

Gefäßchirurgie 2012 · 17:593–596
 DOI 10.1007/s00772-012-1068-6
 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

Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Heidelberg

S3-Leitlinie Extracranielle Carotisstenose

Kapitel 8.17: Welche Patienten sollten mit welcher Medikation konservativ behandelt werden?

Gesellschaftszugehörigkeit

Peter Ringleb: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

8.17.1 Empfehlungen

Siehe **Tab. 1**.

8.17.2 Literatur (Leitlinien, Reviews, Studien), Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Leitliniensynopse:

AkdÄ (1999) [1]: Patienten mit asymptomatischer Stenose <60% oder symptomatischer Stenose <70% profitieren nicht von einer Operation. Der Nutzen einer Prophylaxe mit TFH ist bei asymptomatischen Stenosen nicht gesichert. In der Sekundärprophylaxe nach TIA oder leichtem Insult senkt ASS das Risiko für TIA und Reinsulte (Morbiditätssenkung) zwischen 20 und 30%. Eine Dosis von 50 bis 300 mg ASS/Tag bietet das beste Nutzen-Risiko-Verhältnis. Zur Primärprophylaxe des Schlaganfalls mit Clopidogrel oder Ticlopidin liegen keine Untersuchungen vor. Die Sekundärprophylaxe mit Ticlopidin wurde in zwei großen kontrollierten Studien geprüft. Ticlopidin ist nach den Ergebnissen einer placebokontrollierten Studie nach vollendetem Schlaganfall

mit bleibenden neurologischen Ausfällen wirksam. In der Prophylaxe nach TIA und leichtem Schlaganfall konnte eine Überlegenheit von Ticlopidin gegenüber hochdosierter ASS (1.300 mg/Tag) für die ersten 2 Jahre nachgewiesen werden.

New Zealand (2006) [2]: Folgende Patienten profitieren nicht von einer Operation: in der Sekundärprophylaxe Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall (Level C), symptomatische Stenose <50% (Level A) und Patienten mit asymptomatischer Stenose ohne Risikofaktoren wie z. B. Stenoseprogredienz (Level A). Zur medikamentösen Behandlung liegen nur Empfehlungen zur Sekundärprophylaxe vor: Die meisten Patienten profitieren von einer Statintherapie (Level B); alle Patienten sollten – sofern keine Kontraindikation vorliegt – ASS 75–150 mg (Level A) nach Ausschluss intracranieller Blutung mittels CCT (Level C) einnehmen. Als Alternative zu ASS kann Clopidogrel (bei höheren Kosten) gegeben werden (Level A). Die Kombination von ASS und Clopidogrel ist noch nicht ausreichend getestet. Siehe **Tab. 21** in der Onlineversion unter <http://www.awmf.org>.

DGN/DSG (2003/2005/2008) [3]: Als unwirksame Therapien werden bezeichnet: CEA oder CAS bei <50% Stenosen, CEA bei Patienten mit schweren, zur Behinderung führenden Schlaganfällen, unkontrollierter Hypertonie oder kurzer Lebens-

erwartung. Der Nutzen einer Operation ist oberhalb einer Komplikationsrate von >6% nicht mehr vorhanden. Es gibt keine spezifischen Empfehlungen für Patienten mit Carotisstenose, die nichtinvasiv behandelt werden. Es gibt allgemeine Empfehlungen zur Risikofaktorenmodifikation und Sekundärprävention (TFH, Statine). Siehe **Tab. 19** in der Onlineversion unter <http://www.awmf.org>. *AHA (2006, 2008, 2009, 2011)* [4, 5]: Bei einem Stenosegrad <50% wird keine Interventionsindikation gesehen (**Tab. 11** in der Onlineversion unter <http://www.awmf.org>).

Society for Vascular Surgery 2011 [6]: Bei neurologisch asymptomatischen Patienten mit einer <50%igen Carotisstenose wird eine optimale medikamentöse Therapie empfohlen. Eine CEA oder CAS ist in dieser Situation nicht indiziert (Grade I, LoE B, **Tab. 14** in der Onlineversion unter <http://www.awmf.org>).

