

Gefäßchirurgie 2012 · 17:522–542  
 DOI 10.1007/s00772-012-1054-z  
 Online publiziert: 26. September 2012  
 © Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie  
 und Gefäßmedizin - Gesellschaft für operative,  
 endovaskuläre und präventive Gefäßmedizin  
 e.V. Published by Springer-Verlag -  
 all rights reserved 2012

P. Ringleb<sup>1</sup> · J. Berkefeld<sup>2</sup> · H.-H. Eckstein<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Heidelberg

<sup>2</sup> Zentrum der Neurologie und Neurochirurgie, Hirngefäßzentrum, Klinikum und  
 Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

<sup>3</sup> Klinik und Poliklinik für Vaskuläre und Endovaskuläre Chirurgie,  
 Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München

# S3-Leitlinie Extracranielle Carotisstenose

## Kapitel 8.2: Wann und zu welchem Zeitpunkt besteht die Indikation zur Operation oder zur Intervention einer asymptomatischen/symptomatischen Stenose (einschließlich Notfallindikation), inkl. Subgruppen, die eher von einer operativen, endovaskulären oder konservativen Therapie profitieren?

### Gesellschaftszugehörigkeit

Joachim Berkefeld: Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR)

Hans-Henning Eckstein: Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin – Gesellschaft für operative, endovaskuläre und präventive Gefäßmedizin e. V. (DGG)

Peter Ringleb: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

### 8.2.1 Allgemeine Empfehlung

Zur Rekanalisation von extracraniellen Carotisstenosen kommen die operative Therapie (CEA bzw. „carotid endarterectomy“) und die endovaskuläre Therapie mittels Ballondilatation und Stenting (CAS bzw. „carotid artery stenting“) in Betracht. Eine rekanalisierende konservative Therapie ist nicht bekannt.

### 8.2.2 Empfehlungen zur asymptomatischen Stenose

#### Vorbemerkung

Seit der Durchführung der Studien zur Evaluation der CEA asymptomatischer Carotisstenosen Ende der 1990er Jahre wurden deutliche Fortschritte in der medikamentösen Primärprävention erzielt und dadurch eine Verringerung des Risikos vaskulärer Ereignisse bei Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose erreicht [1, 2, 3, 4]. Deshalb ist die Übertragbarkeit der bisherigen Studiendaten in die heutige Zeit fraglich. Mit SPACE-2 (<http://www.space-2.de>) wurde 2009 eine multizentrische Studie begonnen, die bei Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose in einem dreiarmligen Design eine moderne, an aktuellen Leitlinien orientierte konservative Prävention mit beiden invasiven Therapieverfahren vergleicht. Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose sollten nach Möglichkeit in die-

se Studie eingeschlossen werden [5]. Siehe **Tab. 1**.

#### 8.2.2.1 Konservative Begleittherapie der asymptomatischen Stenose (Empfehlungen Tabelle 1 A und B)

**Leitliniensynopse:** In der Mehrzahl der aktuellen nationalen und internationalen LL wird eine Grad A Empfehlung ausgesprochen, Acetylsalicylsäure (ASS) vor, während und nach einer CEA zu verschreiben [6, 7, 8, 9]. Während in der europäischen LL (ESO 2008, **Tab. 16** in der Onlineversion unter <http://www.awmf.org>) allgemein von einer „low-dosis“ gesprochen wird, empfehlen die ACCP-LL 70–100 mg ASS/Tag sowie die LL der ESVS (**Tab. 17** in der Onlinever-

Die Leitlinie Extracranielle Carotisstenose; Diagnostik, Therapie und Nachsorge wird bei der AWMF unter der Register-Nummer 004-028 geführt.

Hier steht eine Anzeige.



Tab. 1 Empfehlungen zur asymptomatischen Stenose			
Nr.	Text der Empfehlung	Grad <sup>a</sup>	LoE <sup>b</sup>
A	Patienten sollen vor und nach einer CEA ASS einnehmen, eine Dauertherapie mit ASS soll nicht unterbrochen werden	↑↑	1
B	Die medikamentöse und nichtmedikamentöse Basistherapie zur Verhinderung arteriosklerotischer Komplikationen soll sich an den entsprechenden LL und Standards orientieren (Lipidstoffwechsel, antihypertensive Therapie und Diabetes-mellitus-Therapie, Lebensstiländerungen)	↑↑	1
C	Die CEA soll bei Patienten mit einer 60–99%igen asymptomatischen Carotisstenose erwogen werden, da das Schlaganfallrisiko bei diesen Individuen gering, aber statistisch signifikant reduziert wird	↑↑	1
D	Der Nutzen der CEA bei Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose besteht nur, wenn die Behandlung mit einer Komplikationsrate von weniger als 3% durchgeführt wird	↑↑	1
E	Der Nutzen der CEA bei Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose besteht vor allem für Männer und Patienten mit einer Lebenserwartung von mindestens 5 Jahren	↑	1
F	Der Stellenwert der Therapieverfahren (CEA, CAS, BMT) bei asymptomatischer Carotisstenose sollte in kontrollierten Studien überprüft werden	GCP	–
G	Wenn bei einer asymptomatischen Carotisstenose die Indikation zur invasiven Behandlung besteht, kann CAS alternativ erwogen werden, wenn das behandelnde Zentrum zur CEA analoge Qualitätskriterien mit einer Komplikationsrate von weniger als 3% nachweislich einhält	↔	2b
H	Bei erschwerten Bedingungen für eine CEA kann bei bestehender Therapieindikation in Zentren mit nachgewiesener Komplikationsrate <3% alternativ eine CAS erwogen werden	↔	2b

<sup>a</sup> Grad der Empfehlung: ↑ ↑ = starke Empfehlung („soll“), ↑ = Empfehlung („sollte“), ↔ = Empfehlung offen („kann“), GCP good clinical practise/klinischer Konsens. <sup>b</sup> Level of Evidence (LoE): 1–5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine (2001), s. Methodenreport zu dieser S3-LL.

sion unter <http://www.awmf.org>) und die interdisziplinäre nordamerikanische LL 75–325 mg täglich [10, 11, 12]. In der LL der DGN wird eine Grad-B-Empfehlung ausgesprochen, ASS perioperativ weiterzugeben (■ Tab. 19 in der Onlineversion unter <http://www.awmf.org>) [13].

AHA/ASA 2011: In der aktuellen AHA/ASA-LL zur Primärprophylaxe der zerebralen Ischämie werden folgende starke Empfehlungen (Class I) ausgegeben: Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose sollen bezüglich anderer behandelbarer Schlaganfall-Risikofaktoren untersucht werden und ggf. eine medikamentöse Therapie und Änderung des Lebensstils eingeleitet werden (LoE C). Die Selektion zu einer revascularisierenden Therapie soll nur unter Beachtung der Begleiterkrankungen, der Lebenserwartung inkl. anderer individueller Faktoren, einer gründlichen Abwägung der Vorteile und Risiken sowie unter Beachtung des Patientenwunsches erfolgen (LoE C). Siehe ■ Tab. 11 in der Onlineversion unter <http://www.awmf.org>.

USA 2011 [12]: Die aktuelle nordamerikanische LL zur extracraniellen Carotis-

stenose gibt eine Level-IB-Empfehlung, alle Patienten mit extracranieller Arteriosklerose der A. carotis oder A. vertebralis mit einem Statin zu behandeln, um das LDL-Cholesterin auf unter 100 mg/dl zu senken. Diese Empfehlung basiert allerdings auf Studien, die Patienten in der Sekundärprävention nach einem nicht zwangsläufig carotisassoziertem Schlaganfall behandelt hatten. Außerdem werden beim Vorliegen einer extracraniellen Carotisstenose u. a. folgende Empfehlungen gegeben: Behandlung der arteriellen Hypertonie (Zielwert <140/90 mmHg, Class I, LoE A), Nikotinverzicht (Class I, LoE B), antithrombotische Therapie (ASS 75–325 mg täglich, Class I, LoE A). Diät, körperliche Übungen und blutzuckersenkende Medikamente können bei Patienten mit Diabetes mellitus und extracranieller Carotis- oder Vertebralisstenose nützlich sein. Der schlaganfallpräventive Effekt dieser Maßnahmen ist aber nicht bewiesen (Class IIa, LoE A). Ein LDL-Cholesterin-Wert von <70 mg/dl wird für Diabetiker als nützlich erachtet (Class IIa, LoE B). Siehe ■ Tab. 10 in der Onlineversion unter <http://www.awmf.org>.

European Society for Cardiology (ESC) 2011 [14]: Die ESC empfiehlt die Langzeittherapie mit niedrig dosierten Plättchenhemmern (ASS 75–150 mg täglich, bei AAA-Intoleranz Clopidogrel) und Statinen beim Vorliegen einer asymptomatischen (Class I, LoE B bzw. C) und einer symptomatischen Carotisstenose (Class I, LoE A bzw. B). Der LDL-Wert soll dabei auf wenigstens 2,5 mmol/l (100 mg/dl) reduziert werden. Als optimal wird ein Wert von <70 mg/dl oder eine ≥50%ige Reduktion des LDL-Cholesterins angesehen, wenn der Zielwert nicht erreicht werden kann. CAS-Patienten sollen mit einer doppelten TFH behandelt werden (Class I, LoE B). Beginn und Dauer dieser Therapie werden nicht mitgeteilt. Siehe ■ Tab. 13 in der Onlineversion unter <http://www.awmf.org>.

Society for Vascular Surgery 2011 [15]: Bei allen Patienten mit einer Carotisstenose sollen die RF behandelt werden (arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Rauchverbot), um das kardiovaskuläre Risiko und das Schlaganfallrisiko zu senken. Die Zielwerte sollen sich an den Leitlinien des „National Cholesterol Education Program“ orientieren (Grad 1, LoE A). Für die Sekundärprophylaxe der zerebralen Ischämie wird eine aggressive Blutdrucksenkung empfohlen, nicht jedoch beim akuten Schlaganfall (Grad 1, LoE C). Eine enge Blutzuckereinstellung ist zur Schlaganfallreduktion oder zur Reduktion des operativen Risikos bei der CEA nicht belegt und wird daher nicht empfohlen (Grad 2, LoE A). Eine Antikoagulation wird zur Behandlung von TIAs oder einem akuten Schlaganfall nicht empfohlen, sofern keine kardiale Emboliequelle vorliegt (Grad 1, LoE B). Die Therapie mit Plättchenhemmern wird für Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos empfohlen, obgleich ASS in der Primärprophylaxe des Schlaganfalls nicht bewiesen ist (Grad 1, LoE A). Für die Sekundärprävention der zerebralen Ischämie werden Plättchenhemmer empfohlen (ASS allein oder in Kombination mit Dipyridamol oder Clopidogrel). Die Kombination von ASS und Clopidogrel ist gleich effektiv wie eine Monotherapie (Grad 1, LoE B). Die periprozedurale Therapie soll die Kontrolle

des Blutdrucks (<140/80 mmHg), die Gabe von  $\beta$ -Blockern (angestrebte Herzfrequenz 60–80/min) und die Gabe von Statinen (LDL Cholesterin <100 mg/dl) beinhalten (Grad 1, LoE B). Perioperativ soll ASS in einer Dosis von 81 bis 325 mg gegeben werden (Grad 1, LoE A). Clopidogrel soll perioperativ nur bedarfsweise gegeben werden (Grad 2, LoE B). Beim Carotisstenosing wird eine periprozedurale duale Plättchenhemmung mit ASS und Ticlopidin oder Clopidogrel empfohlen. Die duale TFH soll mindestens 3 Tage präinterventionell beginnen und für einen Monat fortgesetzt werden, danach soll ASS dauerhaft gegeben werden (Class 1, LoE C). Siehe [Tab. 14](#) in der Onlineversion unter <http://www.awmf.org>. *Deutsche Gesellschaft für Neurologie DGN 2008* [13]: Zur Primärprävention der zerebralen Ischämie empfiehlt die DGN u. a. folgende für den Arteriosklerosepatienten mit asymptomatischer Carotisstenose besonders wichtige medikamentöse und nichtmedikamentöse Maßnahmen:

- regelmäßige Kontrolle kardiovaskulärer Risikofaktoren (Grad A),
- Behandlung der arteriellen Hypertonie mit Ausdauersport und/oder Antihypertensiva (Grad A),
- Gewichtsreduktion bei Übergewicht (Grad C),
- „gesunder Lebensstil“ (Sport 3-mal wöchentlich, mediterrane Kost, Grad A),
- Nikotinverzicht (Grad B) und
- optimale Therapie des Diabetes mellitus (Grad B).

Es wird darauf hingewiesen, dass ASS in der Primärprävention des Schlaganfalls bei Männern nicht wirksam ist (Grad A), und bei Frauen mit vaskulären Risikofaktoren im Alter über 45 Jahren durch ASS Schlaganfälle, aber nicht Myokardinfarkte verhindert werden (B). Die Risikoreduktion ist gering, Nutzen und Risiko (Blutungen, gastrointestinale Unverträglichkeit) müssen sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. Siehe [Tab. 19](#) in der Onlineversion unter <http://www.awmf.org>.

Bei der Behandlung der Hypercholesterinämie und der Gabe von Statinen orientiert sich die DGN am nordamerikanischen „National Cholesterol Education

Program (NCEP)“ [16]: für Personen ohne KHK und 0–1 vaskulären Risikofaktoren kann ein Statin bei LDL-Cholesterin-Werten >160 mg/dl und sollte bei LDL-Cholesterin-Werten >190 mg/dl eingesetzt werden (Ziel-LDL-Cholesterin-Wert <160 mg/dl). Nichtmedikamentöse Maßnahmen bestehen aus Diät, Gewichtsreduktion, und körperlicher Aktivität. Bei Personen mit  $\geq 2$  vaskulären Risikofaktoren (10-Jahres-KHK-Risiko <20%) kann ein Statin bei einem LDL-Cholesterin-Wert >130 mg/dl und sollte bei einem LDL-Cholesterin-Wert >160 mg/dl eingesetzt werden (Ziel-LDL-Cholesterin-Wert <130 mg/dl). Bei Patienten mit einer KHK oder einem äquivalenten Risiko (10-Jahres-KHK-Risiko >20%, z. B. bei Diabetes, sollte ein Statin bei einem LDL-Cholesterin-Wert >100 mg/dl und kann bei Hochrisikopatienten bereits bei einem LDL-Cholesterin-Wert >70 mg/dl eingesetzt werden (Zielwert <100 mg/dl, <70 mg/dl bei Hochrisikopatienten). Siehe [Tab. 19](#) [13] in der Onlineversion unter <http://www.awmf.org>.

**Reviews:** In einem Cochrane-Review (2003) wurden 6 RCTs mit insgesamt 907 CEA-Patienten identifiziert, in denen perioperativ ASS vs. Placebo verglichen wurde. Während für den Endpunkt „death (all causes)“ kein signifikanter Unterschied gefunden wurde (OR 0,77; 95%-KI 0,48–1,24), konnte die Anzahl der „any strokes“ durch ASS signifikant gesenkt werden (OR 0,58; 95%-KI 0,34–0,98;  $p=0,04$ ) [17].

**Weitere wichtige Studien:** Im ACE-Trial führte eine niedrige perioperative ASS-Dosis zu besseren Ergebnissen als eine hohe Dosis (650–1300 mg/Tag). 2.849 CEA-Patienten wurden zu verschiedenen Tagesdosen von ASS randomisiert (81 mg, 325 mg, 650 mg, 1.300 mg). Die ASS-Gabe begann präoperativ und wurde über 3 Monate fortgesetzt. Der kombinierte Endpunkt „Schlaganfall, Myokardinfarkt, Tod“ betrug in der „Low-dose-Gruppe (81–325 mg) nach 30 Tagen 5,4% vs. 7% ( $p=0,07$ ) und nach 3 Monaten 6,2% vs. 8,4% ( $p=0,03$ ) [18].

In der ESVS-LL werden zwei retrospektive Studien referiert, in welchen die perioperative Gabe von Statinen mit

einer signifikanten Reduktion der Komplikationsrate bei der CEA assoziiert war [7] ([Tab. 17](#) in der Onlineversion unter <http://www.awmf.org>). In einer Studie mit 1.566 CEAs betraf dies die Schlaganfallrate (1,2% vs. 4,5%, OR 0,35; 95%-KI 0,15–0,85;  $p<0,05$ ) und die perioperative Letalität (0,3% vs. 2,1%, OR 0,20; 95%-KI 0,04–0,99;  $p<0,05$ ) [19]. In einer weiteren kanadischen Multicenter-Studie an 3.360 CEAs konnte durch die perioperative Gabe von Statinen eine 75%ige Risikoreduktion für den Endpunkt „Tod“ (OR 0,25; 95%-KI 0,07–0,90) und eine 45%ige Risikoreduktion für den Endpunkt „Tod oder ischämischer Schlaganfall“ (OR 0,55; 95%-KI 0,32–0,95) erzielt werden [20].

