bei NAVIGATE ESUS und 46 Tage bei RE-SPECT ESUS.

## Ergebnisse (Tab. 2)

In der RE-SPECT-ESUS-Studie traten in der Behandlungsgruppe mit Dabigatran 177 Ereignisse auf. Dies entspricht 4,1 %/Jahr. In der Gruppe mit Acetylsalicylsäure kam es zu 207 erneuten Schlaganfällen, entsprechend 4,8 %/Jahr. Die daraus resultierende Hazard Ratio betrug 0,85 mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 0,69–1,03 und ein *p*-Wert von 0,10. Im Rahmen einer Landmark-Analyse wurde die Studie im ersten und im darauffolgenden Jahr ausgewertet. Für das erste Jahr der Beobachtungszeit betrug die Hazard Ratio für den Therapieeffekt zwischen der Dabigatran-Gruppe und den Patienten, die Acetylsalicylsäure erhielten, 0,99 mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 0,79–1,25. Für den Zeitraum nach einem Jahr betrug die Hazard Ratio

0,50 zugunsten der Dabigatran-Gruppe mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 0,32–0,77.

Die NAVIGATE-ESUS-Studie wurde nach einer medianen Beobachtungszeit von 11 Monaten vorzeitig abgebrochen. Der primäre Endpunkt der Studie aus Schlaganfall und systemischer Embolie trat bei 172 Patient in der Rivaroxaban-Gruppe auf, entsprechend einer jährlichen Rate von 5,1 %, und bei 160 Patienten in der Aspirin-Gruppe, entsprechend einer jährlichen Rate von 4,7 %. Dieser Unterschied entspricht einer Hazard Ratio von 1,07 mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 0,87–1,33 und ein *p*-Wert von 0,52.

Beide Studien zeigen im ersten Jahr keinen Unterschied zwischen der Antikoagulation und Aspirin. In der RE-SPECT-ESUS-Studie beginnen die Kaplan-Meier-Kurven für erneute Schlaganfälle zu divergieren mit einem Vorteil für Dabigatran. NAVIGATE ESUS wurde nach einer mittleren Beobachtungszeit von 11 Monaten abgebrochen, sodass unklar bleibt, ob ein ähnliches Phänomen wie in RE-SPECT ESUS zu beobachten gewesen wäre. Interessanterweise zeigte sich in der COMPASS-Studie (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies) ein ähnliches Phänomen, auch hier war der Vorteil von NOAK gegenüber ASS erst nach dem ersten Jahr zu beobachten [23].

Beide Studien berichteten auch über wichtige sekundäre Endpunkte. In der RE-SPECT-ESUS-Studie betrug die Häufigkeit erneuter ischämischer Schlaganfälle 172 (4 %/Jahr) in der Dabigatran-Gruppe und 203 (4,7 %) in der Aspirin-Gruppe. Dies entspricht einer Hazard Ratio von 0,84. Die Sterblichkeit war nicht unterschiedlich und betrug 56 Patienten (1,2 %/Jahr) in der Dabigatran-Gruppe und 58 Patienten (1,3 %/Jahr) in der Aspirin-Gruppe mit einer Hazard Ratio von 0,96.

In der NAVIGATE-ESUS-Studie kam es zu 158 ischämischen Schlaganfällen (4,7 %/Jahr) in der Rivaroxaban-Gruppe und zu 156 ischämischen Schlaganfällen in der Aspirin-Gruppe (4,7 %/Jahr) mit einer Hazard Ratio von 1,01. Die Gesamtsterblichkeit betrug 65 Patienten in der Rivaroxaban-Gruppe (1,9 %/Jahr)

und 52 Patienten in der Aspirin-Gruppe (1,5%/Jahr) mit einer Hazard Ratio von 1,26.

Schwerwiegende Blutungskomplikation traten in der RE-SPECT-ESUS-Studie bei 77 Patienten in der Dabigatran-Gruppe auf, entsprechend 1,7%/Jahr, und bei 64 Patienten (1,4%/Jahr) in der Aspirin-Gruppe mit einer Hazard Ratio von 1,19 und einem 95%-Konfidenzintervall von 0,85–1,66 und einem *p*-Wert von 0,30. In der NAVIGATE-ESUS-Studie kam es bei 62 Patienten der Rivaroxaban-Gruppe, entsprechend 1,8%/Jahr, und bei 23 Patienten in der Aspirin-Gruppe, entsprechend 0,7%/Jahr, zu einer schwerwiegenden Blutungskomplikation. Dies resultierte in einer Hazard Ratio von 2,72 und einem 95%-Konfidenzintervall von 1,68–4,39 und einem *p*-Wert von <0,001.

