

# S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose

## Langfassung

2. Auflage – 03. Februar 2020  
AWMF-Registernummer: 004-028



# S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose

2. Auflage

3. Februar 2020

**Steuergruppe (SG):** H.-H. Eckstein<sup>2</sup> (Sprecher der SG), A. Kühnl (Sekretär der SG), J. Berkefeld<sup>6</sup>, A. Dörfler<sup>6</sup>, I. Kopp<sup>1</sup>, R. Langhoff<sup>9</sup>, H. Lawall<sup>9</sup>, P. Ringleb<sup>3</sup>, D. Sander<sup>3</sup>, M. Storck<sup>2,16</sup>

und

M. Czerny<sup>14</sup>, K. Engelhard<sup>17</sup>, G. Fraedrich<sup>13</sup>, A. Fründ<sup>19</sup>, S. George<sup>18</sup>, H. Görtz<sup>12</sup>, W. Gross-Fengels<sup>7</sup>, J. Hanl<sup>21</sup>, A. Hörstgen<sup>20</sup>, P. Huppert<sup>8</sup>, R. Litz<sup>17</sup>, C. Lüdeking<sup>20</sup>, H. Mudra<sup>10</sup>, D.G. Nabavi<sup>5,22</sup>, Ch. Ploenes<sup>12</sup>, B. Rantner<sup>13</sup>, K. Rittig<sup>11</sup>, R. Schamberger<sup>21</sup>, O. Schnell<sup>11</sup>, S. Schulte<sup>18</sup>, K. Schwerdtfeger<sup>15</sup>, M. Steinbauer<sup>16</sup>, R. Stingele<sup>22</sup>, T. Zeller<sup>10</sup> (Leitliniengruppe)

## Beteiligte Fachgesellschaften/Organisationen (\* Mitglieder der Steuergruppe)

1. AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement (I. Kopp \*)
2. Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin (DGG, H.-H. Eckstein \*, M. Storck \*)
3. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN, P. Ringleb \*, D. Sander \*)
4. Deutsche Schlaganfallgesellschaft (inkl. Deutsche Schlaganfallhilfe, R. Stingele, D. G. Nabavi)
5. Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM, P. Ringleb \*, D.G. Navabi)
6. Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR, A. Dörfler \*, J. Berkefeld \*)
7. Deutsche Röntgen-Gesellschaft (DRG, W. Gross-Fengels)
8. Deutsche Gesellschaft für Interventionelle Radiologie (DEGIR, P. Huppert,)
9. Deutsche Gesellschaft für Angiologie /Gesellschaft für Gefäßmedizin (DGA, H. Lawall \*, R. Langhoff \*)
10. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DKG, H. Mudra, T. Zeller)
11. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG, O. Schnell, K. Rittig)
12. Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG, Ch. Ploenes, H. Görtz)
13. Dachverband der Österreichischen Gefäßmedizinischen Gesellschaften (G. Fraedrich, B. Rantner)
14. Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG, M. Czerny)
15. Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGN, K. Schwerdtfeger)
16. Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH, M. Storck \*, M. Steinbauer)
17. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI, R. Litz, K. Engelhard)
18. Deutsche Gefäßliga e.V. (S. Schulte)
19. Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK) e.V. (A. Fründ)
20. Deutscher Verband der Ergotherapeuten (A. Hörstgen, C. Lüdeking)
21. Deutscher Pflegerat (R. Schamberger, J. Hanl)
22. Deutsche Schlaganfallhilfe (D.G. Navabi, R. Stingele)

# 1 Vorwort

## 1.1 Rationale

Arteriosklerotische Veränderungen der A. carotis werden häufig im Rahmen von Ultraschalluntersuchungen festgestellt. Die Prävalenz einer  $\geq 50\%$ igen Carotisstenose liegt bei Erwachsenen bei ca. 4%, ab dem 65. Lebensjahr steigt die Prävalenz auf 6-15% deutlich an. Dies bedeutet, dass in Deutschland ca. 1 Mio. Patienten mit einer  $\geq 50\%$ igen Carotisstenose leben.

Die carotis-assoziierte zerebrale Ischämie wird zumeist durch Plaque- und/oder Thrombembolien verursacht, eine hämodynamisch verursachte carotis-bedingte zerebrale Ischämie liegt bei den betroffenen Patienten deutlich seltener vor. Das Spektrum der klinischen Symptomatik reicht von der retinalen Durchblutungsstörung über eine flüchtige zerebrale Ischämie (sog. Transitorische Ischämische Attacke, TIA) bis zum schweren invalidisierenden oder tödlichen Schlaganfall. Das Risiko eines carotis-bedingten Schlaganfalls ist insgesamt gering und beträgt bei klinisch asymptomatischen  $>50\%$ igen Stenosen nur 1-2%/Jahr. Bei symptomatischen Stenosen steigt das Risiko eines Rezidiv-Schlaganfalls jedoch deutlich an.

Insgesamt werden ca. 15% aller zerebralen Ischämien durch Stenosen oder Verschlüsse der extracraniellen A. carotis verursacht. Bei einer Gesamtzahl von jährlich mehr als 200.000 ischämischen Schlaganfällen würde dies für Deutschland eine Inzidenz von bis zu 30.000 carotis-assoziierten Schlaganfällen/Jahr bedeuten.

Der Prävention carotis-bedingter Schlaganfälle durch konservative, endovaskuläre und operative Therapieverfahren kommt somit eine große Bedeutung zu. Die 1. Auflage dieser S3 Leitlinie wurde im Jahr 2012 auf der Website der AWMF publiziert. Aufgrund einer großen Anzahl neuer Untersuchungen wird nun die 2. Auflage dieser evidenz- und konsensbasierten Leitlinie vorgelegt.

## 1.2 Zielsetzung und Adressaten der Leitlinie

Zielsetzung dieser Leitlinie ist die Sicherstellung einer evidenz-basierten flächendeckenden optimalen Versorgung von Patienten mit extracraniellen arteriosklerotischen Carotisstenosen. Die Leitlinie richtet sich dabei an alle an der Diagnostik, Therapie und Nachsorge Beteiligten. Sie soll entsprechend der Definition von Leitlinien zur Entscheidungsfindung für Arzt und Patient bei diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen dienen. Sie entbindet den Arzt nicht von seiner Verpflichtung, individuell unter Würdigung der Gesamtsituation des Patienten die adäquate Vorgehensweise zu prüfen. Das Abweichen von der Leitlinie sollte im konkreten Fall begründet werden.

Die Leitlinie gibt den Rahmen für die ambulanten und/oder stationären diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen. Aufgabe vor Ort ist es, die Behandlungsqualität kontinuierlich zu sichern. Eine Kurzversion mit allen Empfehlungen wird zeitgleich publiziert. Eine „Kitteltaschenversion“ und eine für Patienten und Angehörige verständliche Leitlinienversion („Patientenleitlinie“) sind in Vorbereitung.

## 1.3 Was ist neu in der 2. Auflage der S3 Leitlinie

- Die einzelnen Kapitel wurden inhaltlich neu gegliedert, um unnötige Wiederholungen so weit möglich zu vermeiden. Die Schlüsselfragen der 1. Auflage dieser S3 Leitlinie wurden inhaltlich überarbeitet. Einige neue Fragestellungen (z.B. perioperatives Management bei der Carotis-TEA, Risiko-Assessment) wurden in separaten Kapiteln/Abschnitten dargelegt.
- Es erfolgte eine erneute Literaturrecherche unter besonderer Berücksichtigung von neuen nationalen und internationalen Leitlinien, systematischen Reviews und relevanten klinischen Studien (s.a. Leitlinienreport).
- Alle systematischen Reviews ab dem Veröffentlichungsjahr 2014 wurden methodisch extern bewertet (KSR Assessments, s. Leitlinien-Report).
- Allen Kapiteln wird ein Absatz „Das Wichtigste in Kürze“ vorangestellt, in welchem die wichtigsten Empfehlungen im Freitext vorgestellt werden.

- Auf Empfehlung der AWMF wurde die alte Kategorie „good clinical practice (GCP)“ durch die Kategorie „Expertenkonsens (EK)“ ersetzt.
- Neue Empfehlungen, modifizierte Empfehlungen und aus der 1. Auflage übernommene (unveränderte) Empfehlungen wurden farblich markiert (**NEU**, **MODIFIZIERT** oder **UNVERÄNDERT**).
- Der Hintergrundtext wurde in den einzelnen Kapiteln entsprechend der Aktualität der Studien und Daten gegliedert. Alle neuen Daten wurden entsprechend kenntlich gemacht (**NEU** oder **MODIFIZIERT**).
- Alle Mitglieder der Leitliniengruppe mussten entsprechend der Vorgaben der AWMF detaillierte Angaben zu möglichen „Conflicts of Interest (COI)“ machen.
- Im gesamten Text wurden die Begriffe CEA (für Carotis OP, bzw. carotid endarterectomy) und CAS (für Carotis Stenting, bzw. carotid artery stenting) verwendet.
- Zum besseren Leseverständnis wurde im gesamten Text die grammatikalisch männliche Form verwendet. Diese umfasst jedoch alle Geschlechter.

## 2 Inhaltsverzeichnis

1	VORWORT .....	3
2	INHALTSVERZEICHNIS.....	5
3	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	6
4	EPIDEMIOLOGIE EXTRACRANIELLER CAROTISSTENOSEN.....	8
5	SYMPTOME UND DIAGNOSTIK VON CAROTISSTENOSEN .....	21
6	THERAPIEVERFAHREN .....	42
7	OPERATIVE THERAPIE.....	104
8	ENDOVASKULÄRE THERAPIE.....	156
9	VERSORGUNGSSTRUKTUR, WEITERBILDUNG UND FALLZAHLEN .....	181
10	NACHSORGE, REZIDIVTHERAPIE UND LEBENSQUALITÄT .....	195
11	TABELLENVERZEICHNIS.....	214
12	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	215
13	LITERATUR .....	216

### 3 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	
ACAS	Asymptomatic Carotid Artery Study
ACA	A. cerebri anterior
ACC	A. carotis communis
ACC	American College of Cardiology
ACI	A. carotis interna
ACE	A. carotis externa
ACST	Asymptomatic Carotid Surgery Trial
AF	Atrial fibrillation
AG	Arbeitsgruppe/Arbeitsgemeinschaft
AHA	American Heart Association
ARR	Absolute Risikoreduktion
ASA	American Stroke Association
ASS	Acetylsalicylsäure
BMT	Best medical treatment
CAS	Carotid artery stenting
CAVATAS	Carotid and vertebral artery transluminal angioplasty study
CCT	Zerebrale Computertomographie
CI	Confidence Interval (Konfidenz-Intervall)
CEA	Carotid endarterectomy
Ce-MRA	Contrast-enhanced magnetic resonance angiography
CREST	Carotid revascularization endarterectomy versus stenting trial
CSTC	Carotid Stenosis Trialist Collaboration
CTA	CT-Angiographie
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DUS	Duplex Ultrasound
DSA	Digitale Subtraktions-Angiographie
EAS	European Atherosclerosis Society
ECST	European Carotid Surgery Trial
EK	Expertenkonsens
ESA	European Society of Anaesthesiology
ESC	European Society of Cardiology
ESO	European Stroke Organization
ESVS	European Society for Vascular Surgery
EVA3-S	Endarterectomy versus angioplasty in patients with severe symptomatic carotid stenosis
FA	Facharzt
FGD-PET	<sup>18</sup> F-fluorodeoxyglucose - Positronen-Emissions-Tomographie
FKDS	Farbkodierte Duplexsonographie
FU	Follow Up
GALA	General Anaesthesia versus Local Anaesthesia Trial
GSM	Grey Scale Median
HPS	Hyperperfusionssyndrom
HR	Hazard-Ratio
ICSS	International Carotid Stenting Study
ITT	Intention-To-Treat
LA	Leukoaraiose
LDL	Low density lipoprotein
LL	Leitlinie
LJ	Lebensjahr
LoE	Level of evidence
MA	Metaanalyse
MES	Mikroemboliesignale
MI	Myokardinfarkt

<b>MRA</b>	Magnetresonanztomographie
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>mRS</b>	modifizierte Rankin-Skala
<b>NASCET</b>	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
<b>NIH</b>	National Institute of Health
<b>NIHSS</b>	National Institute of Health Stroke Scale
<b>NMH</b>	Niedermolekulares Heparin
<b>NNT</b>	Numbers needed to treat
<b>NOAK</b>	Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulantien (=DOAK bzw. direkte orale Antikoagulantien)
<b>OR</b>	Odds-Ratio
<b>pAVK</b>	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
<b>PP</b>	Per-Protocol
<b>QS</b>	Qualitätssicherung
<b>RCT</b>	Randomized Controlled Trial
<b>RF</b>	Risikofaktor
<b>RRR</b>	Relative Risikoreduktion
<b>SAPPHIRE</b>	Stenting and angioplasty with protection in patients at high risk for endarterectomy
<b>SPACE</b>	Stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients
<b>SG</b>	Strömungsgeräusch
<b>SR</b>	Systematisches Review
<b>SSEP</b>	Somato-sensorisch evozierte Potentiale
<b>TCD</b>	Transcranielle Doppler-/Duplexsonographie
<b>TE</b>	Thrombembolie
<b>TFH</b>	Thrombozytenfunktionshemmung
<b>TIA</b>	Transitorisch ischämische Attacke
<b>UFH</b>	Unfraktioniertes Heparin
<b>UK</b>	United Kingdom
<b>VA Study No.309</b>	Veteran Affairs Trial No. 309
<b>VHF</b>	Vorhofflimmern
<b>VKA</b>	Vitamin-K-Antagonisten
<b>ZNS</b>	Zentralnervensystem

## 4 Epidemiologie extracranieller Carotisstenosen

Autoren: Dirk Sander (DGN), Hans-Henning Eckstein (DGG), Andreas Kühnl (DGG), Joachim Berkefeld (DGNR), Arndt Dörfler (DGNR), Ralf Langhoff (DGA), Holger Lawall (DGA), Peter Ringleb (DGN), Martin Storck (DGG)

### 4.1 Das Wichtigste in Kürze

- Die Prävalenz einer  $\geq 50\%$ igen Carotisstenose (nach NASCET) in der Bevölkerung liegt bei ca. 4,2%.
- In Deutschland werden ca. 15% aller zerebralen Ischämien durch  $\geq 50\%$ ige Stenosen oder Verschlüsse der extracraniellen A. carotis verursacht.
- Populations-basierte Screening-Untersuchungen ergaben, dass insbesondere aktueller Nikotinkonsum, Lebensalter, männliches Geschlecht und eine Gefäßerkrankung in der Vorgeschichte signifikant mit dem Vorliegen einer  $\geq 50\%$ igen Carotisstenose assoziiert sind.
- Differenzierte CT- und MRT-Analysen sind in der Lage, Plaquelzerationen und/oder Plauehämorrhagien auch bei  $< 50\%$ igen Stenosen darzustellen.
- Der Nachweis einer in der MRT definierten Plaueeinblutung ist bei Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose mit einem signifikant erhöhten Hirninfarktrisiko assoziiert.
- Das Risiko eines ipsilateralen Hirninfarktes bei **asymptomatischer**  $\geq 50\%$ iger Carotisstenose ist aufgrund einer optimierten konservativen Therapie kontinuierlich gesunken und liegt aktuell bei ca. 1% pro Jahr.



**Inhaltsverzeichnis Kapitel 4 (Epidemiologie)**

<b>4</b>	<b>EPIDEMIOLOGIE EXTRACRANIELLER CAROTISSTENOSEN.....</b>	<b>8</b>
<b>4.1</b>	<b>DAS WICHTIGSTE IN KÜRZE.....</b>	<b>8</b>
<b>4.2</b>	<b>WIE HOCH IST DIE PRÄVALENZ EXTRACRANIELLER CAROTISSTENOSEN IN DEUTSCHLAND? .....</b>	<b>10</b>
4.2.1	LEITLINIENSYNOPSE.....	10
4.2.2	SYSTEMATISCHE REVIEWS .....	10
4.2.3	SONSTIGE ORIGINALARBEITEN .....	11
4.2.4	BEWERTUNG DER EVIDENZ UND OFFENE FRAGEN.....	11
<b>4.3</b>	<b>WIE HOCH SIND PRÄVALENZ UND INZIDENZ DER CAROTIS-ASSOZIIERTEN ZEREBRALEN ISCHÄMIE IN DEUTSCHLAND? .....</b>	<b>12</b>
4.3.1	LEITLINIENSYNOPSE, SYSTEMATISCHE REVIEWS.....	12
4.3.2	ORIGINALARBEITEN.....	12
4.3.3	BEWERTUNG DER EVIDENZ UND OFFENE FRAGEN.....	12
<b>4.4</b>	<b>WELCHE KLINISCHEN UND MORPHOLOGISCHEN VARIABLEN BEEINFLUSSEN DAS AUFTRETEN EINER CAROTIS-BEDINGTEN ZEREBRALEN ISCHÄMIE BEI ASYMPTOMATISCHER CAROTISSTENOSE? .....</b>	<b>14</b>
4.4.1	LEITLINIENSYNOPSE.....	14
4.4.2	SYSTEMATISCHE REVIEWS UND RANDOMISIERTE STUDIEN (SUBGRUPPEN) .....	14
4.4.3	ORIGINALARBEITEN.....	14
4.4.4	BEWERTUNG DER EVIDENZ UND OFFENE FRAGEN.....	15
<b>4.5</b>	<b>WELCHE KLINISCHEN UND MORPHOLOGISCHEN FAKTOREN BEEINFLUSSEN DAS AUFTRETEN UND DIE PROGNOSE EINER CAROTIS-BEDINGTEN ZEREBRALEN ISCHÄMIE BEI SYMPTOMATISCHER STENOSE BZW. STATTGEHABTER CAROTIS-BEDINGTER ZEREBRALER ISCHÄMIE? .....</b>	<b>16</b>
4.5.1	LEITLINIENSYNOPSE.....	16
4.5.2	SYSTEMATISCHE REVIEWS UND RANDOMISIERTE STUDIEN (SUBGRUPPEN) .....	16
4.5.3	ORIGINALARBEITEN.....	16
4.5.4	BEWERTUNG DER EVIDENZ UND OFFENE FRAGEN.....	17
<b>4.6</b>	<b>WIE HÄUFIG KOMMT ES ZU EINEM VERSCHLUSS DER EXTRACRANIELLEN A. CAROTIS INTERNA UND WIE HOCH IST DAS SCHLAGANFALLRISIKO EINES AKUTEN/CHRONISCHEN CAROTISVERSCHLUSSES? .....</b>	<b>18</b>
4.6.1	LEITLINIENSYNOPSE.....	18
4.6.2	SYSTEMATISCHE REVIEWS UND RANDOMISIERTE STUDIEN (SUBGRUPPEN) .....	18
4.6.3	ORIGINALARBEITEN.....	18
4.6.4	BEWERTUNG DER EVIDENZ UND OFFENE FRAGEN.....	18

## 4.2 Wie hoch ist die Prävalenz extracranieller Carotisstenosen in Deutschland?

Keine Empfehlungen, der Hintergrundtext wurde mit starkem Konsens abgestimmt.

### 4.2.1 Leitliniensynopse

keine Angaben in den aktuellen LL.

### 4.2.2 Systematische Reviews

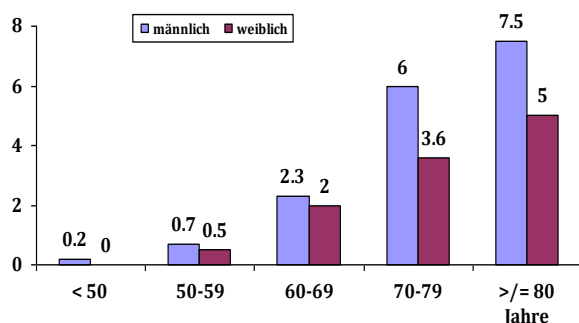
**NEU 2014:** In einer gepoolten Auswertung von 4 großen populations-basierten Screening-Untersuchungen waren ein aktueller Nikotinabusus, Lebensalter, männliches Geschlecht und Gefäßerkrankung in der Vorgeschichte signifikant mit dem Vorliegen einer >50%igen/>70%igen Carotisstenose assoziiert. Weitere assoziierte Variablen waren ein erhöhter systolischer Blutdruck, Diabetes mellitus sowie ein erhöhtes Verhältnis zwischen Triglyceriden und HDL (Tabelle 4-1: Klinische Variablen mit erhöhter Prävalenz einer  $\geq 50\%$ igen oder  $\geq 70\%$ igen Carotisstenose (1) (1).

#### Ältere Studien

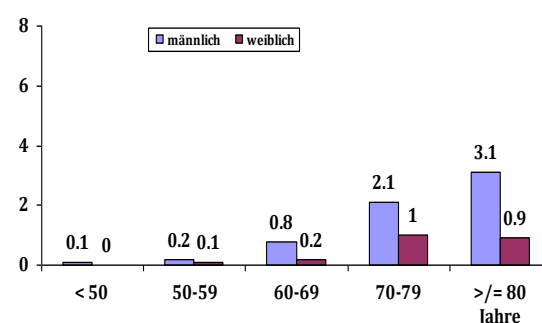
In einem SR einer niederländischen AG von 40 populationsbasierten Studien (1983-2007, >20.000 untersuchte Probanden) fand sich für das Vorliegen einer  $\geq 50\%$ igen Stenose (Kriterien entsprechend NASCET) eine Prävalenz von 4,2% (95% CI 3,1%-5,7%). Bei ausschließlicher Analyse populationsbasierter Studien ergab sich eine vergleichbare Prävalenz von 4,1% (95% CI 2,4-6,8%). Die Prävalenz einer hochgradigen Stenose ( $\geq 70\%$ ) lag zwischen 0% und 4,9%, die gepoolte Prävalenz bei 1,7% (95% CI 0,7-3,9%) (2).

Bei <70-jährigen Männern betrug die Prävalenz  $\geq 50\%$ iger Carotisstenosen 4,8% (95% CI 3,1%-7,3%), bei <70-jährigen Frauen 2,2% (95% CI 0,9%-4,9%). Ab dem 70. Lebensjahr betrug die Prävalenz 12,5% (95% CI 7,4%-20,3%) bei Männern und 6,9% (95% CI 4,0%-11,5%) bei Frauen. Für Studiengröße, Publikationsjahr, geographische Region, Methode der Stenosebestimmung und Studienqualität ergab sich kein Zusammenhang mit der Stenoseprävalenz. Zwischen den Studien bestand eine erhebliche Variation hinsichtlich demographischer Daten und der Methodik der Stenosegraduierung (2).

In einer weiteren Studie dieser AG wurden 4 große Registerstudien (*Malmö Diet and Cancer Study, Tromsø Study, Carotid Atherosclerosis Progression Study, Cardiovascular Health Study*) hinsichtlich der Prävalenz einer asymptomatischen Carotisstenose analysiert (>23.000 Patienten). In dieser Metaanalyse fand sich eine Prävalenz für  $\geq 50\%$ ige Stenosen bei Männern von 0,2% (<50. LJ) bis 7,5% ( $\geq 80$ . LJ). Bei Frauen betrug die Prävalenz 0% bzw. 5,0%.  $\geq 70\%$ ige Carotisstenosen fanden sich bei Männern in 0,1% (<50. LJ) und 3,1% ( $\geq 80$ . LJ), bei Frauen in 0% bzw. 0,9%  
**Abbildung 4-1: Geschlechts- und altersspezifische Prävalenz einer  $\geq 50\%$ igen extracraniellen Carotisstenose (3)**  
**Abbildung 4-2: Geschlechts- und altersspezifische Prävalenz einer  $\geq 70\%$ igen extracraniellen Carotisstenose (3)**



**Abbildung 4-1:** Geschlechts- und altersspezifische Prävalenz einer  $\geq 50\%$ igen extracraniellen Carotisstenose (3)



**Abbildung 4-2:** Geschlechts- und altersspezifische Prävalenz einer  $\geq 70\%$ igen extracraniellen Carotisstenose (3)

**Tabelle 4-1: Klinische Variablen mit erhöhter Prävalenz einer  $\geq 50\%$ igen oder  $\geq 70\%$ igen Carotisstenose (1)**

	$\geq 50\%$ ige Stenose (OR 95% CI)	$\geq 70\%$ ige Stenose (OR 95% CI)
<b>Lebensalter (per 10 Jahre)</b>	1,8 (1,6-2,1)	2,2 (1,7-2,8)
<b>männliches Geschlecht</b>	1,5 (1,2-1,8)	2,5 (1,7-3,6)
<b>Gefäßerkrankung in der Anamnese</b>	1,9 (1,6-2,3)	2,5 (1,7-3,5)
<b>systolischer Blutdruck (per 10mm Hg)</b>	1,3 (1,2-1,4)	1,3 (1,2-1,5)
<b>diastolischer Blutdruck (per 10mm Hg)</b>	0,7 (0,6-0,7)	0,7 (0,6-0,8)
<b>TC/HDL Ratio (pro Punkt)</b>	1,2 (1,1-1,3)	1,2 (1,1-1,4)
<b>Diabetes mellitus</b>	1,3 (1,0-1,8)	1,6 (1,0-2,5)
<b>Aktueller Nikotinabusus</b>	2,3 (1,8-2,8)	3,0 (2,1-4,4)

#### 4.2.3 Sonstige Originalarbeiten

**NEU 2013:** In einer Studie an einer Kohorte von >2,8 Millionen Personen (*Lifeline Screening in den USA*) fanden sich 71.004  $\geq 50\%$ ige Carotisstenosen. Zunehmendes Lebensalter, Rauchen, pAVK und/oder KHK in der Vorgeschichte, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, das Vorhandensein eines AAA, und hohes Cholesterin waren dabei statistisch unabhängig assoziierte Variablen. Afroamerikaner, Asiaten und „Hispanics“ waren seltener betroffen als Weiße (4).