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

Die konservative Begleittherapie des Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose beinhaltet prinzipiell die Gabe von ASS (75–325 mg/Tag) und die Optimierung der vaskulären Risikofaktoren. Hierzu gehört auch die Optimierung des LDL-Cholesterin-Werts, ggf. durch die Gabe von Statinen. Es wird vermutet, dass Statine neben der LDL-Cholesterin-Reduktion auch zu einer Plaquestabilisierung beitragen und damit das periprozedurale Schlaganfallrisiko vermindern könnten. Diese Vermutung ist allerdings zurzeit nur durch retrospektive Studien belegt.

Unklar ist, ob eine Kombination aus Clopidogrel und ASS das perioperative Schlaganfallrisiko weiter senken kann. In einem RCT (2004) erhielten alle Patienten 150 mg ASS und alternativ 75 mg Clopidogrel oder Placebo. In den ersten 3 h nach der CEA konnte die Häufigkeit TCD-detektierter zerebraler (Mikro)-Embolien signifikant reduziert werden (Clopidogrel Gruppe 2,2%, Placebo 18,5%) [21]. In einer weiteren Studie erhielten 297 CEA-Patienten 75 mg ASS und zusätzlich 75 mg Clopidogrel am präoperativen Tag. Die Rate einer erhöhten Anzahl perioperativer zerebraler Embolien (>25 Embolien innerhalb von 10 min, gemessen per TCD) betrug 0,4% und war damit im Vergleich zu einem historischen Kollektiv, in dem 3,2% aller Patienten eine erhöhte Rate perioperativer Embolien aufzeigten, sehr niedrig. Die Autoren empfehlen deshalb 75 mg Clopidogrel am Vortag

der Operation (zusätzlich zu 75 mg ASS) und haben das TCD-Monitoring zur Detektion von Mikroembolien verlassen [22]. Künftige Untersuchungen an größeren Kollektiven müssen zeigen, ob dieses Vorgehen hinsichtlich der Häufigkeit postoperativer Nachblutungen und zerebraler Blutungen sicher ist.

### 8.2.2.2 Operative Therapie der asymptomatischen Stenose (Empfehlungen Tabelle 1 C–F)

**Leitliniensynopse:** In allen aktuellen nationalen und internationalen LL wird empfohlen, bei Patienten mit einer 60–99%igen asymptomatischen Carotisstenose eine CEA zu erwägen [7, 8, 9, 23, 24, 25, 26]. Lediglich die LL der Europäischen Schlaganfallgesellschaft (ESO) empfiehlt keine CEA, außer wenn ein erhöhtes Schlaganfallrisiko besteht (Grad C, [Tab. 16](#) in der Onlineversion unter <http://www.awmf.org>) [10]. In allen LL wird eine niedrige perioperative Komplikationsrate (Schlaganfall, Tod) gefordert, zumeist <3%, in der neuseeländischen LL sogar <2% ([Tab. 21](#) in der Onlineversion unter <http://www.awmf.org>) [27]. In der schottischen LL wird ausgeführt, dass der Benefit der CEA höher ist bei nicht sehr alten Patienten (<70 Jahre), Männern und vorliegender bilateraler Erkrankung (GCP, [Tab. 22](#) in der Onlineversion unter <http://www.awmf.org>) [24]. In der ESVS-LL wird erwähnt, dass Frauen einen geringeren Benefit aufweisen und deshalb die CEA einer asymptomatischen Stenose nur bei jüngeren Frauen erwogen werden sollte (Grad A, [Tab. 17](#) in der Onlineversion unter <http://www.awmf.org>) [7]. In der kanadischen LL wird eine Lebenserwartung von >5 Jahre sowie eine präoperative Untersuchung durch einen Schlaganfallspezialisten gefordert (Evidenzlevel A, [Tab. 20](#) in der Onlineversion unter <http://www.awmf.org>) [26].  
*Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) 2008:* Die DGN stellt fest, dass die CEA einer asymptomatischen Carotisstenose (>60% nach doppler- oder duplexsonographischen Kriterien) signifikant das Schlaganfallrisiko reduziert, sofern die kombinierte Mortalität und Morbidität des Eingriffs innerhalb von 30 Tagen <3% liegt. Die Lebenserwartung soll-

te >5 Jahre sein. Männer profitieren von dem Eingriff mehr als Frauen (Grad A) [13]. In der australischen LL wird gefordert, dass die CEA nur durch spezialisierte Chirurgen und nur in Zentren durchgeführt werden soll, in denen regelmäßig die Ergebnisse der Carotischirurgie überprüft werden (Audit, Grad A) [25]. Die AHA/ASA-LL zur primären Prävention der zerebralen Ischämie stellt fest: Eine prophylaktische CEA kann bei hochselektierten Patienten sinnvoll sein, wenn die perioperative Schlaganfallrate/Letalität <3% liegt. Es wird jedoch darauf hingewiesen, dass das Schlaganfallrisiko unter einer modernen medikamentösen Therapie niedriger sein könnte und damit auch die angegebene minimale Komplikationsrate zu hoch sein könnte (Class IIa, LoE A, [Tab. 11](#) in der Onlineversion unter <http://www.awmf.org>). Ein allgemeines Screening wird für die extracranielle Carotisstenose nicht empfohlen [6, 9] (Class III, LoE B). Siehe [Tab. 19](#) in der Onlineversion unter <http://www.awmf.org>.

*USA 2011* [12]: Die interdisziplinäre nordamerikanische LL zur extracraniellen Carotisstenose empfiehlt, die Indikation zur Revaskularisierung einer asymptomatischen Stenose unter Berücksichtigung der Begleiterkrankungen, der individuell geschätzten Lebenserwartung, der individuell abgeschätzten Vorteile und Risiken sowie dem Patientenwunsch zu stellen (Class I, LoE C). Die CEA einer >70%igen asymptomatischen Carotisstenose ist sinnvoll, sofern das perioperative Risiko für einen Schlaganfall, Myokardinfarkt oder Tod als gering einzuschätzen ist (Class IIa, LoE A). Bei älteren Menschen sollte eine CEA (anstatt CAS) durchgeführt werden, insbesondere wenn eine ungünstige Pathoanatomie vorliegt (Class IIa, LoE B). Siehe [Tab. 10](#) in der Onlineversion unter <http://www.awmf.org>.

*European Society for Cardiology (ESC) 2011* [14]: Die ESC empfiehlt, beim Vorliegen einer ≥60%igen asymptomatischen Carotisstenose, eine CEA zu erwägen, sofern die perioperative Schlaganfallrate/Letalität <3% und die Lebenserwartung des Patienten >5 Jahre liegen. (Class IIa, LoE A, [Tab. 13](#) in der Onlineversion unter <http://www.awmf.org>).

*Society for Vascular Surgery 2011* [15]: Die SVS stellt fest, dass beim Vorliegen einer <60%igen asymptomatischen Carotisstenose eine optimale medikamentöse Therapie angezeigt ist, und keine Daten vorliegen, die eine CEA oder CAS bei diesen Patienten rechtfertigen würden (Grad I, LoE B). Die SVS stellt außerdem fest, dass für die Mehrheit der Patienten mit Carotisstenose und vorliegender Behandlungsindikation die CEA dem Carotistenting vorzuziehen ist, da hierdurch die Gesamtschlaganfallrate und die periprozedurale Letalität gesenkt werden kann (Grad I, LoE B). Daten der CREST-Studie würden darauf hinweisen, dass <70-jährige Patienten möglicherweise besser mittels CAS behandelt werden. Diese Daten müssten allerdings in anderen Studien bestätigt werden. Bei neurologisch asymptomatischen Patienten mit einer ≥60%igen Carotisstenose sollte eine CEA zur Reduktion des Langzeitschlaganfallrisikos erwogen werden, sofern die Lebenserwartung des Patienten 3 bis 5 Jahre beträgt und die perioperative Komplikationsrate ≤3% liegt (Grad I, LoE A). Die CEA sollte (im Vergleich zu CAS) bevorzugt werden bei einem Lebensalter >70 Jahre, langen Läsionen (>15 mm), präokklusiven Stenosen oder lipidreichen Plaques, die bei Patienten mit nicht voroperiertem Hals leicht durch eine zervikale Inzision entfernt werden können (Grad I, LoE A). Bei neurologisch asymptomatischen Patienten mit einem als „hoch“ eingeschätzten Operationsrisiko, sollte eine primäre medikamentöse Behandlung erwogen werden. Eine CEA sollte bei diesen Patienten nur bei nachgewiesener Morbidität/Mortalität von <3% erwogen werden (Grad I, LoE B). Siehe [Tab. 14](#) in der Onlineversion unter <http://www.awmf.org>.

**Reviews und RCTs:** In zwei großen RCTs wurde übereinstimmend gefunden, dass die CEA einer höhergradigen asymptomatischen Carotisstenose zu einer signifikanten 5–6%igen ARR ipsilateraler Schlaganfälle innerhalb von 5 Jahren führt [28, 29]. Ein Cochrane-Review aus dem Jahr 2005 (5.223 Patienten, davon 1.644 weiblich) kam zu folgenden Ergebnissen [30]: Das relative Risiko für den Endpunkt „ipsilateraler Schlaganfall“ wird innerhalb von 3 Jahren um 29% signifikant gesenkt.

Die ARR für den Endpunkt „ipsilateraler Schlaganfall“ und „jeder Schlaganfall“ beträgt ca. 1%/Jahr, könnte aber höher sein bei einem längeren Follow-up. Das perioperative Risiko (Schlaganfall/Tod) darf 3% nicht überschreiten, der schlaganfallprotektive Effekt der CEA ist bei Männern und bei <75-jährigen Patienten größer als bei Frauen und bei >75-jährigen Patienten. Siehe Evidenztabelle 29 und Evidenztabelle 30 in der Onlineversion unter <http://www.awmf.org>.

Mittlerweile liegen aus der ACST-Studie 10-Jahres-Ergebnisse vor, in welcher 3.120 Patienten (Rekrutierung 1993 bis 2003, 126 Zentren, 30 Länder) zur CEA plus dem jeweiligen „best medical treatment bzw. BMT“ vs. einem alleinigen „BMT“ randomisiert worden waren [31]. Die perioperative Rate für Schlaganfall/Tod betrug 3,0% (95%-KI 2,4-3,9). Unter Berücksichtigung des perioperativen Risikos betrug die Schlaganfallrate bzw. der Netto-Benefit für die operierten Patienten nach 5 Jahren 6,9% vs. 10,9% (Gewinn 4,1%, 2,0-6,2) und 13,4% vs. 17,9% nach 10 Jahren (Gewinn 4,6%, 1,2-7,9). Die Medikation war in beiden Gruppen vergleichbar. Nach 10 Jahren profitierten Männer und Frauen <75 Jahre und Patienten mit und ohne fettensenkende Medikation. Die Daten zeigen erstmals über einen langen Zeitraum, dass die CEA das Schlaganfallrisiko über 10 Jahre um etwa 50% senkt.

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

Der schlaganfallpräventive Effekt der CEA einer >60%igen asymptotischen Carotisstenose wurde in großen RCTs belegt, sofern die perioperative Komplikationsrate <3% liegt. Problematisch ist, dass in der zugrundeliegenden ACST-Studie nicht genau spezifiziert wurde, wie das Stenoseausmaß quantifiziert wurde („carotid artery diameter reduction of at least 60% on ultrasound“). Außerdem erfolgte die Patientenrekrutierung für die randomisierten Studien überwiegend in den 1990er Jahren. Seither haben sich die medikamentösen Interventionsmöglichkeiten in der Primär- und Sekundärprävention der Arteriosklerose deutlich verbessert, mit einer in Studien hinterlegten deutlichen Reduktion vaskulärer Ereignisse bei Patienten mit asymptotischer Carotisstenose [1, 2, 3, 4]. So-

mit ist die Übertragbarkeit der bisherigen Studiendaten in die heutige Zeit fraglich. Mit SPACE-2 (<http://www.space-2.de>) wurde 2009 eine multizentrische Studie begonnen, die bei Patienten mit asymptotischer Carotisstenose in einem dreiarmligen Design eine moderne, an aktuellen LL orientierte konservative Prävention mit beiden invasiven Therapieverfahren vergleicht. Patienten mit asymptotischer Carotisstenose sollten nach Möglichkeit in diese Studie eingeschlossen werden [5]. In jedem Fall müssen alle Patienten mit einer extracraniellen arteriosklerotischen Carotisstenose einer intensiven medikamentösen und nichtmedikamentösen Prävention der Arteriosklerose zugeführt werden.

In den letzten Jahren ist die Plaque-morphologie und der Stellenwert einzelner Biomarker für das individuelle Schlaganfallrisiko zunehmend in das Blickfeld der klinischen Forschung gerückt. Neue Möglichkeiten der „biologischen Bildgebung“ (kontrastmittelverstärkter Ultraschall, MRT-Morphologie, PET-CT u. a.) eröffnen die Möglichkeit, die Progression und Stabilität arteriosklerotischer Carotidplaques besser darzustellen und damit die Patientenselektion für die CEA der asymptotischen Stenose zu verbessern [32, 33, 34, 35, 36, 37]. Bisher liegen hierzu jedoch nur vereinzelte Longitudinalstudien vor [38].

### **8.2.2.3 Endovaskuläre Therapie der asymptotischen Stenose (Empfehlungen Tabelle 1 F–H)**

**Leitliniensynopse:** Da die Mehrzahl aller RCTs zum Vergleich von CEA und CAS bei symptomatischen Patienten durchgeführt worden ist, wurde in den aktuellen nationalen und internationalen LL CAS für asymptotische Carotisstenosen bisher nicht als Standardtherapie empfohlen (Grad A) [8, 10, 13, 23].

**USA 2011** [12]: In der nordamerikanischen LL zur extracraniellen Carotisstenose wird für CAS (anstatt CEA) bei älteren Menschen eine Empfehlung gegeben, sofern eine Revaskularisierung indiziert ist, aber chirurgisch ungünstige lokale Verhältnisse vorliegen (Class IIa, LoE B). Für eine prophylaktische CAS bei hochselektionierten asymptotischen Patien-

ten wird eine schwache Empfehlung ausgegeben, sofern angiographisch mindestens eine 60%ige Stenose vorliegt (DUS mindestens 70%). Ein möglicher Vorteil von CAS gegenüber einer optimalen medikamentösen Therapie wird jedoch als wissenschaftlich noch nicht ausreichend abgesichert eingeschätzt [6] (Class IIb, LoE B). Sowohl CEA als auch CAS gelten für Hochrisikopatienten im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Therapie als nicht gesicherte Methoden (Class IIb, LoE B). Siehe **Tab. 10** in der Onlineversion unter <http://www.awmf.org>.

**European Society for Cardiology (ESC) 2011** [14]: Die ESC gibt eine schwache Empfehlung, beim Vorliegen einer ≥60%igen asymptotischen Carotisstenose, CAS als Alternative zur CEA in „High-volume-Zentren“ zu erwägen, sofern die dokumentierte periinterventionelle Schlaganfallrate/Letalität <3% (Class IIb, LoE B, **Tab. 13** in der Onlineversion unter <http://www.awmf.org>).