Vergleicht man die Blutungskomplikation in den beiden Studien sind die jährlichen Blutungsraten für die Rivaroxaban- (1,8%/Jahr) und die Dabigatran-Gruppe (1,7% Jahr) ähnlich. Es ergeben sich deutliche Unterschiede in den Patientengruppen, die mit Aspirin behandelt wurden. So betrug die jährliche Rate schwerwiegende Blutungen für Aspirin in der NAVIGATE ESUS Studie 0,7%/Jahr und in der RE-SPECT-ESUS-Studie 1,4%/Jahr. Diese Unterschiede sind schwierig zu erklären, da beide Studien identische Baseline-Parameter hatten und die Population daher bezüglich ihres Blutungsrisikos vergleichbar waren. NAVIGATE ESUS verwendete eine mikroverkapselte Form von Aspirin, die möglicherweise zu einer Reduktion der Rate schwerwiegender Blutungen geführt hat. Mikroverkapseltes Aspirin reduziert das Risiko gastrointestinaler Blutungen. Leider wurde die Häufigkeit gastrointestinaler Blutungen in NAVIGATE ESUS nicht publiziert. Der größte Unterschied zeigte sich bei den intrakraniellen Blutungen. Diese betragen 0,1%/Jahr in der NAVIGATE-ESUS-Studie und 0,7%/Jahr in der RE-SPECT-ESUS-Studie. Hier kann aber eigentlich die Tatsache, dass in der NAVIGATE-ESUS-Studie Aspirin mikroverkapselt war, keine Rolle spielen, da dies nur Auswirkungen auf gastrointestinale Blutungen hätte.

Nervenarzt 2020 · 91:511–517 <https://doi.org/10.1007/s00115-020-00893-1>  
© Der/die Autor(en) 2020

H.-C. Diener · M. Endres

## Vergangenheit und Zukunft des ESUS-Konzepts

### Zusammenfassung

Schlaganfälle werden traditionell nach den TOAST-Kriterien eingeteilt. Das Konzept des kryptogenen Schlaganfalls erfüllte allerdings nicht die operationalen Kriterien, die notwendig waren, um Patientenpopulation zu definieren, die für randomisierte Studien im Betracht kamen. Daher wurde das Konzept des Embolic Stroke of Undetermined Etiology (ESUS) entwickelt. Eine zugrunde liegende Hypothese war, dass die meisten Schlaganfälle bei Patienten mit ESUS durch embolische Ereignisse bedingt sind und weitere Ereignisse durch eine Antikoagulation verhindert werden können.

Deshalb wurden zwei große randomisierte Studien durchgeführt, die Dabigatran oder Rivaroxaban mit Acetylsalicylsäure verglichen. Beide Studien konnten keine Überlegenheit des NOAK im Vergleich zu Aspirin zeigen. Subgruppenanalysen zeigen allerdings, dass es Patientenpopulation gibt, die möglicherweise doch von einer oralen Antikoagulation profitieren.

### Schlüsselwörter

Schlaganfall · Embolischer Schlaganfall ungeläuter Ätiologie · Antikoagulation · Aspirin · Blutungskomplikationen

## Past and future of the ESUS concept

### Abstract

Stroke has traditionally been classified according to the trial of ORG 10172 in acute stroke treatment (TOAST) criteria; however, the concept of cryptogenic stroke did not meet the operational criteria necessary to define patient populations eligible for randomized studies. Therefore, the concept of embolic stroke of undetermined etiology (ESUS) was developed. An underlying hypothesis was that most strokes in patients with ESUS are caused by embolic events, hence, anticoagulation may prevent secondary events. Therefore, two large randomized trials

were conducted comparing dabigatran or rivaroxaban with acetylsalicylic acid. Both studies could not show superiority of the new oral anticoagulants (NOAC) compared to aspirin; however, subgroup analyses showed that there is a patient population that may benefit from oral anticoagulation.