Weitere Leitlinienempfehlungen zur medikamentösen Begleittherapie asymptomatischer Stenosen sind in Kapitel 8.2.2.1, die zur Begleittherapie für Patienten mit symptomatischer Carotisstenose in Kapitel 8.2.3.1 wiedergegeben.

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

Tab. 1 Welche Patienten sollten mit welcher Medikation konservativ behandelt werden?

Nr.	Text der Empfehlung	Grad ^a	LoE ^b
A	Patienten mit einer asymptomatischen Carotisstenose <60% profitieren vermutlich mehr von einer konservativen Therapie als von der Operation	GCP	–
B	Patienten mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko und asymptomatischer Carotisstenose profitieren nicht von der CEA oder CAS	GCP	–
C	Patienten mit einer symptomatischen Carotisstenose <50% profitieren mehr von einer konservativen Therapie als von der Operation	↑↑	1a
D	Patienten mit kompletter Infarzierung des von der stenosierte Carotis versorgten Hirnterritoriums profitieren nicht von einer CEA oder CAS	GCP	–

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

Systematische Reviews: entfällt.

RCTs und sonstige Studien: entfällt.

Bewertung der Evidenz und offene Fragen:

In die Studien zur CEA asymptomatischer Carotisstenosen wurden nur Patienten mit einer wenigstens 60%igen Stenose aufgenommen [7]. Formal kann daher zur Effektivität der Operation noch geringgradiger asymptomatischer Carotisstenosen keine Aussage getroffen werden. Ein signifikanter Vorteil der CEA bei asymptomatischen Stenosen ergibt sich erst nach mehreren Jahren (ca. 5), für Frauen sogar erst nach noch längerer Zeitspanne [8]. Daher kann nicht davon ausgegangen werden, dass Patienten mit einer kürzeren Lebenserwartung von der primärpräventiven CEA profitieren. Dies wird auch durch die Ergebnisse der SAPHIRE-Studie gestützt. In diese Studie wurden Patienten mit einem erhöhten Operations- und Narkoserisiko eingeschlossen, die entweder eine symptomatische Stenose $\geq 50\%$ ^{NASCET} oder eine asymptomatische Stenose $\geq 80\%$ ^{NASCET} aufwiesen [9]. Insgesamt 71% der 334 randomisierten Patienten waren neurologisch asymptomatisch. Der primäre Endpunkt – Häufigkeit eines schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignisses (Tod, Schlaganfall oder Myokardinfarkt) innerhalb eines Monats oder Tod oder ipsilateraler Schlaganfall innerhalb eines Jahres – trat bei 12,2% der CAS und 20,1% der CEA-Patienten auf ($p=0,05$). Das periprozedurale Risiko für Schlaganfall oder Tod unterschied sich zwischen den beiden Gruppen nicht (4,8% vs. 5,4%). Berücksichtigt man den natürlichen Ver-

lauf von Patienten mit asymptomatischer hochgradiger Stenose (>80%) mit einer jährlichen Schlaganfallrate von 2 bis 4% und einer jährlichen Mortalität von etwa 5% (zumeist durch nicht Schlaganfallereignisse) so wird deutlich, dass nach den SAPHIRE-Resultaten für Patienten mit asymptomatischer Stenose beide Therapieoptionen als gefährlich interpretiert werden können.