#### Ältere Studien

Die Altersabhängigkeit konnte zuvor bereits in großen Studien aufgezeigt werden. Die Framingham-Studie ergab eine Stenosehäufigkeit von 9,5% bei Probanden > 60 Jahre (5). Die Bruneck Studie untersuchte die Prävalenz von extracraniellen Carotisstenosen bei 60-79-jährigen. Stenosen  $>50\%$  zeigten sich bei 10,5% der untersuchten Population (6, 7). Die *Berliner Alten - Studie* (8) untersuchte die Prävalenz von Carotisstenosen an 225 offensichtlich gesunden mobilen Probanden im Alter zwischen 70-100 Jahren (mittleres Alter  $>80$  Jahre). Mindestens eine Plaque wurde bei 64% dieser Probanden gefunden, 15% hatten eine Carotisstenose von  $>50\%$  und 4% eine Stenose von  $>75\%$ .

Unterschiedliche Studien konnten zeigen, dass die Prävalenzraten bei Menschen mit vaskulären Risikofaktoren deutlich höher liegen: Eine Prävalenz zwischen 10-30% für eine Stenose  $>50\%$  konnte bei Patienten mit Hyperlipidämie, Diabetes, KHK, pAVK und Rauchern gezeigt werden. In einer weiteren Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass Rauchen ein Risikofaktor für das Auftreten einer  $>50\%$ igen Carotisstenose (OR 2.3, 95% CI 1.8-2.8) und einer  $>70\%$ igen Stenose (OR 3.0, 95% CI 2.1-4.4) ist (1). Insgesamt lässt sich bei ca. 5% aller  $>65$ -jährigen Männer mit aktuellem Nikotinkonsum eine  $>50\%$ ige Carotisstenose sonographisch nachweisen (9). Rauchen fördert die Plaqueprogression (10).

#### 4.2.4 Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Eine signifikante Stenose der A. carotis interna wird in der Regel ab einem Stenosegrad von 50% nach NASCET definiert. Da asymptomatische Stenosen nicht mit Symptomen assoziiert sind, können sie nur durch ein systematisches Screening oder durch Zufall entdeckt werden. Screeninguntersuchungen werden aus verschiedensten Gründen durchgeführt (präoperative Untersuchungen, Stenosegeräusch bei der Auskultation, Abklärung einer symptomatischen Stenose mit der Möglichkeit des Erkennens einer asymptomatischen kontralateralen Stenose, etc.). Allerdings existieren keine groß angelegten systematischen Screeningstudien, so dass die exakte Angabe der Prävalenz schwierig ist und sich auf unterschiedlichste Studien beziehen muss. Das in der Studie von Greco vorgeschlagene Scoring System könnte bei der Planung prospektiver Screeningstudien hilfreich sein (4).

### 4.3 Wie hoch sind Prävalenz und Inzidenz der carotis-assoziierten zerebralen Ischämie in Deutschland?

Keine Empfehlungen, der Hintergrundtext wurde mit starkem Konsens abgestimmt.

#### 4.3.1 Leitliniensynopse, Systematische Reviews

keine Angaben

#### 4.3.2 Originalarbeiten

**NEU 2013/2014:** In neurologischen Studien werden folgende Subtypen des ischämischen Schlaganfalls unterschieden: kardioembolisch (ca. 20%), makroangiopathisch („arterio-arteriell“) (ca. 25%), mikroangiopathisch (ca. 25%), Schlaganfall mit unklarer Genese (ca. 25%) und andere seltene Gründe (ca. 5%) (11). Unter dem Begriff „Makroangiopathie“ werden üblicherweise extracranielle Läsionen der A. carotis oder der A. vertebralis ( $\geq 50\%$ ige Stenose oder Verschluss) zusammengefasst (12), gelegentlich aber auch intracranielle Stenosen der A. vertebralis, A. basilaris, A. carotis oder A. cerebri media hinzu gezählt (13).

**NEU 2014:** In einer *kanadischen Studie* erhielten alle Patienten mit erstmaliger TIA oder erstmaligem leichten-moderaten Schlaganfall (Ereignis zwischen 2002 und 2012) eine Ultraschalluntersuchung der extracraniellen Carotisbifurkation. Der Anteil der makroangiopathisch bedingten Ischämien nahm dabei von 46% (Zeitraum 2002-2005) auf 25% (2009-2012) ab, während der Anteil der kardioembolisch bedingten, zerebralen Ischämien von 23% auf 53% zugenommen hatte. Interessanterweise fanden sich in  $>50\%$  aller makroangiopathisch bedingten zerebralen Ischämien lediglich Carotisplaques und in  $<50\%$  eine 60-99%ige Stenose (D. Spence, pers. Mitteilung) (12).

**NEU 2013:** In einer *nordamerikanischen epidemiologischen Studie* an  $>2.000$  Patienten mit ischämischem Schlaganfall (erfasst im Jahr 2005) wurde in ca. 80% ein zervikales Imaging durchgeführt. Hierbei wurde in 10,5% eine extracranielle  $>50\%$ ige Carotisstenose und in 4,7% ein extracranieller Carotisverschluss als Schlaganfallursache identifiziert (extracranielle A. vertebralis in 0,8% und 1,0%). In der alters-, geschlechts- und ethnisch-adjustierten Analyse war eine  $>50\%$ ige extracranielle Carotisstenose und ein extracranieller Carotisverschluss mit Schlaganfallraten von 13,4 (11,4-15,4) und 6,0 (4,6-7,3)/100.000 Personen/Jahr assoziiert (13).

**NEU 2013:** In einer *europäischen Multicenterstudie* an  $>5.000$  jüngeren Patienten mit ischämischem Schlaganfall (Durchschnittsalter 46 (18-55) Jahre) fanden sich bei insgesamt 21,2% arteriosklerotische Carotisläsionen (8,9% extracranielle Stenosen/Verschlüsse, 15,8% nicht-stenosierende Plaques, insgesamt in 11,8% supratentoriell bzw. intracraniell) (14).

#### Ältere Studien

In der *German Stroke Data Bank* an  $>5.000$  Patienten mit ischämischem Schlaganfall (Durchschnittsalter 66 Jahre) fanden sich folgende ätiologische Subgruppen: kardioembolisch (25,6%), Makroangiopathie (20,9%), Mikroangiopathie (20,5%), unklare Ätiologie (22,7%), andere Ätiologien (3,5%) und konkurrierende Ätiologie (6,9%) (15).

In einer weiteren deutschen Multicenter-Studie an  $>4.000$  Patienten mit zerebraler Ischämie (TIA, Schlaganfall, Patienten aus den Jahren 2000-2002, *German Stroke Collaboration*) konnte in insgesamt 30,3% aller Patienten ein Gefäßverschluss oder eine  $>50\%$ ige Stenose als Schlaganfallursache mit folgenden Lokalisationen identifiziert werden: A. carotis communis (0,5% und 0,6%), extracranielle A. carotis interna (7,4% und 6,5%), intracranielle A. carotis interna (1,7% und 2,8%), Verschluss der A. cerebri media (M1-Segment in 2,2% und 3,7%, M2-Segment in 1,3% und 1,8%), A. cerebri anterior (0,05% und 0,1%), der A. vertebralis (0,2% und 3%), der A. basilaris (1,2% und 1,2%) und der A. cerebri posterior (0,4% und 0,3%) (16).

In einer weiteren deutschen Studie (*Ludwigshafen Stroke Study*) betrug der Anteil der makroangiopathisch verursachten ischämischen Schlaganfälle 15,7%, bei weiteren 13,4% wurde eine athero-embolische Ursache vermutet (17).

#### 4.3.3 Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Zusammenfassend kann man davon ausgehen, dass in Deutschland ca. 15% aller zerebralen Ischämien durch  $>50\%$ ige Stenosen oder Verschlüsse der extracraniellen A. carotis verursacht werden. Bei einer Gesamtzahl von ca.

200.000 ischämischen Schlaganfällen/Jahr bedeutet dies für Deutschland eine Inzidenz von ca. 30.000 carotis-assoziierten Schlaganfällen/Jahr. Hinzu kommen carotis-assoziierte Schlaganfälle aufgrund <50%iger Carotisläsionen (geschätzt 10-15% aller ischämischen Schlaganfälle) (12, 17).

In einzelnen Studien konnte gezeigt werden, dass differenzierte CT- und MRT-Analysen in der Lage sind, Plaqueulzerationen und/oder Plaquehämorrhagien auch bei <50%igen Stenosen darzustellen (18, 19). In ähnlicher Weise könnte die Bestimmung des sog. „*Carotid plaque burdens*“ und die kontrastmittelverstärkte Sonographie arteriosklerotischer Carotisläsionen helfen, die Genese carotis-assoziiertes zerebraler Ischämien noch besser zu beschreiben. Aktuell scheitert der routinemäßige Einsatz dieser innovativen Methoden allerdings an einer unzureichenden Standardisierung und vielerorts mangelnden Verfügbarkeit.

#### 4.4 Welche klinischen und morphologischen Variablen beeinflussen das Auftreten einer carotis-bedingten zerebralen Ischämie bei asymptomatischer Carotisstenose?

Keine Empfehlungen, der Hintergrundtext wurde mit starkem Konsens abgestimmt.

##### 4.4.1 Leitliniensynopse

**NEU 2018:** In der aktuellen *ESVS Leitlinie* werden für 50-99%ige Carotisstenosen mehrere klinische und bildgebende Variablen genannt, die bei alleiniger medikamentöser Therapie ein erhöhtes Risiko eines carotis-assoziierten Schlaganfall aufweisen. In Anwesenheit einer oder mehrerer dieser bildgebenden Variablen soll eine CEA oder CAS erwogen werden (Class IIa und Class IIB, jeweils Level B), sofern die periprozedurale Komplikationsrate <3% liegt und die Lebenserwartung >5 Jahre beträgt <sup>1</sup> (Tabelle 6-3).

##### 4.4.2 Systematische Reviews und randomisierte Studien (Subgruppen)

**NEU 2017:** In einem rezenten SR (2017) wurden 11 Beobachtungsstudien an  $\geq 70\%$ igen asymptomatischen Carotisstenosen ausgewertet, die nach 2005 publiziert worden sind. Hierbei zeigte sich eine TIA/Schlaganfallrate von 3,4%/Jahr und eine ipsilaterale Schlaganfallrate von 1,6%/Jahr. In 5/11 Studien wurde von >90% der Patienten ein BMT eingenommen. Dennoch betragen die geschätzten TIA/Schlaganfallraten und alleinigen ipsilateralen Schlaganfallraten jeweils 3,5%/Jahr (20) <sup>2</sup>.

**NEU 2013/2014:** Zum natürlichen Verlauf 50-99%iger asymptomatischer Carotisstenosen liegen drei RCTS vor, in denen die CEA mit einer zum Studienzeitpunkt bestmöglichen medikamentösen Therapie verglichen wurde. Das Risiko einer ipsilateralen zerebralen Ischämie hat in den genannten RCTS schrittweise von ca. 2%/Jahr (*VA und ACAS*) auf ca. 1%/Jahr in *ACST-1* abgenommen. Diese Beobachtung konnte in Reviews und Metaanalysen bestätigt werden (21, 22). In einer weiteren Metaanalyse betrug die ipsilaterale Schlaganfallrate in Studien, welche vor dem Jahr 2000 rekrutiert hatten, 2,3% und in später rekrutierenden Studien 1,0%/Jahr (insgesamt 1,7%/Jahr, kombinierte Schlaganfall- und TIA Rate: 6,8% und 3,5%). Die Stratifizierung nach Stenosegraden (50-70% und 70-99%) erbrachte Durchschnittswerte von 1,6% und 2,4%/Jahr (23, 24). Die in den letzten Jahren niedrigeren Ereignisraten werden durch eine optimierte medikamentöse Therapie (Best Medical Treatment, BMT) mit u.a. vermehrtem Einsatz von Statinen und Antithrombotika erklärt.

##### 4.4.3 Originalarbeiten

**NEU 2013:** In einer US-Studie an >900 asymptomatischen Carotisstenosen hatte die medikamentöse Therapie mit Statinen und Antithrombotika keinen Einfluss auf die in 45% der Fälle beobachtete Progression der Stenose (5 Jahre) (25).

**NEU 2012-2014:** In der aktuellsten Metaanalyse erbrachte die Stratifizierung nach Stenosegraden (50-70% und 70-99%) eine Schlaganfallrate/Jahr von 1,6% und 2,4% (23) Ebenso wie bei den Prävalenzraten sind diese Daten abhängig von der untersuchten Studienpopulation. Insgesamt haben die Ereignisraten unter BMT abgenommen. Die möglichst exakte Quantifizierung des Stenosegrades bleibt das wichtigste Kriterium für die Therapieentscheidung, da in allen RCTs zur Therapie asymptomatischer Carotisstenosen ausschließlich der Stenosegrad als Einschlusskriterium verwendet wurde.

Das Risiko der *Progression einer asymptomatischen Carotisstenose* nimmt mit der Zeit zu und variiert – in Abhängigkeit von der Definition der Stenoseprogression und der untersuchten Population – zwischen 4% bis 29% pro Jahr. Verschiedene Studien haben versucht, den natürlichen Verlauf der Stenoseprogression, prädiktive Parameter der Progression und die Bedeutung einer Stenoseprogression für neue neurologische Ereignisse mittels multipler Regressionsanalyse zu beschreiben. Die divergierenden Ergebnisse sind nicht ohne weiteres vergleichbar, da in den meisten Studien die Zielpopulation, der initiale Stenosegrad und die Nachbeobachtungszeit deutlich unterschiedlich waren. Die meisten Untersuchungen konnten zeigen, dass die Stenoseprogression – insbesondere >80% – mit einer erhöhten Rate an ipsilateralen Ereignissen assoziiert war.

<sup>1</sup> LL-Tabelle 11

<sup>2</sup> KSRA52445, Pini R, et al., 2017

### Ältere Studien

Insbesondere Studien aus den 90er Jahren zeigten, dass das jährliche Risiko für ein ipsilaterales neurologisches Defizit mit dem Stenosegrad zunimmt (Stenose <50%: 0-3,8%, 50-80%: 2-5%, >80%: 1,7-18%). Beim überwiegenden Teil dieser Ereignisse handelte es sich um eine TIA oder Amaurosis fugax. Das Risiko für einen manifesten ipsilateralen Hirninfarkt betrug <1% (Stenose <50%), 0,8-2,4% (Stenose 50-80%) und 1-5% (Stenose >80%) pro Jahr.

Der Einfluss einer aktiven Kontrolle vaskulärer RF und einer intensiven konservativen Therapie auf die Rate ipsilateraler zerebraler Ischämien wurde in einer Studie aus dem Jahr 2010 für zwei Zeitintervalle (vor und nach 2003) untersucht. Hierbei war die Einführung einer maximal-intensivierten konservativen Therapie (u.a. 80mg Artovastatin oder 40mg Rosuvastatin, ACE Hemmer etc.) mit einer deutlichen Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert (Schlaganfall, Tod, Myokardinfarkt oder CEA 17,6% vs. 5.6%, signifikante Reduktion der Plaqueprogression, signifikante Reduktion von TCD-Mikroembolien: 12,6% vs. 3,7%) (26).

Innerhalb der *Oxford Vascular Study* wurden 101 Patienten mit einer moderaten (>50% lokaler Stenosegrad) asymptomatischen Carotisstenose identifiziert (27). Alle Patienten erhielten eine medikamentöse Therapie mit TFH und Statinen sowie bei Bedarf eine antihypertensive und antidiabetische Behandlung. Die mittlere jährliche Ereignisrate betrug 0,34% (95% CI 0,01-1,87%) für jeglichen ipsilateralen Schlaganfall, 0% für einen behindernden ipsilateralen Schlaganfall und 1,78% (95% CI 0,58-4,16%) für eine ipsilaterale TIA. In einer weiteren retrospektiven Studie an 864 Patienten mit >50%iger Carotisstenose (davon ca. 80% mit einem Stenosegrad von 50-69%, mittleres FU 79 Monate) waren das Fehlen einer suffizienten Therapie mit Statinen, ein unzureichend kontrollierter Blutdruck (systolisch  $\geq 140$ mmHg und/oder diastolisch >90mmHg), eine chronische Niereninsuffizienz und eine Progredienz der Carotisstenose (in ca. 20% der Fälle) statistisch unabhängige Prädiktoren einer TIA oder eines Schlaganfalls (28).

*Weitere klinische Variablen mit einem erhöhten Risiko einer carotis-assoziierten zerebralen Ischämie* sind: Z.n. kontralateraler TIA oder Schlaganfall sowie ein Lebensalter <75 Jahren. Hierbei ist bei <75-jährigen Frauen allerdings nur das 10-Jahres-Risiko erhöht (Tabelle 4-1: Klinische Variablen mit erhöhter Prävalenz einer  $\geq 50$ %igen oder  $\geq 70$ %igen Carotisstenose (1)

#### 4.4.4 Bewertung der Evidenz und offene Fragen

entfällt

## 4.5 Welche klinischen und morphologischen Faktoren beeinflussen das Auftreten und die Prognose einer carotis-bedingten zerebralen Ischämie bei symptomatischer Stenose bzw. stattgehabter carotis-bedingter zerebraler Ischämie?

Keine Empfehlungen, der Hintergrundtext wurde mit starkem Konsens abgestimmt.

### 4.5.1 Leitliniensynopse

Auf das hohe Rezidivrisiko einer carotis-bedingten zerebralen Ischämie in den ersten 14 Tagen wird in allen rezenten LL hingewiesen (11, 29).

### 4.5.2 Systematische Reviews und randomisierte Studien (Subgruppen)

Es liegt eine gepoolte Analyse aus den Daten von zwei großen RCTs (*NASCET* und *ECST*) zum Vergleich CEA versus konservative Behandlung vor (30). Die Autoren analysierten den Einfluss unterschiedlicher präspezifizierter und post-hoc festgelegter Parameter auf die Rezidivrate eines ipsilateralen ischämischen Schlaganfalls innerhalb von 5 Jahren bei Patienten mit einer 50-69%igen oder einer 70-99%igen Stenose nach *NASCET* (**Abbildung 6-2: Absolute Risikoreduktion für den Endpunkt „ipsilateraler Schlaganfall inkl. perioperativer Schlaganfall/Tod“ bei der CEA+BMT 50-69%iger symptomatischer Stenosen im Vergleich zum BMT allein BMT bei Männern und Frauen (292)**). Von den präspezifizierten Parametern waren weibliches Geschlecht (5-Jahres-Risiko 23% vs. 17,1%), zunehmendes Alter (<65 Jahre: 18,0%, 65-74 Jahre: 22,0%, ≥75 Jahre: 30,5%), kürzere Zeitdauer seit dem Ereignis, Hirninfarkt/TIA vs. Amaurosis fugax, bestehender Diabetes (27,5% vs. 19,9%) und irreguläre oder ulzerierte Oberfläche (23,5% vs. 17,5%) mit einem erhöhten Risiko eines ipsilateralen Hirninfarktes assoziiert. Keinen signifikanten Einfluss hatte der Nachweis eines kontralateralen Carotisverschlusses (25,8% vs. 20,9%). Von den post-hoc definierten Parametern waren Dauer der TIA, vorbestehende TIA oder Schlaganfall, Myokardinfarkt sowie ein behandelter Hypertonus und eine Hyperlipidämie mit einem höheren Risiko für das Auftreten eines ipsilateralen Hirninfarktes assoziiert.

Ein SR aus dem Jahr 2009 analysierte den Zusammenhang zwischen dem Nachweis mikroembolischer Signale (MES) in der TCD und dem Auftreten eines erneuten Schlaganfalls (31). Vier Studien mit insgesamt 270 Patienten entsprachen den Einschlusskriterien. Der Nachweis von MES war mit einem deutlich erhöhten Risiko für einen Schlaganfall (HR 9,57; 95% CI 1,54-59,3) assoziiert (s. auch Subgruppen, die eher von einer CEA, CAS oder alleinigem BMT profitieren).

### 4.5.3 Originalarbeiten

**NEU 2017:** Eine kürzlich erschienene prospektive Studie (32) bestätigte, dass der Nachweis einer MRT definierten Plaqueeinblutung bei Patienten mit symptomatischer Carotisstenose und einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 22 Monaten mit einem 5,2-fach erhöhtem Hirninfarktrisiko assoziiert war (95% CI 1,6-16,3). Auch bei mittelgradigen Stenosen (50-69%) nach *NASCET* fand sich eine deutliche Risikoerhöhung (HR 4,1; 95% CI 1-16,8) (32).

**NEU 2012:** Marnane et al. untersuchten in einer prospektiven monozentrischen Studie 60 Patienten mit symptomatischer ≥50%igen Carotisstenose mittels FDG-PET. 13 Patienten (22%) entwickelten innerhalb von 90 Tagen eine erneute zerebrale Ischämie. Der FDG-Uptake in der ipsilateralen Stenose war bei diesen Patienten signifikant erhöht. In einer multivariaten Cox-Analyse war der mittlere FDG-Uptake der Plaques der einzige unabhängige Prädiktor für ein Rezidiv innerhalb von 90 Tagen (HR 6,1; 95% CI 1,3-28,8; p=0,02) (33).

#### Ältere Studien

Eine monozentrische Studie an 66 Patienten mit hochgradiger symptomatischer Carotisstenose untersuchte den Stellenwert von Plauehämorrhagien mittels MRT für das Auftreten von Rezidivischämien während eines kurzen Zeitintervalls von im Median 33,5 Tagen. Der Nachweis von Plauehämorrhagien war mit einem 4,8-fach erhöhten Risiko für eine Rezidivischämie assoziiert (95% CI 1,1-20,9) (34).

Eine Subgruppenanalyse der *NASCET Studie* an 2.618 Patienten ergab, dass der Nachweis einer Leukoaraiose (LA) mittels Computertomographie mit einem erhöhten Rezidivrisiko für einen Schlaganfall während einer 3-jährigen Nachbeobachtungszeit bei den konservativ behandelten Patienten assoziiert war (3-Jahres Risiko: keine LA: 20,2%; umschriebene LA: 27,3%; ausgedehnte LA: 33,6%) (35).



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

Bei der Bewertung der obigen Studien ist zu berücksichtigen, dass es sich meist um monozentrische Studien mit kleinen Patientenzahlen und heterogenen Kollektiven handelt. Die durchgeführten systematischen Reviews ergaben signifikante Heterogenitätswerte für die untersuchten Studien oder basierten auf Subgruppenanalysen, die nur z.T. präspezifiziert waren.

## 4.6 Wie häufig kommt es zu einem Verschluss der extracraniellen A. carotis interna und wie hoch ist das Schlaganfallrisiko eines akuten/chronischen Carotisverschlusses?

Keine Empfehlungen. Der Hintergrundtext wurde mit starkem Konsens abgestimmt

### 4.6.1 Leitliniensynopse

keine Angaben in den aktuellen LL.

### 4.6.2 Systematische Reviews und randomisierte Studien (Subgruppen)

**NEU 2016:** In der Literatur liegt nur ein SR zur Prognose von asymptomatischen Carotisverschlüssen vor. Hierbei fand sich eine ipsilaterale und gesamte Schlaganfallrate von 1,3%/Jahr (95% CI 0,4–2,1%; 13 Studien) und 2%/Jahr (95% CI 0,9–3,0%; 12 Studien). Die ipsilaterale TIA Rate betrug 1%/Jahr (95% CI 0,3 – 1,8%; 11 Studien), die gesamte 2- und 5-Jahres Schlaganfallrate 2,5% und 6,3%. Die gesamte jährliche Rate an TIAs betrug 3% (95% CI 1,9–4,1; 9 Studien), die Todesfallrate lag sogar bei 7,7%/Jahr (95% CI 4,3–11,2; 7 Studien), hiervon waren 1,1% (95% CI 0,07–2,1; 6 Studien) schlaganfall-assoziiert und 3,3% (95% CI 1,2–5,4; 6 Studien) kardial bedingt (36)<sup>3</sup>.

In der ACST-1 Studie betrug das Risiko einer Progression einer hochgradigen Stenose zu einem Verschluss 1,1%/Jahr (in der per Protokoll BMT Gruppe 1,4%/Jahr). Das Risiko war in der BMT Gruppe etwas doppelt so hoch wie nach CEA (37). Weitere Ergebnisse der *ACST Subgruppenanalyse* s. Tabelle 4-2: Ereignisse nach symptomatischem Carotisverschluss und Häufigkeit von Carotisverschlüssen und Schlaganfallraten bei 50-99%igen Carotisstenosen Tabelle 4-3: Ereignisse nach asymptomatischem Carotisverschluss und Häufigkeit von Carotisverschlüssen und Schlaganfallraten bei 50-99%igen Carotisstenosen \*.

### 4.6.3 Originalarbeiten

**NEU 2015:** Insgesamt schwanken die Angaben zur Häufigkeit und zu den klinischen Ereignissen nach akutem oder chronischem Carotisverschluss in der Literatur erheblich (Tabelle 4-2: Ereignisse nach symptomatischem Carotisverschluss und Häufigkeit von Carotisverschlüssen und Schlaganfallraten bei 50-99%igen Carotisstenosen Tabelle 4-3: Ereignisse nach asymptomatischem Carotisverschluss und Häufigkeit von Carotisverschlüssen und Schlaganfallraten bei 50-99%igen Carotisstenosen \*). Das längerfristige Schlaganfall-risiko initial asymptomatischer Carotisverschlüsse scheint deutlich niedriger zu sein als bei initial symptomatischem Carotisverschluss. In der aktuellsten Studie kam es nur in 0,3% und 0,9% zu einem ipsilateralen Schlaganfall bei akutem oder chronischem Carotisverschluss (mittleres FU 2,5 Jahre) (38).