### Keywords

Stroke · Embolic stroke of undetermined source · Anticoagulation · Aspirin · Bleeding complications

## Subgruppenanalysen (▣ Tab. 3)

### Offenes Foramen ovale

In beiden Studien wurden Patienten mit offenem Foramen ovale (PFO) durch Echokardiographie identifiziert. In der NAVIGATE-ESUS-Studie betrug die Identifikationsrate eines offenen Foramen ovale 7,4% der Patienten [12]. Dies betraf 4,6% der 6884 Patienten, die eine transthorakale Echokardiographie erhielten, und 27,4% der 1082 Patienten, die eine transösophageale Echokardiographie erhielten. Einen erneuten ischämischen Schlaganfall erlitten 275 Patienten, die Aspirin erhielten, und 259 Patienten, die mit Rivaroxaban behandelt wurden. Dies entspricht einer Hazard Ratio von 0,54 und einem 95%

Konfidenzintervall von 0,22–1,36. Die Studiengruppe führte dann eine Metaanalyse durch und verglich eine orale Antikoagulation mit Acetylsalicylsäure bei Patienten mit offenem Foramen ovale und ESUS in der PICSS-Studie [13], in der CLOSE-Studie [14] sowie in NAVIGATE ESUS. Die Metaanalyse ergab eine Hazard Ratio zugunsten der Antikoagulation von 0,54 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0,24–0,96. In der RE-SPECT-ESUS-Studie konnte jedoch ein möglicher Vorteil der Antikoagulation in der PFO-Subgruppe nicht bestätigt werden: Hier betrug die Hazard Ratio zwischen der Dabigatran-Gruppe und der Aspirin-Gruppe 0,83 bei den Patienten, die kein offenes Foramen ovale hatten, und 0,88 bei den Patienten, die ein offenes Foramen ovale

**Tab. 3** Ergebnisse von Subgruppenanalysen der NAVIGATE-ESUS- und RE-SPECT-ESUS-Studie

Untergruppe	RE-SPECT ESUS	NAVIGATE ESUS
Offenes Foramen ovale	Dabi = ASA	Riva > ASA (Trend)
Disabling Stroke	Dabi > ASA	Riva = ASA
Alter	>75 Jahre Dabi > ASA	<60 Jahre ASA > Riva
Nierenfunktion	CrCl <50 ml/min Dabi > ASA	CrCl <50 ml/min Riva = ASA
Prädiktoren für Vorhofflimmern	Alter, Hypertonie, Nierenerkrankung	Früherer Schlaganfall/TIA, Nikotinkonsum, Alter, Diabetes mellitus, multiple Infarkte
Vorhof und Schlaganfallrisiko	Nicht untersucht	Bei Durchmesser linker Vorhof >4,6 cm Riva > ASA
Bestehende Arteriosklerose	Nicht untersucht	Riva = ASA

*Dabi* Dabigatran, *ASA* Acetylsalicylsäure, *Riva* Rivaroxaban, *CrCl* Kreatininclearance

aufwiesen. Wurde dann die Metaanalyse mit den Ergebnissen von RE-SPECT ESUS aktualisiert, traten 28 Ereignisse bei den Patienten auf, die antikoaguliert waren, und 45 bei den Patienten auf, die Aspirin erhielten. Dies entspricht einer Hazard Ratio von 0,70 mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 0,43–1,14. Der Unterschied war somit nicht mehr signifikant.

### Schwerwiegende Schlaganfälle

Beide Studien analysierten erneute Schlaganfälle mit der modifizierten Rankin-Skala. In RE-SPECT ESUS zeigte sich eine Rate schwerwiegender Schlaganfälle oder von Tod für die Dabigatran-Gruppe von 0,6%/Jahr verglichen mit Aspirin mit 0,9%/Jahr. Die entsprechenden absoluten Zahlen betragen 25 und 42 Patienten und die daraus resultierende Hazard Ratio von 0,519 war mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 0,36–0,96 signifikant (■ Tab. 2). In der NAVIGATE-ESUS-Studie ergaben sich keine signifikanten Unterschiede für schwerwiegende Schlaganfälle und Tod zwischen Rivaroxaban und Aspirin.

### Alter

In der NAVIGATE-ESUS-Studie ergaben sich Unterschiede zwischen den beiden Therapieansätzen in Abhängigkeit vom Alter. Bei <60-jährigen Patienten traten 43 Schlaganfälle in der Rivaroxaban und 25 in der Aspirin-Gruppe auf. Dies entspricht einer signifikanten Hazard

Ratio zugunsten von Aspirin von 1,73 mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 1,06–2,83. Für Patienten im Alter >60 Jahre ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Rivaroxaban und Aspirin (HR 0,94–0,97). In der RE-SPECT-ESUS-Studie ergab sich eine signifikante Überlegenheit von Dabigatran im Vergleich zur Aspirin für Patienten im Alter ≥75 Jahre. Hier traten 43 Schlaganfälle (7,8%/Jahr) in der Dabigatran-Gruppe auf und 60 (12,4%/Jahr) in der Aspirin-Gruppe. Dies führte zu einer Hazard Ratio von 0,63 (Konfidenzintervall 0,43–0,94) und einem *p*-Wert von 0,023. Für Patienten <75 Jahre bestanden keine Unterschiede zwischen Dabigatran und Aspirin. Diese Beobachtung würde die Hypothese stützen, dass bei älteren Patienten im Verlauf ein höheres Risiko besteht, stummes Vorhofflimmern zu entwickeln und dann im Verlauf von einer Antikoagulation zu profitieren.