**Society for Vascular Surgery 2011** [15]: Die SVS stellt fest, dass beim Vorliegen einer <60%igen asymptotischen Carotisstenose eine optimale medikamentöse Therapie angezeigt ist, und keine Daten vorliegen, die eine CEA oder CAS bei diesen Patienten rechtfertigen würden (Grad I, LoE B). Die SVS stellt außerdem fest, dass die Ergebnisse des asymptotischen Arms der CREST-Studie darauf hinweisen, dass <70-jährige Patienten möglicherweise besser mittels CAS behandelt werden, diese Daten müssten allerdings in anderen Studien bestätigt werden. Die CEA wird dem Carotisstenting als überlegen eingeschätzt bei einem Lebensalter >70 Jahre, langen Läsionen (>15 mm), präokklusiven Stenosen oder lipidreichen Plaques, sofern der Patient am Hals nicht voroperiert ist (Grad I, LoE A). Bei neurologisch asymptotischen Patienten mit einem als „hoch“ eingeschätzten Operationsrisiko, sollte eine primäre medikamentöse Behandlung erwogen werden. CAS sollte bei diesen Patienten nicht bzw. nur innerhalb klinischer Studien angewendet werden (Grad I, LoE B). Die Datenlage für CAS bei asymptotischen Patienten wird als unzureichend eingeschätzt. Daten aus dem CREST-Trial würden jedoch darauf hinweisen, dass CAS bei guter Selektion, und in Händen erfah-

**Tab. 2** Empfehlungen zur symptomatischen Stenose

Nr.	Text der Empfehlung	Grad <sup>a</sup>	LoE <sup>b</sup>
I	Patienten mit symptomatischer Carotisstenose sollen vor und nach einer CEA ASS einnehmen, eine Dauertherapie mit ASS soll nicht unterbrochen werden	↑↑	1
J	Die medikamentöse und nichtmedikamentöse Basistherapie der zerebralen Ischämie soll sich an den entsprechenden Leitlinien und Standards orientieren (Lipidstoffwechsel, antihypertensive Therapie und Diabetesmellitus-Therapie, Lebensstiländerungen) und möglichst früh vor der CEA begonnen werden	GCP	–
K	Eine CEA wird für Patienten mit 70–99% Stenose nach TIA oder nicht behinderndem Schlaganfall empfohlen	↑↑	1a
L	Eine CEA soll auch bei Patienten mit einer symptomatischen Stenose von 50 bis 69% erwogen werden. Männer mit kürzlich zurückliegenden hemisphäralen (AF, TIA, stroke mRS <3) Symptomen profitierten am ehesten	↑↑	1a
M	Eine CEA wird nicht empfohlen für Stenosen unter 50%	↓↓	1a
N	Es wird empfohlen, die CEA so früh wie möglich nach dem Indexereignis (bez. auf Patientengruppe K und L) durchzuführen	↑↑	2
O	In selektierten Fällen kann ein Eingriff auch in den ersten Stunden nach dem Indexereignis in Rücksprache mit den Schlaganfallspezialisten erwogen werden	GCP	–
P	Patienten mit behinderndem Schlaganfall (mRS >2) können ebenfalls mittels Revaskularisation behandelt werden, wenn ein sekundärprophylaktischer Nutzen in Bezug auf eine neurologische Verschlechterung zu erwarten ist. Die Patienten sollten vor dem Eingriff neurologisch stabil sein	↑	3
R	Die CEA ist bei normalem Operationsrisiko die Methode der Wahl bei der Behandlung der symptomatischen Carotisstenose <sup>c</sup>	↑↑	1a
S	CAS sollte bei symptomatischen Patienten mit hohem chirurgischem Operationsrisiko als eine Alternative zur CEA in Betracht gezogen werden	↑	2
T	CAS kann bei symptomatischen Patienten in Zentren mit dokumentierter Schlaganfallrate/Letalität von <6% als eine Alternative zur CEA erwogen werden	↔	2
U	Die Stentbehandlung kann in folgenden Situationen Vorteile gegenüber der Operation bringen, wenn sie in einem erfahrenen Zentrum unter Einhaltung der Qualitätskriterien durchgeführt wird: – restenosen nach CEA – radiogene Stenosen – hochzervikale Stenosen – Tandemstenosen mit höhergradiger intracranieller Stenose – Tandemstenosen mit höhergradiger intrathorakaler Stenose – kontralaterale Parese des N. laryngeus recurrens	GCP	2–4
V	Die Komplikationsraten sollen durch einen Neurologen kontrolliert werden	GCP	–
X	Bei der Entscheidung über die Behandlungsmodalität sind patientenspezifische Faktoren wie Alter und anatomische Gegebenheiten sowie die persönlichen Präferenzen des Patienten zu berücksichtigen. Voraussetzung hierfür ist eine den Bedürfnissen des Patienten gerechte Aufklärung	GCP	–
Y	Patienten sollen periinterventionell eine duale Plättchenhemmung aus ASS und Clopidogrel vor und für mindestens einen Monat nach der CAS erhalten	↑↑	1

<sup>a</sup> Grad der Empfehlung: ↑↑ = starke Empfehlung („soll“), ↑ = Empfehlung („sollte“), ↔ = Empfehlung offen („kann“), GCP good clinical practise/klinischer Konsens. <sup>b</sup> Level of Evidence (LoE): 1–5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine (2001, s. Methodenreport zu dieser S3-LL). <sup>c</sup> Der Stellenwert der CAS im Vergleich zur CEA in der Behandlung symptomatischer Carotisstenosen kann aufgrund der vorliegenden Studiendaten bei methodischen Mängeln und fehlenden Langzeitdaten nicht abschließend beurteilt werden (s. Hintergrundtext).

rener Interventionalisten, der CEA gleichwertig ist. Operateure und Institutionen, die CAS durchführen, müssen eine ausreichende Expertise nachweisen, um die etablierten Kriterien der AHA zu erfüllen, insbesondere die kombinierte Schlaganfallrate/Letalität muss <3% liegen, damit der Patient von dem Eingriff profitiert (Grad 2, LoE B). Siehe **Tab. 14** in der Onlineversion unter <http://www.awmf.org>.

In einigen LL wird empfohlen, CAS bei asymptomatischer Stenose nur innerhalb von Studien (am besten RCTs) durchzuführen [7, 24]. In der schottischen LL wird ebenfalls empfohlen, CAS bei Patienten mit hohem Schlaganfallrisiko und Vorliegen eines „hostile neck“ (Zustand nach Radiatio, Rezidivoperation etc.) zu erwägen (GCP, **Tab. 22** in der Onlineversion unter <http://www.awmf.org>) [24]. In der ESVS-LL wird geraten, CAS bei asymptomatischen Patienten nur in „High-volume-Zentren“ mit nachweislich niedriger Komplikationsrate anzubieten (Grad C, **Tab. 17** in der Onlineversion unter <http://www.awmf.org>) [7]. In der LL der nordamerikanischen SVS (s. auch **Tab. 14** in der Onlineversion unter <http://www.awmf.org>) wird CAS für asymptomatische Patienten abgelehnt, mögliche Ausnahmen können Patienten mit ≥80%iger Carotisstenose und einem hohen anatomischen Risiko für die CEA, aber günstigen morphologischen Voraussetzungen für CAS sein. Hierzu gehören: Rezidivstenose nach CEA, Zustand nach Radiatio mit erheblichen Hautveränderungen, vorherige große Operationen im Halsbereich, z. B. „neck dissection“, Laryngektomie, kontralaterale Stimmbandlähmung und Tracheostoma (Grad 2, geringe Evidenz) [8].

**Reviews und Studien:** In der Literatur liegen nur drei sehr inhomogene RCTs zum Vergleich von CAS und CEA bei asymptomatischer Carotisstenose vor [5, 39, 40] (s. Evidenztabelle 35 in der Onlineversion unter <http://www.awmf.org>). Im SAPHIRE-Trial mit 334 randomisierten Patienten waren ca. 70% der eingeschlossenen Hochrisikopatienten asymptomatisch. Die kombinierte Schlaganfallrate/Letalität betrug nach 30 Tagen für die gesamte Studie 4,8% (CAS) vs. 5,6% (CEA).

Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ( $p=0,09$ ). Da sich bei Hinzunahme des Endpunkts Myokardinfarkt ein Vorteil zugunsten des Stents ergab (4,8% vs. 9,8%;  $p=0,09$ ), schlossen die Autoren, dass CAS der CEA wahrscheinlich nicht unterlegen ist [41]. In der Originalarbeit der SAPPHERE-Studie wurden die Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt (Schlaganfall/Tod/Myokardinfarkt) für symptomatische und asymptomatische Patienten getrennt berichtet. So betrug die kombinierte Schlaganfallrate/Letalität/Myokardinfarkt in der Gruppe der symptomatischen Carotisstenosen nach CAS bzw. CEA 2,1% vs. 9,3% nach 30 Tagen ( $p=0,18$ ) und 16,8% vs. 16,5% nach 1 Jahr (n.s.) und im asymptomatischen Arm 5,4% vs. 10,2% ( $p=0,2$ ) nach 30 Tagen und 9,9% vs. 21,5% ( $p=0,02$ ) nach 1 Jahr. Für den Endpunkt Schlaganfall/Tod wurden die Ergebnisse entsprechend der Symptomatik nicht aufgeschlüsselt.

In der CREST-Studie ( $n=1,181$  asymptomatische Patienten) betrug die prozedurale Schlaganfallrate/Letalität nach CAS 2,5% und nach CEA 1,4% ( $p=0,15$ ). Im Follow-up betrug die Rate ipsilateraler Schlaganfälle inkl. der prozeduralen Komplikationen nach CAS bzw. CEA 4,5% und 2,7% ( $p=0,07$ ) [42]. Bei fehlenden signifikanten Unterschieden und Einhaltung der Qualitätskriterien mit beiden Verfahren schneidet CAS hier tendenziell besser ab als in den RCTs für Patienten mit symptomatischen Stenosen (■ Tab. 6, Kap. 8.2.3.3).

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

Die Daten für den randomisierten Vergleich CAS vs. CEA bei asymptomatischen Stenosen stammen aus zahlenmäßig noch relativ kleinen Subkollektiven, sodass die Aussagekraft der Studien diesbezüglich begrenzt ist. Die CEA gilt daher weiter als Standardtherapie, wenn eine Revaskularisation bei einer asymptomatischen Stenose indiziert und eine perioperative Komplikationsrate von <3% gewährleistet ist sowie keine Kontraindikation gegen eine Operation besteht.

Zur Evaluation der Sicherheit und des Schlaganfallpräventiven Effekts von CAS werden derzeit im Rahmen großer RCTs (ACST-2, SPACE-2) asymptomatische Patienten randomisiert. Aufgrund star-

ker Hinweise einer deutlich verbesserten medikamentösen Primärprävention hat SPACE-2 zusätzlich einen dritten konservativen Studienarm. Es wird empfohlen, asymptomatische Patienten bevorzugt innerhalb der SPACE-2-Studie zu behandeln, um die Frage nach der Effektivität des Stents und der CEA in der Schlaganfallprophylaxe mit größerer Evidenz zu klären. Nach gegenwärtiger Studienlage kann alternativ zur CEA eine CAS erwogen werden, wenn erschwerte anatomisch-chirurgische Bedingungen vorliegen oder ein erhöhtes Operationsrisiko oder der Patient dies wünscht. Voraussetzung ist, dass CAS-Zentren nachweislich eine Komplikationsrate von 3% nicht überschreiten.

## **8.2.3 Empfehlungen zur symptomatischen Stenose**

Siehe ■ Tab. 2.

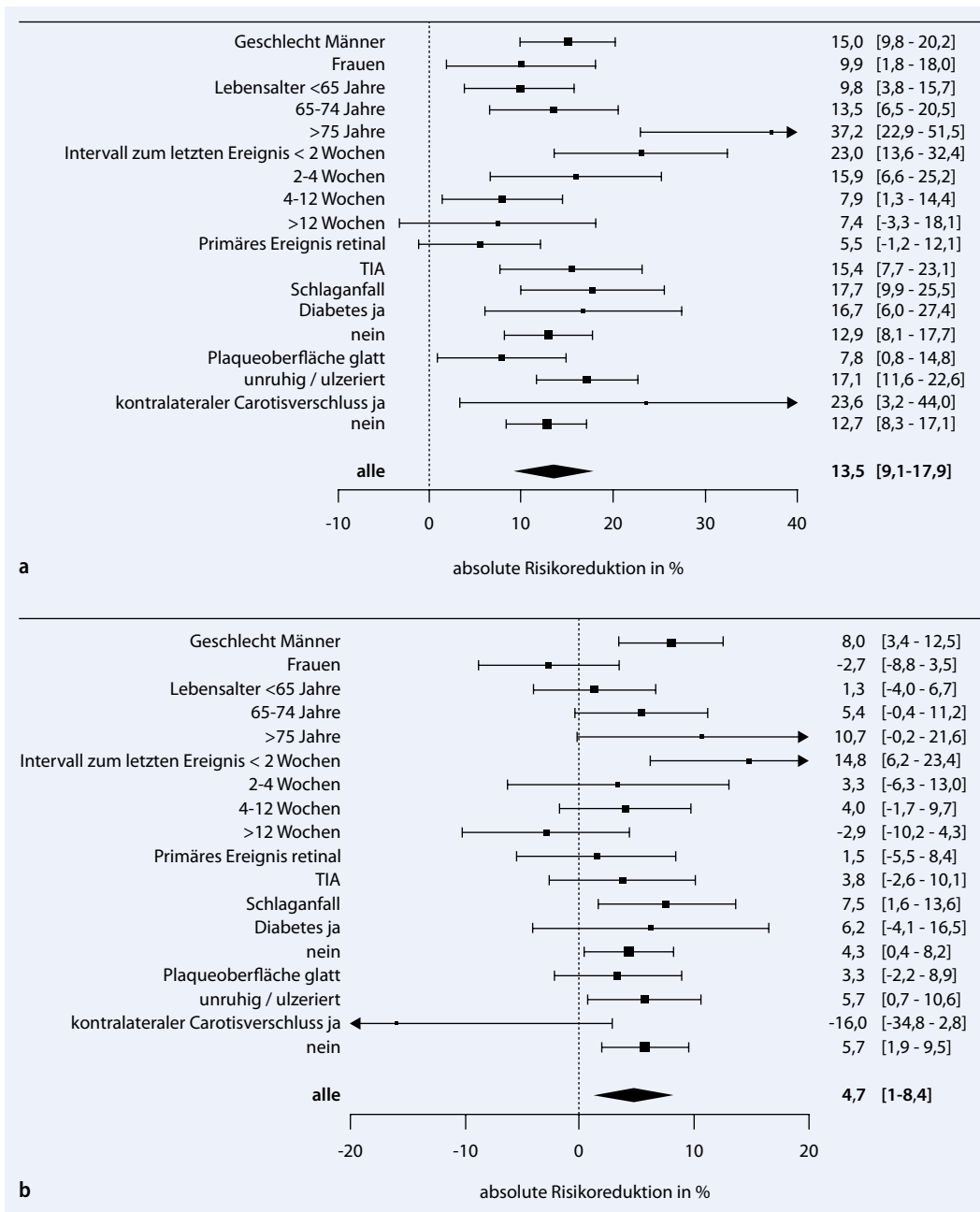
### **8.2.3.1 Konservative Begleittherapie der symptomatischen Stenose (Tabelle 2 Empfehlungen I und J)**

**Leitliniensynopse:** In den vorliegenden nationalen und internationalen LL wird eine Grad A Empfehlung ausgesprochen, ASS vor, während und nach einer CEA zu verschreiben. Dies gilt für asymptomatische und symptomatische Stenosen [7, 10, 11, 17, 23, 24, 43]. Während in der LL der Europäischen Schlaganfallorganisation (ESO 2008, ■ Tab. 16 in der Onlineversion unter <http://www.awmf.org>) allgemein von einer „low-dosis“ gesprochen wird, empfiehlt die ACCP-Leitlinie 70–100 mg ASS/Tag und die Leitlinie der ESVS 75–325 mg täglich (■ Tab. 17 in der Onlineversion unter <http://www.awmf.org>) [7, 11]. In der Leitlinie der DGN wird eine Grad-B-Empfehlung ausgesprochen, ASS perioperativ weiterzugeben (■ Tab. 19 in der Onlineversion unter <http://www.awmf.org>) [13]. (s. auch die Ausführungen zur asymptomatischen Stenose unter 8.2.3).

*Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) 2008* [13]: Zur *Sekundärprävention der zerebralen Ischämie mit Thrombozytenfunktionshemmern (TFH)* empfiehlt die DGN die Gabe von TFH bei Patien-

ten mit fokaler Ischämie (Grad A). Dies gilt für ASS (50–150 mg) (Grad A), die Kombination von ASS (2×25 mg) und retardiertem Dipyridamol (DP, 2×200 mg) (Grad A) und Clopidogrel (75 mg) (Grad B). Bei Patienten nach TIA und ischämischem Insult mit geringem Rezidivrisiko (<4%/Jahr) wird die tägliche Gabe von 100 mg ASS empfohlen (Grad A). Bei Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko ( $\geq 4\%$ /Jahr) wird die zweimal tägliche Gabe der fixen Kombination aus 25 mg ASS und 200 mg retardiertem DP oder Clopidogrel 75 mg empfohlen (Grad A). Bei Patienten mit Kontraindikation gegen oder Unverträglichkeit von ASS wird 75 mg Clopidogrel empfohlen (Grad A). Die Kombination von retardiertem DP und ASS ist in der Sekundärprävention des Schlaganfalls genauso wirksam wie eine Monotherapie mit Clopidogrel (Grad A). Bei Patienten, die unter ASS-Prophylaxe ein Magen- oder Duodenalulcus entwickeln, wird nach einer Karenzzeit die Fortsetzung der ASS-Gabe in Kombination mit einem Protonenpumpenhemmer empfohlen (Grad B). ASS in Dosierungen >150 mg führt zu einem erhöhten Risiko von Blutungskomplikationen (Grad B). Die Kombination von 75 mg ASS und 75 mg Clopidogrel ist nicht wirksamer als die Monotherapie mit Clopidogrel, ASS führt aber zu vermehrten Blutungskomplikationen (Grad A). Die Dauer einer Behandlung mit TFH wurde bisher jenseits des 4. Jahres nach dem initialen Ereignis nicht untersucht. Theoretisch sollte die Prophylaxe, wenn toleriert, lebenslang erfolgen (Grad C). Kommt es unter ASS zu einem erneuten ischämischen Ereignis, sollten Pathophysiologie und Rezidivrisiko erneut evaluiert werden (Grad C). Ergibt sich eine kardiale Emboliequelle, erfolgt eine orale Antikoagulation. Wenn sich das Rezidivrisiko nicht verändert hat, kann die Prophylaxe mit ASS fortgesetzt werden (Grad C). Wenn sich das Rezidivrisiko erhöht hat, erfolgt eine Umstellung auf ASS in Kombination mit retardiertem Dipyridamol oder auf Clopidogrel (Grad C). Patienten mit einer TIA oder einem Schlaganfall und akutem Koronarsyndrom sollten mit der Kombination von 75 mg Clopidogrel und 75 mg ASS über einen Zeitraum von 3 Monaten behandelt werden (Grad C). Siehe ■ Tab. 19 in der





**Abb. 1** ◀ Absolute Risikoreduktion der CEA 70–99%iger (a) und 50–69%iger (b) symptomatischer Stenosen in klinischen Subgruppen. (Daten aus ECST, NASCET, adaptiert nach Rothwell [46], © Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin)

Onlineversion unter <http://www.awmf.org>.