### Ältere Studien

In der *ACSRS Studie* kam es während eines 8-Jahres FU in 2,9% aller Fälle zu einem Carotisverschluss (7,1% bei >90%igen Stenosen). In 12,5% dieser Fälle kam es dabei zu einem ipsilateralen Schlaganfall. Männliches Geschlecht, niedriger GSM und ein zunehmender ipsi- oder kontralateraler Stenosegrad waren statistisch unabhängige Variablen für die Progression einer Carotisstenose zu einem Carotisverschluss (39).

*Kontralateraler Carotisverschluss:* Eine Analyse der *NASCET-Daten* von 544 Patienten ergab den Nachweis eines kontralateralen Verschlusses bei 63 Patienten. Über einen Verlaufszeitraum von 58 Monaten ergab sich eine Schlaganfallrate von 2% nach 1 Jahr und 4% nach 3, 5 und 10 Jahren (40).

### 4.6.4 Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Hinsichtlich der Häufigkeit eines akuten Carotisverschlusses und des Schlaganfallrisikos eines akuten oder chronischen Carotisverschlusses existieren nur kleine Studien mit unterschiedlichsten Einschlusskriterien und Patientenkollektiven. Insgesamt ist das Risiko für ein zerebrovaskuläres Ereignis bei einem akuten oder chronischen Verschluss

<sup>3</sup> KSRA20493, Hackam DG, et al., 2016

der A. carotis geringer als bei einer hochgradigen Carotisstenose (38). Höchstgradige Carotisstenosen haben im Verlauf eine höhere Verschlussrate als mittelgradige Stenosen. Das weitere Schlaganfallrisiko ist bei initial asymptomatischem Verschluss geringer als bei initial symptomatischen Verschlüssen.

**Tabelle 4-2: Ereignisse nach symptomatischem Carotisverschluss und Häufigkeit von Carotisverschlüssen und Schlaganfallraten bei 50-99%igen Carotisstenosen**

Symptomatischer Carotisverschluss				
Studie	Alter	Symptome – ACI Verschluss	FU*	Ereignisrate während FU
Klijn 2000 (41)	64 J. (n=97)	<ul style="list-style-type: none"> <li>TIA 25%</li> <li>leichter Schlaganfall 49%</li> <li>Amaurosis (fugax/permanent) 23%</li> <li>Pat. mit schwerem Schlaganfall (Rankin 4, 5) ausgeschlossen</li> </ul>	26 Mo.	<ul style="list-style-type: none"> <li>alle Schlaganfälle 5,3%</li> <li>ipsilaterale Schlaganfälle 3,3%</li> </ul>
Powers 2000 (42)	65 J. (n=81)	<ul style="list-style-type: none"> <li>symptomatisch in 100% (keine weiteren Angaben)</li> <li>Pat. mit Lebenserwartung &lt;5 J. ausgeschlossen</li> </ul>	32 Mo.	<ul style="list-style-type: none"> <li>alle Schlaganfälle 18,5%</li> </ul>
Paciaroni 2005 (43)	71 J. (n=177)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Schlaganfall in 100%</li> </ul>	420 Tage	<ul style="list-style-type: none"> <li>ipsilateraler erneuter Schlaganfall 6%</li> <li>Mortalität 45%</li> <li>Tod oder bleibende Behinderung 75%</li> </ul>
Persoon 2009 (44)	60 J. (n=57)	<ul style="list-style-type: none"> <li>TIA 21%</li> <li>leichter Schlaganfall 63%</li> <li>Amaurosis 16%</li> </ul>	5,9 J.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Schlaganfall/ Myokardinfarkt/Tod 5,3%/Jahr</li> <li>Rezidiv-Schlaganfallrate 1,2%/Jahr</li> </ul>
Morris-Stiff 2013 (45)	67 J. (n=153)	<ul style="list-style-type: none"> <li>ipsilaterale TIA 53%</li> <li>ipsilateraler Schlaganfall 29%</li> </ul>	35 Mo.	<ul style="list-style-type: none"> <li>neurologische Ereignisse in 29%</li> <li>ipsilateraler Schlaganfall 18,9%</li> <li>Rekanalisation in 10,3% nach 53 Monaten</li> </ul>

\* nur ipsilateraler Schlaganfall, nur prospektive Studien, mittleres Alter und Follow-Up (FU), BMT=best medical treatment, J=Jahr, Mo=Monate

**Tabelle 4-3: Ereignisse nach asymptomatischem Carotisverschluss und Häufigkeit von Carotisverschlüssen und Schlaganfallraten bei 50-99%igen Carotisstenosen \***

Asymptomatischer Carotisverschluss				
Studie	Alter	Studienpopulation	FU*	Ereignisrate während FU
Powers 2000 (42)	67 J. (n=30)	Analyse von 15 RF, PET Untersuchung	32 Mo.	<ul style="list-style-type: none"> <li>zerebrale Ischämie 3,3% , kein ipsilateraler Schlaganfall im Carotisstromgebiet</li> </ul>
den Hartog 2013 (37)	68 J. (n=2707)	ACST-1 Studie: asymptomatische 60-99%ige Carotisstenosen randomisiert zu CEA + BMT oder BMT allein, prospektiv	80 Mo.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Risiko eines neuen Carotisverschluss insgesamt 1,1%/Jahr</li> <li>Risiko eines neuen Carotisverschluss nach CEA 4,6% und 6,7% nach 5 und 10 Jahren</li> <li>Risiko eines neuen Carotisverschluss nach BMT 8,2% und 11,4% nach 5 und 10 Jahren</li> <li>Schlaganfallrisiko insgesamt 7,6% und 15,5% nach 5 und 10 Jahren (in Komb. mit neuem Carotisverschluss 17% und 20,8%)</li> </ul>
Kakkos 2014 (39)	70 J. (n=1121)	50-99%ige asymptomatische Stenosen (ACRS Studie), prospektiv	4 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> <li>Risiko eines neuen Carotisverschluss 0,3% bei 70-79%iger Stenose, 2,5% bei 80-89%iger Stenose und 7,3% bei 90-99%iger Stenose</li> </ul>
Yang 2015 (38)	66 J. (n=316)	<60-99%ige asymptomatische Stenosen, retrospektiv	2,5 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> <li>Schlaganfallrate beim Carotisverschluss 0,3%</li> <li>Schlaganfallrate im FU 0,9%</li> </ul>
Hackam 2016 (36) <sup>4</sup>	67 J. (n=718)	SR: 13 Studien (inkl. (42) und (38), ohne (39) und (37))	2,8 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ipsilaterale und gesamte Schlaganfallrate 1,3% und 2,0%/Jahr</li> <li>ipsilaterale/gesamte TIA Rate 1%/3%/Jahr</li> <li>Mortalität 7,7%/Jahr</li> </ul>

\* nur ipsilateraler Schlaganfall, nur prospektive Studien, mittleres Alter und Follow-Up (FU), BMT=best medical treatment, SR=Systematisches Review, J.=Jahr, Mo=Monate

<sup>4</sup> KSRA20493, Hackam DG, et al., 2016

## 5 Symptome und Diagnostik von Carotisstenosen

Autoren: Peter Ringleb (DGN), Dirk Sander (DGN), Hans-Henning Eckstein (DGG), Andreas Kühnl (DGG), Joachim Berkefeld (DGNR), Arndt Dörfler (DGNR), Ralf Langhoff (DGA), Holger Lawall (DGA), Martin Storck (DGG)

### 5.1 Das Wichtigste in Kürze

- Ein allgemeines Screening auf das Vorliegen einer Carotisstenose soll nicht durchgeführt werden.
- Bei V.a. Carotisstenose soll eine farbkodierte Duplexsonographie (DUS) durch einen erfahrenen Untersucher erfolgen. Wenn Zweifel an der Graduierung bestehen oder durch additive intrathorakale oder intracranielle Gefäßprozesse, oder kontralaterale hämodynamisch relevante Gefäßveränderungen die Ultraschalldiagnostik erschwert ist, wird eine zusätzliche MR-Angiographie (MRA) oder ersatzweise eine CT-Angiographie (CTA) empfohlen.
- Der erste Schritt zur Unterscheidung zwischen asymptomatischer und symptomatischer Stenose ist die ausführliche Anamnese und die klinische neurologische Untersuchung. Diese Unterscheidung sollte durch einen in der Diagnostik des Schlaganfalls erfahrenen Neurologen erfolgen.
- Eine Carotisstenose wird als symptomatisch gewertet, wenn sie innerhalb der letzten 6 Monate zu einem Hirninfarkt, einer transitorisch ischämischen Attacke oder einer retinalen Ischämie geführt hat. Wenn durch geeignete Schnittbilddiagnostik nachgewiesen wird, dass eine ipsilaterale, klinisch stumme Ischämie frisch ist, kann die Stenose als symptomatisch angesehen werden. Die für klinisch symptomatische Stenosen gültigen Therapieevidenzen sind hier jedoch nicht übertragbar.
- Vor einer geplanten Revaskularisation der A. carotis soll bei symptomatischen Patienten eine Bildgebung des Hirnparenchyms erfolgen. Bei asymptomatischen Patienten kann die Parenchymbildgebung wichtige Zusatzinformationen liefern.
- Vor einem aorto-coronarem Bypass sollte eine Duplexsonographie (DUS) erwogen werden bei  $\geq 70$ -jährigen Patienten, bei Patienten mit TIA oder Schlaganfall in der Vorgeschichte, einem Strömungsgeräusch über der A. carotis, oder bei Vorliegen einer Hauptstammstenose, um diese Patienten besser über das erhöhte Behandlungsrisiko beim zusätzlichen Vorliegen einer Carotisstenose informieren zu können.

## Inhaltsverzeichnis Kapitel 5 (Diagnostik)

<b>5</b>	<b>SYMPTOME UND DIAGNOSTIK VON CAROTISSTENOSEN .....</b>	<b>21</b>
<b>5.1</b>	<b>DAS WICHTIGSTE IN KÜRZE.....</b>	<b>21</b>
<b>5.2</b>	<b>DEFINITION DER ASYMPTOMATISCHEN UND SYMPTOMATISCHEN CAROTISSTENOSE.....</b>	<b>23</b>
5.2.1	EMPFEHLUNGEN.....	23
5.2.2	LEITLINIENSYNOPSE .....	23
5.2.3	SYSTEMATISCHE REVIEWS, RCTs, STUDIEN .....	24
5.2.4	BEWERTUNG DER EVIDENZ.....	25
5.2.5	METHODENKRITIK/OFFENE FRAGEN.....	26
<b>5.3</b>	<b>WELCHE SKALEN SIND ZUR BEURTEILUNG DES SCHWEREGRADES EINER ZEREBRALEN ISCHÄMIE NOTWENDIG, GEEIGNET UND ZU EMPFEHLEN? .....</b>	<b>27</b>
5.3.1	EMPFEHLUNGEN.....	27
5.3.2	LEITLINIEN, REVIEWS, STUDIEN .....	27
5.3.3	BEWERTUNG DER EVIDENZ.....	27
5.3.4	METHODENKRITIK/OFFENE FRAGEN.....	27
<b>5.4</b>	<b>WELCHE UNTERSUCHUNGSVERFAHREN SIND VALIDE ZUR DIAGNOSTIK UND VERLAUFSBEOBACHTUNG EINER EXTRACRANIELLEN CAROTISSTENOSE? .....</b>	<b>28</b>
5.4.1	EMPFEHLUNGEN.....	28
5.4.2	LEITLINIENSYNOPSE.....	28
5.4.3	SYSTEMATISCHE REVIEWS ZUR NEUROLOGISCHEN BEDEUTUNG VON STRÖMUNGSGERÄUSCHEN (SG) .....	29
5.4.4	SYSTEMATISCHE REVIEWS ZUR APPARATIVEN DIAGNOSTIK DES STENOSEGRADES VON CAROTISSTENOSEN .....	29
5.4.5	WEITERE ORIGINALARBEITEN.....	30
5.4.6	TANDEMSTENOSEN .....	30
5.4.7	BEWERTUNG DER EVIDENZ.....	30
5.4.8	METHODENKRITIK/OFFENE FRAGEN.....	33
<b>5.5</b>	<b>WELCHE DIAGNOSTIK IST VOR GEPLANTER OP ODER INTERVENTION NOTWENDIG?.....</b>	<b>35</b>
5.5.1	EMPFEHLUNGEN.....	35
5.5.2	LEITLINIENSYNOPSE.....	35
5.5.3	SYSTEMATISCHE REVIEWS, RCTs, STUDIEN .....	36
5.5.4	BEWERTUNG DER EVIDENZ.....	36
5.5.5	METHODENKRITIK/OFFENE FRAGEN: .....	37
<b>5.6</b>	<b>SIND SCREENING UNTERSUCHUNGEN (VON RISIKOGRUPPEN) SINNVOLL?.....</b>	<b>38</b>
5.6.1	EMPFEHLUNGEN.....	38
5.6.2	LEITLINIENSYNOPSE.....	38
5.6.3	SYSTEMATISCHE REVIEWS/RCTs.....	39
5.6.4	WEITERE ORIGINALARBEITEN.....	39
5.6.5	BEWERTUNG DER EVIDENZ.....	40
5.6.6	METHODENKRITIK/OFFENE FRAGEN.....	41

## 5.2 Definition der asymptomatischen und symptomatischen Carotisstenose

### 5.2.1 Empfehlungen

Nr.	Empfehlungen	Grad*	LoE°	Lit.
<b>A</b>	<b>UNVERÄNDERT:</b> Der erste Schritt zur Unterscheidung zwischen asymptomatischer und symptomatischer Stenose ist die ausführliche Anamnese und die klinische neurologische Untersuchung. Diese Unterscheidung sollte durch einen in der Diagnostik des Schlaganfalls erfahrenen Neurologen erfolgen		EK	
<b>B</b>	<b>UNVERÄNDERT:</b> Eine Stenose wird als asymptomatisch klassifiziert, wenn in den vergangenen 6 Monaten keine stenose-assoziierten Symptome aufgetreten sind		EK	(11, 29)
<b>C</b>	<b>MODIFIZIERT:</b> Wenn eine Carotisstenose innerhalb der letzten 6 Monate zu einem ipsilateralen Hirninfarkt, einer ipsilateralen transitorisch ischämischen Attacke oder einer ipsilateralen retinalen Ischämie geführt hat, wird sie als symptomatisch gewertet		EK	(11, 29)
<b>D</b>	<b>MODIFIZIERT:</b> Wenn durch geeignete Schnittbilddiagnostik nachgewiesen wird, dass eine ipsilaterale, klinisch stumme Ischämie frisch ist, kann die Stenose als symptomatisch angesehen und behandelt werden, obwohl für diese Patientengruppe keine vergleichenden Studien vorliegen		EK	(46)

\*Grad der Empfehlung: EK=Expertenkonsens

### 5.2.2 Leitliniensynopse

In allen rezenten LL wird eine Carotisstenose als asymptomatisch definiert, wenn diese nicht innerhalb der letzten 6 Monate zu Symptomen (s.u.) geführt hat (11, 29). Zu den Fragen, wer die Differenzierung zwischen asymptomatischer und symptomatischer Stenose vornehmen soll und ob es notwendig ist, zwischen emboligener und hämodynamisch relevanter Stenose zu differenzieren gibt es in den bisherigen LL keine Angaben.

**NEU 2018:** *ESVS Leitlinie (11)*<sup>5</sup>: Sensible Halbseitensymptome (Taubheit, Parästhesien im Gesicht, Arm oder Bein), motorische Halbseitensymptome (Schwächen, Paresen im Gesicht, Arm oder Bein) oder übergeordnete kortikale Dysfunktionen (Dysphasie/Aphasie, visuell-räumliches Defizit). Die ESVS gibt folgende klinische Definitionen zum klinischen Verlauf:

- *Amaurosis fugax:* Transiente Einschränkung der Sehkraft oder Erblindung eines Auges oder retinaler Infarkt mit dauerhaftem Verlust der Sehkraft.
- Das *okuläre Ischämie Syndrom* (syn. ischämische Ophthalmopathie) ist eine sehr seltene Erkrankung mit folgenden Symptomen: schrittweiser Verlust der Sehkraft durch chronische okuläre Hypoperfusion, Augenschmerzen, dilatierte conjunctivale/episklerale Gefäße, Rubeosis iridis, verengte Retinalgefäße, retinale Einblutungen und Mikroaneurysmen. Das okuläre Ischämie-Syndrom ist zumeist mit hochgradigen extracraniellen Carotisstenosen assoziiert, bei schlechten Kollateralverhältnissen kann es auch bei mittelgradiger Carotisstenose auftreten.
- *Crescendo TIAs:* multiple TIAs innerhalb kurzer Zeit ( $\geq 3$  TIA innerhalb von 7 Tagen) mit vollständiger neurologischer Erholung zwischen den einzelnen TIAs.
- Ein *Stroke-in-evolution* bezieht sich bei der ESVS auf ein fluktuierendes (ohne komplette Restitution), oder ein sich schrittweise verschlechterndes neurologisches Defizit.

<sup>5</sup> LL-Tabelle 11

**NEU 2018:** in der *ESC Leitlinie* (29) werden zerebrovaskuläre Ereignisse folgendermaßen definiert <sup>6</sup>:

- *TIA (transitorisch ischämische Attacke):* Eine kurze Episode einer neurologischen Dysfunktion resultierend aus einer vorübergehenden zerebralen Ischämie ohne Zeichen eines Hirninfarktes
- *Hirninfrakt:* Episode einer neurologischen Dysfunktion bedingt durch einen zerebralen oder retinalen Infarkt, wobei Infarkt definiert ist als zerebraler oder retinaler Zelltod
- *Stummer Infarkt:* Erkenntnis aus Bildgebung oder Neuropathologie auf einen zerebralen oder retinalen Infarkt ohne dazu passende klinische Symptomatik

**NEU 2014:** *Leitlinie der Italienischen Schlaganfallgesellschaft zu CEA und CAS 2014* <sup>7</sup>: eine Carotisstenose gilt als symptomatisch, wenn innerhalb der letzten 6 Monate retinale oder zerebrale Symptome aufgetreten sind. Neuere Studien würden nahelegen, dieses Intervall auf 3 Monate zu verkürzen (47).

### 5.2.3 Systematische Reviews, RCTs, Studien

**NEU 2017:** In einem methodisch guten *Cochrane-Review* zur CEA bei symptomatischen Carotisstenosen wird folgende Definition gegeben: „symptomatic patients, that is, those with a history of cerebral ischaemic events in the territory of a stenosed carotid artery“ (48). Dieses Review wurde 2017 mit dem Verweis erneuert, dass „symptomatisch“ wie in den hinterlegten RCT definiert wurde (s.u.) (49) <sup>8</sup>.

#### Ältere Studien

In einem *Cochrane-Review* aus 2004 wurden asymptomatische Carotisstenosen folgendermaßen definiert: “patients with no history at all of cerebrovascular symptoms, remote (more than six months) carotid territory symptoms, prior symptoms in the vertebrobasilar circulation, and prior carotid territory symptoms or a history of CEA on the contralateral side were deemed asymptomatic” (50).

Symptomatische Stenosen wurden in einem SR aus dem Jahr 2004 definiert als: “patients with carotid stenosis and recent transient ischaemic attacks or minor ischaemic strokes in the territory of that artery” (30).

Die großen randomisierten Studien zur Evaluation der CEA verwendeten folgende Definitionen:

#### Asymptomatisch:

- In ACST waren Patienten eingeschlossen mit einer Stenose mit „this stenosis had not caused any stroke, transient cerebral ischaemia, or other relevant neurological symptoms in the past 6 months“. Diese Entscheidung war vom lokalen Neurologen getroffen worden: „The local collaborating neurologist or stroke doctor was asked to confirm that every patient had no history of disabling stroke and had been neurologically asymptomatic for at least the past 6 months (although patients with minor neurological signs were still eligible provided there were no neurological symptoms in response to specific questioning) (51).
- In den Veteran Affairs Trial No. 309 wurden Patienten mit einer >50%igen Stenose eingeschlossen. Patienten mit „previous cerebral infarction, previous endarterectomy with restenosis, previous extracranial-to-intracranial bypass“ wurden ausgeschlossen. Ein Zeitrahmen ist nicht erwähnt (52).
- Auch aus ACAS wurden ohne Nennung eines Zeitrahmens Patienten ausgeschlossen, die „cerebrovascular events in the distribution of the study carotid artery or in that of the vertebrobasilar arterial system“ hatten (53).

#### Symptomatisch:

- ECST, 1998 (54): “ischaemic cerebrovascular event (TIA, retinal infarction or nondisabling ischaemic stroke) ipsilateral to carotid stenosis, within 6 months of randomization“.
- NASCET, 1991 (55): “ischaemic cerebrovascular event (TIA, transient monocular blindness or minor nondisabling ischaemic stroke) ipsilateral to carotid stenosis, within 4 months of randomization“.
- Veteran Affairs Trial No. 309, 1991 (56): “ischaemic cerebrovascular event (TIA, transient monocular blindness or small completed stroke) ipsilateral to carotid stenosis, within 4 months of randomization“.

<sup>6</sup> LL-Tabelle 12

<sup>7</sup> LL-Tabelle 13

<sup>8</sup> KSRA34077, Orrapin et al., Cochrane Review 2017



Nach der zuvor angegebenen Definition symptomatischer Stenosen war in den relevanten CEA-Studien meist ein Zeitintervall von vier bis sechs Monaten definiert worden (51, 54, 55). RCTs mit verschiedenen Intervalllängen existieren nicht.

#### 5.2.4 Bewertung der Evidenz

Stenosen der A. carotis können anhand unterschiedlicher Kriterien eingeteilt werden. Neben der quantitativen Graduierung stellt die Differenzierung nach der klinischen Wertigkeit ein relevantes Kriterium dar. Es ist zu unterscheiden zwischen Stenosen, die zu neurologischen Symptomen geführt haben und solchen, die dies nicht getan haben. Für die Fragen nach carotis-assoziierten Symptomen, Kriterien zur Differenzierung zwischen asymptomatisch und symptomatisch und zur Bedeutung der Differenzierung zwischen emboligener und hämodynamisch relevanter Stenose gibt es keine studienbasierte Evidenz (**Empfehlungen A und B**). Daher können hier nur Experten-Konsens-Empfehlungen gegeben werden. Typische Symptome, die durch Stenosen der A. carotis verursacht werden, sind monokuläre Sehstörungen durch retinale Ischämien (Amaurosis fugax), einseitige Paresen, einseitige Gefühlsstörungen, Sprachstörungen (Aphasie) und Sprechstörungen (Dysarthrie). Homonyme, bilaterale Gesichtsfeldeinschränkungen durch Infarkte im Territorium der A. cerebri posterior können nur im Falle einer Versorgungsvariante (sog. embryonaler Abgang der A. cerebri posterior aus der A. carotis interna) von einer Carotisstenose verursacht werden. Schwindel, Doppelbilder, Gedächtnisstörungen und Kopfschmerzen sind keine typischen Symptome einer Carotisstenose.

Die klinische Symptomatik spielt auch bei den Ein- und Ausschlusskriterien klinischer Studien zur Behandlung von Carotisstenosen eine wesentliche Rolle. Die Unterscheidung zwischen asymptomatischer und symptomatischer Stenose beruht im Wesentlichen auf den prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien der RCTS zur Evaluation der CEA im Vergleich zu einer rein konservativen Behandlung. Die Notwendigkeit zur Differenzierung zwischen asymptomatischer und symptomatischer Stenose beruht auf dem unterschiedlichen Risiko eines zerebrovaskulären Ereignisses und auf dem unterschiedlich hohen Behandlungsrisiko. Carotisstenosen, die bereits zu einem zerebrovaskulären Ereignis geführt haben, weisen ein deutlich erhöhtes Rezidivrisiko auf. Die wesentlichen Methoden zur Differenzierung zwischen asymptomatischen und symptomatischen Stenosen sind eine ausführliche Anamnese und die klinisch neurologische Untersuchung. Die Studien zur CEA asymptomatischer Stenosen verwendeten gering voneinander abweichende Definitionen (s.o.).

Die großen RCTS zur Evaluierung der CEA bei Patienten mit symptomatischer Carotisstenose schlossen Patienten ein, die kürzlich ein neurologisches Ereignis im Versorgungsgebiet der stenosierten A. carotis interna hatten; solche Ereignisse konnten nicht-behindernde Schlaganfälle, TIAs oder retinale Ischämien sein (54, 55). Zur Qualifizierung für ECST musste sich dieses Ereignis innerhalb der vergangenen sechs Monate ereignet haben, für NASCET und die VA-Studie war ein Zeitraum von vier Monaten definiert worden (**Empfehlung C**). Anzumerken sei hier, dass für diese Studien eine TIA noch als ein fokales neurologisches Symptom von bis zu 24 Stunden Dauer definiert worden war. In den letzten Jahren wurden allerdings zunehmende Kenntnisse über Pathophysiologie und Verlauf von TIAs gewonnen. Die American Stroke Association (ASA) empfiehlt daher, eine TIA zu definieren als eine vorübergehende Episode neurologischer Symptomatik hervorgerufen durch eine fokale zerebrale, spinale oder retinale Ischämie ohne Nachweis eines Infarktes (57). Eine zeitliche Begrenzung der Symptombdauer für die Definition wird explizit nicht mehr verwendet. Patienten, die trotz klinisch flüchtiger Symptomatik in der Bildgebung einen nachweisbaren Infarkt haben, werden als Hirninfarktpatienten gewertet. Bisher gibt es jedoch keine Studien, die das Rezidiv- oder Behandlungsrisiko symptomatischer Carotisstenosen nach TIA in Abhängigkeit vom Nachweis zerebraler Infarkte in der Schnittbildgebung untersucht haben.