### Dosierung von Dabigatran

Bei Patienten ≥75 Jahre oder einer Kreatininclearance ≤50 ml/min wurde die Dosis von Dabigatran auf 2-mal 110 mg erniedrigt. Es ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen der Dabigatran- und Aspirin-Gruppe in Abhängigkeit von der verwendeten Dabigatran-Dosis. Für die 2-mal 150-mg-Dosis ergaben sich keine Unterschiede für erneute Schlaganfälle zwischen Dabigatran und Aspirin (Hazard Ratio 1,0). Für die 2-mal tägliche Gabe von 110 mg Dabigatran ergaben sich 45 Ereignisse in der Dabigatran-Gruppe

(7,4%/Jahr) verglichen mit 71 Ereignissen unter Aspirin (13%/Jahr). Dies resultierte in einer signifikanten Hazard Ratio von 0,57 (0,39–0,82) zugunsten von Dabigatran und einem *p*-Wert von 0,03. Dieses Ergebnis war zu erwarten, da der Grund für die Dosisreduktion bei den meisten Patienten das Alter war.

### Nierenfunktion

In der RE-SPECT-ESUS-Studie ergaben sich keine Unterschiede bei Patienten mit einer normalen Nierenfunktion gemessen als eine Kreatininclearance von ≥50 ml/min. Für Patienten mit einer Kreatininclearance zwischen 30 und 50 ml/min und einer Dabigatran-Dosis von 2-mal 110 mg ergaben sich 23 Ereignisse bei Dabigatran und 33 in der Aspirin-Gruppe. Dies führte zu einer nichtsignifikanten Reduktion von Schlaganfällen und einer Hazard Ratio von 0,63 mit einem *p*-Wert von 0,087. In der NAVIGATE-ESUS-Studie zeigten Patienten mit einer Kreatininclearance zwischen 30 und 50 ml/min keinen Unterschied zwischen Rivaroxaban und Aspirin für den Endpunkt Schlaganfall und systemische Embolie. Bei Patienten mit einer Kreatininclearance über 80 ml/min ergab sich eine Hazard Ratio von 1,57 zugunsten von Aspirin mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 1,11–2,23.

### EKG-Monitoring

In der RE-SPECT-ESUS-Studie war ein Langzeit-EKG-Monitoring zulässig. Von 2695 Patienten in der Dabigatran-Gruppe wurde bei 208 Patienten, entsprechend 7,7 %, im Verlauf der Studie Vorhofflimmern entdeckt. Die entsprechende Zahl bei den 2695 Patienten unter Aspirin betrug 195. Die mediane Zeit von der Randomisierung bis zur Identifikation von Vorhofflimmern betrug 232 Tage in der Dabigatran-Gruppe und 96 Tage in der Aspirin-Gruppe. Die Rate erneuter Schlaganfälle nach der Identifikation von Vorhofflimmern und Umstellung auf orale Antikoagulation betrug 5,7%/Jahr bei den Patienten, die ursprünglich mit Dabigatran behandelt worden waren, und

10,5%/Jahr bei den Patienten, die mit Aspirin behandelt worden waren.

## Prädiktoren für Vorhofflimmern

In der RE-SPECT-ESUS-Studie wurden Prädiktoren für das Auftreten von Vorhofflimmern identifiziert. Die Berechnung erfolgte über eine multivariable Regressionsanalyse. Signifikante Prädiktoren für das Auftreten von Vorhofflimmern waren Alter (kleiner vs. größer 75 Jahre), das Vorliegen einer Hypertonie und eine Anamnese mit einer Nierenerkrankung. Nicht signifikant waren koronare Herzerkrankung, früherer Schlaganfall oder TIA, eine Kreatinin-clearance  $\leq 50$  ml/min und ein Diabetes mellitus. Bei den Laborparametern war NT-proBNP ein signifikanter Prädiktor für das Auftreten von Vorhofflimmern.