Zur *Behandlung der Risikofaktoren in der Sekundärprävention der zerebralen Ischämie* empfiehlt die DGN u. a. folgende für den Arteriosklerosepatienten mit symptomatischer Carotisstenose besonders wichtige medikamentöse und nicht-medikamentöse Maßnahmen [13]: Eine antihypertensive Therapie reduziert das Schlaganfallrisiko (Grad A). Da der Nutzen sowohl Patienten mit als auch ohne

Hypertonie betrifft, gilt diese Empfehlung für alle Patienten nach TIA oder Schlaganfall (Grad B). Welche Substanzklasse in der Sekundärprävention nach Schlaganfall am effektivsten ist, bleibt strittig. Das Erreichen des Therapieziels (Normotonie) ist wie in der Primärprävention entscheidender als die Wahl des Antihypertensivums. Hierzu sind bei der Mehrzahl der Patienten Mehrfachkombinationen notwendig, sodass sich Frage nach der optimalen Monotherapie in der Pra-

xis selten stellt. Begleiterkrankungen (z. B. KHK, Diabetes, Nierenerkrankungen) sollten bei der Wahl der Substanzgruppe berücksichtigt werden (Grad C). Nach den Daten der MOSES-Studie liegt der optimale Zielblutdruck zwischen 120 und 140 mmHg systolisch. Die Modifikation verschiedener Lebensgewohnheiten kann zur Blutdrucksenkung führen und sollte die medikamentöse Therapie ergänzen (Grad C). Bei Patienten mit fokaler zerebraler Ischämie und KHK

**Tab. 3** Perioperatives Risiko (Schlaganfall/Tod <30 Tagen) und absolute Risikoreduktion (ARR) eines ipsilateralen Schlaganfalls innerhalb von 5 Jahren bei Patienten mit symptomatischer Carotis-stenose (Daten von 6.092 Patienten aus ECST, VA-Trial 309, NASCET)

Stenose-grad <sup>NASCET</sup> (%)	Schlaganfall/Tod <30 Tagen (%)	Ipsilateraler Schlaganfall <5 Jahre		ARR (%)	p	NNT/5 Jahre
		Operativ (%)	Konservativ (%)			
<30	6,7	12	10	-2,2	0,05	-
30-49	8,4	15	18,2	3,2	0,6	31
50-69	8,4	14	18,6	4,6	0,04	22
70-99	6,2	10	26	15,9	<0,001	6

NNT numbers needed to treat; ARR absolute Risikoreduktion.

sollten unabhängig vom Ausgangswert des LDL-Cholesterins Statine eingesetzt werden (Grad A). Die Zielwerte für das LDL-Cholesterin sollten zwischen 70 und 100 mg/dl liegen. Bei Patienten mit ischämischen TIA/Schlaganfällen (mRS <3) ohne KHK mit LDL-Cholesterin-Werten zwischen 100 und 190 mg/dl sind 80 mg Atorvastatin pro Tag zur Reduktion eines Rezidivs und der kardiovaskulären Morbidität wirksam (Grad A). Wahrscheinlich ist aber die Senkung des LDL-Cholesterins wichtiger als der Einsatz eines bestimmten Statins (Grad C). Es wird deshalb empfohlen, den LDL-Cholesterin-Wert mit einem Statin auf <100 mg/dl zu senken. Der Nutzen dieser Behandlung ist am deutlichsten, wenn eine Reduktion des Ausgangs-LDL-Cholesterin-Werts von ≥50% erreicht wird. Bei Patienten mit hämorrhagischem TIA/Schlaganfall sollte eine Prophylaxe mit Atorvastatin nur in Ausnahmefällen (z. B. aus kardiovaskulärer Indikation) erfolgen (Grad B). Die Behandlung einer Hyperhomocysteinämie mit Vitamin B6, B12 und Folsäure ist in der Sekundärprävention des Schlaganfalls nicht wirksam (Grad A). Eine Hormonsubstitution nach der Menopause ist in der Sekundärprävention des Schlaganfalls nicht wirksam (Grad B). Siehe [Tab. 19](#) in der Onlineversion unter <http://www.awmf.org>.

AHA, *Sekundärprävention der zerebralen Ischämie 2011* [43]: Die wesentlichen Empfehlungen zur Behandlung der Risikofaktoren beinhalten: Reduktion des erhöhten Blutdrucks (Class I, LoE A). Dabei bleibt der individuell optimale Blutdruck unsicher, die Senkung sollte aber ca. 10/5 mmHg betragen, ein normaler Blutdruckwert liegt bei ≤120/80 mmHg (Class IIa, LoE B). Folgende „Lebensstil-

veränderungen“ werden im Zusammenhang mit der Blutdrucktherapie empfohlen: Salzreduktion, Gewichtsreduktion, vitaminreiche und fettarme Ernährung (Gemüse), regelmäßige physische Aktivitäten und begrenzter Alkoholkonsum (Class IIa, Level C). Zur Blutdrucktherapie werden Diuretika und ACE-Hemmer empfohlen (Class I, LoE A). Die Wahl der einzelnen Medikamente sollte dabei unter Berücksichtigung weiterer Begleiterkrankungen (Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus etc.) erfolgen (Class IIa, LoE B). Zur Behandlung des Diabetes mellitus sollten existierende LL angewendet werden (Class I, LoE B). Die Gabe von Statinen wird empfohlen bei Patienten mit TIA oder ischämischem Schlaganfall, evidenter Atherosklerose, aber ohne KHK und einem LDL-Cholesterin-Wert >100 mg/dl (Class I, LoE B). Bei diesen Patienten sollte eine Reduktion des LDL-Cholesterin-Werts um mindestens 50% erfolgen oder ein LDL-Cholesterin-Wert <70 mg/dl erzielt werden (Class IIa, LoE B). Patienten mit ischämischem Schlaganfall oder TIA mit erhöhtem LDL-Cholesterin-Wert oder begleitender KHK sollten entsprechend der NCEP-III-Guidelines behandelt werden (inkl. Lebensstilveränderungen, diätetischen Maßnahmen und Empfehlungen zur Medikation (Class I, LoE A, s. Kap. 8.2.3 zur asymptomatischen Stenose). Bei Patienten mit niedrigen HDL-C-Werten kann eine Therapie mit Niacin oder Gemfibrozil erwogen werden (Class IIb, LoE B). Siehe [Tab. 12](#) in der Onlineversion unter <http://www.awmf.org>.

Weitere Empfehlungen der AHA beinhalten: Nikotinverzicht (Class I, LoE C). Passivrauchen soll vermieden werden (Class IIa, LoE C). Beratung, Nikotin-

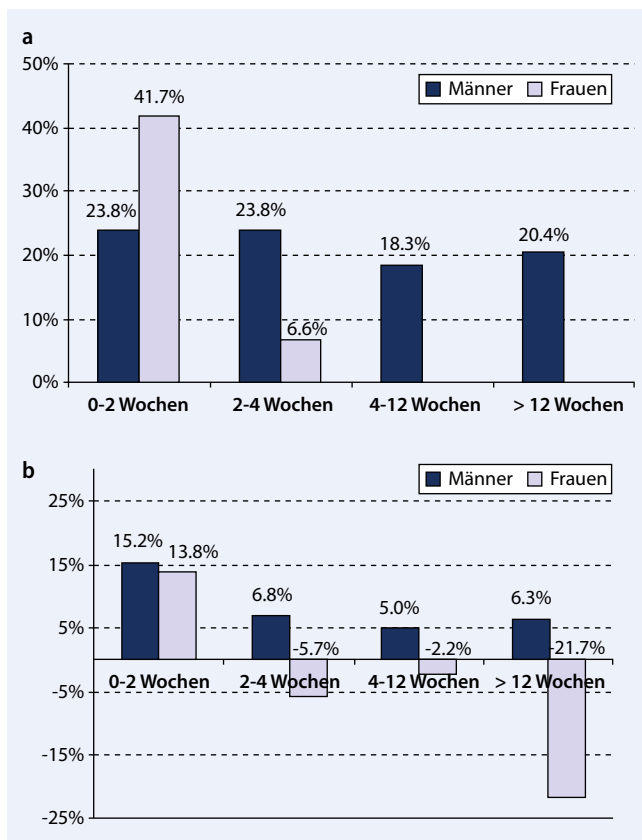
ersatzstoffe und orale Anti-Nikotin-Medikamente sind effektiv beim Rauchverzicht (Class I; LoE A). Alkoholiker mit zerebraler Ischämie sollen ihren Alkoholkonsum beenden oder reduzieren (Class I, LoE C). Ein leichter bis mäßiger Alkoholkonsum (max. 2 Drinks täglich für Männer und max. 1 Drink für nicht schwangere Frauen) sind sinnvoll, Alkoholabstinenzler sollten aber nicht beginnen, Alkohol zu trinken (Class IIb, LoE B). Körperliche Aktivität (mindestens 30 min, 1- bis 3-mal pro Woche) wird als sinnvoll erachtet, Risikofaktoren zu optimieren (Class IIb, LoE C). Auch bei Patienten mit erheblicher Behinderung nach einem Schlaganfall soll ein Übungsprogramm unter fachlicher Anleitung initiiert werden (Class IIb; LoE C) [43]. Siehe [Tab. 12](#) in der Onlineversion unter <http://www.awmf.org>.

Auch in der aktuellen LL der australischen „National Stroke Foundation“ wird gefordert, dass alle Patienten mit TIA oder ischämischem Schlaganfall mit Statinen behandelt werden sollen (Grad A, [Tab. 15](#) in der Onlineversion unter <http://www.awmf.org>) [23]. Die britische Schlaganfallleitlinie fordert, dass alle Patienten mit symptomatischer Carotisstenose eine maximale medikamentöse Sekundärprävention erhalten sollen [44] ([Tab. 18](#) in der Onlineversion unter <http://www.awmf.org>).

**Reviews und weitere Studien:** s. Kap. 8.2.2 (asymptomatische Stenose, Empfehlungen zur konservativen Begleittherapie)

### Zusammenfassung und offene Fragen:

Die konservative Begleittherapie des CEA-Patienten mit asymptomatischer und symptomatischer Carotisstenose beinhaltet prinzipiell die Gabe von ASS (75–325 mg/Tag) und die Optimierung der vaskulären Risikofaktoren. Hierzu gehört auch die Optimierung des LDL-Cholesterin-Werts, ggf. durch die Gabe von Statinen. Es wird vermutet, dass Statine neben der LDL-Cholesterin-Reduktion auch zu einer Plaquestabilisierung beitragen und damit das intraoperative Schlaganfallrisiko vermindern könnten. Diese Vermutung ist allerdings bisher nur durch retrospektive Studien belegt. Unklar ist derzeit, ob eine Kombination aus Clopidogrel und ASS das perioperative Schlaganfallrisiko



**Abb. 2** ◀ Absolute Risikoreduktion für den Endpunkt „ipsilateraler Schlaganfall inkl. der jedes perioperativen Schlaganfalls/Tod“ durch die CEA 70–99%iger (a) und 50–69%iger (b) symptomatischer Stenosen im Vergleich zum „natürlichen Verlauf“ unter BMT bei Männern und Frauen. (Adaptiert nach [58], © Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin)

weiter senken kann (s. Kap. 8.2.2 asymptomatische Stenose, Empfehlungen zur konservativen Begleittherapie).

### 8.2.3.2 Operative Therapie der symptomatischen Stenose (Empfehlungen Tabelle 2 K–R)

**Leitliniensynopse:** In allen aktuellen LL wird für die CEA beim Vorliegen einer symptomatischen 70–99%igen<sup>NASCET</sup> Stenose (Symptome innerhalb der letzten 6 Monate) eine starke Empfehlung ausgesprochen. Das Evidenzniveau wird als sehr hoch eingeschätzt. Die Empfehlungsstärke für 50–69%ige<sup>NASCET</sup> symptomatische Stenosen ist weniger stark. Dies gilt insbesondere für Frauen und für ein Intervall zwischen neurologischem Ereignis und CEA von >12 Wochen. Es wird in allen LL außerdem empfohlen, die Operation sobald als möglich (innerhalb von 14 Tagen) nach dem Indikatorereignis durchzuführen (Grad A). Ältere Patienten sollen nicht von der CEA ausgeschlossen werden [12]. In der schottischen LL wird empfohlen, auch bei Patienten mit behinderndem Schlaganfall eine CEA

zu erwägen, sobald diese sich von ihrem Schlaganfall erholt haben und die sonstigen Indikationskriterien erfüllen (GCP, **Tab. 22** in der Onlineversion unter <http://www.awmf.org>) [24]. Für Stenosen <50%igen<sup>NASCET</sup> wird die CEA auf höchstem Empfehlungsgrad nicht empfohlen [7, 8, 10, 13, 23, 24, 26, 27, 43, 44, 45]. In allen LL wird eine perioperative Komplikationsrate (Schlaganfall, Tod) des behandelnden Chirurgen bzw. des behandelnden Zentrums <6% gefordert. In der aktuellen australischen LL und in der LL der ESO wird für 50–69%ige<sup>NASCET</sup> Stenosen sogar eine Komplikationsrate von <3% gefordert [10, 23]. In den LL aus Schottland und dem United Kingdom wird gefordert, dass alle Chirurgen/Kliniken an einem formalen Auditverfahren teilnehmen sollen (GCP) [24, 44]. Siehe **Tab. 10** bis **Tab. 22** in der Onlineversion unter <http://www.awmf.org>.

**USA/AHA 2011** [12]: In der aktuellen nordamerikanischen LL zum Management extracranieller Carotis- und Vertebralisläsionen werden folgende starke Empfehlungen gegeben: Patienten mit durchschnittlichem oder geringem Operations-

risiko sollen nach zerebraler (nicht invaliderender Schlaganfall, TIA) oder okulärer Ischämie (Amaurosis fugax) innerhalb der letzten 6 Monate und dem Nachweis einer ≥70%igen<sup>NASCET</sup> Carotisstenose (nichtinvasive Diagnostik, Class I, LoE A) bzw. ≥50%igen<sup>NASCET</sup> angiographisch nachgewiesenen Stenose (Class I, LoE B) operiert werden, sofern die perioperative Komplikationsrate <6% liegt. CAS stellt beim Nachweis einer ≥70%igen<sup>NASCET</sup> Carotisstenose (nichtinvasive Diagnostik, Class I, LoE B) bzw. ≥50%igen<sup>NASCET</sup> angiographisch nachgewiesenen Stenose eine Alternative dar, sofern die Komplikationsrate <6% liegt (Class I, LoE B). Es ist sinnvoll die CEA gegenüber der CAS zu bevorzugen, wenn eine Revaskularisation bei älteren Patienten indiziert ist, insbesondere wenn die Gefäßanatomie für eine endovaskuläre Behandlung ungeeignet ist (Class IIa, LoE B). Es ist sinnvoll CAS (anstatt CEA) durchzuführen, wenn eine Revaskularisierung indiziert ist, aber chirurgisch ungünstige lokale Verhältnisse vorliegen (Class IIa, LoE B). Siehe **Tab. 10** in der Onlineversion unter <http://www.awmf.org>.

**AHA, Sekundärprävention der zerebralen Ischämie 2011** [43]: In der aktuellsten US-LL zur Sekundärprävention (**Tab. 12** in der Onlineversion unter <http://www.awmf.org>) der zerebralen Ischämie wird eine starke Empfehlung gegeben, Patienten mit einer symptomatischen 50–99%igen<sup>NASCET</sup> Carotisstenose zu operieren, wenn die Komplikationsrate <6% beträgt (Class I, LoE A bei 70–99%igen<sup>NASCET</sup> Stenose, Class I, LoE B bei 50–69%igen<sup>NASCET</sup> Stenose). Bei mittelgradigen Stenosen sollen bei der Indikationsstellung das Lebensalter, das Geschlecht und andere individuelle Faktoren besonders berücksichtigt werden. Für <50%ige<sup>NASCET</sup> Stenosen wird eine klare Empfehlung gegen eine Revaskularisierung gegeben. Die CEA soll innerhalb von 2 Wochen nach dem Indexereignis durchgeführt werden (Class IIA, LoE B). CAS stellt beim Nachweis einer ≥70%igen<sup>NASCET</sup> Carotisstenose (nichtinvasive Diagnostik, Class I, LoE B) bzw. ≥50%igen<sup>NASCET</sup> angiographisch nachgewiesenen Stenose (Class I, LoE B) eine Alternative dar, sofern die Komplikationsrate <4–6% liegt [6]. Siehe **Tab. 11**

**Tab. 4** Primärer Endpunkt (jeder Schlaganfall und Tod innerhalb von 120 Tagen) und weitere Endpunkte in der gepoolten Metanalyse aus EVA-3S, SPACE und ICSS [84]

Outcome Ereignisse	CAS	CEA	Odds Ratio (95% CI)	p
<b>Intention to treat Analyse (bis 120 Tage nach Randomisierung)</b>				
Jeder Schlaganfall und Tod (primärer Endpunkt)	8,9%	5,8%	1,53 (1,20–1,95)	0,0006
Jeder invalisierende Schlaganfall und Tod	4,8%	3,7%	1,27 (0,92–1,74)	0,15
Tod	1,9%	1,3%	1,44 (0,84–2,47)	0,18
Jeder Schlaganfall	8,2%	4,9%	1,66 (1,28–2,15)	0,0001
<b>Per-Protokoll-Analyse (bis 30 Tage nach Randomisierung)</b>				
Jeder Schlaganfall und Tod (primärer Endpunkt)	7,7%	4,4%	1,74 (1,32–2,30)	0,001
Jeder invalisierende Schlaganfall und Tod	3,9%	2,6%	1,48 (1,01–2,15)	0,04
Tod	1,1%	0,6%	1,86 (0,87–4,00)	0,10
Jeder Schlaganfall	7,4%	4,3%	1,74 (1,31–2,32)	0,0001

in der Onlineversion unter <http://www.awmf.org>.