Mittels CCT und MRT können bei zahlreichen Patienten mit nach klinischen Kriterien asymptomatischer Carotisstenose zerebrale Läsionen nachgewiesen werden, sog. „stumme“ Infarkte. In einem Konsensuspaper formulierte die AHA in 2013, dass ein ZNS-Infarkt ein ischämiebedingter Zelltod in Gehirn, Rückenmark oder Retina darstellt, was durch pathologische oder bildgebende Befunde objektiviert oder durch klinische Erkenntnis bestimmt werden kann (46). Daraus ist zu folgern, dass klinisch stumme Infarkte solchen mit klinischen Symptomen gleichgestellt sind (**Empfehlung D**). Es liegen auch Hinweise vor, dass solche stummen Infarkte ein unabhängiger Risikofaktor für künftige zerebrovaskuläre Ereignisse sind (58, 59). Auch wenn es keine RCTS zur Behandlung von Patienten mit klinisch stummen carotis-bedingten Hirninfarkten gibt, ist es pathophysiologisch plausibel, nachweislich frische morphologische Veränderungen nicht anders zu bewerten als eine kürzliche klinische Symptomatik. Nach der zuvor angegebenen Definition symptomatischer Stenosen war in den relevanten Studien meist ein Zeitintervall von vier bis sechs Monaten definiert worden. Die Rationale eine in der Vergangenheit symptomatische Stenose nach einer bestimmten Zeitperiode wieder als asymptomatisch zu bezeichnen, basiert auf der Beobachtung eines mit der Zeit abnehmenden Rezidivrisikos. In der Oxford-Vascular Studie lag das Rezidivrisiko symptomatischer Stenosen  $\geq 50\%$ <sup>NASCET</sup> innerhalb von 14 Tagen bei 21%, innerhalb von 30 Tagen bei 28% und innerhalb von 12 Wochen bei 32% (60). Auch in den

konservativ behandelten Subgruppen aus ECST und NASCET kann ein solcher Zeiteffekt nachgewiesen werden; das Rezidivrisiko betrug im ersten Monat ca. 10%, im ersten Jahr 25%, im zweiten Jahr 5% und dann jährlich 2% (61). Diese Kriterien, z.B. in Bezug auf die Definition zeitlicher Größen, sind jedoch nicht studienmäßig miteinander verglichen worden. Daher sind auch die diesbezüglichen Empfehlungen als EK anzusehen.

Arteriosklerotische Stenosen führen zumeist durch arterio-arterielle Embolie zu einem Hirninfarkt, echte hämodynamische Infarkte sind seltener (5-8% der Fälle) (62). Durch konservative Therapiemaßnahmen (Thrombozytenfunktionshemmer, Statine, Antihypertensiva) kann hauptsächlich das Embolierisiko gesenkt werden. Es gibt keine studienbelegten Hinweise, dass das Behandlungsrisiko signifikant davon abhängt, ob eine Stenose durch eine Embolie oder eine Minderung des zerebralen Perfusionsdruckes symptomatisch war.

### 5.2.5 Methodenkritik/offene Fragen

Die Unterscheidung ob eine Carotisstenose klinische Symptome verursacht hat, ist anhand von medizinisch-neurologischem Basiswissen zu entscheiden. Problematisch wird die Integration apparativer, bildgebender Befunde. Bisher ist in Studien nicht untersucht worden, ob technische Befunde die gleiche Wertigkeit wie anamnestische Angaben oder klinische Untersuchungsbefunde in Bezug auf das Ereignis- und Behandlungsrisiko aufweisen. Hier besteht weiterer Forschungsbedarf.

### 5.3 Welche Skalen sind zur Beurteilung des Schweregrades einer zerebralen Ischämie notwendig, geeignet und zu empfehlen?

#### 5.3.1 Empfehlungen

Nr.	Empfehlung	Grad*	LoE°	Lit.
A	<b>UNVERÄNDERT:</b> Zur Quantifizierung der klinisch neurologischen Symptome sollte eine etablierte Schlaganfall-Skala verwendet werden. Zu empfehlen ist die NIH-Stroke Scale. Um die aus einem Schlaganfall resultierende Behinderung zu quantifizieren, sollte die modifizierte Rankin Skala verwendet werden. Zur Beschreibung des pflegerischen Betreuungsaufwandes sollte der Barthel-Index verwendet werden		EK	

\*Grad der Empfehlung: EK = Expertenkonsens

#### 5.3.2 Leitlinien, Reviews, Studien

**Leitliniensynopse:** Die bisher existierenden LL enthalten hierzu keine Angaben

**Systematische Reviews/RCTs:** Liegen nicht vor.

**Weitere Originalarbeiten:** keine berücksichtigt.

#### 5.3.3 Bewertung der Evidenz

Schweregrad und Auswirkung eines Schlaganfalls auf das tägliche Leben können anhand verschiedener Schlaganfallskalen semiquantitativ erfasst werden. Grundsätzlich kann zwischen Skalen unterschieden werden, die die neurologischen Symptome erfassen und solchen, die das Ausmaß der Behinderung angeben. Es gibt keine Studien, die speziell bei Patienten mit Carotisstenosen die Anwendbarkeit neurologischer Skalen untersucht hat. Im klinischen Alltag hat sich in der Neurologie die *National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)* durchgesetzt, um die neurologischen Symptome von Schlaganfallpatienten zu erfassen. Diese Skala eignet sich vor allem zur Quantifizierung von Symptomen in der Carotisstrombahn, da sie Schwächen bei der Graduierung von Symptomen der vertebrobasilären Zirkulation hat. Nach Schulung mittels Video oder Internet (63) ist die NIHSS einfach und valide anzuwenden, es existieren gute Formblätter zur Dokumentation (**Empfehlung A**). Weitere symptomorientierte Skalen wie die *Scandinavian Stroke Scale* oder die *European Stroke Scale* werden kaum mehr eingesetzt, obwohl Reliabilität und Validität vergleichbar sind.

Die *modifizierte Rankin-Scale (mRS)* ist nützlich, um mittels einer eindimensionalen Größe das Ausmaß der Behinderung eines Patienten zu beschreiben. Es gibt validierte Möglichkeiten, diese Skala auch im Rahmen eines Telefoninterviews zu erfassen. Wegen der großen Dynamik der Symptomatik in den ersten Tagen, ist eine stabile Einordnung anhand der Rankin-Scale erst nach einigen Wochen sinnvoll, etabliert sind 30 Tage und 6 Monate. Verschiedene Dichotomisierungen sind möglich, um Schweregradgruppen zu bilden. In zahlreichen Studien (*NASCET; SPACE, EVA3S, ICSS*) wird eine Ausprägung von wenigstens 3 auf der mRS als behindernd bezeichnet.

Der *Barthel-Index* dient als wichtiges Outcome-Kriterium, da er sich an der Hilfsbedürftigkeit des Patienten bei den Aktivitäten des täglichen Lebens orientiert. Er wird daher auch verwendet, um die Hilfsbedürftigkeit vor einer geplanten Rehabilitationsmaßnahme und die Eingruppierung in die verschiedenen Phasen der stationären Rehabilitation zu beschreiben.

#### 5.3.4 Methodenkritik/offene Fragen

Es erscheint fraglich, ob die Wissenslücke, ob bestimmte Schlaganfallskalen bei Patienten mit Carotisstenose besser geeignet sind als andere, geschlossen werden sollte.

## 5.4 Welche Untersuchungsverfahren sind valide zur Diagnostik und Verlaufsbeobachtung einer extracraniellen Carotisstenose?

### 5.4.1 Empfehlungen

Nr.	Empfehlungen	Grad*	LoE°	Lit
A	<b>MODIFIZIERT:</b> Zur Detektion einer Stenose der A. carotis interna sollte die Auskultation nicht angewendet werden	↓	2	(64)
B	<b>MODIFIZIERT:</b> Bei V.a. Carotisstenose soll eine farbkodierte Duplexsonographie durch einen erfahrenen Untersucher erfolgen	↑↑	1	(11)
C	<b>UNVERÄNDERT:</b> Wenn Zweifel an der Graduierung bestehen oder durch additive intrathorakale oder intracraniale Gefäßprozesse, oder kontralaterale hämodynamisch relevante Gefäßveränderungen die Ultraschall-Diagnostik erschwert ist, wird eine zusätzliche CT-Angiographie oder eine MR-Angiographie empfohlen	EK		(11, 29, 65)
D	<b>MODIFIZIERT:</b> Eine diagnostische DSA mit selektiver Sondierung der A. carotis sollte nicht routinemäßig erfolgen. Sie sollte nur dann erfolgen, wenn mit den nicht-invasiven Verfahren keine konklusive Aussage möglich ist und eine therapeutische Konsequenz resultiert. Die Komplikationsrate soll unter 0,5% liegen	↑	1	(11, 29)
E	<b>UNVERÄNDERT:</b> Bei Angabe des Ausmaßes einer Carotisstenose soll das diagnostische Verfahren und die zur Quantifizierung verwendete Stenosedefinition (NASCET) angegeben werden	EK		(66)
F	<b>UNVERÄNDERT:</b> Sind Kontrolluntersuchungen geplant, sollte eine nicht-invasive Methode - in aller Regel die Duplexsonographie - angewendet werden	EK		
G	<b>UNVERÄNDERT:</b> Von einer Zunahme des Stenoseausmaßes sollte ab einem Unterschied von ≥10% ausgegangen werden	EK		
H	<b>UNVERÄNDERT:</b> Die Ultraschalluntersuchung soll nach den Empfehlungen der DEGUM erfolgen	EK		(66)
I	<b>MODIFIZIERT:</b> Bei Vorliegen einer extracraniellen Carotisstenose kann der Nachweis bzw. Ausschluss einer Tandemstenose sinnvoll sein, um eine individualisierte Behandlungsindikation stellen zu können	EK		(67)

\*Grad der Empfehlung: ↑↑/↓↓ = starke Empfehlung („soll“ / „soll nicht“), ↑/↓ = Empfehlung („sollte“ / „sollte nicht“), = starke Empfehlung („soll“), ↑ = Empfehlung („sollte“), ↔ = Empfehlung offen („kann“), EK = Expertenkonsens

° Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine (2009, s. Leitlinienreport zu dieser S3 LL)

### 5.4.2 Leitliniensynopse

Zur *Detektion von Carotisstenosen durch Auskultation* wurde bereits in älteren LL festgehalten, dass ein Strömungsgeräusch (SG) nicht unbedingt für eine höhergradige Stenose spricht. Das Fehlen eines SG diese aber auch nicht ausschließt (ESVS 2009 (68)). In der aktuellen ESVS LL 2018 und der ESC LL 2018 wird zur Auskultation nicht mehr Stellung genommen.

Zur apparativen Diagnostik von Carotisstenosen enthalten verschiedene LL Angaben:

**NEU 2018:** Die ESVS und die European Society for Cardiology (ESC) geben auf der Basis eines HTA Berichts aus 2006 (65, 69) folgende starke Empfehlungen<sup>9</sup> (11, 29).

- DUS (erste Untersuchung), CTA und /oder MRA werden empfohlen, zur Evaluation des Ausmaßes der Carotisstenose (Class I, LoE A)
- Falls eine CEA erwogen wird, soll die duplexsonographische Abschätzung des Stenosegrades durch CTA oder MRA oder durch eine erneute DUS durch einen weiteren Untersucher bestätigt werden (Class I, LoE A)
- Falls CAS erwogen wird, soll jedwede DUS durch eine CTA oder MRA ergänzt werden, um zusätzliche Informationen zum Aortenbogen, sowie der extra- und intracraniellen Zirkulation zu erhalten (Class I, LoE A)
- Abteilungen, in denen die Therapieentscheidung allein auf DUS basiert, sollen dokumentieren, welche Messmethode angewandt worden ist (Class I, LoE C, nur ESVS)
- Eine intraarterielle DSA soll nicht durchgeführt werden, wenn eine revaskularisierende Maßnahme erwogen wird, sofern keine signifikant diskrepanten Unterschiede in der nicht-invasiven Bildgebung vorliegen (Class III, LoE A, nur ESVS)

**NEU 2016:** National Clinical Guideline for Stroke, London, Royal College of Physicians (70): Nach einer TIA oder einem Schlaganfall soll der Stenosegrad einer Carotisstenose entsprechend der NASCET Kriterien bestimmt werden. Patienten mit einem nicht-behindernden Schlaganfall oder einer TIA sollten für eine Carotisrevaskularisierung evaluiert werden. Sofern hierzu Einverständnis besteht, sollte dringend eine Carotis-Bildgebung mittels DUS, CTA oder MRA erfolgen, um den Stenosegrad zu ermitteln. Falls eine  $\geq 50\%$ ige Stenose diagnostiziert wird, sollte eine zweite apparative Untersuchung erfolgen, um den Befund zu bestätigen<sup>10</sup>.

**NEU 2014:** Canadian Best Practise Recommendations for stroke care (71): eine Carotisstenose sollte mittel CTA allein oder durch zwei nicht-invasive Modalitäten (MRA und DUS) oder mittels DSA gemessen werden (schwache Evidenz<sup>11</sup>).

### 5.4.3 Systematische Reviews zur neurologischen Bedeutung von Strömungsgeräuschen (SG)

#### Ältere Studien

In einem SR/Metaanalyse (2010, 28 Publikationen, 17.913 Patienten, 67.708 Patientenjahre) konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem SG über der extracraniellen Carotidbifurkation ein 4fach erhöhtes Risiko für eine TIA (Risk Ratio 4,00; CI 1,8-9,0,  $p < 0,0005$ ) sowie ein 2,5fach erhöhtes Schlaganfallrisiko (CI 1,8-3,5,  $p < 0,0005$ ) haben. Bei Berechnung des Risikos eines zerebrovaskulären Ereignisses betrug die Wahrscheinlichkeit einer TIA bei Vorliegen eines SG 2,6 in 100 Patientenjahren (95% CI 2,0-3,2,  $p < 0,0005$ ) vs. 0,9 in 100 Patientenjahren (CI 0,2-1,6;  $p = 0,02$ ) bei fehlendem SG. Die entsprechende Schlaganfallrate betrug 1,6/100 Patientenjahre (95% CI 1,3-1,9,  $p < 0,0005$ ) bzw. 1,3/100 Patientenjahre (95% CI 0,8-1,7,  $p < 0,0005$ ). Die Autoren schlussfolgerten, dass das Vorliegen einer Carotis-SG mit einem erhöhten zerebrovaskulären Risiko einhergehen könnte (72).

In einem weiteren SR (2008) wurde anhand von 22 Publikationen (17.295 Patienten, 62.413 Patientenjahre) die kardiovaskuläre Morbidität von Patienten mit SG über der A. carotis untersucht. Hierbei zeigte sich, dass Patienten mit einem SG das Risiko eines Myokardinfarkts von 3,69/100 Patientenjahre (95% CI 2,97-5,40) vs. 1,86/100 Patientenjahre (0,24-3,48) bei fehlendem SG. Das jährliche kardiovaskuläre Todesfallrisiko betrug 2,85/100 Patientenjahre [2,16-3,54] vs. 1,11/100 Patientenjahre [0,45-1,76]. Die Wahrscheinlichkeit eines Myokardinfarkts ist beim Vorliegen eines SG signifikant erhöht (OR 2,15; 95% CI 1,67-2,78), ebenso das Risiko eines kardiovaskulär verursachten Todes (OR 2,27; 95% CI 1,49-3,49). Zusammenfassend könnte das Vorliegen eines Carotis-SG somit helfen, kardiovaskuläre Risikopatienten zu identifizieren, die von einer intensivierten Diagnostik und ggfs. Therapie profitieren könnten (73).

### 5.4.4 Systematische Reviews zur apparativen Diagnostik des Stenosegrades von Carotisstenosen

#### Ältere Studien

Die o.g. Empfehlungen basieren auf älteren SR und MA, die zeigen konnten, dass DUS, MRA und CTA höhergradige Carotisstenosen zuverlässig nachweisen können (65, 74). Ein SR aus 2006 erfasste 41 Studien (2.541 Patienten mit

<sup>9</sup> LL-Tabellen 11 und 12

<sup>10</sup> LL-Tabelle 10

<sup>11</sup> LL-Tabelle 4

4.876 Carotisstenosen) (65). Als Goldstandard war jeweils die DSA gewählt. Dieser SR deutet an, dass Ultraschall, CTA, native MRA und kontrast-verstärkte MRA (ce-MRA) eine hohe Sensitivität und Spezifität zur Diagnostik hochgradiger (70-99%<sup>NASCET</sup>) Carotisstenosen haben. Die ce-MRA ist nach dieser Analyse etwas sensitiver (0,94; 95% CI 0,88–0,97) und spezifischer (0,93; CI 0,89–0,96) als die Dopplersonographie (Sensitivität 0,89; Spezifität 0,84), native MRA (Sensitivität 0,88; Spezifität 0,84) und CTA (Sensitivität 0,76; Spezifität 0,94). Für mäßiggradige 50-69%<sup>NASCET</sup>ige Stenosen sind weniger Daten publiziert; Sensitivität und Spezifität der Verfahren ist deutlich schlechter. Auch für die Kombination verschiedener Verfahren sind keine validen Daten publiziert. Diese systematische Übersicht zeigte auch, dass es zwischen den einzelnen Studien deutliche Inhomogenitäten gibt, was u.a. als Hinweise auf einen Publikations-Bias gewertet wurden.

#### 5.4.5 Weitere Originalarbeiten

In der letzten Ausgabe dieser S3-LL gab es noch einige Themen, die „nur“ in Originalarbeiten behandelt wurden. Zwischenzeitlich sind alle Themen in SR abgehandelt, weswegen die Einzelarbeiten hier nicht mehr diskutiert werden.

#### 5.4.6 Tandemstenosen

Arteriosklerotische Veränderungen sind oft nicht nur auf die Carotidbifurkation beschränkt. Auch weiter proximal, dann zumeist am Abgang der ACC, oder weiter distal im Bereich des Carotissiphon oder der intracraniellen Strombahn sind arteriosklerotische Veränderungen häufig. Zur Häufigkeit von Tandemstenosen existieren wenige systematische Arbeiten. In einer retrospektiven Studie fanden Rouleau bei 672 Patienten mit >70%iger Bifurkationsstenose in 2,1% der Fälle eine >50%ige ACC- und in 7,7% eine > 50%ige Siphon- oder Mediastenose (75). Nur wenige Daten liegen zur Bedeutung von Tandemstenosen vor. In der gleichen Arbeit berichteten Rouleau et al., dass in nur einem Fall wegen der Tandemstenose die ursprünglich geplante CEA nicht durchgeführt wurde. Aus der NASCET-Studie wurden Patienten mit höhergradiger additiver intracranieller Stenose ausgeschlossen. Dennoch wurde eine Subgruppenanalyse der Patienten mit additiver intracranieller Arteriosklerose publiziert, in die weit überwiegend (99,5%) Patientrn mit <50%igen intracraniellen Stenosen eingeschlossen wurden (67). Es fand sich eine Risikoerhöhung bei konservativer Therapie in Abhängigkeit des Ausmaßes der extracraniellen Stenose; dieser Zusammenhang bestand nicht bei den operativ behandelten Patienten (**Empfehlung I**). Die Gruppe mit hochgradiger extracranieller Stenose und gleichzeitig intracranieller Stenose hatte einen besonders hohen Benefit von der CEA mit einer NNT von 3 ohne erhöhtes OP-Risiko (6,7% vs. 6,1%). In einer Metaanalyse von fünf Studien unter Einschluss der ECST war das perioperative Mortalitäts- und Schlaganfallrisiko hingegen bei Vorhandensein einer additiven intracraniellen Stenose um den Faktor 1,56 (95% CI 1,03-2,56) erhöht. In ECST alleine war der Unterschied 8,0% vs. 6,2% (n.s.) (76).

#### 5.4.7 Bewertung der Evidenz

Die *Auskultation der A. carotis* ist häufig geübte Praxis bei der klinischen Untersuchung. Allerdings ist die Sensitivität und Spezifität zur Identifizierung von Carotisstenosen nur mäßig. Mit Ausnahme der SR/MA von Pickett 2008 (73) und 2010 (72) liegen keine weiteren qualitativ hochwertigen SR oder MA vor. Verschiedene Fall-Kontroll-Studien weisen auf eine Sensitivität um 50% hin, die Spezifität ist mit 75%-98% höher (77, 78). Gründe für die geringe Sensitivität sind, dass geringgradige aber auch höchstgradige Stenosen kein auskultierbares Strömungsgeräusch erzeugen. Falsch positive Befunde können durch Stenosen der A. carotis externa, durch kräftige Schilddrüsenarterien oder als fortgeleitetes Geräusch einer Aortenklappenstenose entstehen (**Empfehlung A**).

Zur *apparativen Detektion und Quantifizierung von Carotisstenosen* stehen verschiedene Methoden zur Verfügung: Doppler- und Duplex-Sonographie (DUS), CT-Angiographie (CTA), MR-Angiographie (MRA) ohne und mit Kontrastmittel (ce-MRA) und die selektive digitale Subtraktions-Angiographie (DSA). Die *ESVS (2018)* empfiehlt Letztere nur noch für den Fall divergenter Befunde in der nicht-invasiven Bildgebung (11, 29).

*Die Doppler- und Duplex-Sonographie (DUS):* Die DUS hat den Vorteil, dass sie für Patienten wie Untersucher harmlos, weit verbreitet, rasch verfügbar und preisgünstig ist. Die DUS ist daher ein integraler Bestandteil der Evaluation der hirnversorgenden Arterien (79). Schon mit einfachen Dopplerverfahren sind die Quantifizierung des Stenosegrades und die Lokalisation des extracraniellen Gefäßprozesses zuverlässig möglich (80). Mittels B-Bild und farbkodierten Duplexverfahren können auch Morphologie und Ausdehnung der stenoseverursachenden Pathologie beurteilt werden. Die transcranielle Doppler/Duplexsonographie (TCD) erlaubt die Beurteilung der hämodynamischen Kompensation (**Empfehlungen B, F, G**).

**Tabelle 5-1: Stenosegraduierung der A. carotis interna nach aktuellen DEGUM Kriterien (81)**

Stenosegrad (NAS CET-Definition) [%]		10	20 - 40	50	60	70	80	90	Verschluss
Stenosegrad alt (ECST-Definition) [%]		45	50 - 60	70	75	80	90	95	Verschluss
<b>Hauptkriterien</b>	1. B-Bild	+++	+						
	2. Farb-Doppler-Bild	+	+++	+	+	+	+	+	+++
	3. Systolische Spitzengeschwindigkeit im Stenosemaximum [cm/s] ca.			200	250	300	350-400	100-500	
	4. Systolische Spitzengeschwindigkeit poststenotisch [cm/s]					>50	<50	<30	
	5. Kollateralen und Vorstufen (Periorbitalarterien / ACA)					(+)	++	+++	+++
<b>Zusatzkriterien</b>	6. Diastolische Strömungsverlangsamung prästenotisch (ACC)					(+)	++	+++	+++
	7. Strömungsstörungen poststenotisch			+	+	++	+++	(+)	
	8. Enddiastolische Strömungsgeschwindigkeit im Stenosemaximum [cm/s]			bis 100	bis 100	über 100	über 100		
	9. Konfetti-Zeichen				(+)	++	++		
	10. Stenoseindex ACI/ACC			≥2	≥2	≥4	≥4		

**Anmerkungen:** ACA: A. cerebri anterior. ACC: A. carotis communis. ACI: A. carotis interna, Stenosegrad nach NAS CET [%]: die Zahlenangaben betreffen jeweils einen 10%-Bereich ( $\pm 5\%$ ).

Ad 2: Nachweis der geringgradigen Stenose (lokal Alias-Effekt) in Abgrenzung zur nicht stenosierenden Plaque, Darstellung der Strömungsrichtung bei mittel- und hochgradigen Stenosen sowie Nachweis des Gefäßverschlusses

Ad 3: Kriterien gelten für Stenosen mit einer Länge von 1-2 cm und nur eingeschränkt bei Mehrgefäßprozessen

Ad 4: Messung weit distal, außerhalb der Zone mit Jetstrom und Strömungsstörungen

Ad 5: Evtl. ist nur eine der Kollateralverbindungen betroffen: wenn allein extracraniell untersucht wird, ist die Wertigkeit der Befunde geringer

Ad 9: Konfetti-Zeichen ist nur erkennbar bei niedrig eingestellter Pulsreplikationsfrequenz (PRF)

Zahlreiche Kriterien zur Stenosequantifizierung mittels DUS sind beschrieben worden (74). Grenzwerte für die einzelnen Stenosekategorien (z.B.  $\geq 70\%$  NAS CET) wurden am häufigsten für die systolische Spitzengeschwindigkeit angegeben; enddiastolische Geschwindigkeit oder der Quotient aus ACI und ACC erhöhten die Trennschärfe dabei nicht. Methodisch ist die Verwendung fester Grenzwerte allerdings problematisch, da sie in hohem Maße von der Zusammensetzung des Patientenkollektivs bestimmt werden, an dem sie ermittelt wurden. Eine Übertragung auf andere Kollektive, z.B. andere Zentren oder spätere Untersuchungen im gleichen Zentrum, sind daher immer fehlerbehaftet (81). Demgegenüber erlaubt die Kombination mehrerer Ultraschallparameter, wie sie in den deutschsprachigen Ländern in Anlehnung an eine Empfehlung der DEGUM seit Jahren etabliert ist, eine valide und direkte Abschätzung des Stenosegrades in 10%-Schritten (81). Tabelle 5-1: Stenosegraduierung der A. carotis interna nach aktuellen DEGUM Kriterien (81) zeigt synoptisch die dazu erforderlichen Ultraschallparameter, deren Kombination und die den jeweiligen Parameterkonstellationen zugeordneten Stenosegrade. In der aktuellen ESVS-Leitlinie wird eine systolische Maximalgeschwindigkeit (PSV) von 230cm/s zur Identifizierung einer  $<70\%$  (nach NAS CET) Carotisstenose empfohlen.