In der NAVIGATE-Studie wurden sieben Prädiktoren für erneute Schlaganfälle gefunden [15]: Schlaganfall oder TIA vor dem qualifizierenden Schlaganfall (Hazard Ratio 2,03; 95 %-CI 1,58–2,60), aktueller Tabakkonsum (HR 1,62, 95 %-CI 1,24–2,12), Alter (HR 1,02 pro Jahr Zunahme, 95 %-CI 1,01–1,03), Diabetes mellitus (HR 1,28, 95 %-CI 1,01–1,64), multiple akute Infarkte in der zerebralen Bildgebung (HR 1,49, 95 %-CI 1,09–2,02), Einnahme von Aspirin vor dem qualifizierten Schlaganfall (HR 1,34, 95 %-CI 1,02–1,70) und Zeit vom qualifizierten Schlaganfall bis zur Randomisierung (HR 0,98, 95 %-CI 0,97–0,99). Die Rate der rezidivierenden Schlaganfälle betrug 2,6 % pro Jahr bei Teilnehmern ohne diese Risikofaktoren und stieg um durchschnittlich 45 % für jeden unabhängigen Prädiktor an ( $p < 0,001$ ; [15]).

## Einfluss der Morphologie des linken Vorhofs auf das Schlaganfallrisiko

In der NAVIGATE-ESUS-Studie wurde bei 4022 Teilnehmern der Durchmesser des linken Vorhofs in der Echokardiographie gemessen [16]. Der mittlere Durchmesser betrug 3,8 cm. Patienten mit einem Durchmesser von  $>4,6$  cm (9 % der Teilnehmer) hatten einen signifikanten Nutzen von Rivaroxaban mit einer jährlichen Schlaganfallrate von 1,7 % vergli-

chen mit Aspirin von 6,5 % und einer Hazard Ratio von 0,26 mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 0,07–0,94.

## Einfluss der Arteriosklerose

Die Studie untersuchte auch, welchen Einfluss atherosklerotische Plaques oder  $<50\%$ ige Stenosen der Karotiden auf die Rate erneuter Schlaganfälle und systemischer Embolien hatten [17]. Sowohl beim Vorliegen atherosklerotischer Plaques wie von  $<50\%$ ige Stenosen ergaben sich keine Unterschiede zwischen Rivaroxaban und Aspirin. In der NAVIGATE-ESUS-Studie hatten 1382 Teilnehmer eine transösophageale Echokardiographie und 397 (29 %) eine Aortenbogenatherosklerose, davon 112 (8 %) eine komplexe Aortenbogenatherosklerose [18]. Die jährlichen Raten eines ischämischen Schlaganfallrezidivs betragen 7,2 % gegenüber 4,2 % und gegenüber 5,6 % für komplexe vs. nichtkomplexe vs. keine Aortenbogenatherosklerose. Bei Patienten mit komplexer Aortenbogenatherosklerose traten unter den mit Rivaroxaban und Aspirin behandelten Patienten jeweils 4 Schlaganfälle auf.

## Prädiktoren für einen Schlaganfall bei Patienten mit ESUS aus anderen Studien

Eine Reihe von Studien untersuchte EKG- und echokardiographische Parameter, um Schlaganfälle bei Patienten mit ESUS vorauszusagen. Als signifikante Prädiktoren erwiesen sich dabei im EKG „P-wave terminal force“ in V1  $>5000$   $\mu$ V oder eine Vergrößerung des linken Vorhofs [19]. Der Nachweis einer Fibrose des linken Vorhofs im Gadolinium-MRT des Herzens war ebenfalls ein Prädiktor [20]. Keine prädiktiven Eigenschaften hatte eine reduzierte linksventrikuläre Auswurfraction oder eine reduzierte Bewegung des linken Ventrikels [21]. Eine generelle Vergrößerung des linken Vorhofs korrelierte nicht mit dem Risiko eines erneuten Schlaganfalls bei ESUS, aber mit dem Auftreten von Vorhofflimmern [22].

## Kombinationstherapie

In der COMPASS-Studie, die Patienten mit koronarer Herzerkrankung oder peripher-arterieller Verschlusskrankheit einschloss [23] gab es eine Untergruppe von Patienten, die einen Schlaganfall erlitten [24]. Die Patienten wurden dahingehend analysiert, welche Ätiologie des Schlaganfalls nach den TOAST-Kriterien vorlag. Bei den Patienten, die einen nachgewiesenen kardioembolischen Infarkt erlitten hatten, war die Kombination von 2,5 mg Rivaroxaban 2-mal täglich plus Aspirin signifikant wirksamer als eine Aspirin-Monotherapie. Dasselbe galt bei den Patienten mit ESUS.