*European Society for Cardiology (ESC) 2011* [14]: Die ESC gibt eine starke Empfehlung, beim Vorliegen einer 70–99%igen symptomatischen Carotisstenose, eine CEA zur Schlaganfall-Rezidivprophylaxe durchzuführen (Class I, LoE A). Beim Vorliegen einer 50–69%igen symptomatischen Stenose soll unter Beachtung patientenspezifischer Faktoren eine CEA zur Rezidivprophylaxe einer zerebralen Ischämie erwogen werden (Class IIa, LoE B). Symptomatische Patienten sollten so schnell wie möglich behandelt werden, idealerweise innerhalb von 2 Wochen nach dem neurologischen Indexereignis (Class I, LoE B). Bei hohem chirurgischem Risiko soll CAS als eine Alternative zur CEA erwogen werden (Class IIa, LoE B). Siehe **Tab. 13** in der Onlineversion unter <http://www.awmf.org>.

*Society for Vascular Surgery 2011* [15]: Die SVS stellt fest, dass beim Vorliegen einer <50%igen symptomatischen Carotisstenose eine optimale medikamentöse Therapie angezeigt ist, und keine Daten vorliegen, die eine CEA oder CAS bei diesen Patienten rechtfertigen würden (Grad 1, LoE B). Die SVS stellt außerdem fest, dass für die Mehrheit der Patienten mit Carotisstenose und vorliegender Behandlungsindikation die CEA dem Carotistenting vorzuziehen ist, da hierdurch die Gesamtschlaganfallrate und die periprozedurale Letalität gesenkt werden kann (Grad 1, LoE B). Daten der CREST-Studie würden darauf hinweisen, dass <70-jähri-

ge Patienten möglicherweise besser mittels CAS behandelt werden. Diese Daten müssten allerdings in anderen Studien bestätigt werden. Bei Patienten mit einem >6 h anhaltenden neurologischen Defizit soll eine CEA erwogen werden, sobald eine Stabilisierung eingetreten ist. Die CEA soll innerhalb von 2 Wochen erfolgen (Grad 1, LoE B). Patienten mit bekanntem Verschluss der A. carotis interna und persistierender neurologischer Symptomatik können mittels TEA der ipsilateralen A. carotis communis und A. carotis externa und Durchtrennung und Ligatur der A. carotis interna behandelt werden. Die zusätzliche Behandlung mit oralen Antikoagulanzen kann wahrscheinlich das Risiko eines erneuten Schlaganfalls verringern (Grade 1, LoE C). Siehe **Tab. 14** in der Onlineversion unter <http://www.awmf.org>.

In der aktuellen LL der SVS (2011) werden auch *Notfallindikationen* (Empfehlung O) für rekanalisierende Verfahren angesprochen. Bei Patienten, die innerhalb der ersten 6 h nach Einsetzen des Schlaganfalls aufgenommen werden, soll eine akute Intervention erwogen werden, um das Risiko eines definitiven neurologischen Defizits zu verringern (Grad 1, LoE A). Als Notfallintervention kommt die lokale oder systemische Thrombolyse in Betracht (Grad 1, LoE A). Der Stellenwert einer mechanischen Lyse und thrombusextrahierender Verfahren ist derzeit noch nicht absehbar. Bei Patienten mit den klinischen Zeichen einer Crescendo-TIA unter Therapie mit TFH, soll-

te eine dringliche („urgent“) CEA erwogen werden. Das Risiko der CEA wird im Vergleich zur elektiven CEA bei symptomatischer Stenose als höher eingeschätzt, aber insgesamt niedriger als bei der CEA beim „stroke-in-evolution“. Die CEA wird im Vergleich zu CAS bevorzugt, aufgrund eines anzunehmenden hohen Embolienpotenzials des Bifurkationsplaques in dieser besonderen klinischen Konstellation (Grad 1, LoE C).

**Reviews zur elektiven CEA:** Die in den 1990er Jahren durchgeführten RCTs zum Vergleich der CEA+BMT mit dem alleinigen BMT (ECST, NASCET, VA-Trial Nr. 308, siehe Evidenztabelle 31 in der Onlineversion unter <http://www.awmf.org>) bei symptomatischen Carotisstenosen, wurden in mehreren Reviews zusammengestellt [46, 47, 48] (Evidenztabelle 32 und **Tab. 33** in der Onlineversion unter <http://www.awmf.org>). Auf der Basis von 6.092 randomisierten Patienten ist die CEA 70–99%iger<sup>NASCET</sup> symptomatischer Carotisstenosen (Amaurosis fugax, TIA, nicht invalidisierender Schlaganfall) mit einer ARR für den Endpunkt „ipsilateraler Schlaganfall“ von 16% nach 5 Jahren assoziiert, entsprechend einer „numbers needed to treat (NNT)“ von 6 (**Tab. 3**). Der Vorteil der Operation besteht auch für 50–69%ige<sup>NASCET</sup> Stenosen mit einer ARR von 4,6%. Bei <50%igen<sup>NASCET</sup> Stenosen bringt die CEA keinen Vorteil, bei <30%igen<sup>NASCET</sup> Stenosen sogar einen signifikanten Nachteil. Der prophylaktische Effekt der CEA ist dauerhaft. Das Risiko eines postoperativen ipsilateralen Schlaganfalls liegt bei <1% pro Jahr.

Subgruppenanalysen weisen außerdem darauf hin, dass folgende Patientenpopulationen besonders von der CEA im Vergleich zur ausschließlich medikamentösen Therapie profitieren: Männer, Lebensalter >75 Jahre, Diabetes mellitus, Stenosegrad >90%, irreguläre/ulzerierte Stenosen, kontralateraler Carotisverschluss, Patienten mit Hemisphären-TIA oder einem Schlaganfall innerhalb der letzten Wochen (**Abb. 1**).

In Subgruppenanalysen aus NASCET zeigte sich, dass folgende klinischen und morphologischen Prädiktoren mit einem überproportionalen Benefit in der CEA-Gruppe assoziiert waren: rezidivierende

**Tab. 5** Primäre und weitere Endpunkte der CREST-Studie. (Mod. nach [42])

	Periprozedural			4-Jahres-Verlauf (inkl. prozedural)		
	CAS (n=1.262)	CEA (n=1.240)	p	CAS (n=1.262)	CEA (n=1.240)	p
Tod	0,7%	0,3%	n.s.	–	–	–
Schlaganfall	4,1%	2,3%	0,03	–	–	–
„Major stroke“	0,9%	0,3%	n.s.			
„Minor stroke“	2,9%	1,4%	0,009			
Myokardinfarkt (MI)	1,1%	2,3%	0,03	–	–	–
Jeder periprozedurale Schlaganfall, Tod oder Myokardinfarkt (30 Tage)	5,2%	4,5%	n.s.			
Jeder periprozedurale Schlaganfall oder Tod oder postprozedurale ipsilaterale Schlaganfall (alle)				6,4%	4,7%	0,03
Jeder periprozedurale Schlaganfall oder Tod oder postprozedurale ipsilaterale Schlaganfall (symptomatische Patienten)				8,0%	6,4%	0,03
Jeder periprozedurale Schlaganfall oder Tod oder postprozedurale ipsilaterale Schlaganfall (asymptomatische Patienten)				4,5%	2,7%	0,07

Symptomatik [49], insuffizienter intracranialer Kollateralkreislauf [50], zusätzliche intracraniale Stenose [51], nichtlakunärer Schlaganfall [52], Multimorbidität [53] und Nachweis eines kleinen intracranialen Aneurysmas [54]. Auch eine Leukoaraiose war in NASCET nicht mit einem schlechteren Outcome nach CEA verbunden [55] (Evidenztafel 28 in der Onlineversion unter <http://www.awmf.org>).

Der Einfluss des Zeitintervalls zwischen Indikatorereignis und CEA auf den Benefit der CEA konnte durch eine gemeinsame Auswertung der Daten aus ECST und NASCET deutlich herausgearbeitet werden. Die größte Risikoreduktion für den Endpunkt „ipsilateraler Schlaganfall“ wird erzielt, sofern die CEA innerhalb von maximal zwei Wochen nach dem neurologischen Erstereignis durchgeführt wird. Vor allem bei Frauen und bei Patienten mit 50–69%igen Stenosen war später kein positiver Effekt mehr nachweisbar. In NASCET [56] und in mehreren prospektiven klinischen Serien konnte gezeigt werden, dass die früh-elektive CEA nicht mit einer signifikant höheren Komplikationsrate assoziiert ist ([57, 58, 59, 60], s. **Abb. 2**). In einem SR fanden sich keinerlei Unterschiede hinsichtlich perioperativer Komplikationen beim Vergleich folgender Intervalle: <1 Woche vs. >1 Woche (OR 1,2; 95%-KI 0,9–1,7;  $p=0,17$ ) und <2 Wochen vs. >2 Wochen (OR 1,2; 95%-KI 0,9–1,6;  $p=0,13$ ). Die Au-

toren schlussfolgerten, dass die CEA innerhalb der ersten Woche nach TIA oder leichtem Schlaganfall im Vergleich zu einer später durchgeführten CEA nicht mit einer signifikant höheren Komplikationsrate einhergeht [61]. Siehe auch Evidenztafel 34 in der Onlineversion unter <http://www.awmf.org>.

**Reviews zur CEA-Notfallindikation:** In einem SR wurde der Stellenwert der Notfall-CEA bei der Crescendo-TIA (c-TIA, 12 Studien, 176 Patienten) und beim progredienten Schlaganfall (16 Studien, 114 Patienten) evaluiert. Das perioperative Risiko für die Endpunkte „Schlaganfall“, „Schlaganfall, Tod“ sowie „Schlaganfall, Tod, schweres kardiales Ereignis“ betrug bei der Crescendo-TIA 6,5% (95%-KI 3,4–10,4), 9,0% (95%-KI 4,3–15,1), 10,9% (95%-KI 5,5–17,9), beim progredienten Schlaganfall 16,9% (95%-KI 9,2–26,2), 20,0% (95%-KI 12,5–28,6) und 20,8% (95%-KI 13,2–29,6). Keine der Studien war methodisch gut. Aufgrund der Heterogenität der verschiedenen Kollektive variierten die Ergebnisse zum Teil erheblich. Insgesamt sind die Komplikationsraten bei der c-TIA und dem „stroke-in-evolution“ deutlich höher als bei der elektiven CEA. In Anbetracht des ggf. individuell sehr hohen Risikos im natürlichen Verlauf (d. h. ohne CEA), einen schweren kompletten Schlaganfall zu erleiden, kann sich aber dennoch im Ein-

zelfall eine Indikation zur Notfall-CEA ergeben. Diese Indikation sollte – wenn immer möglich – nach einem neurologischen Konsil gestellt werden. Hierbei muss auch das offensichtlich deutlich höhere kardiale Risiko dieser Patienten berücksichtigt werden [62, 63, 64, 65, 66]. In jedem Fall sollte bei diesen Patienten präoperativ eine Hirnblutung sowie ein bereits etablierter kompletter Mediainfarkt mittels CCT ausgeschlossen worden sein. Darüber hinaus soll ein eindeutiger klinischer Verdacht für einen akuten Verschluss der extracranialen A. carotis bestehen, bei simultanem Verschluss der ipsilateralen A. cerebri media (arterioarterielle Embolie?) ist die Prognose auch nach erfolgreicher Thrombektomie/Desobliteration der A. carotis interna ungünstig, sofern es nicht gelingt, durch additive Maßnahmen (Katheterlyse, Katheterthrombektomie) die A. cerebri media zu rekanalisieren [67, 68, 69]. Aus diesem Grund sollte bei diesen Patienten immer eine intraoperative Angiographie der intracranialen Gefäße in zwei Ebenen erfolgen. In einem weiteren Review wurden diese Ergebnisse mit einer mittleren Komplikationsrate (Schlaganfall, Tod) bei der c-TIA von 11,4% (95%CI 6,1–16,7) und 20,2% (95%CI 12,0–28,4) beim „stroke-in-evolution“ bestätigt [61].

**Bewertung der Evidenz und offene Fragen:** Der Stellenwert der CEA

**Tab. 6** Periprozedurale Komplikationen in CREST [42], asymptomatische Patienten (n=1.181)

	Periprozedural				4-Jahres-Verlauf (inkl. periprozedural)			
	CAS (n=594)	CEA (n=587)	HR	p	CAS (n=594)	CEA (n=587)	HR	p
Myokardinfarkt (MI)	1,2%	2,2%	0,55 (0,22–1,38)	0,20	–	–	–	–
Jeder periprozedurale Schlaganfall oder postprozedurale ipsilaterale Schlaganfall	2,5%	1,4%	1,88 (0,79–4,42)	0,15	4,5%	2,7%	1,86 (0,95–3,66)	0,07
Jeder periprozedurale Schlaganfall oder Tod oder postprozedurale ipsilaterale Schlaganfall	2,5%	1,4%	1,88 (0,79–4,42)	0,15	4,5%	2,7%	1,86 (0,95–3,66)	0,07
Jeder periprozedurale Schlaganfall, MI oder Tod oder postprozedurale ipsilaterale Schlaganfall	3,5%	3,6%	1,02 (0,55–1,86)	0,96	5,6%	4,9%	1,17 (0,69–1,98)	0,56

50–99%iger<sup>NASCET</sup> symptomatischer Carotisstenosen wurde im Vergleich zur alleinigen konservativen Therapie in großen prospektiv-randomisierten Multi-center-Studien belegt. Die CEA ist hoch-effektiv in der Sekundärprophylaxe des ischämischen Schlaganfalls, sofern eine perioperative Komplikationsrate (Schlaganfall, Tod) von <6% eingehalten wird. Die CEA soll so früh wie möglich nach dem neurologischen Indikatorereignis durchgeführt werden. Männer, ältere Patienten, Patienten mit höchstgradigen und/oder ulzerierten Stenosen, insuffizientem Kollateralkreislauf und rezidivierenden Symptomen profitieren besonders von der CEA. Alle Patienten sollen perioperativ ASS in niedriger Dosierung erhalten. Für die Indikationsstellung und die postoperative Qualitätssicherung sollte eine neurologische Untersuchung erfolgen. Einschränkend gilt hier wie bei den asymptomatischen Carotisstenosen, dass diese Aussagen auf dem Vergleich mit einer medikamentös konservativen Therapie beruhen, der hinter den heutigen evidenzbasierten pharmakologischen Interventionen zurückbleibt. Daher ist es gerechtfertigt, bei Patienten mit geringem Rezidivrisiko im Rahmen randomisierter Studien hier eine Neubewertung vorzunehmen, wie dies in der ECST-2-Studie geplant ist.

Im Einzelfall kann gemeinsam mit der Neurologie die Indikation zu einer Notfall-CEA und/oder Thrombektomie der A. carotis interna mit intraoperativer intracranieller Angiographie und ggf. lokaler Katheterlyse, Kathetherthrombektomie gegeben sein. Zeigen sich in der präope-

rativen Diagnostik ein akuter Verschluss der A. carotis interna und ein mutmaßlich embolischer Verschluss der ipsilateralen A. cerebri media, sollte interdisziplinär die Möglichkeit einer simultanen endovaskulären Therapie beider Läsionen erwogen werden. Beim akuten ACI-Verschluss erscheint die endovaskuläre Therapie v. a. dann überlegen, wenn gleichzeitig ein distaler ACI- oder Mediahauptstammverschluss vorliegt und die Rekanalisation des Carotisverschlusses mit einer kathetergestützten Thrombektomie in einem Eingriff erfolgen kann.