Zur richtigen Einordnung von Ultraschallbefunden ist die Kenntnis möglicher Fehlerquellen bei der Stenosegraduierung bedeutsam. Diese können durch den Patienten, den Untersucher oder die Methodik bedingt sein:

- *Patientenbezogene Faktoren:* korpulenter Hals, unbewegliche Halswirbelsäule, anatomische Normvarianten, starke Unruhe, mangelnde Compliance.
- *Untersucherbedingte Faktoren:* Mangelnde Erfahrung, Verwechslung von Gefäßen, Verwendung schlechter Geräteeinstellungen.



- **Methodenbedingte Faktoren:** Verpassen der Stenose wegen hoher Kalzifizierungsanteile, Fehlinterpretation einer Pseudo-Okklusion als Verschluss, Unterschätzung des Stenoseausmaßes bei reduzierterem Herzminutenvolumen oder additiver distaler Läsion, Überschätzung des Stenoseausmaßes bei additiven kontralateralen Läsionen.

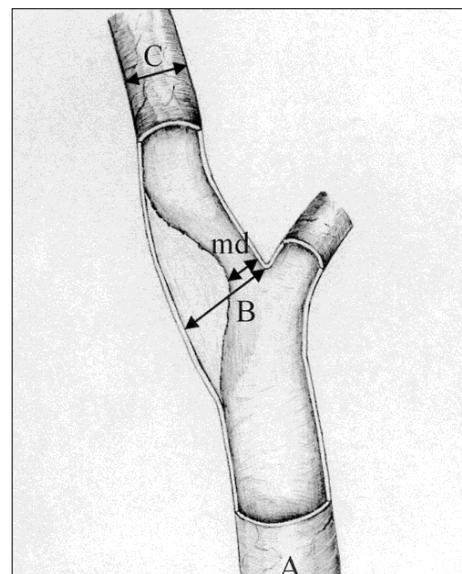
Limitierender Faktor jeder sonographischen Untersuchung ist ihre starke Abhängigkeit von Ausbildungsstand und Erfahrung des Untersuchers. Die Ultraschallausrüstung sollte technisch in Ordnung sein und dem Stand der Zeit entsprechen. Zwar hat sich mit der Entwicklung und Verbreitung der Farbduplex-Sonographie die Untersuchungstechnik verbessert und wohl auch vereinfacht, doch dies kann nicht die Kenntnis der physikalischen und physiologischen Grundlagen sowie die Fertigkeit mit dem Umgang der Schallsonde ersetzen. Daher ist für die qualitativ hochwertige Anwendung des Ultraschalls eine erhebliche Einarbeitungszeit und kontinuierliche Durchführung auch bei pathologischen Befunden erforderlich. Die in Deutschland von der *Ultraschallvereinbarung der Kassen-ärztlichen Bundesvereinigung* genannten 200 Doppler- und Duplexuntersuchungen der hirnversorgenden Arterien stellen nur eine Mindestanforderung dar, und es gilt nach wie vor eine Zahl von etwa 1.000 Untersuchungen, ab der ein suffizienter Qualitätsstandard erreicht wird. Außerdem sollte die Durchführung der Methode den Institutionen vorbehalten bleiben, die mit einer jährlichen Mindestzahl von 400 Untersuchungen hirnversorgender Arterien ein Minimum an Training anbieten können (82).

Ultraschall-Ergebnisse sollten prospektiv mit anderen Techniken verglichen werden, wenn diese durchgeführt worden sind. Die US LL empfehlen, DUS nur in einem zertifizierten Ultraschalllabor durchführen zu lassen. Die Ergebnisse von DUS und MRA sollten prospektiv verglichen werden und falls vorhanden mit der DSA verglichen werden, sowohl lokal als auch national. Für klinische Studien sind darüber hinaus zentralisierte Trainings empfohlen (83-85).

**CT-Angiographie (CTA):** Die CTA mit Spiraltechnik misst den morphologischen Durchmesser der Carotisstenose und beruht daher im Gegensatz zum Ultraschall und zur MRA nicht auf einem Flussphänomen. Sie ist zwingend auf die Applikation relativ hoher Kontrastmitteldosen angewiesen und unterliegt daher Einschränkungen. Wegen des hohen Kontrasts zwischen Gefäßlumen, Gefäßwand und umliegenden Weichteilen können mit der CTA Verschlüsse besser identifiziert werden als mit DUS oder MRA (86), allerdings werden vor allem bei hohem Kalkanteil Stenosen überschätzt. **(Empfehlung C).**

**MR-Angiographie (MRA):** Die MRA stellt eine ebenfalls nicht-invasive und somit ungefährliche Methode dar **(Empfehlung C)**. Die Artefaktanfälligkeit durch Knochen und Luft ist geringer als bei der CTA und sie ist weniger untersucherabhängig als der Ultraschall (87, 88). Allerdings können Bewegungs- und Schluckartefakte die Bildqualität negativ beeinflussen und sie ist bei Patienten mit Herzschrittmacher kontraindiziert. Die räumliche Auflösung ist limitiert und sowohl Ausmaß als auch Länge der Stenose können überschätzt werden. Durch Einführung kontrastmittelverstärkter Techniken konnte die Aussagekraft gesteigert werden (89, 90). Die MRA wird allerdings von bis zu 10% aller Menschen wegen Platzangst nicht toleriert.

**Selektive digitale Subtraktions-Angiographie (DSA):** Die DSA ist eine invasive, ebenfalls kontrastmittelabhängige Technik mit der Carotisstenosen mit hoher Reliabilität detektiert werden können. Das Risiko der rein diagnostischen Angiographie ist nicht zu vernachlässigen und beträgt bei selektiver DSA bis zu 1% **(Empfehlung D)** (53, 91). Die apparative Gefäßdiagnostik soll valide und reliabel die Einteilung einer Stenose nach einem etablierten Stenosemaß (Tabelle 5-1: Stenosegraduierung der A. carotis interna nach aktuellen DEGUM Kriterien (81) ermöglichen. Neben der Einteilung in die Gruppen geringgradig (<50%<sup>NASCET</sup>), mäßiggradig (50-69%<sup>NASCET</sup>) und hochgradig (70-99%<sup>NASCET</sup>) muss auch die sichere Detektion von kompletten Verschlüssen möglich sein. Das Risiko eines bleibenden neurologischen Defizits in der Folge einer diagnostischen zerebralen Angiographie ist nicht unerheblich und beträgt zwischen 0,3 und 5,7%. Patienten mit symptomatischer Stenose haben ein 2-3fach erhöhtes Risiko gegenüber asymptomatischen Patienten. Hinzu kommt für alle Patienten das Risiko eines vorübergehenden neurologischen Defizits, das ca. 2-3 mal höher als das für ein bleibendes Defizit ist. Erfahrene Untersucher haben bis zu 6mal niedrigere Komplikationsraten als unerfahrene. Analysen der Lernkurven deuten an, dass etwa 200 Untersuchungen notwendig sind, um eine ausreichend niedrige Komplikationsrate zu erzielen (92).



**Abbildung 5-1: Angiographische Verfahren zur Quantifizierung von Carotisstenosen (NASCET =  $(1 - md/C) \times 100\%$  und ECST =  $(1 - md/B) \times 100\%$ )**



Systematische Arbeiten zur Bestimmung der in Bezug auf Schlaganfallprävention optimalen Methodik zur Quantifizierung von Carotisstenosen liegen nicht vor. In der *NASCET Studie* wurde mittels Angiographie das sog. distale Stenosemaß bestimmt. Hierfür wird auf der Projektion mit der größten Querschnittsreduktion die Länge des Restlumens mit dem Durchmesser der A. carotis interna distal der Stenose verglichen. In der ECST-Studie wurde hingegen durch Vergleich des Stenosemaximums mit der Ausdehnung der A. carotis interna in Höhe der Stenose das lokale Stenosemaß ermittelt (Abbildung 5-1: Angiographische Verfahren zur Quantifizierung von Carotisstenosen ( $NASCET = (1 - md/C) \times 100\%$  und  $ECST = (1 - md/B) \times 100\%$ ).

In den letzten Jahren findet nahezu ausschließlich das Stenosemaß nach *NASCET (distaler Stenosegrad)* Verwendung (Tabelle 5-1: Stenosegraduierung der A. carotis interna nach aktuellen DEGUM Kriterien (81) (93). Beide Stenosegraduierungen bedienen sich der auf zweidimensionalen Angiographie-bildern gemessenen Gefäßdurchmesser und der daraus berechneten maximalen Durchmesserreduktion. Es ist daher unabdingbar für eine methodenübergreifende einheitliche Angabe des Stenosegrades, dass die Befundkonstellation nicht-invasiver und hier vor allem sonographischer Untersuchungen vom Untersucher in das Graduierungssystem der Durchmesserreduktion transferiert wird.

Allgemein sollte bei der Quantifizierung einer Carotisstenose angegeben werden, mit welchem Untersuchungsverfahren (Ultraschall, MRA, CTA, DSA) diese bestimmt und nach welcher Stenosegraddefinition (vorzugsweise *NASCET*) die Graduierung vorgenommen wurde (**Empfehlung E**). Wenn nicht explizit anders angegeben, bezieht sich der Text dieser Leitlinie immer auf das Maß nach *NASCET*.

Es gibt mehrere mögliche Strategien, die zuvor beschriebenen Verfahren zu kombinieren, um Spezifität und Sensitivität zur Stenosedetektion zu erhöhen:

- **Strategie A:** Keine weitere Diagnostik, wenn duplex-sonographisch eine 70-99%ige oder 50-69%ige Stenose detektiert wurde. Dies setzt voraus, dass die sonographische Stenosegradbestimmung von einem Ultraschalluntersucher mit hoher Qualifizierung vorgenommen wurde und dass zur Quantifizierung in Anlehnung an die Empfehlung der DEGUM eine Kombination mehrerer Ultraschallparameter herangezogen wurde (Tabelle 5-1: Stenosegraduierung der A. carotis interna nach aktuellen DEGUM Kriterien (81).
- **Strategie B:** Keine weitere Diagnostik, wenn duplex-sonographisch unter ausschließlicher Verwendung eines Grenzwertes der systolischen Spitzengeschwindigkeit zur Stenosekategorisierung eine 70-99%ige Stenose detektiert wurde, da auch bei diesem sonographischen Vorgehen die farbkodierte DUS eine ausreichende Sensitivität und Spezifität für hochgradige Stenosen besitzt (65, 69). Wegen der bei diesem Vorgehen geringeren diagnostischen Sicherheit der Ultraschalluntersuchung bei Patienten mit 50-69%iger Stenose, Durchführung einer additiven ce-MRA, ersatzweise CTA und wenn hieraus eine diskrepante Einschätzung resultiert, eine DSA.
- **Strategie C:** DSA bei allen Patienten, bei denen der unter ausschließlicher Verwendung eines Grenzwertes der systolischen Spitzengeschwindigkeit durchgeführte Duplex eine Stenose  $\geq 50\%$  ergeben hat.
- **Strategie D:** Keine weitere Diagnostik, wenn unter ausschließlicher Verwendung eines Grenzwertes der systolischen Spitzengeschwindigkeit zur Stenosekategorisierung im Duplexbefund eine 70-99%ige Stenose vorliegt und DSA bei Patienten mit 50-69%iger Stenose.

In Abhängigkeit von der Erfahrung der Untersucher und der Verfügbarkeit der Methoden kann jede Strategie empfohlen werden. In Anbetracht der Invasivität der DSA mit einem geringen, aber nicht vernachlässigbaren Risiko sollten Strategien mit einem späten Einsatz der DSA bevorzugt werden. Gelegentlich führen diese Verfahren zu unterschiedlicher Einordnung. Wurde eine diagnostische Strategie mit zwei unabhängigen Verfahren gewählt, die unterschiedliche Ergebnisse erbracht haben, besteht nach dem Versuch der Klärung methodisch bedingter Diskrepanzen die Option der Durchführung einer dritten Methode. Steht eine (neuro)radiologische Kompetenz mit hoher Durchführungsqualität zur Verfügung, ist eine der möglichen Optionen die frühzeitige Durchführung einer DSA. Dies auch, da die DSA in nahezu allen diagnostischen Studien als Goldstandard gilt und ein geringes Risiko birgt. Für eine suffiziente angiographische Diagnostik ist die Darstellung der A. carotis in mindestens drei Ebenen zu fordern. Es ist darauf zu achten, dass die Durchführungsqualität unabhängig überwacht ist. Außerdem sollte durch eine interdisziplinäre Abstimmung die Ursache der Befunddiskrepanz ermittelt werden.

#### 5.4.8 Methodenkritik/offene Fragen

Es fehlen weiterhin prospektiv angelegte, ausreichend große klinische Studien an asymptomatischen Patienten, die den prädiktiven Wert verschiedener morphologischer Parameter mittels DUS, MRT oder CTA untersuchen. Zu diesen

Parametern gehören u.a.: Ulzerationen, echoleere Plaques, dünne oder aufgebrochene fibröse Kappen und Neovaskularisationen. Schwachpunkt aller Graduierungssysteme ist die Nicht-Berücksichtigung solcher Plaque-Charakteristika (94).

## 5.5 Welche Diagnostik ist vor geplanter OP oder Intervention notwendig?

### 5.5.1 Empfehlungen

Nr.	Empfehlungen	Grad*	LoE°	Lit.
<b>A</b>	<b>UNVERÄNDERT:</b> Alle Patienten mit Carotisstenose sollen klinisch neurologisch untersucht werden		EK	
<b>B</b>	<b>UNVERÄNDERT:</b> Bei allen Patienten mit Carotisstenose soll eine systematische Erfassung vaskulärer Risikofaktoren erfolgen		EK	
<b>C</b>	<b>MODIFIZIERT:</b> Wegen der Möglichkeit des Vorliegens weiterer arteriosklerotischer, prognostisch bedeutsamer Erkrankungen anderer Organsysteme, soll bei Patienten mit Carotisstenosen gemäß der entsprechenden Leitlinien kardiovaskuläre und periphere vaskuläre Untersuchungen erfolgen		EK	
<b>D</b>	<b>NEU:</b> Falls eine CEA erwogen wird, sollte die duplexsonographische Abschätzung des Stenosegrades durch CTA oder MRA oder durch eine erneute DUS durch einen weiteren qualifizierten Untersucher bestätigt werden	↑	1	(11, 29, 69, 71, 95, 96)
<b>E</b>	<b>NEU:</b> Falls CAS erwogen wird, soll jedwede DUS durch eine CTA oder MRA ergänzt werden, um zusätzliche Informationen zum Aortenbogen, zur Stenosemorphologie sowie der extra- und intracraniellen Zirkulation zu erhalten	↑↑	1	
<b>F</b>	<b>UNVERÄNDERT:</b> Vor einer geplanten Revaskularisation der A. carotis soll bei symptomatischen Patienten eine Bildgebung des Hirnparenchyms erfolgen. Auch bei asymptomatischen Patienten kann die Parenchymbildgebung wichtige Zusatzinformationen liefern		EK	

\*Grad der Empfehlung: ↑↑ = starke Empfehlung („soll“), ↑ = Empfehlung („sollte“), ↔ = Empfehlung offen („kann“), EK=Expertenkonsens

° Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine (2009, s. Leitlinienreport zu dieser S3 LL)

### 5.5.2 Leitliniensynopse

Eine zuverlässige Graduierung der zu behandelnden Carotisstenose wird in allen nationalen und internationalen LL gefordert. In der aktuellen (2014) kanadischen LL zur Sekundärprophylaxe der zerebralen Ischämie wird empfohlen, Carotisstenosen mithilfe einer CTA (extra- und intracraniell) oder zwei übereinstimmenden nicht-invasiven Methoden (z.B. MRA und DUS) zu bestimmen (71).

**NEU 2018:** Die *ESVS* gibt zum prätherapeutischen Vorgehen folgende starke Empfehlungen (11)<sup>12</sup>:

- Eine multidisziplinäre Einschätzung wird empfohlen, um Konsens zu erzielen hinsichtlich der Indikation und der optimalen Behandlungsform durch CEA oder CAS (Class I, LoE C)
- Abteilungen, in denen die Therapieentscheidung allein auf DUS basiert, sollen dokumentieren, welche Messmethode angewandt worden ist (Class I, LoE C)
- Eine intraarterielle DSA soll nicht durchgeführt werden, wenn keine signifikant diskrepanten Unterschiede in der nicht-invasiven Bildgebung vorliegen (Class III, LoE A)

Die *aktuelle ESVS LL* führt weitere apparative Methoden auf, mit deren Hilfe Subgruppen von Patienten mit einem erhöhten Risiko einer carotis-assoziierten zerebralen Ischämie identifiziert werden können. Hierzu gehören: Nachweis eines klinisch stummen Hirninfarkts, Stenoseprogression, Bestimmung des Plaqueareal in der DUS, Nachweis von Plaqueeinblutungen in der MRT, echoleere Plaques in der DUS, Mikroembolie-detektion (TCD), eingeschränkte zerebrovaskuläre Reservekapazität (Tabelle 6-3).

**NEU 2018:** *ESVS und European Society for Cardiology (ESC)* (11, 29) geben zum prätherapeutischen Vorgehen folgende gemeinsame starke Empfehlungen<sup>13</sup>:

<sup>12</sup> LL-Tabelle 11

<sup>13</sup> LL-Tabellen 11 und 12

- Falls eine CEA erwogen wird, soll die duplexsonographische Abschätzung des Stenosegrades durch CTA oder MRA oder durch eine erneute DUS durch einen weiteren Untersucher bestätigt werden (Class I, LoE A, LoE B bei der ESC)
- Falls CAS erwogen wird, soll jedwede DUS durch eine CTA oder MRA ergänzt werden, um zusätzliche Informationen zum Aortenbogen, sowie der extra- und intracraniellen Zirkulation zu erhalten (Class I, LoE A)

**NEU 2016:** Die *aktuelle National Clinical Guideline des Royal College of Physicians* (96) gibt folgende Konsensusbasierte Empfehlungen <sup>14</sup>:

- Patienten mit TIA oder nicht-invalidisierendem Schlaganfall, die nach fachärztlicher Untersuchung Kandidaten für eine Carotis-Intervention sind, sollen innerhalb von 24h eine Carotis-Bildgebung erhalten. Der Stenosegrad sollte entsprechend des North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) angegeben werden.
- Bei Patienten mit nicht-invalidisierendem Schlaganfall oder TIA soll eine Revaskularisierung erwogen werden:
  - Eine Carotis-Bildgebung (DUS, MR oder CTA) sollen dringend erfolgen mit Bestimmung des Stenosegrades
  - Wenn eine signifikante ( $\geq 50\%$ ) Stenose identifiziert wird, sollte ein zweite nicht-invasive Untersuchung zur Bestätigung des Stenosegrades durchgeführt werden. Diese zweite Diagnostik soll dringend erfolgen, um eine Intervention nicht zu verzögern.

**NEU 2014:** Die *aktualisierte kanadische Schlaganfall-Leitlinie* (71) gibt folgende Empfehlungen für symptomatische Carotisstenosen <sup>15</sup>:

- Patienten mit TIA oder nicht-behinderndem Schlaganfall und ipsilateraler 50-99%iger Carotisstenose sollten umgehend von einem Schlaganfall-Spezialisten untersucht werden. (LoE B)
- Die Carotisstenose sollte mittels CTA gemessen werden oder mittels zwei übereinstimmenden Untersuchungsmethoden (z.B. MRA, DUS) oder mittels DSA (LoE C)

### 5.5.3 Systematische Reviews, RCTs, Studien

Zur prätherapeutischen Diagnostik fanden sich keine SR oder RCTs, die verschiedene Bildgebungstechniken in Bezug auf das klinische Outcome verglichen haben.

**Weitere Originalarbeiten:** Keine verwendet.

### 5.5.4 Bewertung der Evidenz

RCTs zum Umfang der prätherapeutischen Diagnostik bei Patienten mit Carotisstenosen existieren nicht, weswegen die **Empfehlungen A-C** als EK formuliert wurden. Bei Patienten mit symptomatischer Carotisstenose können die allgemeinen Empfehlungen der DGN aus dem Jahr 2008 und anderer Schlaganfallgesellschaften angewandt werden, nach denen in der Folge eines Hirninfarktes eine klinisch neurologische und internistische Untersuchung, ein CCT oder MRT des Gehirns, eine Ultraschalldiagnostik der hirnversorgenden Arterien, ein EKG und bei territorialen Infarkten eine Echokardiographie und eine Labordiagnostik erfolgen sollte (97). Fakultativ werden die Durchführung eines Langzeit-EKGs und eine Langzeit-Blutdruckmessung empfohlen (98).

Bei Menschen mit asymptomatischer Stenose sollte zumindest eine klinisch-neurologische und internistische Untersuchung erfolgen (**Empfehlung A**). Ein CCT/MRT ist nicht in allen Fällen notwendig. Eine Carotisstenose ist ein Marker für eine generalisierte Arteriosklerose und geht mit einer erhöhten zerebrovaskulären und kardiovaskulären Mortalität einher. Die meisten Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose sterben an kardiovaskulären Erkrankungen, gefolgt von nicht-vaskulären Ursachen, der Schlaganfall steht erst an dritter Stelle der Liste der Todesursachen (99-101). Auch die Koexistenz einer pAVK erhöht die kardiovaskuläre Mortalität (102). Daher sollten bei Patienten mit arteriosklerotischer Carotisstenose eine systematische Erfassung vaskulärer Risikofaktoren erfolgen und die Patienten gemäß der S3-Leitlinie pAVK und der nationalen Versorgungsleitlinie KHK auf das Vorliegen weiterer Folgeerkrankungen der Arteriosklerose (KHK, pAVK) untersucht werden (**Empfehlungen B und C**).

Welche bildgebende Untersuchung vor einer operativen oder endovaskulären Intervention durchgeführt werden sollte, ist ebenfalls nicht mittels randomisierter Studien untersucht worden. Zur vaskulären Diagnostik wurde oben

<sup>14</sup> LL-Tabelle 10

<sup>15</sup> LL-Tabelle 4

ausführlich Stellung genommen. Es hat sich etabliert, vor einer endovaskulären Therapie eine nicht-invasive Darstellung des Aortenbogens und der supraaortalen Abgänge vorzunehmen (ce-MRA oder CTA), da hierdurch Angaben über die zu erwartende Komplexität des Eingriffes erhoben werden können (**Empfehlungen D und E**) (103).

Mit Ausnahme der ESC 2017 (29) macht keine der vorliegenden LL eine Empfehlung zur prätherapeutischen zerebralen Bildgebung bei Patienten mit symptomatischer oder asymptomatischer Carotisstenose. Andererseits weist die ESVS 2017 darauf hin, dass Patienten mit stummer zerebraler Ischämie eine Risikogruppe für eine carotis-assoziierte zerebrale Ischämie darstellen. Insofern ist eine prätherapeutische Bildgebung des Gehirns mittels MRT oder CCT unabdingbar (11, 29). Die angegebenen Evidenzklassen in der ESVS-Leitlinie für Empfehlung zur Kombination von DUS, CTA und MRA vor CEA bzw. CAS sind nicht gerechtfertigt, da sie auf einer Metaanalyse zum Vergleich der einzelnen Methoden beruhen, der Fallkontrollserien zugrunde lagen. RCTs, die Basis einer Class 1, LoE A Empfehlung sein könnten und zwischen CEA und CAS Patienten differenzieren liegen nicht vor (**Empfehlung F**).

#### 5.5.5 Methodenkritik/offene Fragen:

Art und Umfang der prätherapeutischen Diagnostik sollte auch in Hinsicht auf gesundheitsökonomische Fragestellungen untersucht werden.

## 5.6 Sind Screening Untersuchungen (von Risikogruppen) sinnvoll?

### 5.6.1 Empfehlungen

Nr.	Empfehlungen	Grad*	LoE°	Lit
A	<b>UNVERÄNDERT:</b> Ein allgemeines Screening auf das Vorliegen einer Carotisstenose soll nicht durchgeführt werden	↓↓	1	(11, 104-106)
B	<b>MODIFIZIERT:</b> Bei Vorliegen vaskulärer Risikofaktoren und/oder bestehenden arteriosklerotischen Erkrankungen in anderen Territorien kann eine DUS der A. carotis sinnvoll sein. Die Untersuchung sollte auf solche Patienten beschränkt werden, bei denen therapeutische Konsequenzen zu erwarten sind		EK	(9, 107)
C	<b>UNVERÄNDERT:</b> Wegen der Risikoerhöhung bei Stenoseprogress werden für Patienten mit $\geq 50\%$ iger asymptomatischer Carotisstenose regelmäßige Kontrolluntersuchungen empfohlen		EK	(108)
D	<b>UNVERÄNDERT:</b> Eine erste Kontrolle sollte bei Patienten mit $\geq 50\%$ iger asymptomatischer Stenose sechs Monate nach Erstdiagnose erfolgen, bei unverändertem Befund werden jährliche Kontrollen empfohlen		EK	
E	<b>NEU:</b> Die sonographische Detektion arteriosklerotischer Carotisplaques kann zu einer Modifikation der kardiovaskulären Risikoeinschätzung beitragen		EK	(109)
F	<b>NEU:</b> Patienten mit nachgewiesenem abdominalem Aortenaneurysma sollten präprozedural duplexsonographisch auf das Vorliegen einer Stenose der A. carotis interna hin untersucht werden, wenn therapeutische Konsequenzen erwachsen können		EK	(29, 110, 111)

\*Grad der Empfehlung: ↑↑/↓↓ = starke Empfehlung („soll“ / „soll nicht“), ↑/↓ = Empfehlung („sollte“ / „sollte nicht“), = starke Empfehlung („soll“), ↑ = Empfehlung („sollte“), ↔ = Empfehlung offen („kann“), EK=Expertenkonsens

° Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine (2009, s. Leitlinienreport zu dieser S3 LL)

### 5.6.2 Leitliniensynopse

**NEU 2018:** die *ESVS LL* gibt eine starke Empfehlung gegen ein Routine Carotis-Screening (Empfehlungsgrad III, Evidenzlevel C). Ein selektives Screening kann bei Patienten mit multiplen Risikofaktoren erwogen werden. Das Ziel ist hierbei die medikamentöse Kontrolle und das Optimieren der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität im weiteren Verlauf positiv zu beeinflussen. Ein selektives Carotis-Screening soll nicht zur Identifikation von CEA oder CAS Kandidaten dienen (11) <sup>16</sup>.