## Derzeit laufende Studien

Zurzeit laufen noch zwei große randomisierte Studien, bei denen Apixaban mit Aspirin bei Patienten mit ESUS verglichen wird. Die ATTICUS-Studie (Apixaban for the treatment of embolic stroke of undetermined source) ist eine multizentrische nationale (Deutschland) randomisierte Studie, die die Überlegenheit von Apixaban im Vergleich zur Aspirin für die Reduktion neuer ischämischer Läsionen in der Magnetresonanztomographie belegen soll [25]. Die geplante Studiengröße umfasst 500 Patienten mit ESUS. Bei allen Patienten erfolgt initial eine Magnetresonanztomographie, die nach 12 und 24 Monaten wiederholt wird. In den wiederholten MRTs sollen dann neue klinisch apparente und klinisch stumme zerebrale Infarkte verglichen werden.

Die ARCADIA-Studie (The Atrial Cardiopathy and Antithrombotic Drugs In prevention After cryptogenic stroke randomized trial) ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studie in den Vereinigten Staaten bei Patienten mit ESUS und einer Kardiopathie des linken Vorhofs. Vorhoffkardiopathie wurde definiert als  $\geq 1$  der folgenden Marker: P-Wellen-Terminalforce  $>5000$   $\mu$ V  $\times$  ms in der EKG-Ableitung V1, Serum NT-proBNP  $>250$  pg/ml und Index des linken Vorhofs  $\geq 3$  cm/m<sup>2</sup> im Echokardiogramm [26]. Verglichen werden Apixaban 5 mg 2-mal täglich mit 81 mg Aspirin 1-mal täglich.

## Schlussfolgerungen

Im Moment gibt es zwei randomisierte Studien, die keine Überlegenheit eines NOAKs gegenüber Aspirin bei der Sekundärprävention von Patienten mit ESUS gezeigt haben. Zwei Studien werden derzeit noch durchgeführt.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt gibt es somit keine Indikation, Patienten nach ESUS zu antikoagulieren. Grundlage für die Antikoagulation ist somit weiterhin der Nachweis eines Vorhofflimmerns. Bis die Ergebnisse der noch laufenden Studien vorliegen, sollte daher bei ausgewählten Patienten mit hohem Rezidivrisiko ein Langzeit-EKG-Monitoring stattfinden. Dies kann entweder durch ein 10-tägiges Monitoring unmittelbar nach dem Schlaganfall erfolgen sowie nach 3 und 6 Monaten [27]. In Kürze werden auch die Ergebnisse der MONDAFIS-Studie erwartet, die den Nutzen einer systematischen EKG-Diagnostik während des Stroke-Unit-Aufenthaltes hinsichtlich VHF-Detektion, längerfristiger Therapie sowie vaskulären Rezidiven nach 12 Monaten untersucht [28]. Eine weitere Alternative ist die Implantation eines Event-Recorders. Die beiden ESUS-Studien haben jedoch auch gezeigt, dass die „Dunkelziffer“ von bislang nichtentdecktem paroxysmalem VHF bei ESUS-Patienten geringer ist als zuvor angenommen.

Zusammenfassend ist es derzeit nicht sinnvoll, das ESUS-Konstrukt in der bisherigen Definition in eine erweiterte TOAST-Klassifikation aufzunehmen. Die Ergebnisse der verschiedenen Subgruppenanalysen lassen jedoch den Schluss zu, dass eine differenziertere Einteilung pathophysiologisch sinnvoll und auch behandlungsrelevant sein könnte. Als erste Konsequenz sollten Patient mit offenem Foramen ovale nicht mehr in die Kategorie ESUS aufgenommen werden. Vier große randomisierte Studien haben bei Patienten mit ESUS im Alter unter 60 Jahren gezeigt, dass ein interventioneller Verschluss des offenen Foramen ovale einer Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmern überlegen ist [29]. Ob eine Antikoagulation ASS bei PFO-Patienten überlegen ist, müsste nochmals gesondert untersucht

werden. Patienten mit atherosklerotischen Plaques und Karotisstenosen <50% könnten wahrscheinlich von einer modifizierten Therapie mit niedrig dosierten NOAKs in Kombination mit Aspirin profitieren [23].

Besonders interessant ist die Subgruppe der Patienten mit einer atrialen Kardiopathie, die ja in den noch laufenden ESUS-Studien explizit untersucht werden. Denkbar wäre also in Zukunft ein modifiziertes ESUS-Konzept mit Hinznahme solcher Vorhofparameter.