In die operativen Studien (ECST, NASCET) zu symptomatischen Carotisstenosen wurden auch Patienten mit nur geringgradigen Stenosen aufgenommen. Aus der gemeinsamen Auswertung geht deutlich hervor, dass Männer mit Stenosen <50%^{NASCET} und Frauen <70%^{NASCET} von der CEA im Vergleich zur konservativen Therapie nicht profitieren [10]. Des Weiteren wurden nur selektierte Patienten ohne schwerwiegende Behinderung oder interistische Begleiterkrankung in die randomisierten Studien aufgenommen. Ob auch Patienten mit behinderndem Schlaganfall profitieren, ist formal nicht untersucht. In der CASIS-Studie wurden 160 Patienten mit einem Wert von wenigstens 2 auf der Rankin-Skala innerhalb von 6 Wochen nach Schlaganfallereignis an einer symptomatischen Carotisstenose operiert. Das periprozedurale Risiko für Schlaganfall und Tod betrug 6,7% [11]. Allerdings hat diese Studie keine Kontrollgruppe und Langzeitdaten wurden ebenfalls nicht erhoben. Aus anatomischen Gründen ist jedenfalls deutlich, dass Patienten mit einem Infarkt im gesamten von der erkrankten A. carotis versorgten Hirnareal von einer prophylaktischen Intervention nicht profitieren können.

Zur primärpräventiven konservativen Behandlung von Patienten mit arteriosklerotischer Carotisstenose liegen keine randomisierten Studien vor (s. auch Kapitel 8.2.2.1). Diese Patienten sind jedoch vaskuläre Risikopatienten, die entsprechend behandelt werden sollten. Eine konsequente Risikofaktorenmodifikation ist anzustreben. Hierzu gehören neben Lebensstilmodifikationen wie Verzicht auf Nikotin, Normalisierung des Körpergewichts und ausreichend körperliche Aktivität zumeist auch medikamentöse Maßnahmen beispielsweise zur Behandlung der arteriellen Hypertonie, von Lipidstoffwechselstörungen und des Diabetes mellitus. Der Nutzen einer Prophylaxe mit TFH ist bei asymptomatischen Stenosen nicht gesichert, bei Männern wird das Herzinfarktrisiko, aber nicht das Schlaganfallrisiko reduziert. Eine orale Antikoagulation von Patienten mit arteriosklerotischer Carotisstenose bringt einer Subgruppenanalyse der WARSS (Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study) keinen Vorteil gegenüber einer ASS-Therapie. Diese Subgruppe umfasste allerdings nur 259 Patienten [12].

Die mittel- und langfristige Sekundärprävention sollte sich bei Patienten mit arteriosklerotischer Carotisstenose vor allem in Bezug auf die Risikofaktorenmodifikation nicht von anderen Schlaganfallpatienten unterscheiden. Hierzu sei auf die entsprechenden Leitlinien der DGN und DSG verwiesen.

Methodenkritik/offene Fragen: Die medikamentöse Primärprävention von Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose oder solchen mit symptomatischer Carotisstenose und geringem Rezidivrisiko ist nicht hinreichend untersucht. Es ist daher notwendig, in laufenden Studien zu asymptomatischen Stenosen einen konservativen Arm mit konsequenter konservativer Risikofaktorenmodifikation zu integrieren.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. P. Ringleb

Neurologische Klinik,
Universitätsklinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 400, 69120 Heidelberg
peter.ringleb@med.uni-heidelberg.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (1999) Empfehlungen zur Primär- und Sekundärprävention des ischämischen Insults. In: Arzneiverordnung in der Praxis
2. Stroke Foundation of New Zealand and New Zealand Guidelines Group (2006) New Zealand guideline for management of stroke. Wellington: Stroke Foundation of New Zealand
3. 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/ll08kkap_024.pdf
4. 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
5. 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
6. 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–e31
7. Halliday AW, Thomas D, Mansfield A (1994) The Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST). Rationale and design. Steering Committee. *Eur J Vasc Surg* 8:703–710
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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
12. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM et al (2001) A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 345:1444–1451



Weitere Infos auf
springermedizin.de

Dossier Vaskuläre Chirurgie

Gefäßbypässe, Protheseneinlagen und sämtliche Erkrankungen der Blutgefäße - das ist das Aufgabengebiet des Gefäßchirurgen. Von der Hauptschlagader bis zur kleinsten Verästelung.

► www.springermedizin.de/vaskulaere-chirurgie

Hier steht eine Anzeige.