Ein Routine Screening soll in der *ESVS LL* vor einer offenen Herz-OP nicht durchgeführt werden (Empfehlungsgrad III, Evidenzlevel C). Vor einer koronaren Bypass-OP sollte eine DUS erwogen werden bei >70-jährigen Patienten, bei Patienten mit TIA oder Schlaganfall in der Vorgeschichte, ein Strömungsgeräusch über der A. carotis, und beim Vorliegen einer Hauptstammstenose, um diese Patienten besser über das erhöhte Behandlungsrisiko beim zusätzlichen Vorliegen einer Carotisstenose informieren zu können (Empfehlungsgrad IIa, Evidenzlevel C).

**NEU 2018:** Die *European Society of Cardiology (ESC)* befasst sich mit der Rolle des Carotis-Screening bei Patienten vor einer koronaren Bypass-OP und gibt eine starke Empfehlung (Evidenzlevel B), vor einer koronaren Bypass-OP eine DUS durchzuführen, sofern innerhalb der letzten 6 Monate eine zerebrale Ischämie (TIA; Schlaganfall) aufgetreten ist. Bei Patienten ohne Anamnese einer zerebralen Ischämie, kann eine DUS in folgenden Situationen erwogen werden: Lebensalter  $\geq 70$  Jahre, koronare Mehrgefäßerkrankung, Vorliegen einer pAVK oder einem carotidalen Strömungsgeräusch (Empfehlungsgrad IIb, Evidenzlevel B). Für alle anderen koronaren Bypass-Patienten wird von

<sup>16</sup> LL-Tabelle 11

einem Carotis-Screening abgeraten (Grad III, Evidenzlevel C). Ein Carotis-Screening bei KHK-Patienten ohne Indikation zur Bypass-OP wird seitens der ESC ebenfalls als nicht notwendig erachtet (Freitext, keine formale Empfehlung) (29)<sup>17</sup>.

**NEU 2016:** Die aktuellen *European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice* geben keine Empfehlungen zum Carotis-Screening zur Schlaganfallprophylaxe. Zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos könnte die Detektion arteriosklerotischer Carotisplaques zu einer Modifikation der kardiovaskulären Risikoeinschätzung beitragen (Empfehlungsgrad IIb, Evidenzlevel B). Die Bestimmung der Intima-Media-Dicke (IMT) zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos wird als nicht sinnvoll erachtet (Empfehlungsgrad III, Evidenzlevel A) (109).

**NEU 2014:** Die *Guidelines for the Primary Prevention of Stroke der AHA* (112) formulieren auf Basis eines aktualisierten SR (105): "Screening low-risk populations for asymptomatic carotid artery stenosis is not recommended (Class III; LoE C, 18)."

### 5.6.3 Systematische Reviews/RCTs

**NEU 2015:** In einem SR (17 Studien) betrug beim Vorliegen einer asymptomatischen >50%igen Carotisstenose die 5-Jahres Mortalität 23,6%. Die kardial bedingte Sterberate betrug 2,9%/Jahr. Hieraus leiteten die Autoren die Notwendigkeit einer intensivierten Statin Therapie beim Vorliegen einer >50%igen asymptomatischen Carotisstenose ab (113)<sup>19</sup>.

**NEU 2014:** Die aktuellen Empfehlungen gegen ein allgemeines Carotis-Screening basieren auf einem SR und einem HTA Report aus 2014 (104, 114). Da keine RCTs zum Screening asymptomatischer Carotisstenosen bei Erwachsenen vorliegen, bestätigte die U.S. Preventive Services Task Force ihre bereits in 2007 ausgesprochene Empfehlung „Do not screen for asymptomatic carotid artery stenosis in the general adult population“ (105, 106).

### 5.6.4 Weitere Originalarbeiten

**NEU 2015:** In der *Biolmage Studie* wurde bei 5808 erwachsenen US Bürgern (Durchschnittsalter 69 Jahre, 56,5% weiblich) ohne Zeichen kardiovaskulärer Vorerkrankungen mittels 3-D-Volumen-Sonographie der A. carotis der „carotid plaque burden“ und mittels Koronar-CT untersucht. Nach im Median 2,7 Jahren kam es zu insgesamt 216 kardiovaskulären Ereignissen. Carotisplaquevolumen und koronare Verkalkung waren mit zunehmendem Ausmaß statistisch hochsignifikant prädiktiv (115).

**NEU 2014:** In einer aktuellen populations-basierten schwedischen Studie wurden 4.657 65-jährige Männer duplex-sonographisch untersucht. Hierbei zeigten sich bei 25% Carotisplaques, bei 2% eine 50-99%ige Carotisstenose und bei 0,3% ein Carotisverschluss. In der multivariablen Analyse waren Nikotinabusus (OR 1,7; 8% CI 1,5-1,9), arterielle Hypertonie (OR 1,5; 95% CI 1,3-1,7), Diabetes mellitus (OR 1,2; 95% CI 1,0-1,5), und das Vorliegen einer KHK (OR 1,5; 95% CI 1,3-1,8) statistisch mit dem Vorliegen einer carotidalen Arteriosklerose assoziiert (9).

**NEU 2013:** In Folgestudien wurde der prädiktive Wert der Carotisplaque-Volumetrie (ermittelt mittels 3-D-Sonographie) evaluiert. In der Studie von Wannarong et al. war eine Progression des Plaquevolumens prädiktiv für ein erhöhtes Schlaganfall/Tod und Myokardinfarkt Risiko. Das sog. totale Plaquevolumen (TPV) war der IMT und der Plaquefläche überlegen (116). Die identische Arbeitsgruppe konnte außerdem zeigen, dass das Volumen eines Plaqueulcus und Veränderungen der Plaquetextur prädiktiv sind für das Auftreten vaskulärer Komplikationen (117, 118).

**NEU 2001:** In der *CAFES-CAVE Studie* wurden 13.221 asymptomatische 35-65-jährige Individuen (2/3 männlich) zu einer B-Bild-Sonographie der A. femoralis und der A. carotis eingeladen und in 4 Gruppen unterteilt (I: Normalbefund, II: Zunahme der IMT>1mm, III: Plaques ohne hämodynamische Relevanz, IV: Plaquestenosen). Nach 10 Jahren betrugen die kardiovaskulären Ereignisraten in den Gruppen I und II nur 0,3% und 8,6%, in den Gruppen III und IV hingegen 39,3% und 81%. In der Mehrzahl handelte es sich hierbei um kardiale Ereignisse (119). In zwei weiteren Studien konnte gezeigt werden, dass die Bestimmung der Plaquefläche („plaque area“) das Risiko eines zukünftigen Myokardinfarkts besser vorhersagen kann als die Bestimmung der IMT (120, 121).

<sup>17</sup> LL-Tabelle 12

<sup>18</sup> LL-Tabelle 2

<sup>19</sup> KSRA2058, Giannopoulos A et al., 2015



## Ältere Studien

Zum Carotis-Screening asymptomatischer Kohorten liegen mehrere ältere Arbeiten zur cost-effectiveness (122), zur Häufigkeit bei pAVK (107), bei Diabetes mellitus Typ 2 (123) und zur Koinzidenz mit der KHK (124) vor. In einer Kohortenstudie von Diabetikern betrug die Wahrscheinlichkeit auf das Vorliegen einer relevanten (60-100%<sup>NASCET</sup>) asymptomatischen Carotispathologie 4,7%; das Risiko war deutlich höher bei Männern (OR 11,1; 95% CI 1,3-100), Patienten mit diabetischer Retinopathie (OR 3,6; 95% CI 1,1-11,7), einem Ankle brachial Index (ABI) <0,85 (OR 3,9; 95% CI 1,2-12,8), einer zerebrovaskulären Erkrankung (OR 45; 95% CI 1,2-17,8) oder einer KHK in der Anamnese (OR 3,3; 95% CI 1,0-11,0) (123).

In einer Metaanalyse aus 19 ultraschall-basierten prospektiven Studien konnte bei 4.573 Patienten mit pAVK eine Prävalenz von 28% bzw. 14% für eine >50%ige bzw. >70%ige Carotisstenose gezeigt werden (125). In einer weiteren Arbeit betrug die Prävalenz >50%iger Carotisstenosen bei 614 pAVK-Patienten ebenfalls 22%. Bei Diabetikern und Rauchern war die Progressionsrate im Verlauf erhöht (108).

In einer weiteren Übersichtsarbeit wurde bei KHK-Patienten eine mittlere Prävalenz einer >60%igen Carotisstenose von 9% gefunden, wobei auch hier bei älteren Patienten und einer zusätzlichen pAVK die Prävalenz anstieg (124). Dieser enge Zusammenhang zwischen der carotidalen und koronaren Manifestation der Atherosklerose wurde in einer aktuellen Studie aus Israel (Tel-Aviv Prospective Angiography Study) bestätigt (84). In einer Kohorte von 1.490 Patienten (Durchschnittsalter 65 +/- 11 Jahre, 77,2% männlich), die am gleichen Tag eine Coronarangiographie und eine Ultraschalluntersuchung der Carotiden erhielten, zeigten sich in 58% arteriosklerotische Plaqueablagerungen im Bereich der Carotisbifurkation, in 12,8% eine relevante Stenosierung (Peak systolic velocity bzw. PSV >125cm/sec) und in 4,6% eine höhergradige Stenose (PSV >230cm/sec). Es zeigte sich darüber hinaus eine hochsignifikante Korrelation zwischen dem Ausmaß der KHK und dem Stenosegrad der A. carotis interna ( $r=0.2555$ ,  $p<0,001$ ). Statistisch unabhängige Prädiktoren einer hochgradigen Carotisstenose oder eines chronischen Carotis-Verschlusses waren das Vorliegen einer Hauptstammstenose (left-main CAD, OR 7,2; CI 2,00-25,95), einer 3-Gefäß-KHK (OR 4,2; 95% CI 1,53-11,52), ein zunehmendes Lebensalter (OR 2,42; 95% CI 1,79-3,26 für jedes 10-Jahres-Intervall), ein Schlaganfall in der Anamnese (OR 4,71; 95% CI 1,69-13,15), ehemaliger Nikotinabusus (OR 3,25; 95% CI 1,80-5,85) und Diabetes mellitus (OR 1,83; 95% CI 1,05-3,19).

### 5.6.5 Bewertung der Evidenz

Mit zunehmender Verbreitung nicht-invasiver und damit risikoloser oder risikoarmer Verfahren stellt sich die Frage nach der Sinnhaftigkeit von unselektierten Screening-Untersuchungen auf das Vorliegen einer asymptomatischen Carotisstenose. Die Australische Leitlinie von 1997 (126) hatte bereits gefolgert: „Das Screening einer asymptomatischen Population nach Carotisstenosen wird nicht empfohlen, da Menschen mit asymptomatischer Carotisstenose üblicherweise ein verhältnismäßig geringes Schlaganfallrisiko aufweisen und die Kosten der Screeninguntersuchungen daher nicht gerechtfertigt werden können. Die Untersuchung einzelner Patienten mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko kann allerdings gerechtfertigt sein.“ Eine genauere Definition dieser Risikogruppe fehlte jedoch. Dieses Vorgehen wird in der *US LL aus 2011* (127) bestätigt (**Empfehlung A**). Lediglich für Patienten mit arteriosklerotischer Co-Morbidität wird eine DUS der Carotisbifurkation als eventuell nützlich angesehen (**Empfehlung B**) (127). Auch die *ESVS LL aus 2017* empfiehlt dieses Vorgehen. Die schwache Empfehlung, bei Patienten mit multiplen Risikofaktoren eine DUS durchzuführen, soll dabei der Optimierung der Risikofaktorenkontrolle dienen, nicht der Identifikation potentieller CEA oder CAS Kandidaten.

In der Arbeit von Cina et al. wird deutlich, dass es bei geringer Prävalenz für das Vorliegen höhergradiger (>50%) Carotisstenosen kein sinnvolles Screening-Verfahren gibt (107). Erst ab einer Prävalenz von wenigstens 40% sind Screening-Algorithmen zu vertreten. Für die Folge „DUS, dann DSA wenn Duplex eine Stenose >70% zeigt, dann OP wenn DSA eine Stenose >70% bestätigt“ wurde eine Number needed to screen (NNS) von 11 und eine Number needed to operate (NNO) von 370 ermittelt. Für den Screening-Algorithmus „DUS und OP wenn Ergebnis >70%“ waren die NNS 27 und die NNO 286. In der Arbeit von Yin et al. war ein einmaliges Screening etwas günstiger als ein routinemäßig alle 5 Jahre wiederholtes und nur dann sinnvoll, wenn die DUS mit sehr hoher Sensitivität (>91%) und die Operation mit einem Risiko <5% durchgeführt wurde (122). Eine systematische Übersichtsarbeit hingegen kommt zum Schluss, dass die Reduktion des Schlaganfallrisikos der Allgemeinbevölkerung durch Screening-Untersuchungen nicht bestimmbar ist, da die RCTS zur CEA bei selektierten Patienten durch selektierte Chirurgen durchgeführt wurden (106). In dieser Übersicht wird eine NNS von 4.348 Menschen ermittelt, um über einen Zeitraum von 5 Jahren einen Schlaganfall zu verhindern; um einen behindernden Schlaganfall zu verhindern, müssten sogar 8.696 Menschen untersucht werden.



Zusammenfassend ist ein generelles DUS-basiertes Carotis-Screening zur Schlaganfallprophylaxe aufgrund einer zu niedrigen Prävalenz >50%iger Carotisstenosen nicht gerechtfertigt.

Beim Vorliegen vaskulärer Risikofaktoren (bzw. Subgruppen von Patienten mit deutlicher höherer Prävalenz) kann ein Screening mit Ultraschall sinnvoll sein. Hierzu gehören KHK-Patienten mit Hauptstammstenose oder 3-Gefäß-Befall, ehemaligem Nikotinabusus und Diabetes mellitus sowie Patienten mit fortgeschrittener pAVK. Das Screening sollte auf solche Patienten beschränkt werden, bei denen im Falle eines positiven Ergebnisses eine Konsequenz erwächst (**Empfehlung C und D**).

#### 5.6.6 Methodenkritik/offene Fragen

In einem rezenten Editorial wird gefordert, in künftigen Screeningstudien Kollektive mit höherer Prävalenz  $\geq 50\%$ iger Carotisstenosen zu evaluieren und dabei nicht nur den Stenosegrad sondern auch morphologische Plaquevariablen zu erfassen (128). Weitere aktuelle Editorials befassen sich mit der zunehmenden Evidenz für ein Carotis-Screening zur Erfassung einer subklinischen Arteriosklerose und der damit verbundenen Möglichkeit einer frühen kardiovaskulären Risikostratifizierung (129, 130) (**Empfehlung E**).

Bisher findet sich nur in der aktuellen *European Guideline on Cardiovascular disease prevention in clinical practice* eine (schwache) Empfehlung zum Carotis-Screening zur Detektion arteriosklerotischer Carotisplaques zur Modifikation der kardiovaskulären Risikoeinschätzung (109). Weitere Studien sind geboten mit einem standardisierten Vorgehen und einer vereinheitlichten Stratifizierung der Carotisplaques. Außerdem muss überprüft werden, ob eine Volumen-Sonographie zukünftig in der breiten Versorgung umsetzbar ist und welches Verfahren hinsichtlich der Kosteneffektivität zu bevorzugen ist.

## 6 Therapieverfahren

### 6.1 Das Wichtigste in Kürze

- Die Indikation zur invasiven Behandlung einer Carotisstenose soll interdisziplinär unter Einbeziehung eines in der Diagnostik und Behandlung von Patienten mit Carotisstenosen erfahrenen Neurologen in Absprache mit den Therapeuten gestellt werden.
- Allen Patienten mit einer asymptomatischen oder symptomatischen Carotisstenose soll eine gesunde Vollwert-Mischkost und körperliche Aktivität empfohlen werden. Rauchen soll beendet werden.
- Alle Patienten mit einer  $\geq 50\%$ igen asymptomatischen arteriosklerotischen Carotisstenose sollten 100mg Acetylsalicylsäure (ASS)/Tag einnehmen, sofern das Blutungsrisiko niedrig ist.
- Alle Patienten mit einer  $\geq 50\%$ igen asymptomatischen oder einer symptomatischen Carotisstenose sollen zur Langzeitprävention kardiovaskulärer Ereignisse ein Statin einnehmen. Das LDL-Cholesterin soll dabei entsprechend der aktuellen Leitlinien risiko-adaptiert abgesenkt werden.
- Beim Vorliegen einer 60-99%igen asymptomatischen Carotisstenose sollte eine CEA erwogen werden, sofern kein erhöhtes OP-Risiko vorliegt und ein oder mehrere klinische oder bildgebende Befunde vorliegen, die mit einem erhöhten Risiko eines carotis-bedingten Schlaganfalls im Follow-up assoziiert sind.
- Beim Vorliegen einer 60-99%igen asymptomatischen Carotisstenose kann CAS erwogen werden, sofern kein erhöhtes Behandlungsrisiko vorliegt und ein oder mehrere klinische oder bildgebende Befunde vorliegen, die vermutlich mit einem erhöhten Risiko eines carotis-assoziierten Schlaganfalls im Follow-up assoziiert sind.
- Die perioperative Schlaganfallrate/Letalität soll bei der CEA oder CAS einer asymptomatischen Stenose so gering wie möglich sein. Die Schlaganfallrate/Letalität soll fach-neurologisch kontrolliert werden und maximal 2% während des stationären Aufenthalts betragen.
- Bei Patienten mit einer 70-99%igen Stenose nach retinaler Ischämie, TIA oder nicht behinderndem Schlaganfall soll eine CEA durchgeführt werden.
- Eine CEA sollte auch bei Patienten mit einer symptomatischen Stenose von 50-69% durchgeführt werden, wenn kein erhöhtes OP-Risiko vorliegt. Männer mit kürzlich zurückliegenden hemisphäralen Symptomen (retinale Ischämie, TIA, Hirninfarkt mRS <3) profitierten am ehesten.
- Bei symptomatischen Patienten mit einer 50-99%igen Carotisstenose und normalem OP-Risiko kann CAS erwogen werden.
- Die Komplikationsraten von CEA und CAS symptomatischer Carotisstenosen sollen fach-neurologisch kontrolliert werden. Die während des Krankenhausaufenthalts dokumentierte kombinierte perioperative Schlaganfallrate und Letalität soll bei allen (früh-)elektiven CEA oder CAS bei maximal 4% liegen.
- Eine CEA soll möglichst früh (innerhalb von 3-14 Tagen) nach dem Indexereignis durchgeführt werden.
- Patienten mit behinderndem Schlaganfall (mRS >2) können ebenfalls mittels CEA oder CAS behandelt werden, wenn ein sekundärprophylaktischer Nutzen in Bezug auf eine neurologische Verschlechterung zu erwarten ist. Die Patienten sollten vor dem Eingriff neurologisch stabil sein.
- CAS sollte bei symptomatischen Patienten mit hohem chirurgischen OP-Risiko als eine Alternative zur CEA in Betracht gezogen werden.
- Da ein kontralateraler Carotisverschluss das Behandlungsrisiko der CEA erhöhen kann, sollen Indikationsstellung und Verfahrenswahl (CEA oder CAS) anhand klinischer und morphologischer Variablen erfolgen.
- Patienten mit akutem Schlaganfall und embolischem Verschluss einer großen intracraniellen Arterie auf dem Boden einer extracraniellen Carotisstenose oder eines Carotisverschlusses sollen ohne Verzögerung einer endovaskulären Revaskularisierung zugeführt werden.
- In selektierten Fällen (z.B. Stroke in evolution, flottierender Thrombus, Crescendo TIA) sollte eine CEA oder CAS auch in den ersten Stunden nach dem Indexereignis in Rücksprache mit den Schlaganfallspezialisten durchgeführt werden.

## Inhaltsverzeichnis Kapitel 6 (Therapie)

<b>6</b>	<b>THERAPIEVERFAHREN</b> .....	<b>42</b>
<b>6.1</b>	<b>DAS WICHTIGSTE IN KÜRZE</b> .....	<b>42</b>
<b>6.2</b>	<b>WER SOLL DIE INDIKATION AUF DER BASIS WELCHER KLINISCHEN UND APPARATIVEN BEFUNDE ZU DEN EINZELNEN THERAPIEVERFAHREN STELLEN?</b> .....	<b>46</b>
6.2.1	EMPFEHLUNGEN.....	46
6.2.2	LEITLINIEN .....	46
6.2.3	SYSTEMATISCHE REVIEWS/RANDOMISIERTE STUDIEN .....	46
6.2.4	BEWERTUNG DER EVIDENZ UND OFFENE FRAGEN.....	46
<b>6.3</b>	<b>WANN BESTEHT DIE INDIKATION ZUR OFFENEN OP ODER ENDOVASKULÄREN THERAPIE EINER ASYMPTOMATISCHEN CAROTISSTENOSE, INKL. SUBGRUPPEN, DIE EHER VON EINER OPERATIVEN, ENDOVASKULÄREN ODER KONSERVATIVEN THERAPIE PROFITIEREN?</b> .....	<b>47</b>
6.3.1	KONSERVATIVE (BEGLEIT-) THERAPIE DER ASYMPTOMATISCHEN CAROTISSTENOSE .....	47
6.3.1.1	Empfehlungen.....	47
6.3.1.2	Leitliniensynopse zur konservativen Therapie und kardiovaskulären Primärprävention .....	48
6.3.1.3	Systematische Reviews, RCTs (Subgruppen) und sonstige Studien zur Primärprävention .....	49
6.3.1.3.1	Thrombozytenfunktionshemmer zur Primärprävention .....	49
6.3.1.3.2	Statine zur Primärprävention.....	51
6.3.1.3.3	Lifestyle und Übergewicht zur Primärprävention.....	51
6.3.1.4	Bewertung der Evidenz.....	52
6.3.2	OPERATIVE UND ENDOVASKULÄRE THERAPIE DER ASYMPTOMATISCHEN CAROTISSTENOSE .....	53
6.3.2.1	Vorbemerkung.....	53
6.3.2.2	Empfehlungen.....	53
6.3.2.3	Leitliniensynopse zu CEA oder CAS bei asymptomatischer Carotisstenose .....	53
6.3.2.4	Systematische Reviews, Metaanalysen und weitere Studien zu BMT, CEA oder CAS.....	55
6.3.2.4.1	Systematische Reviews zu BMT vs. CEA.....	55
6.3.2.4.2	Systematische Reviews zu BMT versus CAS.....	56
6.3.2.4.3	Systematische Reviews zur CEA versus CAS asymptomatischer Carotisstenosen .....	56
6.3.2.4.4	RCTs zur CEA versus CAS bei asymptomatischen Carotisstenosen .....	57
6.3.2.4.5	RCTs zur CEA vs. CAS vs. BMT bei asymptomatischen Carotisstenosen.....	58
6.3.2.5	Subgruppen, die eher von einer CEA, CAS oder alleinigem BMT profitieren .....	59
6.3.2.5.1	Systematische Reviews zu klinischen Variablen (Tabelle 6-3).....	59
6.3.2.5.2	Systematische Reviews zu morphologischen Variablen (Tabelle 6-3).....	59
6.3.2.5.3	<b>NEU:</b> Einfluss des intracraniellen Kollateralkreislauf auf das carotis-assoziierte Schlaganfallrisiko .....	60
6.3.2.6	Sonstige Studien zu CEA und CAS bei asymptomatischer Carotisstenose.....	62
6.3.2.7	Bewertung der Evidenz und offene Fragen .....	63
<b>6.4</b>	<b>WANN UND ZU WELCHEM ZEITPUNKT BESTEHT DIE INDIKATION ZUR CEA ODER ZU CAS EINER SYMPTOMATISCHEN CAROTISSTENOSE, INKL. SUBGRUPPEN, DIE EHER VON EINER OPERATIVEN, ENDOVASKULÄREN ODER KONSERVATIVEN THERAPIE PROFITIEREN?</b> .....	<b>65</b>
6.4.1	KONSERVATIVE (BEGLEIT)-THERAPIE DER SYMPTOMATISCHEN CAROTISSTENOSE .....	66
6.4.1.1	Empfehlungen.....	66
6.4.1.2	Leitliniensynopse/RCTs zur konservativen Therapie symptomatischer Carotisstenosen .....	66