## Fazit für die Praxis

- ESUS definiert eine Subgruppe von Patienten mit kryptogenem Hirninfarkt, die einen embolischen Schlaganfall erlitten haben.
- Zwei große randomisierte Studien zeigen keinen Nutzen einer Antikoagulation bei Patienten mit ESUS. Diese Patienten sollten weiterhin mit Thrombozytenfunktionshemmern behandelt werden.
- Zukünftig könnte möglicherweise ein revidiertes ESUS-Konzept weitere Parameter wie z. B. eine Vorhoffkardiopathie aufnehmen. Dieses wird derzeit in Studien untersucht.

## Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. Hans-Christoph Diener**  
Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (IMIBE), Medizinische Fakultät der Universität Duisburg-Essen  
Hufelandstraße 55, 45147 Essen, Deutschland  
hans.diener@uk-essen.de

**Funding.** Open Access funding provided by Projekt DEAL.

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** H.-C. Diener war der Principal Investigator der RE-SPECT-ESUS-Studie. Er hat in den letzten 3 Jahren Honorare für die Teilnahme an klinischen Studien, Mitarbeit in Advisory Boards und Vorträge erhalten von: Abbott, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Medtronic, Novartis, Pfizer, Portola, Sanofi-Aventis und Servier. Er hat Forschungsmittel von folgenden Institutionen erhalten: DFG, BMBF, EU, NIH, EAST-AFnet, Bertelsmann Stiftung und Heinz-Nixdorf Stiftung. H.-C. Diener besitzt keine Aktien oder Anteile von Pharmafirmen oder Medizintechnikfirmen. H.-C. Diener war beteiligt an der Erstellung von Leitlinien der DGN, der DSG, der

ESC und EHRA. M. Endres war der Leiter der Klinischen Prüfung für NAVIGATE ESUS in Deutschland. Er erhielt Unterstützung für Forschungsprojekte von Bayer, Bundesministerium für Bildung und Forschung, Corona Foundation, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung, Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, EU und Foundation Leducq. Honorare wurden an die Charité bezahlt von Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb/Pfizer, Daiichi Sankyo, Amgen, GlaxoSmithKline, Sanofi, Covidien, und Novartis.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

## Literatur

1. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL et al (1993) Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in acute stroke treatment. *Stroke* 24(1):35–41
2. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ et al (2014) Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol* 13(4):429–438
3. Hart RG, Catanese L, Perera KS, Ntaios G, Connolly SJ (2017) Embolic stroke of undetermined source: a systematic review and clinical update. *Stroke* 48(4):867–872
4. Li L, Yiin GS, Geraghty OC, Schulz UG, Kuker W, Mehta Z et al (2015) Incidence, outcome, risk factors, and long-term prognosis of cryptogenic transient ischaemic attack and ischaemic stroke: a population-based study. *Lancet Neurol* 14(9):903–913
5. Arauz A, Morelos E, Colin J, Roldan J, Barboza MA (2016) Comparison of functional outcome and stroke recurrence in patients with embolic stroke of undetermined source (ESUS) vs. cardioembolic stroke patients. *PLoS ONE* 11(11):e166091
6. Ntaios G, Papavasileiou V, Milionis H, Makaritsis K, Manios E, Spengos K et al (2015) Embolic strokes of undetermined source in the athens stroke registry: a descriptive analysis. *Stroke* 46(1):176–181