### 8.2.3.3 Endovaskuläre Therapie der symptomatischen Stenose (Empfehlungen Tabelle 2 S,T,U,Y)

**Leitliniensynopse:** USA 2011: Alternativ zur CEA besteht eine Indikation für CAS bei symptomatischen Stenosen, wenn die endovaskuläre Behandlung mit niedrigem oder durchschnittlichem Komplikationsrisiko möglich ist und der Stenosegrad  $\geq 70\%$  liegt (Doppler-Kriterien). Die Komplikationsrate sollte 6% nicht überschreiten. Das Evidenzniveau dieser Empfehlung liegt im Vergleich zur CEA um einen Grad niedriger (Class I, LoE B). Eine individuelle Risikoabwägung wird empfohlen. Es wird als sinnvoll erachtet, CAS bevorzugt bei jüngeren Patienten oder bei für eine CEA schwierigen anatomischen Verhältnissen anzubieten, während die CEA bei älteren Patienten mit für eine Katheterisierung schwierigen Gefäßzugängen favorisiert werden sollte. Die amerikanische LL (■ **Tab. 10** in der Onlineversion unter <http://www.awmf.org>) weist dar-

auf hin, dass die Evidenz für eine chirurgische oder interventionelle Behandlung bei Hochrisikopatienten mit erheblichen Komorbiditäten nicht gut etabliert ist [12]. *European Society for Cardiology (ESC) 2011* [14]: Die ESC empfiehlt, CAS bei hohem chirurgischem Risiko als eine Alternative zur CEA zu betrachten (Class IIa, LoE B). Darüber hinaus könne bei symptomatischen Patienten in „High-volume-Zentren“ CAS als eine Alternative zur CEA erwogen werden, sofern die dokumentierte Komplikationsrate <6% liegt (Class IIb, LoE B, ■ **Tab. 13** in der Onlineversion unter <http://www.awmf.org>).

*Society for Vascular Surgery 2011* [15]: Die SVS stellt fest, dass beim Vorliegen einer <50%igen symptomatischen Carotisstenose eine optimale medikamentöse Therapie angezeigt ist, und keine Daten vorliegen, die eine CEA oder CAS rechtfertigen würden (Grad I, LoE B). Die Daten der CREST Studie würden darauf hinweisen, dass <70-jährige Patienten möglicherweise besser mittels CAS behandelt werden, diese Ergebnisse müssten allerdings in anderen Studien bestätigt werden. CAS sollte einer CEA vorgezogen werden beim Vorliegen einer symptomatischen  $\geq 50\%$ igen Stenose und einem Tracheostoma, einer vorherigen ipsilateralen Operation, Zustand nach Radiatio, vorheriger Hirnnervenläsion und Läsionen, die proximal bis auf Höhe der Clavicula oder distal bis auf Höhe des 2. Halswirbelkörpers reichen (Grad 2, LoE B). CAS sollte außerdem einer CEA vorgezogen werden bei  $\geq 50\%$ igen symptomatischen Stenosen und schwerer nicht korrigierbarer KHK, Herzinsuffizienz oder

**Tab. 7** Periprozedurale Komplikationen in CREST [42], symptomatische Patienten (n=1.321)

	Periprozedural				4-Jahres-Verlauf (inkl. periprozedural)			
	CAS (n=668)	CEA (n=653)	HR	p	CAS (n=668)	CEA (n=653)	HR	p
Myokardinfarkt (MI)	1,0%	2,3%	0,45 (0,18–1,11)	0,08	–	–	–	–
Jeder prozedurale Schlaganfall oder postprozedurale ipsilaterale Schlaganfall	5,5%	3,2%	1,74 (1,02–2,98)	0,04	7,6%	6,4%	1,29 (0,84–1,98)	0,25
Jeder prozedurale Schlaganfall oder Tod oder postprozedurale ipsilaterale Schlaganfall	6,0%	3,2%	1,89 (1,11–3,21)	0,02	8,0%	6,47%	1,37 (0,90–2,09)	0,14
Jeder prozedurale Schlaganfall, MI oder Tod oder postprozedurale ipsilaterale Schlaganfall	6,7%	5,4%	1,26 (0,81–1,96)	0,30	8,6%	8,4%	1,08 (0,74–1,59)	0,69

obstruktiver Lungenerkrankung (Grad 2, LoE C). Die SVS stellt fest, dass es schwierig ist, diese Patientengruppe hinsichtlich der Symptomatik und des Risikoprofils klar zu definieren und eine aggressive medikamentöse Therapie möglicherweise eine zukünftig wichtigere Rolle spielen wird. Bei Patienten, die innerhalb der ersten 6 h nach Einsetzen des Schlaganfalls aufgenommen werden, soll eine akute Intervention erwogen werden, um das Risiko eines definitiven neurologischen Defizits zu verringern (Grad 1, LoE A). Als Notfallintervention kommt die lokale oder systemische Thrombolyse in Betracht (Grad 1, LoE A). Der Stellenwert einer mechanischen Lyse und thrombusextrahierender Verfahren sei derzeit noch nicht absehbar. Siehe [Tab. 14](#) in der Onlineversion unter <http://www.awmf.org>. *AHA, Sekundärprävention der zerebralen Ischämie 2011* [43]: In der aktuellen LL der AHA zur Sekundärprävention der zerebralen Ischämie wird CAS als eine Alternative zur CEA für Patienten mit niedrigem oder mittlerem allgemeinem Risiko gesehen (Class I). Außerdem kann CAS erwogen werden bei Patienten mit chirurgisch-anatomisch schwierig zu erreichender Stenose, Begleiterkrankungen, die das Risiko einer Operation deutlich erhöhen oder unter weiteren spezifischen Umständen (strahleninduzierte Stenose, Restenose nach CEA) (Class Iib). Die Behandler sollen unter den genannten Umständen eine interventionelle Komplikationsrate von 4 bis 6% nicht überschreiten (Class Iia) [43]. Auch für CAS gilt die Empfehlung, symptomatische Carotisstenosen möglichst früh nach dem Index-

ereignis innerhalb der ersten 14 Tage zu behandeln. Siehe [Tab. 12](#) in der Onlineversion unter <http://www.awmf.org>. *Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) 2008*: Die DGN vermerkt, dass CAS noch kein Routineverfahren ist und im Vergleich zur CEA ein leicht erhöhtes Kurzzeitrisko hat. Die Komplikationsraten beider Verfahren variieren stark. Daher muss in die Therapieentscheidung die Komplikationsrate des jeweiligen Therapeuten einfließen. Die Langzeitergebnisse (2–4 Jahre) bezüglich des Schlaganfalls sind für CAS und CEA gleich [13]. Siehe [Tab. 19](#) in der Onlineversion unter <http://www.awmf.org>.

Die ESVS gibt eine schwache Empfehlung für CAS bei Hochrisikopatienten in „High-volume-Zentren“ mit dokumentierter, niedriger Komplikationsrate oder innerhalb eines RCT ([Tab. 17](#) in der Onlineversion unter <http://www.awmf.org>) [7]. In der aktuellsten LL aus Australien wird eine starke Empfehlung gegeben, CAS nicht als Routineverfahren anzubieten ([Tab. 15](#) in der Onlineversion unter <http://www.awmf.org>) [23]. In den britischen LL wird empfohlen, CAS nur in spezialisierten und regelmäßig auditierten Zentren und bevorzugt im Rahmen von RCTs durchzuführen ([Tab. 18](#) und [Tab. 22](#) in der Onlineversion unter <http://www.awmf.org>) [24, 44].

Für Patientensubgruppen, die sich nicht optimal für eine CEA eignen, wird CAS auch in den übrigen aktuellen LL als Alternativmethode angesehen: So empfehlen die Europäische Schlaganfallgesellschaft (ESO, [Tab. 16](#) in der Onlineversion unter <http://www.awmf.org>) und

die kanadische LL ([Tab. 20](#) in der Onlineversion unter <http://www.awmf.org>), CAS für folgende Patientensubgruppen mit hochgradigen Stenosen zu erwägen: Kontraindikationen für eine CEA, Stenose an chirurgisch nicht erreichbarer Stelle, Restenose nach CEA und radiogene Stenose (GCP) [10, 26]. Die Society for Vascular Surgery (USA/Kanada) empfiehlt beim Vorliegen anatomischer oder medizinischer Risiken CAS als mögliche Alternative. Ein hohes anatomisches Risiko wird gesehen für Patienten mit Rezidivstenose nach CEA, vorheriger örtlicher Bestrahlung, vorherige Tumoreoperation (z. B. „neck dissection“), Stenose der A. carotis communis unterhalb des Schlüsselbeins, kontralaterale Stimmbandlähmung und Tracheostoma. Ein hohes medizinisches Risiko ist nach Ansicht der SVS sehr schwer zu definieren. Eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz, eine sehr niedrige Ejektionsfraktion des Herzens und das Vorliegen einer O<sub>2</sub>- bzw. steroidpflichtigen respiratorischen Erkrankung werden als Beispiel aufgeführt [8].

**Systematische Reviews/Metaanalysen:** Zur methodischen Bewertung der bisher durchgeführten RCTs wurde im Auftrag der Leitliniengruppe durch das Ärztliche Zentrum für Qualität und Qualitätssicherung (ÄZQ, Berlin) ein Evidenzbericht zur Therapie der Carotisstenose mittels CEA vs. CAS erstellt (s. unten).

Darüber hinaus wurden die RCTs CEA vs. CAS bei symptomatischer Stenose aus einer steigenden Anzahl von Publikationen zusammengefasst [70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78]. Gemeinsam ist,

dass für den Endpunkt nicht behindern der Schlaganfall ein Vorteil zugunsten der CEA, für die Endpunkte Hirnnervenläsion und Herzinfarkt ein Vorteil zugunsten der CAS festzustellen war. Für schwerwiegende, behindernde Schlaganfälle ergab sich kein signifikanter Unterschied.

In der bisher größten Metaanalyse (Bangalore et al. [71]) wurden alle RCTs bis Juni 2010 ausgewertet. Es fanden sich 13 Studien mit 7.477 Patienten, wobei auch die Daten der CREST-Studie berücksichtigt wurden (Evidenztabelle 35 bis **Tab. 37** in der Onlineversion unter <http://www.awmf.org>). CAS war mit einem signifikant erhöhten prozeduralen Risiko (Schlaganfall, Tod, Myokardinfarkt) assoziiert (OR 1,31; 95%-KI 1,08–1,59). Die relative Risikozunahme durch CAS für die Endpunkte „Schlaganfall und Tod“ und „Schlaganfall allein“ betrug 65% bzw. 67%. Die CEA war mit einem erhöhten Risiko für einen prozeduralen Myokardinfarkt und periprozedurale Nervenläsionen assoziiert. Die relative Risikoreduktion durch CAS betrug diesbezüglich 55% und 85%. Die Autoren erachten es als evident, dass CAS mit einem mindestens um 20% erhöhten Risiko eines prozeduralen Schlaganfalls oder Todes assoziiert ist, andererseits aber das Risiko eines prozeduralen Myokardinfarkts um mindestens 15% niedriger ist. Im Follow-up findet sich nach CAS eine relative Risikozunahme für den ipsilateralen Schlaganfall um 38%, für den Endpunkt „any stroke“ sehen die Autoren eine Risikozunahme durch CAS um mindestens 20% [71]. Sowohl Meier als auch Bangalore weisen auf Limitierungen der bisherigen RCTs und dementsprechend auch der daraus abgeleiteten Metaanalysen hin: Insbesondere werden unzureichende Kriterien für die Selektion geeigneter CAS-Patienten, Asymmetrien im Erfahrungsstand zuungunsten der interventionellen Behandlung und ungeklärte technische Fragen, etwa zum Nutzen von Protektionssystemen benannt.

**Weitere wichtige Studien:** In einer aktuellen Studie der *Carotid Stenting Trialists' Collaboration (CSTC)* wurden die Originaldaten der europäischen RCTs (SPACE, EVA3-S, ICSS) neu ausgewertet [79, 80, 81, 82, 83]. Insgesamt wurden 3.433 Patienten mit einer  $\geq 50\%$ igen symptomatischen

Carotisstenose eingeschlossen. **Tab. 4** zeigt, dass alle „outcome events“ nach CAS häufiger auftraten als nach CEA. Für den primären Studienendpunkt „any stroke or death“ und für den Endpunkt „jeder Schlaganfall“ fanden sich signifikante Unterschiede zugunsten der CEA. In der Subgruppenanalyse war das Lebensalter der einzige signifikante Interaktionsfaktor zwischen CAS und CEA mit einem 120 Tages-Risiko („stroke or death“) bei  $< 70$ -Jährigen von 5,8% nach CAS und 5,7% nach CEA (RR 1,01; 95%-KI 0,68–1,47, Evidenztabelle 27 in der Onlineversion unter [www.awmf.org](http://www.awmf.org)). Bei  $\geq 70$ -jährigen Patienten war CAS mit einem doppelt so hohen Risiko verbunden wie die CEA (12,0% vs. 5,9%, RR 2,04; 95%-KI 1,45–2,82, interaction  $p=0,0053$ ) [84]. *CREST* [42]: Im Carotid Revascularization Endarterectomy vs. Stenting Trial wurden Patienten mit  $\geq 50\%$ igen<sup>NASCET</sup> symptomatischen ( $n=1.321$ ) und  $\geq 60\%$ igen<sup>NASCET</sup> asymptomatischen ( $n=1.181$ ) Carotisstenosen randomisiert. Die Studie zeichnet sich durch eine umfangreiche Vorbereitungsphase und ein konsequentes Monitoring aus, wobei darauf geachtet wurde, dass die Studienzentren die Qualitätskriterien der CEA einhalten. Zusätzlich zur neurologischen Bewertung wurden alle Patienten prä- und postprozedural hinsichtlich myokardialer Ischämien systematisch mittels EKG und Messung der Herzenzyme untersucht. Ein Herzinfarkt wurde gezählt, bei einer Kombination aus einer mindestens 2-fachen Erhöhung der kardialen Enzyme (CK-MB oder Troponin) plus Brustschmerzen (bzw. äquivalenten Symptomen) oder EKG-Veränderungen, die für eine akute Myokardischämie sprachen (ST-Absenkung oder -Erhöhung um  $> 1$  mm in mindestens zwei kontinuierlichen Ableitungen).

Für den primären kombinierten Endpunkt „Schlaganfall, Tod und Myokardinfarkt periprozedural und nach 4 Jahren“ zeigten die Ergebnisse für CAS und CEA keine statistisch signifikanten Unterschiede (**Tab. 5**).

Im symptomatischen Studienarm fand sich für CAS eine signifikant höhere prozedurale Schlaganfallrate/Letalität von 6% vs. 3,2% ( $p=0,02$ ). In erster Linie war dieser Unterschied durch eine höhere Rate an ipsilateralen „minor strokes“ mit leichte-

ren oder temporären neurologischen Defiziten bedingt (**Tab. 7**). Ähnlich wie in den CSTC-Daten zeigt sich eine Altersabhängigkeit der CAS-Komplikationsrate. Demnach profitieren jüngere Patienten unter 70 Jahren eher von einem Stent als ältere, die mit der CEA bessere Behandlungsergebnisse aufweisen. Im Gegensatz zu den gepoolten Daten aus den europäischen Studien, liegen die in der CREST-Studie erhobenen CAS Komplikationsraten für symptomatische und asymptomatische Stenosen innerhalb der für die CEA definierten Qualitätskriterien. Nach einem medianen Follow-up von 2,5 Jahren betrug die ipsilaterale Schlaganfallrate inkl. der prozeduralen Komplikationen 8% vs. 6,4% ( $p=0,14$ ). Die Ereignisrate in der Nachbeobachtungszeit zeigte damit für beide CREST-Studienarme ähnlich wie in anderen RCTs keine signifikanten Unterschiede.

Die Inzidenz periprozeduraler myokardialer Ischämien betrug 1,1% nach CAS, und war mit 2,3% nach CEA ( $p=0,03$ ) signifikant erhöht. Die nach einem Jahr erfasste Lebensqualität der Patienten war nach einem Schlaganfall stärker beeinträchtigt als nach einem periprozeduralen Myokardinfarkt.

**Bewertung der Evidenz:** Nach den vorliegenden LL und Metaanalysen der RCTs für symptomatische Carotisstenosen gibt es nach wie vor eine Evidenz und Empfehlung zugunsten der CEA als Standardbehandlung der symptomatischen Carotisstenose. In der aktuellen nordamerikanischen LL wird CAS als Alternative zur CEA bei Patienten mit niedrigem oder mittlerem allgemeinem Risiko empfohlen, sofern eine Komplikationsrate von 4–6% nicht überschritten wird. Diese alternative Empfehlung beruht wesentlich auf der CREST-Studie und wird im Vergleich zur CEA auf einem etwas niedrigeren Evidenzniveau (B statt A) gegeben. Auf der Basis von CREST und der aktuellen nordamerikanischen LL hat die FDA CAS inzwischen auch für Patienten mit normalem Operationsrisiko zugelassen. Dies gilt nur für die in der CREST-Studie verwendete Technik, mit der Auflage, weitere Qualitätssicherung im Rahmen eines Registers zu betreiben (FDA approval letter, 06.05.2011). Die CREST-Studie hat ge-



zeigt, dass CAS auch bei symptomatischen Patienten die aus früheren Studien abgeleiteten Qualitätskriterien einhalten kann, sodass neben der CEA ein zweites risikoarmes Verfahren zur Verfügung steht [85].

Für bestimmte Patientensubgruppen wird in den meisten aktuellen LL die CAS empfohlen: Kontraindikationen für die CEA, Stenose an chirurgisch nicht erreichbarer Stelle, Restenose nach CEA und radiogene Stenose. Außerdem soll CAS nur in spezialisierten und regelmäßig auditierten Zentren und bevorzugt im Rahmen von RCTs durchgeführt werden.