6.4.1.3	Bewertung der Evidenz und offene Fragen .....	67
6.4.2	OPERATIVE UND ENDOVASKULÄRE THERAPIE DER SYMPTOMATISCHEN CAROTISSTENOSE .....	69
6.4.2.1	Allgemeine Empfehlungen .....	69
6.4.2.2	Leitliniensynopse zu CEA oder CAS bei symptomatischer Carotisstenose .....	69
6.4.2.3	Systematische Reviews und Metaanalysen aus RCTs zu BMT versus CEA+BMT .....	72
6.4.2.4	Systematische Reviews und Metaanalysen aus RCTs zu BMT vs. CAS .....	73
6.4.2.5	Systematische Reviews und Metaanalysen aus RCTs zur CEA versus CAS .....	73
6.4.2.6	Sonstige aktuelle Studien zu BMT, CEA oder CAS bei symptomatischer Carotisstenose .....	75
6.4.2.7	Bewertung der Evidenz und offene Fragen .....	75
6.4.3	SUBGRUPPEN MIT SYMPTOMATISCHER STENOSE, DIE EHER VON CEA, CAS ODER BMT ALLEIN PROFITIEREN .....	77
6.4.3.1	Personalisierte Empfehlungen .....	77
6.4.3.2	Alleinige konservative/medikamentöse Therapie bei symptomatischen Stenosen .....	78
6.4.3.2.1	Leitliniensynopse .....	78
6.4.3.2.2	Bewertung der Evidenz und offene Fragen .....	78
6.4.3.3	Lebensalter und Verfahrenswahl (BMT, CEA oder CAS) .....	78
6.4.3.3.1	Leitliniensynopse .....	78
6.4.3.3.2	Systematische Reviews, Metaanalysen, RCTs und sonstige Studien .....	79
6.4.3.3.3	Bewertung der Evidenz und offene Fragen .....	80
6.4.3.4	Geschlechtszugehörigkeit und Verfahrenswahl (BMT, CEA oder CAS) .....	80
6.4.3.4.1	Leitliniensynopse .....	80
6.4.3.4.2	Systematische Reviews, Metaanalysen, RCTs und sonstige Studien .....	80
6.4.3.4.3	Bewertung der Evidenz und offene Fragen .....	81
6.4.3.5	Zeitintervall zwischen Indikatorereignis und CEA oder CAS .....	81
6.4.3.5.1	Leitliniensynopse .....	81
6.4.3.5.2	Systematische Reviews, Metaanalysen und RCTs (Subgruppen) .....	82
6.4.3.5.3	Sonstige Studien .....	83
6.4.3.5.4	Bewertung der Evidenz und offene Fragen .....	83
6.4.3.6	<b>NEU:</b> Symptomatische 50-99%ige Carotisstenose mit kontralateralem Carotisverschluss .....	84
6.4.3.6.1	Leitliniensynopse .....	84
6.4.3.6.2	Systematische Reviews und Daten aus RCTs (Subgruppen) .....	84
6.4.3.6.3	Registerstudien .....	85
6.4.3.6.4	Bewertung der Evidenz und offene Fragen .....	86
6.4.3.7	Sonstige klinische und/oder morphologische Risikovariablen für CEA oder CAS .....	86
6.4.3.7.1	Leitliniensynopse .....	86
6.4.3.7.2	Systematische Reviews, Metaanalysen, RCTs und sonstige Studien .....	88
6.4.3.7.3	Bewertung der Evidenz und offene Fragen .....	89
<b>6.5</b>	<b>NOTFALL-CEA UND NOTFALL-CAS .....</b>	<b>90</b>
6.5.1	EMPFEHLUNGEN .....	90
6.5.2	LEITLINIENSYNOPSE .....	90
6.5.3	SYSTEMATISCHE REVIEWS, METAANALYSEN UND WEITERE STUDIEN .....	90
6.5.3.1	Bewertung der Evidenz und offene Fragen .....	91
<b>6.6</b>	<b>WIE SOLL BEIM VORLIEGEN EINER HOCHGRADIGEN CAROTISSTENOSE UND EINER GEPLANTEN KORONAREN BYPASS-OP VORGEGANGEN WERDEN? OPERATIV ODER ENDOVASKULÄR?, SIMULTAN ODER ZWEIZEITIG? ..</b>	<b>93</b>
6.6.1	EMPFEHLUNGEN .....	93
6.6.2	LEITLINIENSYNOPSE .....	93
6.6.3	SYSTEMATISCHE REVIEWS .....	94
6.6.4	RCTs UND SONSTIGE STUDIEN .....	95

6.6.5	BEWERTUNG DER EVIDENZ UND OFFENE FRAGEN.....	95
<b>6.7</b>	<b>CEA/CAS AUS PATIENTENSICHT – EINFLUSS AUF DIE LEBENSQUALITÄT .....</b>	<b>97</b>
6.7.1	EMPFEHLUNGEN.....	97
6.7.2	LEITLINIENSYNOPSE.....	97
6.7.3	SYSTEMATISCHE REVIEWS .....	97
6.7.4	WEITERE STUDIEN .....	98
6.7.5	BEWERTUNG DER EVIDENZ.....	98
<b>6.8</b>	<b>WIE SIND DIE KLINISCHEN UND MORPHOLOGISCHEN LANGZEITERGEBNISSE NACH CEA UND CAS? .....</b>	<b>99</b>
6.8.1	KLINISCHE LANGZEITERGEBNISSE NACH CEA UND CAS .....	99
6.8.1.1	Empfehlungen.....	99
6.8.1.2	Leitliniensynopse .....	99
6.8.1.3	SR/MA zu Langzeitergebnissen von CEA und CAS bei asymptomatischen Stenosen.....	99
6.8.1.4	SR/MA zu Langzeitergebnissen von CEA und CAS bei symptomatischen Stenosen.....	100
6.8.1.5	Langzeitergebnisse in RCTs zur CEA vs. CAS (vs. BMT) bei asymptomatischen Carotisstenosen... .....	100
6.8.1.6	Langzeitergebnisse in RCTs zur CEA vs. CAS (vs. BMT allein) bei symptomatischen Carotisstenosen .....	101
6.8.1.7	Bewertung der Evidenz zu klinischen Langzeitergebnissen nach CEA/CAS.....	101
6.8.2	MORPHOLOGISCHE LANGZEITERGEBNISSE NACH CEA/CAS .....	102
6.8.2.1	Empfehlungen.....	102
6.8.2.2	Leitliniensynopse .....	102
6.8.2.3	Systematische Reviews zur Häufigkeit von Rezidivstenosen.....	102
6.8.2.4	Rezidivstenosen - Daten aus RCTs .....	102
6.8.2.5	Bewertung der Evidenz/offene Fragen zur Häufigkeit von Rezidivstenosen nach CEA/CAS....	103

## 6.2 Wer soll die Indikation auf der Basis welcher klinischen und apparativen Befunde zu den einzelnen Therapieverfahren stellen?

Autoren: Peter Ringleb (DGN), Hans-Henning Eckstein (DGG)

### 6.2.1 Empfehlungen

Nr.	Empfehlung	Grad*	LoE°	Lit.
A	<b>UNVERÄNDERT:</b> Die Indikation zur invasiven Behandlung einer Carotisstenose soll interdisziplinär unter Einbeziehung eines in der Diagnostik und Behandlung von Patienten mit Carotisstenosen erfahrenen Neurologen in Absprache mit den Therapeuten gestellt werden	EK		(11, 95) (71)

\*Grad der Empfehlung: EK=Expertenkonsens

### 6.2.2 Leitlinien

**NEU 2018:** Die *aktuelle LL der ESVS (11)* gibt zum prätherapeutischen Vorgehen eine starke Empfehlung für eine multidisziplinäre Einschätzung, um hinsichtlich Indikation und optimaler Behandlungsform (CEA oder CAS) einen Konsens zu erzielen <sup>20</sup> (Class I, LoE C).

**NEU 2014:** In der *aktuellen kanadischen LL zur Sekundärprophylaxe der zerebralen Ischämie (71)* wird gefordert, dass symptomatische Patienten (TIA, nicht-invalidisierender Schlaganfall) mit einer ipsilateralen 50-99%igen Carotisstenose durch einen Arzt/eine Ärztin mit Expertise in der Schlaganfallbehandlung evaluiert werden sollen <sup>21</sup>.

### 6.2.3 Systematische Reviews/Randomisierte Studien

Es liegen keine RCTs oder SR zum Einfluss der Fachdisziplin auf die Indikationsstellung vor. Die großen RCTs wurden in Kooperation zwischen Neurologie, Gefäßchirurgie und endovaskulär tätigen Disziplinen (Neuroradiologie, Kardiologie, Angiologie, Gefäßchirurgie u.a.) durchgeführt.

In allen relevanten Studien sowie LL ist ein wesentliches Maß für die Indikation zur invasiven Behandlung einer Carotisstenose das Stenosemaß. Daher sind diagnostische Maßnahmen, die das Ausmaß der Stenose graduieren, für die Indikationsstellung notwendig. Zur Bewertung der einzelnen diagnostischen Verfahren und ihrer Kombination wird auf die Ausführungen in Kapitel 5 verwiesen. Ein weiteres wesentliches Kriterium ist die Differenzierung zwischen asymptomatischer und symptomatischer Stenose. Zur Differenzierung ist zumindest eine umfassende klinisch-neurologische Untersuchung erforderlich. Falls fokale-neurologische Symptome bestehen, ist eine Schnittbilddiagnostik des Gehirns notwendig, um die vaskuläre Ursache der Symptome zu verifizieren. Bei klinisch asymptomatischen Patienten ist nicht in allen Fällen eine Schnittbilddiagnostik notwendig.

### 6.2.4 Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Derzeit können keine evidenz-basierten Empfehlungen zum Einfluss der Fachdisziplin auf die Indikationsstellung gemacht werden. Die Konsensus Konferenz empfiehlt, die Indikation zur invasiven Behandlung einer Carotisstenose interdisziplinär unter Einbeziehung eines in der Diagnostik und Behandlung von Patienten mit Carotisstenosen erfahrenen Neurologen in Absprache mit den Therapeuten zu stellen (**Empfehlung A**).

<sup>20</sup> LL-Tabelle 11

<sup>21</sup> LL-Tabelle 4

### 6.3 Wann besteht die Indikation zur offenen OP oder endovaskulären Therapie einer asymptomatischen Carotisstenose, inkl. Subgruppen, die eher von einer operativen, endovaskulären oder konservativen Therapie profitieren?

**Autoren:** Peter Ringleb (DGN), Joachim Berkefeld (DGNR), Hans-Henning Eckstein (DGG)

**Vorbemerkung:** 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.

Seit der Durchführung der Studien zur Evaluation der CEA asymptomatischer Carotisstenosen Ende der 1990er Jahre gab es deutliche Fortschritte in der medikamentösen Primärprävention, was zu einer Verringerung des Risikos vaskulärer Ereignisse bei Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose geführt hat (22, 26, 27, 131). Somit ist die Übertragbarkeit älterer Studiendaten in die heutige Zeit fraglich. Mit SPACE-2 ([www.space-2.de](http://www.space-2.de)) wurde 2009 ein multizentrischer RCT begonnen, der bei Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose in einem drei-armigen Design eine an aktuellen Leitlinien orientierte konservative Prävention mit beiden invasiven Therapieverfahren vergleichen sollte (132). Aufgrund einer unzureichenden Rekrutierung geeigneter Patienten wurde im Jahr 2015 die weitere Rekrutierung abgebrochen (133).

#### 6.3.1 Konservative (Begleit-) Therapie der asymptomatischen Carotisstenose

##### 6.3.1.1 Empfehlungen

Nr.	Empfehlungen	Grad*	LoE°	Lit.
A	<b>NEU:</b> Allen Patienten mit einer asymptomatischen Carotisstenose soll eine gesunde Vollwert-Mischkost und körperliche Aktivität empfohlen werden. Rauchen soll beendet werden	↑↑	2a	(11, 134, 135)
B	<b>NEU:</b> Alle Patienten mit einer $\geq 50\%$ igen asymptomatischen arteriosklerotischen Carotisstenose sollten 100mg Acetylsalicylsäure (ASS)/Tag einnehmen, sofern das Blutungsrisiko niedrig ist	↑	2a	(136-138) <sup>22</sup>
C	<b>NEU:</b> Bei Vorliegen eines Diabetes mellitus und/oder einer arteriellen Hypertonie sollen der Diabetes und/oder die Hypertonie leitliniengerecht behandelt werden		EK	(139, 140)
D	<b>NEU:</b> Alle Patienten mit einer $\geq 50\%$ igen asymptomatischen Carotisstenose sollen zur Langzeitprävention kardiovaskulärer Ereignisse (Schlaganfall, Myokardinfarkt etc.) ein Statin einnehmen. Das LDL-Cholesterin soll dabei entsprechend der aktuellen LL risiko-adaptiert abgesenkt werden		EK	(141-144)
E	<b>UNVERÄNDERT:</b> Patienten mit einer asymptomatischen Carotisstenose $< 60\%$ sollten konservativ behandelt werden, da sie von einer invasiven Therapie nicht profitieren		EK	(145)

\*Grad der Empfehlung: ↑↑ = starke Empfehlung („soll“), ↑ = Empfehlung („sollte“), ↔ = Empfehlung offen („kann“), EK=Expertenkonsens

° Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine (2009, s. Leitlinienreport zu dieser S3 LL)

<sup>22</sup> KSRA86922, Murphy SJX, et al., 2019

### 6.3.1.2 Leitliniensynopse zur konservativen Therapie und kardiovaskulären Primärprävention

Seit Veröffentlichung der deutsch-österreichischen S3-LL zur Carotisstenose im Jahr 2012/2013 sind folgende relevante nationale und internationale LL zur Behandlung der Arteriosklerose, zur Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie und zur Behandlung von Carotisstenosen erschienen (s. Leitlinientabelle).

**NEU 2019:** Die *aktuell publizierte deutsche Nationale Versorgungs Leitlinie (NVL) zur chronischen KHK* beschreibt zwei unterschiedliche Strategien zur Lipidsenkung. Während seitens der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM) eine feste Statin-Dosis empfohlen wird (unter Berufung auf Empfehlungen der ACC/AHA 2013), wird bei der „Zielwertstrategie“ eine Senkung des LDL-Cholesterin auf <70mg% (<1,8mmol/l) oder eine Absenkung um >50% angestrebt, sofern der LDL-Cholesterin-Ausgangswert im Bereich von 70-135mg% (1,8-3,5mmol/l) liegt (144).

**NEU 2018:** Die *aktuelle ESVS Leitlinie* gibt folgende Empfehlungen zur konservativen Therapie asymptomatischer Carotisstenosen (11)<sup>23</sup>:

- Gesunde Diät, Nikotinverbot und physische Aktivität für alle Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose (Class I, LoE B)
- ASS (75-325mg tgl.) zur Prävention späterer MI und anderer kardiovaskulärer Ereignisse (Class I, LoE A)
- Beim Vorliegen einer ASS-Intoleranz sollte Clopidogrel (75 mg tgl.) erwogen werden (Class IIa, LoE C)
- Statine zur Langzeitprävention von Schlaganfall, MI und anderen kardiovaskulären Ereignissen (Class I, LoE A)
- Die Therapie mit Statinen soll vor CEA oder CAS beginnen und danach periprozedural und danach auf Dauer fortgesetzt werden (Class I, LoE B)
- Beim Vorliegen einer arteriellen Hypertonie und einer Carotisstenose soll der Blutdruck antihypertensiv behandelt werden bis zum Erreichen von Werten <140/90mm Hg (Class I, LoE A)
- Beim Vorliegen eines Diabetes mellitus und einer asymptomatischen Carotisstenose soll eine strikte Blutzucker-Kontrolle erfolgen (Class I, LoE C)
- Beim Vorliegen eines Diabetes mellitus und einer asymptomatischen Carotisstenose soll der Blutdruck bei <140/85mm Hg liegen (Class I, LoE B)
- Bei fehlender kardialer Indikation wird eine Langzeittherapie von ASS plus Clopidogrel für CEA oder CAS Patienten nicht empfohlen (Class III, LoE C)
- Bei Patienten mit einem oder mehreren Risikofaktoren für eine gastro-intestinale Blutung (vorherige Blutung, hohes Lebensalter, Helicobacter pylori Infektion, gleichzeitige Gabe von ASS oder anderen nicht-steroidalen Antirheumatika) sollte bei der Gabe von Clopidogrel die zusätzliche Verabreichung von Protonenpumpenhemmern (Pantoprazol) erwogen werden (Class IIa, LoE B)

**NEU 2018:** Die *European Society of Cardiology (ESC)* (29) gibt folgende geringfügig abweichende Empfehlungen<sup>24</sup>:

- Nikotinverbot für alle Patienten mit peripheren Gefäßerkrankungen (inkl. Carotisstenose) (Class I, LoE B)
- Gesunde Diät und physische Aktivität für alle Patienten mit peripheren Gefäßerkrankungen (inkl. Carotisstenose) (Class I, LoE C)
- Beim Vorliegen einer >50%igen Carotisstenose soll eine Langzeittherapie mit einem TFH (zumeist low-dose ASS) erwogen werden, sofern das Blutungsrisiko niedrig ist (Class IIa, LoE C)
- Eine doppelte TFH wird für mindestens 4 Wochen nach CAS empfohlen (Class I, LoE B)
- Statine für alle Patienten mit peripheren Gefäßerkrankungen (inkl. Carotisstenose) (Class I, LoE A)
- Bei Patienten mit Gefäßerkrankungen (inkl. Carotisstenose) soll das LDL-C auf <70mg% oder  $\geq$ 50% des Ausgangswerts gesenkt werden, wenn die Ausgangswerte bei 70-135mg% liegen (Class I, LoE C)
- Beim Vorliegen eines Diabetes mellitus wird eine strikte Blutzucker-Kontrolle empfohlen (Class I, LoE C)
- Beim Vorliegen einer arteriellen Hypertonie und einer Carotisstenose soll der Blutdruck antihypertensiv behandelt werden bis zum Erreichen von Werten <140/90mm Hg (Class I, LoE A)
- ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker sollten als first-line-Therapie bei Patienten mit peripheren Gefäßerkrankungen und arterieller Hypertonie erwogen werden (Class IIa, LoE B)

**NEU 2016:** In der *aktuellen LL der European Society of Cardiology (ESC) und der European Atherosclerosis Society (EAS)* zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen werden Patienten mit signifikanten Plaques im Bereich der

<sup>23</sup> LL-Tabelle 11

<sup>24</sup> LL-Tabelle 12



Koronararterien (Angiographie) oder A. carotis (DUS) in eine Hoch-Risiko-Gruppe für kardiovaskuläre Ereignisse kategorisiert. Es wird eine starke Empfehlung gegeben, diese Patienten mit einer lipid-senkenden Therapie (zumeist Statine) zu behandeln (Class I, LoE A). Für Patienten mit hohem und sehr hohem kardiovaskulärem Risiko, sowie für Patienten mit anderen kardiovaskulären Manifestationen, werden Statine zur Schlaganfallprävention empfohlen<sup>25</sup> (Class I, LoE A) (143).

**NEU 2014:** Die aktualisierte AHA-Leitlinie zur Primärprävention des Schlaganfalls (146) empfiehlt ASS und Statine, sowie eine Risikofaktorenmodifikation (Class I, LoE C). ASS soll perioperativ (CEA) und danach auf Dauer gegeben werden (Class I, LoE C). Außerdem werden folgende starke Empfehlungen (Class I) gegeben: Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose sollen bezüglich anderer behandelbarer Schlaganfall-RF untersucht werden und ggfs. 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 Risiken und Vorteile sowie unter Beachtung des Patientenwunsches erfolgen<sup>26</sup> (LoE C).

**NEU 2014:** Die AHA Leitlinie zur Schlaganfallprävention bei Frauen sieht keine geschlechtsspezifischen Unterschiede für diese Empfehlungen (147)<sup>27</sup>.

**NEU 2014:** Die aktualisierte kanadische Schlaganfall-Leitlinie (71) empfiehlt, bei asymptomatischen Carotisstenosen ein aggressives medikamentöses Management (Blutdruck-Senkung, Cholesterolsenkung, TFH) durchzuführen (LoE B)<sup>28</sup>.

### 6.3.1.3 Systematische Reviews, RCTs (Subgruppen) und sonstige Studien zur Primärprävention

**NEU 2014:** Mehrere SR konnten zeigen, dass das Risiko einer carotis-assoziierten zerebralen Ischämie beim Vorliegen einer >50%igen oder >70%igen Carotisstenose insgesamt gesunken ist und die Daten der älteren RCTs zum Vergleich von Best Medical Treatment (BMT) allein vs. BMT+CEA (ACAS, ACST-1, VA-Trial) nicht mehr die aktuellen Möglichkeiten der konservativen Therapie widerspiegeln. So betrug in einer Metaanalyse (41 Studien) das Risiko eines carotis-bedingten Schlaganfalls 2,3%/Jahr in Studien, die vor dem Jahr 2000 rekrutiert hatten, aber nur 1% in Studien aus den Jahren 2000-2010. In Studien, in denen >25% der Patienten Statine erhalten hatten, betrug das Risiko ebenfalls nur 1,2%/Jahr (23). Die Stratifizierung nach Stenosegraden (50-70% und 70-99%) erbrachte Durchschnittswerte von 1,6% und 2,4%/Jahr (23, 148)<sup>29</sup>.

In weiteren Reviews wurde darauf hingewiesen, dass die Abnahme der Schlaganfallinzidenz über alle Stenosegrade (50-99%, 60-99%, 70-99%) zu beobachten ist (149). Die in den letzten Jahren niedrigeren Ereignisraten werden durch eine optimierte medikamentöse Therapie (BMT) mit u.a. vermehrtem Einsatz von Statinen und Antithrombotika erklärt (22, 26, 27, 131).

**NEU 2013:** In einer weiteren US-Studie an >900 asymptomatischen Carotisstenosen hatte die medikamentöse Therapie mit Statinen und Antithrombotika allerdings keinen Einfluss auf die in 45% der Fälle beobachtete Progression der Stenose (5 Jahre) (25).

#### 6.3.1.3.1 Thrombozytenfunktionshemmer zur Primärprävention

**NEU 2019:** In einer aktuellen Metaanalyse zur Wirksamkeit und Sicherheit von ASS in der Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse (11 RCTs, 157.248 Patienten, inkl. rezenter RCTs (ARRIVE (150), ASCEND (151), ASPREE (152) u.a.) zeigte sich nach einem mittleren FU von 6,6 Jahren keine geringere Mortalität bei den mit ASS (vs. Placebo oder anderer Kontroll-Medikation) behandelten Patienten (RR 0,98; 95% CI 0,93-1,02, p=0,30). ASS war allerdings mit einem signifikant höheren Risiko schwerer Blutungen (RR 1,47; 95% CI 1,31-1,65, p<0,0001) und intracranieller Blutungen (RR 1,33; 95% CI 1,13-1,58, p=0,001) assoziiert. Ähnliche Effekte fanden sich bei getrennter Analyse der Patienten mit Diabetes mellitus und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko (10-Jahres-Risiko >7,5%). ASS war allerdings

<sup>25</sup> LL-Tabelle 9

<sup>26</sup> LL-Tabelle 2

<sup>27</sup> LL-Tabelle 3

<sup>28</sup> LL-Tabelle 4

<sup>29</sup> KSRA101545, Hadar N, et al., 2014

mit einem niedrigeren Risiko für einen MI verbunden (RR 0,82; 95% CI 0,71–0,94,  $p=0,006$ ). Der letztgenannte Effekt war in neueren Studien nicht mehr nachweisbar (136)<sup>30</sup>.

**NEU 2018:** In einem aktuellen Review (25 Studien, 24.272 Patienten) wurden 13 RCTs bei asymptomatischer Carotisstenose ausgewertet (137)<sup>31</sup>. Es wird ein älterer (1995) placebo-kontrollierter RCT bei Patienten mit >50%iger asymptomatischer Carotisstenose zitiert, in welchem ASS nach 2 Jahren keinen Effekt auf die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse hatte (11% vs. 12,3% unter Placebo) (153). Weitere randomisierte ASS-Endpunkt-Studien für asymptomatische Carotisstenosen liegen nicht vor. Aufgrund der positiven Effekte von ASS auf das MI-Risiko empfehlen die Autoren ASS in der Behandlung asymptomatischer Carotisstenosen. Basierend auf Daten der ACE Studie (1999, (154)) wird eine niedrigere Dosis (81-325mg tgl.) einer höheren Dosis (>650mg tgl.) vorgezogen.

**NEU 2018:** In einer rezenten Analyse individueller Patientendaten aus 10 ASS-Studien zur Primärprävention (117.279 Patienten) nahm die Wirksamkeit bez. der Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse (Schlaganfall, MI, vaskulärer Tod, weitere schwere vaskuläre Ereignisse) von 75-100mg ASS tgl. mit zunehmendem Körpergewicht (KG) ab. Männer und Frauen mit einem KG von 50-69kg hatten ein signifikant niedrigeres Risiko (HR 0,75; 95% CI 0,65-0,85), Menschen mit einem KG von  $\geq 70$  kg hatten keinen Vorteil (HR 0,95; 95% CI 0,86-1,04). Darüber hinaus war die Anzahl tödlicher kardiovaskulärer Erst-Ereignisse bei diesen Patienten unter einer niedrigen ASS Dosis erhöht (OR 1,33; 95% CI 1,08-1,64). Bei höheren Dosen von ASS (>325mg) war es umgekehrt: Hiervon profitierten nur Menschen mit höherem KG. Diese Ergebnisse waren unabhängig von der Geschlechtszugehörigkeit oder Diabetes oder dem Vorliegen einer Sekundärpräventionsstudie. Auch das Krebsrisiko wurde alters- und dosis-abhängig beeinflusst (155)<sup>32</sup>.