7. Perera KS, Vanassche T, Bosch J, Giruparajah M, Swaminathan B, Mattina KR et al (2016) Embolic strokes of undetermined source: prevalence and patient features in the ESUS global registry. *Int J Stroke* 11(5):526–533
8. Diener HC, Easton JD, Granger CB, Cronin L, Duffy C, Cotton D et al (2015) Design of randomized, double-blind, evaluation in secondary stroke prevention comparing the Efficacy and safety of the oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs. acetylsalicylic acid in patients with embolic stroke of undetermined source (RE-SPECT ESUS). *Int J Stroke* 10(8):1309–1312
9. Diener HC, Sacco RL, Easton JD, Granger CB, Bernstein RA, Uchiyama S et al (2019) Dabigatran for prevention of stroke after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med* 380(20):1906–1917
10. Hart RG, Sharma M, Mundl H, Shoamanesh A, Kasner SE, Berkowitz SD et al (2016) Rivaroxaban for secondary stroke prevention in patients with embolic strokes of undetermined source: design of the NAVIGATE ESUS randomized trial. *Eur Stroke J* 1(3):146–154
11. Hart RG, Sharma M, Mundl H, Kasner SE, Bangdiwala SI, Berkowitz SD et al (2018) Rivaroxaban for stroke prevention after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med* 378(23):2191–2201
12. Kasner SE, Swaminathan B, Lavados P, Sharma M, Muir K, Veltkamp R et al (2018) Rivaroxaban or aspirin for patent foramen ovale and embolic stroke of undetermined source: a prespecified subgroup analysis from the NAVIGATE ESUS trial. *Lancet Neurol* 17(12):1053–1060. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30319-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30319-3)
13. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP (2002) Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in cryptogenic stroke study. *Circulation* 105(22):2625–2631
14. Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, Massardier E, Hosseini H, Mechtouff L et al (2017) Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs. antiplatelets after stroke. *N Engl J Med* 377(11):1011–1021
15. Hart RG, Veltkamp RC, Sheridan P, Sharma M, Kasner SE, Bangdiwala SI et al (2019) Predictors of recurrent ischemic stroke in patients with embolic strokes of undetermined source and effects of rivaroxaban versus aspirin according to risk status: the NAVIGATE ESUS trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 28(8):2273–2279
16. Healey JS, Gladstone DJ, Swaminathan B, Eckstein J, Mundl H, Epstein AE et al (2019) Recurrent stroke with rivaroxaban compared with aspirin according to predictors of atrial fibrillation: secondary analysis of the NAVIGATE ESUS randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 76(7):764–773
17. Ntaios G, Swaminathan B, Berkowitz SD, Gagliardi RJ, Lang W, Siegler JE et al (2019) Efficacy and safety of rivaroxaban versus aspirin in embolic stroke of undetermined source and carotid atherosclerosis. *Stroke* 50(9):2477–2485
18. Ntaios G, Pearce LA, Meseguer E, Endres M, Amarenco P, Ozturk S et al (2019) Aortic arch atherosclerosis in patients with embolic stroke of undetermined source: an exploratory analysis of the NAVIGATE ESUS trial. *Stroke* 50(11):3184–3190
19. Jalini S, Rajalingam R, Nisenbaum R, Javier AD, Woo A, Pikula A (2019) Atrial cardiopathy in patients with embolic strokes of unknown source and other stroke etiologies. *Neurology* 92(4):e288–e94
20. Tandon K, Tirschwell D, Longstreth WT Jr., Smith B, Akoum N (2019) Embolic stroke of undetermined source correlates to atrial fibrosis without atrial fibrillation. *Neurology* 93(4):e381–e7
21. Ramasamy S, Yaghi S, Salehi Omran S, Lerario MP, Devereux R, Okin PM et al (2019) Association between left ventricular ejection fraction, wall motion abnormality, and embolic stroke of undetermined source. *J Am Heart Assoc* 8(9):e11593
22. Jordan K, Yaghi S, Poppas A, Chang AD, MacGrory B, Cutting S et al (2019) Left atrial volume index is associated with cardioembolic stroke and atrial fibrillation detection after embolic stroke of undetermined source. *Stroke* 50(8):1997–2001
23. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O et al (2017) Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 377(14):1319–1330
24. Perera KS, Ng KKH, Nayar S, Catanese L, Dyal L, Sharma M et al (2019) Association between low-dose rivaroxaban with or without aspirin and ischemic stroke subtypes: a secondary analysis of the COMPASS trial. *JAMA Neurol*. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.2984>
25. Geisler T, Poli S, Meisner C, Schreieck J, Zuern CS, Nagele T et al (2017) Apixaban for treatment of embolic stroke of undetermined source (ATTICUS randomized trial): rationale and study design. *Int J Stroke* 12(9):985–990
26. Kamel H, Longstreth WT Jr., Tirschwell DL, Kronmal RA, Broderick JP, Palesch YY et al (2019) The atrial cardiopathy and antithrombotic drugs in prevention after cryptogenic stroke randomized trial: rationale and methods. *Int J Stroke* 14(2):207–214. <https://doi.org/10.1177/1747493018799981>
27. Wachter R, Groschel K, Gelbrich G, Hamann GF, Kermer P, Liman J et al (2017) Holter-electrocardiogram-monitoring in patients with acute ischaemic stroke (Find-AFRANDOMISED): an open-label randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 16(4):282–290
28. Haeusler KG, Kirchhof P, Heuschmann PU, Laufs U, Busse O, Kunze C et al (2016) Impact of standardized MONitoring for detection of atrial fibrillation in ischemic stroke (monDAFIS): rationale and design of a prospective randomized multicenter study. *Am Heart J* 172:19–25
29. Diener HC, Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Grau AJ, Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft (DSG), Baldus S, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie-, Herz- und Kreislaufforschung (DGK) et al (2018) Kryptogener Schlaganfall und offenes Foramen ovale: S2e Leitlinie [Cryptogenic stroke and patent foramen ovale: S2e guidelines]. *Nervenarzt* 89(10):1143–1153