Die Leitliniengruppe hat im Konsens entschieden, dass die CEA derzeit die Standardmethode in der Behandlung der symptomatischen Carotisstenose ist, da Schlaganfälle als relevante Endpunktereignisse nach den RCTs nach CAS häufiger vorkommen als nach CEA. Die RCTs zeigen dies zwar übereinstimmend, jedoch auch eine höhere perioperative Myokardinfarktrate nach CEA. Der endgültige Stellenwert der CAS im Vergleich zur CEA kann jedoch aufgrund methodischer Mängel der bisherigen Studien und fehlender Langzeitdaten nicht abschließend beurteilt werden.

In Zentren mit nachgewiesener gleicher Komplikationsrate kann auf der Basis der aktuellen nordamerikanischen LL neben der CEA auch CAS bei geeigneter Anatomie als Alternative auch für Patienten mit normalem Operationsrisiko angewendet werden. Es wurde ebenfalls konsentiert, dass die Komplikationsraten durch einen Neurologen kontrolliert werden sollen, dies gilt für die CEA und CAS. Bei der Entscheidung über die Behandlungsmodalität sind patientenspezifische Faktoren wie Alter und anatomische Gegebenheiten sowie die persönlichen Präferenzen des Patienten zu berücksichtigen. Voraussetzung hierfür ist eine den Bedürfnissen des Patienten gerechte Aufklärung. Bei Patienten mit erschwerten Bedingungen für eine CEA (z. B. Stenose an chirurgisch nicht erreichbarer Stelle, Restenose nach CEA, oder radiogener Stenose) sollte CAS bevorzugt werden. Die CAS-Patienten sollen periinterventionell eine duale Plättchenhemmung aus ASS und Clopidogrel vor und für mindestens einen Monat nach der CAS erhalten.

## Methodenkritik und offene Fragen

Von einigen Mitgliedern der Leitliniengruppe wurde die Qualität insbesondere der sog. europäischen Studien erheblich in Frage gestellt; vor allem hinsichtlich der Expertise der Stent-Operateure (mangelnde Fallzahl, tutorassistierte Prozeduren), unklarer Endpunktermittlung, unvollständigem Monitoring und ungenügender Fallzahl. Deshalb werden die Wertigkeit von Subgruppen- und Metaanalysen, sowie die Übertragbarkeit der Studienergebnisse in den klinischen Alltag von einigen Mitgliedern angezweifelt. Auch um die methodischen Mängel der Studien genauer und unabhängig darzustellen, wurde im Rahmen der Erstellung dieser LL das Ärztliche Zentrum für Qualität und Qualitätssicherung (ÄZQ, Berlin) beauftragt, einen Evidenzbericht zur Therapie der Carotisstenose mittels CEA vs. CAS zu erstellen. Hierbei sollte die vorliegende Evidenz anhand bestimmter Kriterien im Hinblick auf die Validität der abzuleitenden Aussagen bzw. mögliche Verzerrungsrisiken (Bias) analysiert werden. Die Kriterien hierzu wurden durch die Leitliniengruppe festgelegt. Die wesentlichen Ergebnisse dieses Berichts werden im Folgenden wiedergegeben

### 8.2.4 Evidenzbericht des Ärztlichen Zentrum für Qualität und Qualitätssicherung (08/2010) [86]

Folgende methodische und inhaltliche Fragestellungen wurden bearbeitet:

- Wie waren das Studiendesign und die Power der Studien? Welche Gründe führten zum Studienabbruch?
- Inwieweit sind Angaben zur Patientenselektion und zum Patientenfluss (nach CONSORT) vorhanden?
- Sind die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien vergleichbar? Sind Risikopatienten gleich verteilt?
- Sind die Endpunkte und die Evaluationszeitpunkte in den Studien vergleichbar? Waren Subgruppenanalysen geplant? Ist die Altersabhängigkeit valide ableitbar? Wurden Angaben zur Restenosierung und den verwendeten Diagnosekriterien gemacht?

- War ein vollständiges externes Datenmonitoring während der Studie gegeben?
- Wie war der jeweilige Erfahrungsstand der Behandler?
- Inwieweit waren die durchgeführten Therapien standardisiert?
- War die periinterventionelle antithrombotische Therapie vergleichbar?

**Ergebnisse des Evidenzberichts:** Von den analysierten 12 Studien [39, 40, 41, 79, 80, 81, 82, 83, 87, 88, 89, 90, 91, 92] wies keine Studie eine ausreichende Fallzahl und Power auf, um die Gleichwertigkeit der Behandlungen sicher zu belegen. Die Studien mit Fallzahlberechnung waren als Äquivalenzstudien bzw. Nichtunterlegenheitsstudien angelegt. Die Gründe für einen Abbruch der Studien waren weit höhere als erwartete Komplikationsraten für CAS und/oder eine weit höhere als geplante erforderliche Fallzahl und langsame Rekrutierung. Während die Angaben zum Patientenfluss (nach CONSORT) in fast allen Studien gegeben waren, wiesen nur wenige Studien Angaben zur Patientenselektion auf. Lediglich 2 Studien wiesen ein vollständiges externes Datenmonitoring auf. Die Studien zeigten heterogene Einschlusskriterien und unterschiedliche kombinierte Endpunkte. Subgruppenanalysen waren nur in wenigen Fällen mehr als explorativ. Eine Altersabhängigkeit für die CAS-Ergebnisse ist aus den Studien ableitbar, nicht jedoch eine bestimmte Altersgrenze. Die Vorerfahrung der Behandler, die Standardisierung der Techniken sowie die gegebene antithrombotische Therapie waren unterschiedlich. Eindeutige Assoziationen zu den erzielten Ergebnissen waren nicht abzuleiten. Bei unterschiedlichen Kriterien und Erhebungszeitpunkten wiesen 3 (größere) Studien signifikant höhere Raten an schweren Restosen bei CAS und 3 (kleinere) Studien keinen Unterschied auf. Eine statistisch signifikante Korrelation des Grades an Restenosierung mit entsprechenden klinischen Symptomen im Zeitraum wurde nicht nachgewiesen.

Im Hinblick auf die Heterogenität der Studien ist ein Nichteinschluss in eine Metaanalyse gerechtfertigt zum Beispiel im Hinblick auf eingesetzte Techniken,

Risikofaktoren für die Behandlungen oder unterschiedliche Ereigniswahrscheinlichkeiten für symptomatische bzw. asymptomatische Patienten.

In die Metaanalyse von Meier et al. [76] gingen Ergebnisse aus 11 Studien ein. Meier et al. [76] schlossen aus inhaltlichen Erwägungen keine Studie aus. Sie analysierten die Ergebnisse von CAS und CEA im Hinblick auf das jeweilige relative Risiko für Endpunktereignisse, nicht im Hinblick auf absolute Werte. Die Metaanalyse zeigt für den primär untersuchten kombinierten Endpunkt „Risiko für periinterventionellen Tod oder Schlaganfall“ ein statistisch signifikant besseres Ergebnis für die CEA als für CAS (OR 0,67 95%-KI 0,47–0,95). Dieses Ergebnis wurde vor allem durch ein niedrigeres Risiko für Schlaganfall bei der CEA im Vergleich zu CAS erzielt (OR 0,65; 95%-KI 0,43–1,00;  $p=0,049$ ). Der Unterschied wird wesentlich durch das Auftreten von nicht stark funktionsbeeinträchtigendem Schlaganfall erzielt. Weiterhin zeigte sich ein statistisch signifikant höheres Risiko für Herzinfarkte für CEA als für CAS (OR 2,69; 95 %-KI 1,06–6,79,  $p=0,036$ ) sowie ein statistisch signifikant höheres Risiko für Hirn- oder Halsnervenläsionen. Die Konfidenzintervalle der Ergebnisse sind jeweils sehr breit. Dies macht die Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien deutlich und die hierfür insgesamt zu kleine Fallzahl, um sichere Ergebnisse zu erzielen.

Die im Mai 2010 nach der Publikation der Metaanalyse von Meier et al. veröffentlichte Studie CREST zeigt für ein Kollektiv von symptomatischen und asymptomatischen Patienten keinen statistisch signifikanten Unterschied der CAS im Vergleich mit der CEA für einen primären kombinierten Endpunkt für periinterventionelle Ereignisse. Dieser Endpunkt beinhaltet neben Schlaganfall und Tod auch das Auftreten eines Herzinfarkts sowie den gleichseitigen Schlaganfall bis nach 4 Jahren (bei im Median 2,5 Jahren Nachbeobachtungszeit). Das 95%-Konfidenzintervall der erreichten Hazard-Ratio von 1,11 liegt zwischen 0,81–1,51 und zeigt damit ebenfalls eine große Unsicherheit des Ergebnisses. Wird der periinterventionelle Endpunkt von Meier et al. betrachtet: „Risiko für periinterventionellen Tod

oder Schlaganfall“ zeigt sich für symptomatische Patienten wie in der Metaanalyse ein statistisch signifikant niedrigeres Risiko für CEA im Vergleich zu CAS (angegeben ist die höhere Hazard Ratio für CAS: 1,89; 95%-KI 1,11–3,21), für asymptomatische Patienten ist das Risiko ebenfalls niedriger, aber nicht statistisch signifikant unterschiedlich (Hazard Ratio für CAS 1,88 95%-KI 0,74–4,42). Bei Betrachtung beider Gruppen ist das Ergebnis wiederum statistisch signifikant unterschiedlich zugunsten von CEA (höhere Hazard Ratio CAS: 1,90 95%-KI 1,21–2,98). Die Einzelergebnisse von CREST zeigen periinterventionell ebenso weniger Schlaganfälle für CEA im Vergleich zu CAS, statistisch signifikant für die Gruppe symptomatischer Patienten (angegeben ist das erhöhte Risiko von CAS: HR 1,74 95%-KI 1,02–2,98), nicht statistisch signifikant für asymptomatische Patienten bei ebenfalls gleichem Ergebnis (CAS HR 1,88 95%-KI 0,79–4,42) und statistisch signifikant für die Gesamtgruppe (CAS HR 1,79 95%-KI 1,14–2,82). Die aufgetretenen Schlaganfälle wurden zu über 75% als „minor strokes“ klassifiziert.

Hinsichtlich des Herzinfarkttrisikos weist CREST ebenso wie Meier et al. einen statistisch signifikanten Vorteil für CAS aus (HR 0,5 95%-KI 0,26–0,94). Die Schwere des Herzinfarkts wird nicht ausgewiesen.

Intermediäre Ergebnisse für CEA und CAS über 1–5 Jahren zeigen weder in der Metaanalyse noch in der CREST-Studie einen statistisch signifikanten Unterschied in der Rate von ipsilateralem Schlaganfall oder Tod bei nicht in allen Studien gewährleitetem vollständigen Follow-up. Darüber hinausgehende Langzeitergebnisse liegen für die CAS im Gegensatz zur CEA noch nicht vor.

**Fazit des Evidenzberichts:** Bisher liegt kein sicherer Vergleich von CAS mit CEA unter randomisierten kontrollierten Bedingungen vor. Das Ergebnis der CREST-Studie stimmt bei Betrachtung der entsprechenden Ereignisse mit dem Ergebnis der Metaanalyse von Meier et al. 2010 überein. Der Unterschied liegt in der Definition des primären Endpunkts. Dieser muss hinsichtlich seiner klinischen Wertigkeit diskutiert werden. Im Hinblick

auf Einflussfaktoren für ein besseres oder schlechteres Ergebnis der CAS-Intervention können aus den Studiendaten keine sicheren Aussagen hinsichtlich der geprüften Kriterien getroffen werden. Dies bedeutet nicht, dass diese für die erzielten Ergebnisse nicht relevant sind. Sowohl für CEA als auch für CAS sind Bedingungen größtmöglicher periinterventioneller Sicherheit zu gewährleisten [86].

Der Evidenzbericht des ÄZQ lag der 2. Konsensuskonferenz vor und wurde in den konsentierten Empfehlungen berücksichtigt. Die Frage des optimalen primären Endpunkts für RCTs CEA vs. CAS wurde bezüglich der Berücksichtigung des Myokardinfarkts im primären Endpunkt kontrovers diskutiert. Insbesondere aus kardiologischer Sicht wurde festgehalten, dass jede prozedurale myokardiale Ischämie einen relevanten Einfluss auf die Langzeitprognose habe und deshalb unbedingt in einem kombinierten Endpunkt enthalten sein sollte beim Vergleich zweier Therapiealternativen zur Prophylaxe eines Schlaganfalls. Dies betrifft auch sog. Non-q-wave-Infarkte und Infarkte, die durch ein systematisches Screening vor und nach CEA/CAS mittels EKG-Veränderungen oder typischer klinischer Symptomatik verbunden mit einem Anstieg diagnostischer Myokardmarker diagnostiziert worden sind (wie in CREST). Aus neurologischer und gefäßchirurgischer Sicht wurde dargelegt, dass alle myokardialen Ischämien als sekundäre Endpunkte, nicht aber als primärer Endpunkt erfasst werden sollten, da CEA und CAS als Methoden zur Schlaganfallprävention untersucht werden und nicht zur Verbesserung des Langzeitüberlebens. Außerdem gibt es für den kombinierten Endpunkt keinerlei wissenschaftliche Evidenz, dass eine Intervention der Stenose im Vergleich zu einer konservativen Therapie überlegen ist. Zusätzlich wurde darauf hingewiesen, dass ein Screening nach (subklinischen) zerebralen (Mikro-)embolien mittels diffusionsgewichteter MRT (DWI) sinnvoll sei. Dies ist bisher nur in einer Substudie des ICSS-Trials erfolgt, die 1–3 Tage postprozedural signifikant häufiger DWI-Läsionen nach CAS im Vergleich zur CEA erbrachte (46% vs. 14%, OR 5,21; 95%-KI 2,78–9,79;  $p<0,0001$ ) [93]. Dies bestätigt Daten

aus einem SR, in welchem sich nach CAS ebenfalls ca. 6-mal häufiger DWI-Läsionen fanden als nach CEA (OR 6,1; 95%-KI 4,19–8,87;  $p < 0,01$ ) [94]. Der Effekt derartiger Läsionen auf das kognitive Leistungsvermögen ist Gegenstand laufender Studien und kann noch nicht abschließend beurteilt werden [95, 96].

**Lebensqualität:** Lediglich in zwei Studien wurden die Lebensqualität als sekundärer Endpunkt untersucht (CREST [42], CAVATAS [97]). Für CAVATAS liegen Auswertungen aus einer Subgruppe von zwei Zentren anhand der Fragebögen SF-36 und EUROQuol vor, die keine Unterschiede in der (periinterventionellen) Lebensqualität von Patienten mit CEA oder CAS angeben. Die Autoren von CREST fokussierten auf die Bedeutung der Endpunkte Schlaganfall und Herzinfarkt für die betroffenen Patienten bis zu einem Jahr. Verwendet wurde der SF-36. Eine Erhebung der körperlichen und mentalen Gesundheit fand vor der Intervention und eine Woche sowie 1 und 12 Monate danach statt. Ein statistisch signifikanter Unterschied in der subjektiven Einschätzung der körperlichen Gesundheit fand sich nach einem Jahr für Patienten, die einen Schlaganfall erlitten hatten – auch einen Schlaganfall mit nicht persistierender Funktionsbeeinträchtigung – nicht aber für Patienten mit einem Herzinfarkt. Eine statistisch signifikante Verschlechterung der mentalen Gesundheit nach einem Jahr zeigte sich nur für Schlaganfallpatienten mit sog. „minor strokes“. Tendenziell betraf dies auch Patienten mit schwerem Schlaganfall, nicht aber die in CREST ermittelten Myokardinfarktpatienten. Da in den anderen Studien keine Erhebungen zur Lebensqualität erfolgten, kann hinsichtlich dieses Endpunkts derzeit ebenfalls keine sichere Aussage abgeleitet werden [86].

**Anhaltende CAS-Kontroversen und Perspektiven:** Auch nach Diskussion des Evidenzberichts und Konsentierung der Empfehlungstexte gibt es bezüglich der Wertigkeit von CAS bei symptomatischen Patienten kontroverse Diskussionen. Die Ergebnisse der RCTs machen deutlich, dass CAS in der Phase rascher technischer Entwicklung und Ein-

führung in die Klinik ohne jahrelange Erfahrung der CEA nicht überlegen ist, sondern die hohen Standards der chirurgischen Behandlung noch nicht flächendeckend erreicht hat. Nach den Ergebnissen der ICSS-Studie sind mikroembolisch bedingte leichtere Schlaganfälle wahrscheinlich der Hauptgrund für die erhöhte klinische Komplikationsrate [93]. Die Altersabhängigkeit der CAS-Komplikationsrate deutet auf die generalisierte Atherosklerose als Risikofaktor für die endovaskuläre Therapie hin. Die CREST-Daten zeigen bezüglich der Schlaganfallkomplikationen zwar immer noch eine Überlegenheit der CEA, die CAS-Komplikationsrate liegt hier jedoch im Gegensatz zu EVA-3S und ICSS innerhalb der anhand der CEA-Studien definierten Qualitätskriterien.

Im Zusammenhang mit dem ÄZQ-Bericht und der CREST-Studie wurde diskutiert, dass für die weitere Durchführung von CAS-Eingriffen folgende Veränderungen notwendig sind:

- verpflichtende Qualitätssicherung aller CAS-Zentren,
- Beschränkung auf wenige Techniken und Materialien anstatt der während der CAS-Entwicklung vorherrschenden Methodenvielfalt,
- kritische Indikationsstellung mit Vermeidung von endovaskulären Hochrisikofällen und
- die weitere Begleitung der CAS-Entwicklung durch Studien, um einer unkritischen Verbreitung der Methode über spezialisierte Kliniken hinaus Einhalt zu gebieten und den Patienten die gleichen Qualitätsstandards wie in der Carotischirurgie zu gewährleisten.

## Korrespondenzadressen

**Prof. Dr. P. Ringleb**  
Neurologische Klinik,  
Universitätsklinikum Heidelberg  
Im Neuenheimer Feld 400, 69120 Heidelberg  
peter.ringleb@med.uni-heidelberg.de

**Prof. Dr. J. Berkefeld**  
Zentrum der Neurologie und Neurochirurgie,  
Hirngefäßzentrum,  
Klinikum und Fachbereich Medizin, Johann  
Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt  
Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt am Main  
berkefeld@em.uni-frankfurt.de

## Prof. Dr. H.-H. Eckstein

Klinik und Poliklinik für Vaskuläre und Endovaskuläre Chirurgie, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München  
Ismaninger Straße 22, 81675 München  
hheckstein@web.de

**Interessenkonflikt.** Die korrespondierenden Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. Marquardt L, Geraghty OC, Mehta Z, Rothwell PM (2010) Low risk of ipsilateral stroke in patients with asymptomatic carotid stenosis on best medical treatment: a prospective, population-based study. *Stroke* 41:e11–e17
2. Abbott AL (2009) Medical (nonsurgical) intervention alone is now best for prevention of stroke associated with asymptomatic severe carotid stenosis: results of a systematic review and analysis. *Stroke* 40:e573–e83
3. Sillesen H, Amarenco P, Hennerici MG et al (2008) Atorvastatin reduces the risk of cardiovascular events in patients with carotid atherosclerosis: a secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke* 39:3297–3302
4. Spence JD, Coates V, Li H et al (2010) Effects of intensive medical therapy on microemboli and cardiovascular risk in asymptomatic carotid stenosis. *ArchNeurol* 67:180–186
5. Reiff T, Stिंगele R, Eckstein HH et al (2009) Stent-protected angioplasty in asymptomatic carotid artery stenosis vs. endarterectomy: SPACE2: a three-arm randomised-controlled clinical trial. *Int J Stroke* 4:294–299
6. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ et al (2011) Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 42:517–584
7. Liapis CD, Bell PR, Mikhailidis D et al (2009) ESVS guidelines. Invasive treatment for carotid stenosis: indications, techniques. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 37:1–19
8. (o A) (2008) Management of atherosclerotic carotid artery disease: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery. 480–486
9. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ et al (2006) Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 113:e873–e923
10. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and ESO Writing Committee (2008) Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 25:457–507
11. Sobel M, Verhaeghe R (2008) Antithrombotic therapy for peripheral artery occlusive disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 133:815S–843S

12. Brott TG, Halperin JL, Abbara S et al (2011) ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS Guideline on the Management of Patients With Extracranial Carotid and Vertebral Artery Disease: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery Developed in Collaboration With the American Academy of Neurology and Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol* 57:1002-1044
13. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2008) Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie. Gemeinsame Leitlinie der DGN und der Deutschen Schlaganfallgesellschaft. [http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/ll08kap\\_024.pdf](http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/ll08kap_024.pdf)
14. Tendera M, Abovans V, Bartelink ML et al (2011) ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries \* The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 32:2851-2906
15. Ricotta JJ, AbuRahma A, Ascher E et al (2011) Updated society for vascular surgery guidelines for management of extracranial carotid disease. *J Vasc Surg* 54:e1-31
16. Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CN et al (2004) Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 44:720-732
17. Engelter S, Lyrer P (2003) Antiplatelet therapy for preventing stroke and other vascular events after carotid endarterectomy. *Cochrane Database Syst Rev*:CD001458
18. Taylor DW, Barnett HJ, Haynes RB et al (1999) Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomised controlled trial. *ASA and Carotid Endarterectomy (ACE) Trial Collaborators. Lancet* 353:2179-2184
19. McGirt MJ, Perler BA, Brooke BS et al (2005) 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors reduce the risk of perioperative stroke and mortality after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 42:829-836
20. Kennedy J, Quan H, Buchan AM et al (2005) Statins are associated with better outcomes after carotid endarterectomy in symptomatic patients. *Stroke* 36:2072-2076
21. Payne DA, Jones CI, Hayes PD et al (2004) Beneficial effects of clopidogrel combined with aspirin in reducing cerebral emboli in patients undergoing carotid endarterectomy. *Circulation* 109:1476-1481
22. Sharpe RY, Dennis MJ, Nasim A et al (2010) Dual antiplatelet therapy prior to carotid endarterectomy reduces post-operative embolisation and thromboembolic events: post-operative transcranial Doppler monitoring is now unnecessary. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 40:162-167
23. National Stroke Foundation Melbourne Australia (2010) Clinical guidelines for stroke management 2010, Melbourne Australia. [www.strokefoundation.com.au](http://www.strokefoundation.com.au)
24. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2008) Management of patients with stroke or TIA: assessment, investigation, immediate management and secondary prevention. [www.sign.ac.uk/pdf/sign108.pdf](http://www.sign.ac.uk/pdf/sign108.pdf)
25. National Stroke Foundation Melbourne Australia (2007) Clinical Guidelines for Acute Stroke Management. [http://nhmrc.gov.au/\\_files\\_nhmrc/publications/attachments/cp109.pdf](http://nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/publications/attachments/cp109.pdf)
26. Lindsay P, Bayley M, Hellings C et al (2008) Canadian best practice recommendations for stroke care (updated 2008). *CMAJ* 179:S1-S25
27. Stroke Foundation of New Zealand and New Zealand Guidelines Group (2006) New Zealand guideline for management of stroke. Stroke Foundation of New Zealand, Wellington
28. Toole JF, Baker WH, Castaldo JE et al (1995) Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *J Am Med Assoc* 273:1421-1428
29. Halliday A, Mansfield A, Marro J et al (2004) Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 363:1491-1502
30. Chambers BR, Donnan GA (2005) Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev*:CD001923
31. Halliday A, Harrison M, Hayter E et al (2010) 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial. *Lancet* 376:1074-1084
32. Chalela JA (2009) Evaluating the carotid plaque: beyond stenosis. *Cerebrovasc Dis* 27(Suppl 1):19-24
33. Hermus L, Lefrandt JD, Tio RA et al (2010) Carotid plaque formation and serum biomarkers. *Atherosclerosis* 213:21-29
34. Hermus L, Dam GM van, Zeebregts CJ (2010) Advanced carotid plaque imaging. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 39:125-133
35. Wasserman BA (2010) Advanced contrast-enhanced MRI for looking beyond the lumen to predict stroke: building a risk profile for carotid plaque. *Stroke* 41:512-516
36. Watanabe Y, Nagayama M (2010) MR plaque imaging of the carotid artery. *Neuroradiology* 52:253-274
37. Yazdani SK, Vorpahl M, Ladich E, Virmani R (2010) Pathology and vulnerability of atherosclerotic plaque: identification, treatment options, and individual patient differences for prevention of stroke. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 12:297-314
38. Alsheikh-Ali AA, Kitsios GD, Balk EM et al (2010) The vulnerable atherosclerotic plaque: scope of the literature. *Ann Intern Med* 153:387-395
39. Brooks WH, McClure RR, Jones MR et al (2004) Carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy for treatment of asymptomatic carotid stenosis: a randomized trial in a community hospital. *Neurosurgery* 54:318-324
40. Gurm HS, Yadav JS, Fayad P et al (2008) Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 358:1572-1579
41. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE et al (2004) Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 351:1493-1501
42. Brott TG, Hobson RW, Howard G et al (2010) Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 363:11-23
43. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ et al (2011) Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 42:227-276
44. Intercollegiate Stroke Working Party (2008) National guideline for stroke, 3rd edition. London: Royal College of Physicians
45. Johnston SC N-HMNSMEFKWCEJSA. National Stroke Association Guidelines for the Management of Transient Ischemic Attacks:301-313
46. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA et al (2004) Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 363:915-924
47. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA et al (2003) Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 361:107-116
48. Naylor AR, Rothwell PM, Bell PR (2003) Overview of the principal results and secondary analyses from the European and North American randomised trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 26:115-129
49. Paddock-Eliasziw LM, Eliasziw M, Barr HW, Barnett HJ (1996) Long-term prognosis and the effect of carotid endarterectomy in patients with recurrent ipsilateral ischemic events. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Group. *Neurology* 47:1158-1162
50. Henderson RD, Eliasziw M, Fox AJ et al (2000) Angiographically defined collateral circulation and risk of stroke in patients with severe carotid artery stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Group. *Stroke* 31:128-132
51. Kappelle LJ, Eliasziw M, Fox AJ et al (1999) Importance of intracranial atherosclerotic disease in patients with symptomatic stenosis of the internal carotid artery. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. *Stroke* 30:282-286
52. Inzitari D, Eliasziw M, Sharpe BL et al (2000) Risk factors and outcome of patients with carotid artery stenosis presenting with lacunar stroke. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Group. *Neurology* 54:660-666
53. Barnett HJ, Meldrum HE, Eliasziw M (2002) The appropriate use of carotid endarterectomy. *CMAJ* 166:1169-1179
54. Kappelle LJ, Eliasziw M, Fox AJ, Barnett HJ (2000) Small, unruptured intracranial aneurysms and management of symptomatic carotid artery stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Group. *Neurology* 55:307-309
55. Streifler JY, Eliasziw M, Benavente OR et al (1995) Lack of relationship between leukoaraiosis and carotid artery disease. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. *Arch Neurol* 52:21-24
56. Gasecki AP, Ferguson GG, Eliasziw M et al (1994) Early endarterectomy for severe carotid artery stenosis after a nondisabling stroke: results from the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. *J Vasc Surg* 20:288-295
57. Brinjikji W, Rabinstein AA, Meyer FB et al (2010) Risk of early carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Stroke* 41:2186-2190
58. Naylor AR (2008) Delay may reduce procedural risk, but at what price to the patient? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 35:383-391

59. Rantner B, Eckstein HH, Ringleb P et al (2006) American society of anesthesiology and rankin as predictive parameters for the outcome of carotid endarterectomy within 28 days after an Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 15:114–120
60. Eckstein HH, Ringleb P, Dorfler A et al (2002) The Carotid Surgery for Ischemic Stroke trial: a prospective observational study on carotid endarterectomy in the early period after ischemic stroke. *J Vasc Surg* 36:997–1004
61. Rerkasem K, Rothwell PM (2009) Systematic review of the operative risks of carotid endarterectomy for recently symptomatic stenosis in relation to the timing of surgery. *Stroke* 40:e564–e572
62. Greenhalgh RM, Cuming R, Perkin GD, McCollum CN (1993) Urgent carotid surgery for high risk patients. *Eur J Vasc Surg* 7(Suppl A):25–32
63. Karkos CD, Hernandez-Lahoz I, Naylor AR (2009) Urgent carotid surgery in patients with crescendo transient ischaemic attacks and stroke-in-evolution: a systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 37:279–288
64. Weis-Muller BT, Huber R, Spivak-Dats A et al (1993) Symptomatic acute occlusion of the internal carotid artery: reappraisal of urgent vascular reconstruction based on current stroke imaging. *J Vasc Surg* 47:752–759
65. Wilson SE, Mayberg MR, Yatsu F, Weiss DG (1993) Crescendo transient ischemic attacks: a surgical imperative. Veterans Affairs trialists. *J Vasc Surg* 17:249–255
66. Gertler JP, Blankensteijn JD, Brewster DC et al (1994) Carotid endarterectomy for unstable and compelling neurologic conditions: do results justify an aggressive approach? *J Vasc Surg* 19:32–40 (discussion 40–2)
67. Eckstein HH, Schumacher H, Klemm K et al (1999) Emergency carotid endarterectomy. *Cerebrovasc Dis* 9:270–281
68. Meyer FB, Sundt TM Jr, Piepgras DG et al (1986) Emergency carotid endarterectomy for patients with acute carotid occlusion and profound neurological deficits. *Ann Surg* 203:82–89
69. Eckstein HH, Hupp T, Allenberg JR et al (1995) Carotid endarterectomy and local intraarterial thrombolysis: simultaneous procedure in acute occlusion of the internal carotid artery and middle cerebral artery embolism. *J Vasc Surg* 22:196–198
70. Bakoyiannis C, Economopoulos KP, Georgopoulos S et al (2010) Carotid endarterectomy versus carotid angioplasty with or without stenting for treatment of carotid artery stenosis: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Angiol* 29:205–215
71. Bangalore S, Kumar S, Wetterslev J et al (2011) Carotid artery stenting vs carotid endarterectomy: meta-analysis and diversity-adjusted trial sequential analysis of randomized trials. *ArchNeurol* 68:172–184
72. Coward LJ, Featherstone RL, Brown MM (2004) Percutaneous transluminal angioplasty and stenting for carotid artery stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* (electronic resource):CD000515
73. Ederle J, Featherstone RL, Brown MM (2009) Randomized controlled trials comparing endarterectomy and endovascular treatment for carotid artery stenosis: a Cochrane systematic review. *Stroke* 40:1373–1380
74. Kastrup A, Schnaudigel S, Wasser K, Groschel K (2008) Carotid artery disease: stenting versus endarterectomy. *Curr Atheroscler Rep* 10:391–397
75. Luebke T, Aleksic M, Brunkwall J (2007) Meta-analysis of randomized trials comparing carotid endarterectomy and endovascular treatment. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 34:470–479
76. Meier P, Knapp G, Tamhane U et al (2010) Short term and intermediate term comparison of endarterectomy versus stenting for carotid artery stenosis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled clinical trials. *BMJ* 340:c467
77. Ringleb PA, Chatellier G, Hacke W et al (2008) Safety of endovascular treatment of carotid artery stenosis compared with surgical treatment: a meta-analysis. *J Vasc Surg* 47:350–355
78. Roffi M, Mukherjee D, Clair DG (2009) Carotid artery stenting vs. endarterectomy. *Eur Heart J* 30:2693–2704
79. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B et al (2006) Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med* 355:1660–1671
80. Mas JL, Trinquart L, Leys D et al (2008) Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) trial: results up to 4 years from a randomised, multicentre trial. *Lancet Neurol* 7:885–892
81. Ringleb PA, Allenberg J, Bruckmann H et al (2006) 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 368:1239–1247
82. Ederle J, Dobson J, Featherstone RL et al (2010) Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 375:985–997
83. Eckstein HH, Ringleb P, Allenberg JR et al (2008) Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial. *Lancet Neurol* 7:893–902
84. Bonati LH, Dobson J, Algra A et al (2010) Short-term outcome after stenting versus endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a preplanned meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 376:1062–1073
85. Silver FL, Mackey A, Clark WM et al (2011) Safety of stenting and endarterectomy by symptomatic status in the Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial (CREST). *Stroke* 42:675–680
86. Nothacker M (2010) Therapie der Karotisstenose mittels Endarterektomie oder Angioplastie mit Stenting – Analyse der vorliegenden Evidenz. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) Berlin
87. Alberts M (2001) Results of a multicenter prospective randomized trial of carotid artery stenting vs carotid endarterectomy. *Stroke* 32:325–d
88. Cavatas I (2001) Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet* (North American Edition) 357:1729–1737
89. Brooks WH, McClure RR, Jones MR et al (2001) Carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy: randomized trial in a community hospital. *J Am Coll Cardiol* 38:1589–1595
90. Naylor AR, Bolia A, Abbott RJ et al (1998) Randomized study of carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy: a stopped trial. *J Vasc Surg* 28:326–334
91. Steinbauer MG, Pfister K, Greindl M et al (2008) Alert for increased long-term follow-up after carotid artery stenting: results of a prospective, randomized, single-center trial of carotid artery stenting vs carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 48:93–98
92. Hoffmann A, Engelter S, Taschner C et al (2008) Carotid artery stenting versus carotid endarterectomy—a prospective randomised controlled single-centre trial with long-term follow-up (BACASS):84–89
93. Bonati LH, Jongen LM, Haller S et al (2010) New ischaemic brain lesions on MRI after stenting or endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a substudy of the International Carotid Stenting Study (ICSS). *Lancet Neurol* 9:353–362
94. Schnaudigel S, Groschel K, Pilgram SM, Kastrup A (2008) New brain lesions after carotid stenting versus carotid endarterectomy: a systematic review of the literature. *Stroke* 39:1911–1919
95. Bendszus M, Stoll G (2006) Silent cerebral ischaemia: hidden fingerprints of invasive medical procedures. *Lancet Neurol* 5:364–372
96. Wasser K, Pilgram-Pastor SM, Schnaudigel S et al (2011) New brain lesions after carotid revascularization are not associated with cognitive performance. *J Vasc Surg* 53:61–70
97. Ederle J, Bonati LH, Dobson J et al (2009) Endovascular treatment with angioplasty or stenting versus endarterectomy in patients with carotid artery stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): long-term follow-up of a randomised trial. *Lancet Neurol* 8:898–907