**NEU 2017-2019:** In der *COMPASS-Studie* wurde bei Patienten mit stabiler kardiovaskulärer Erkrankung die Primärprävention von ASS mit einer niedrig dosierten Faktor-Xa-Hemmung verglichen. Unter den 27.395 Studienteilnehmern befand sich auch ein in der Primärpublikation nicht näher quantifizierter Anteil von Patienten mit einer asymptomatischen Carotisstenose von wenigstens 50% als Teil der pAVK Gruppe, die knapp 27% der Gesamtstudienpopulation ausmachte (156). Die Kombination von 100mg ASS mit 2x2,5mg Rivaroxaban reduzierte im Vergleich zur alleinigen Gabe von ASS das Risiko des Auftretens vaskulärer Endpunktereignisse (kardiovaskulärer Tod, Schlaganfall, Herzinfarkt) um 26% (HR 0,74; 95% CI 0,66-0,86). Das Risiko schwerwiegender Blutungen war um 70% erhöht (HR 1,70; 95% CI 1,40-2,05). Die alleinige Gabe von 2x5mg Rivaroxaban reduzierte nicht das Risiko vaskulärer Endpunktereignisse im Vergleich zu ASS, führte aber zu mehr schwerwiegenden Blutungen. Auch in der Subgruppe der Patienten mit pAVK (in der auch die Patienten mit Carotisstenose enthalten waren) bestand dieser Vorteil der Kombination von ASS mit 2x2,5mg Rivaroxaban (157). Eine Subgruppenauswertung der Patienten mit Schlaganfallereignis ergab, dass insbesondere solche mit einem früheren Schlaganfall, ältere Menschen und Diabetiker ein erhöhtes Risiko hatten (158).

**NEU 2015:** In einem SR für der *Agency for Healthcare Research and Quality (AHQR) für die U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)* wurden 10 RCTs aus dem Zeitraum 2008-2014 (103.787 Patienten) zur Wirksamkeit von ASS in der Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen analysiert. ASS reduziert das Risiko schwerer kardiovaskulärer Ereignisse (MI, Schlaganfall, kardiovaskuläre Mortalität) um 11% (RR 0,89; 95% CI 0,84-0,95). Dieser Effekt wurde i.w. durch eine Reduktion der Rate an MI und koronarer Ereignisse erzielt (RR 0,80; 95% CI 0,72-0,88). Eine Reduktion für Schlaganfälle konnte nur bei einer niedrigen ASS-Dosis von 100mg/tgl. oder weniger gezeigt werden, nicht bei höheren Dosen. Zusammenfassend reduziert ASS das Risiko für MI/koronare Ereignisse und schwere kardiovaskuläre Ereignisse nur mäßig, vermutlich erst nach 5 Jahren. Das Risiko schwerer Blutungskomplikationen ist unter ASS erhöht, aber schwer zu quantifizieren (138)<sup>33</sup>.

**NEU 2013:** In der „Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES)“ war die Gabe von TFH beim Vorliegen einer 70-99%igen Carotisstenose mit einer niedrigeren Inzidenz einer zerebralen Ischämie (TIA, Schlaganfall) und einer niedrigeren Schlaganfall-/kardiovaskulären Todesrate assoziiert. (159).

### Ältere Studien

Eine ältere Metaanalyse der Antithrombotic Trialists (ATT) Collaboration (2009) von individuellen Studiendaten aus 6 RCTs zur primären Prävention vaskulärer Ereignisse erbrachte für ASS eine 12%ige relative RR für schwere vaskuläre Ereignisse (0,51%/Jahr unter ASS vs. 0,57%/Jahr unter Placebo,  $p=0,0001$ ), hauptsächlich aufgrund einer ca. 20%igen Reduktion nicht-tödlicher MI (0,18% vs. 0,23%/Jahr,  $p<0,0001$ ). Für den Endpunkt „Schlaganfall“ zeigte sich

<sup>30</sup> KSRA94088, Mahmoud AN, et al., 2019

<sup>31</sup> KSRA86922, Murphy SJX, et al., 2019

<sup>32</sup> KSRA104783, Rothwell PM, et al., 2018

<sup>33</sup> KSRA20249, Guirguis-Blake JM, et al., 2016

kein signifikanter Unterschied (0,20% vs. 0,21%/Jahr). Die vaskulär bedingte Sterberate unterschied sich ebenfalls nicht (jeweils 0,19%). ASS war mit einer Zunahme gastrointestinaler und sonstiger extracranieller Blutungen assoziiert (0,1% vs. 0,07%,  $p < 0,0001$ ) (160).

### 6.3.1.3.2 Statine zur Primärprävention

**NEU 2017:** In einem SR (7 Studien, 371 Patienten) konnte gezeigt werden, dass durch die Gabe von Statinen der lipidreiche Kern von Carotisplaques nach einem Zeitraum von  $>12$  Monaten signifikant verkleinert werden kann. Das Gesamtvolumen der Carotisplaques wurde allerdings nicht geringer (161)<sup>34</sup>.

**NEU 2013:** In einem *Cochrane Review zur Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen mit Statinen* (18 RCTs, 56.934 Patienten, 60% männlich, Durchschnittsalter 57 Jahre) zeigte sich für Patienten mit *Hypercholesterinämie* eine signifikant reduzierte Mortalität (OR 0,86; 95% CI 0,79-0,94) sowie eine Reduktion der kombinierten Rate an tödlichen und nicht-tödlichen Schlaganfällen (RR 0,78; 95% CI 0,68-0,89). Außerdem erfolgten seltener revaskularisierende Eingriffe (RR 0,62; 95% CI 0,54-0,72). In allen Studien wurden Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin in unterschiedlichem Ausmaß gesenkt. Es gab keine Evidenz für signifikante Nebenwirkungen. Eine Primärprävention mit Statinen sei vermutlich kosten-effektiv. Dies würde auch für Patienten mit niedrigem Risiko eines schweren kardiovaskulären Ereignisses zutreffen ( $<1\%$ /Jahr) (142)<sup>35</sup>.

**NEU 2012:** Die *Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration* konnte in Metaanalysen individueller Patientendaten von 27 RCTs zeigen, dass Statine das Krebsrisiko nicht erhöhen (162) und Männer und Frauen sowie auch Patienten mit niedrigem kardiovaskulären Risiko profitieren (163).

**NEU 2012:** Das Risiko einer zerebralen Blutung war in einem SR nicht erhöht (164). Nachdem in einem weiteren SR (7 RCTs) beobachtet worden war, dass eine Hochdosis-Statintherapie mit einem höheren Risiko einer intrazerebralen Blutung assoziiert sein könnte (165)<sup>36</sup> (RR 1,53; 95% CI 1,16-2,01,  $p=0,002$ ), konnte in einer aktuellen Metaanalyse individueller Patientendaten (39 Studien,  $>280.000$  Patienten) gezeigt werden, dass eine lipid-senkende Therapie (mit u.a. Statinen, Fibraten, Ezetimib, PCSK 9 Hemmern) nur in Studien zur Sekundärprävention, nicht aber in Studien zur Primärprävention, mit einem geringfügig höheren zerebralen Blutungsrisiko assoziiert war. Das absolute Blutungsrisiko betrug in der Sekundärprävention 0,049%/Jahr, andererseits wurden aber ca. 1% weniger ischämische Schlaganfälle unter lipid-senkender Therapie beobachtet (166)<sup>37</sup>.

**NEU 2010:** In einer post-hoc-Analyse der *ACST-1 Studie* betrug das 10-Jahres-Risiko für Schlaganfall und Tod bei Patienten unter einer lipidsenkenden Therapie 13,4% unter BMT allein und 7,6% nach CEA+BMT. In der Gruppe von Patienten ohne lipidsenkende Therapie betragen die Vergleichsraten 24,1% unter BMT und 17,9% unter CEA+BMT. Diese Analyse deutet darauf hin, dass Statine (ohne CEA) das carotis-assoziierte Schlaganfallrisiko senken können (145).

### 6.3.1.3.3 Lifestyle und Übergewicht zur Primärprävention

**NEU 2010:** In einer Metaanalyse (25 Studien) war *Übergewicht* (BMI  $\geq 30$ kg/m<sup>2</sup>) mit einer signifikanten Zunahme der Schlaganfallprävalenz assoziiert (RR 1,64; 95% CI 1,36-1,99) (167).

**NEU 2003:** In einer weiteren Metaanalyse von 18 Kohortenstudien waren *moderate oder starke körperliche Aktivität* mit einer 20%igen bzw. 25%igen relativen Risikoreduktion für das Auftreten eines Schlaganfalls oder Todes assoziiert (168). In einem weiteren SR konnte gezeigt werden, dass das Risiko eines ischämischen Schlaganfalls durch geringe körperliche Aktivität am stärksten gesenkt werden kann (3000-4000 MET (=metabolic events) Minuten/Woche), und bei starker körperlicher Aktivität (6000 -  $\geq 8000$  MET Minuten/Woche) allerdings eine weitere Senkung möglich ist. Im Vergleich zu körperlicher Inaktivität ( $<600$  MET Minuten/Woche) waren körperliche Aktivitäten mit 600 - $<4000$ , 4000- $<8000$  und  $\geq 8000$  MET Minuten/Woche mit einer signifikanten relativen Risikoreduktion um 16%, 19% und 26% assoziiert (169).

<sup>34</sup> KSRA34866, Brinjikji W, et al., 2017

<sup>35</sup> KSRA101548, Taylor F, et al., 2013

<sup>36</sup> KSRA19071, Pandit AK, et al., 2016

<sup>37</sup> KSRA100760, Judge C, et al., 2019

#### 6.3.1.4 Bewertung der Evidenz

Einige neuere LL geben differenzierte Empfehlungen zur konservativen Behandlung von Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose. Die Empfehlungen dieser deutsch-österreichischen LL wurden deshalb anhand der *Nationalen Versorgungsleitlinien zur KHK, Diabetes mellitus und Tabakkonsum, der rezenten europäischen LL zum Hypertonus* (140) und der *S3 LL zur Sekundärprophylaxe des ischämischen Schlaganfalls und transitorisch ischämischer Attacken* (141) präzisiert. Es werden nun starke Empfehlungen für eine gesunde Vollwertmischkost und körperliche Aktivität, Nikotinverbot, und Statine (zur Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse) sowie einer leitliniengerechten Behandlung der arteriellen Hypertonie gegeben (**Empfehlung A und C**). Hinsichtlich der präventiven Einnahme von ASS zeigt ein rezentes SR, dass sich hierdurch nur eine geringe Reduktion des MI-Risikos erreichen lassen kann. Die Rate an Schlaganfällen, sonstigen vaskulären Ereignissen und Todesfällen wird durch die primär-präventive Gabe von ASS nicht signifikant beeinflusst. Die in 2018 publizierten Daten zu dosis-abhängigen Effekten von ASS (155) sollten unbedingt in neuen prospektive Studien überprüft werden. Dies gilt auch für die Daten der *COMPASS-Studie* zur kombinierten Gabe von ASS und Rivaroxaban in niedriger Dosierung (158). Bis dahin sollte ASS auch bei einer asymptomatischen  $\geq 50\%$ igen Carotisstenose eingenommen werden (**Empfehlung B**).

Eine orale Antikoagulation von Patienten mit arteriosklerotischer Carotisstenose erbrachte in einer Subgruppenanalyse der WARSS (Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study) keinen Vorteil gegenüber einer ASS-Therapie, diese Subgruppe umfasste allerdings nur 259 Patienten (170).

Hinsichtlich der Statin-Therapie hat sich die Konsensus-Konferenz für die sog. Zielwertstrategie ausgesprochen, so wie u.a. von der *Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)*, der *Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK)* sowie der *European Society of Cardiology (ESC)* und *Anaesthesiology (ESA)* empfohlen (144).

Prinzipiell muss betont werden, dass vergleichende Endpunktstudien bei Patienten mit  $>50\%$ iger asymptomatischer Carotisstenose weder für Statine noch für ASS vorliegen. Für Statine lässt sich aus großen Subgruppenanalysen eine eindeutige Reduktion der Schlaganfall- und Sterberate ableiten. Außerdem unterliegt die konservative Behandlung der asymptomatischen Carotisstenose nicht der verpflichtenden Qualitätssicherung. Es ist also nicht evident, ob die in Studien niedrigen Ereignisraten auch im realen Leben bei Patienten, die die Vorgaben bezüglich der Lebensführung und Medikamenteneinnahme u. U. nicht einhalten, gelten.

In die Studien zur CEA asymptomatischer Carotisstenosen wurden nur Patienten mit einer wenigstens 60%igen Stenose aufgenommen (171). 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 (ca. 5) Jahren, für Frauen sogar nach noch längerer Zeitspanne. Deshalb gilt, dass Patienten mit einer  $<60\%$  asymptomatischen Carotisstenose konservativ behandelt werden sollten, da diese von einer invasiven Therapie nicht profitieren (**Empfehlung E**).

Die Empfehlungen zur periprozeduralen Medikation werden in Kapitel 7 (Operative Therapie) und Kapitel 8 (Endovaskuläre Therapie) diskutiert.

## 6.3.2 Operative und endovaskuläre Therapie der asymptomatischen Carotisstenose

### 6.3.2.1 Vorbemerkung

**NEU 2018:** Folgende klinische und morphologische Befunde können Subgruppen definieren, die mit einem erhöhtem Risiko einer carotis-bedingten zerebralen Ischämie im natürlichen Verlauf assoziiert sind (11, 29):

- Kontralaterale TIA oder Hirninfarkt
- Männliches Geschlecht
- Klinisch stummer ipsilateraler Hirninfarkt (CCT, MRT)
- Rasche Progression des Stenosegrades (sequentiell im identischen Untersuchungsverfahren, DUS, MRA, CTA)
- Plaque-Größe über 80mm<sup>2</sup> (computer-basierte Plaqueanalyse)
- Überwiegend echoarme Plaque (DUS)
- Einblutungen in den Carotisplaque (MRT)
- Mikroemboliedetektion mittels Transcranieller Doppler-Sonographie (TCD)
- Reduzierte Vasomotorenreserve (CO<sub>2</sub> Reserve Kapazität)

### 6.3.2.2 Empfehlungen

Nr.	Empfehlungen	Grad*	LoE°	Lit.
<b>A</b>	<b>NEU:</b> Beim Vorliegen einer 60-99%igen asymptomatischen Carotisstenose sollte eine CEA erwogen werden, sofern kein erhöhtes OP-Risiko vorliegt und eines oder mehrere klinische oder bildgebende Befunde vorliegen, die mit einem erhöhten Risiko eines carotis-bedingten Schlaganfalls im Follow-up assoziiert sind	↑	1	(11, 172-174)
<b>B</b>	<b>NEU:</b> Beim Vorliegen einer 60-99%igen asymptomatischen Carotisstenose kann CAS erwogen werden, sofern kein erhöhtes Behandlungsrisiko vorliegt und ein oder mehrere klinische oder bildgebende Befunde vorliegen, die vermutlich mit einem erhöhten Risiko eines carotis-assoziierten Schlaganfalls im Follow-up assoziiert sind	↔	2a	
<b>C</b>	<b>NEU:</b> Die perioperative Schlaganfallrate/Letalität soll bei der CEA oder CAS einer asymptomatischen Stenose so gering wie möglich sein. Die Schlaganfallrate/Letalität soll fach-neurologisch kontrolliert werden und maximal 2% während des stationären Aufenthalts betragen	↑↑	2a	(175-178)

\*Grad der Empfehlung: ↑↑ = starke Empfehlung („soll“), ↑ = Empfehlung („sollte“), ↔ = Empfehlung offen („kann“), EK=Expertenkonsens

° Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine (2009, s. Leitlinienreport zu dieser S3 LL)

### 6.3.2.3 Leitliniensynopse zu CEA oder CAS bei asymptomatischer Carotisstenose

Folgende nationale und internationale LL zur Primärprävention der zerebralen Ischämie und zur Behandlung von Carotisstenosen sind seit 2014 erschienen (s. Leitlinientabelle).

**NEU 2018:** Die *aktualisierte ESVS Leitlinie* gibt folgende Empfehlungen zur operativen oder endovaskulären Therapie asymptomatischer Carotisstenosen (11)<sup>38</sup>:

- Beim Vorliegen einer 60-99%igen asymptomatischen Carotisstenose sollte eine CEA erwogen werden, sofern kein erhöhtes OP-Risiko vorliegt und eines oder mehrere bildgebende Befunde vorliegen, die vermutlich mit einem erhöhten Risiko eines carotis-assoziierten Schlaganfall-Risikos im FU verbunden sind, das perioperative Schlaganfall-/Letalitätsrisiko <3% und die Lebenserwartung des Patienten >5Jahre beträgt (Class IIa, LoE B)

<sup>38</sup> LL-Tabelle 11

- Beim Vorliegen einer 60-99%igen asymptomatischen Carotisstenose könnte CAS auch bei normalem OP-Risiko alternativ zur CEA erwogen werden, sofern einer oder mehrere bildgebende Befunde vorliegen, die vermutlich mit einem erhöhten Risiko eines carotis-assoziierten Schlaganfall-Risikos im FU verbunden sind (Tabelle 6-1), das periprozedurale Schlaganfall-/Letalitätsrisiko <3% und die Lebenserwartung des Patienten >5 Jahre beträgt (Class IIb, LoE B)
- CAS darf bei durch das multidisziplinäre Team definierten chirurgischen Hoch-Risiko-Patienten erwogen werden, sofern ein oder mehrere bildgebende Befunde vorliegen, die vermutlich mit einem erhöhten Risiko eines carotis-assoziierten Schlaganfall-Risikos im Follow-up verbunden sind (Tabelle 6-1), das perioperative Schlaganfall-/Letalitätsrisiko <3% und die Lebenserwartung des Patienten >5 Jahre beträgt (Class IIb, LoE B)
- Bis zur Klärung der Frage, ob asymptomatische Carotisstenosen die Kognition negativ beeinflussen, sind revascularisierende Maßnahmen zur Prävention eines kognitiven Abbaus nicht gerechtfertigt (Class III, LoE B)

**NEU 2018:** Die *European Society for Cardiology (ESC)* gibt folgende, von der ESVS geringfügig abweichende Empfehlungen <sup>39</sup> (29):

- Beim Vorliegen einer 60-99%igen asymptomatischen Carotisstenose sollte eine CEA erwogen werden, sofern kein erhöhtes OP-Risiko vorliegt und klinische und/oder bildgebende Befunde vorliegen, die vermutlich mit einem erhöhten Risiko eines carotis-assoziierten Schlaganfall-Risikos im Follow-up verbunden sind, das perioperative Schlaganfall-/Letalitätsrisiko <3% und die Lebenserwartung des Patienten >5 Jahre beträgt (Class IIa, LoE B)
- Beim Vorliegen einer 60-99%igen asymptomatischen Carotisstenose und hohem OP-Risiko sollte CAS erwogen werden, sofern klinische und/oder bildgebende Befunde vorliegen, die vermutlich mit einem erhöhten Risiko eines carotis-assoziierten Schlaganfall-Risikos im FU verbunden sind, das periprozedurale Schlaganfall-/Letalitätsrisiko <3% und die Lebenserwartung des Patienten >5 Jahre beträgt (Class IIa, LoE B)
- Beim Vorliegen einer 60-99%igen asymptomatischen Carotisstenose kann CAS alternativ zur CEA erwogen werden, sofern klinische und/oder bildgebende Befunde vorliegen, die vermutlich mit einem erhöhten Risiko eines carotis-assoziierten Schlaganfall-Risikos im FU verbunden sind, das periprozedurale Schlaganfall-/Letalitätsrisiko <3% und die Lebenserwartung des Patienten >5 Jahre beträgt (Class IIb, LoE B)

**NEU 2014:** Die *aktualisierte AHA-Leitlinie zur Primärprävention des Schlaganfalls* (146) empfiehlt, eine CEA zu erwägen bei >70%igen asymptomatischen Carotisstenosen, sofern das perioperative Risiko für Schlaganfall, Myokardinfarkt und Tod niedrig (<3%) ist. Die Effektivität der CEA im Vergleich zu einem alleinigen BMT ist jedoch nicht geklärt (Class IIa, LoE A). Es sei außerdem vernünftig, die DUS der Carotisbifurkation 1x/Jahr durch einen erfahrenen Spezialisten in einem zertifizierten Ultraschalllabor durchführen zu lassen, um ab einem Stenosegrad von >50% geeignete therapeutische Maßnahmen ergreifen zu können (Class IIa, LoE C). Eine prophylaktische CAS kann bei selektionierten Patienten erwogen werden, obgleich die Effektivität von CAS versus BMT allein in dieser Situation unklar ist (Class IIb, LoE B). Für asymptomatische Patienten mit hohem Komplikationsrisiko für CEA oder CAS sei die Wirksamkeit revascularisierender Maßnahmen im Vergleich zum alleinigen BMT nicht geklärt (Class IIb, LoE B) <sup>40</sup>.

**NEU 2014:** Die *AHA Leitlinie zur Schlaganfallprävention bei Frauen* stellt fest, dass eine prophylaktische CEA einer hochgradigen asymptomatischen Carotisstenose (>60% in der Angiographie, >70% DUS) bei hoch-selektionierten Patienten nützlich sein kann, sofern die perioperative Morbidität/Mortalität <3% liegt <sup>41</sup> (147).

**NEU 2014:** Die *aktualisierte kanadische Schlaganfall-Leitlinie* empfiehlt, bei Patienten mit einer asymptomatischen 60-99%igen Carotisstenose eine CEA zu erwägen, sofern das chirurgische Risiko niedrig (<3%) ist und eine Lebenserwartung von >5 Jahren vorliegt (LoE A). CAS kann als Alternative erwogen werden, sofern technische, anatomische oder medizinische Gründe gegen eine CEA sprechen und die periprozedurale Morbidität und Mortalität <3% liegt (LoE A) (71) <sup>42</sup>.

**NEU 2017:** Die *aktualisierte italienische Schlaganfall-Leitlinie* (179) <sup>43</sup> stellt Folgendes fest:

---

<sup>39</sup> LL-Tabelle 12

<sup>40</sup> LL-Tabelle 2

<sup>41</sup> LL-Tabelle 3

<sup>42</sup> LL-Tabelle 4

<sup>43</sup> LL-Tabelle 13



- Eine CEA sollte bei  $\geq 70\%$ igen asymptomatischen Carotisstenosen (NASCET Kriterien) nur dann erwogen werden, wenn die Lebenserwartung über 3 Jahre liegt und das 1-Monats-Schlaganfall-/Letalitätsrisiko sehr gering ist ( $< 3\%$ ) (schwache Empfehlung).
- Eine CEA sollte bei einer asymptomatischen Stenose erwogen werden, wenn das Schlaganfallrisiko unter medikamentöser Therapie als erhöht eingeschätzt wird und mindestens eine der folgenden Konditionen vorliegt: vorheriger Hirninfarkt; vulnerabler, ulzerierter oder sehr schnell wachsender Plaque; präokklusive Stenose; 70–80%ige Stenose und kontralateraler Carotisverschluss oder Nachweis von Mikroembolien in der TCD. Im Gegensatz dazu sollte BMT allein erwogen werden, wenn die Lebenserwartung kürzer ist als diejenige, die durch eine CEA erreicht werden kann, wie z.B. bei  $> 80$ -Jährigen und bei Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus, schwerer Herz- oder Lungenerkrankung, dialysepflichtiger Niereninsuffizienz (schwache Empfehlung, personalisierte Medizin).
- Zur Abschätzung der Risiko-Benefit-Ratio der CEA einer asymptomatischen Stenose sollte ein Risiko-/Vorhersage-Score für schwere Komplikationen (Schlaganfall, MI, Tod) berücksichtigt werden. Entsprechend der aktuellen Risikomodelle liegt für Patienten mit einem niedrigen Score ( $< 4$ , entsprechend einem perioperativen Risiko von  $< 3\%$ ) ein relevanter Benefit vor. Bei einem Score von 4–7 (entsprechend einem perioperativen Risiko von 3–6%) und bei einem hohen Score ( $> 7$ , entsprechend einem perioperativen Risiko von  $> 6\%$ ) liegt ein marginaler Benefit bzw. zu vernachlässigender Benefit vor. Bei diesen Patienten sollte eine alleinige medikamentöse Therapie gegeben werden. Die Score Punkte werden folgendermaßen vergeben: Lebensalter  $< 60$  Jahre: 0, Alter 60–79 Jahre: +1, Alter  $\geq 80$  Jahre: +2, Atemnot +3, COPD: +3, vorherige Revaskularisation der Beine oder Amputation: +3, Angina pectoris im vergangenen Monat: +4, komplett abhängiger Patient im Alltag: +5) (schwache Empfehlung, personalisierte Medizin).

### 6.3.2.4 Systematische Reviews, Metaanalysen und weitere Studien zu BMT, CEA oder CAS

#### 6.3.2.4.1 Systematische Reviews zu BMT vs. CEA

**NEU 2018:** In einem weiteren SR wurden 5 RCTs (53, 145, 180–182) aus dem Zeitraum 1992–2015 identifiziert (2.663 CEAs + BMT versus 2.686 mit alleinigem BMT) (183)<sup>44</sup>. In der CEA Gruppe betrug die 30-Tages-Rate für ipsilaterale Schlaganfälle 1,6% (vs. 0,4% in der BMT-Gruppe,  $p < 0,00001$ ). Die 30-Tages-Letalität betrug 0,8% (CEA) vs. 0,1% (BMT) ( $p = 0,0006$ ) und die 30-Tages-MI-Rate 1,2% (CEA) vs. 0,1% (BMT) (OR 12,07; 95% CI 2,82–51,6,  $p = 0,0008$ ). Die Rate an ipsilateralen Schlaganfällen im FU betrug in 4 Studien 8,4% (CEA) und 13,4% (BMT, OR: 0,59; 95% CI 0,49–0,7,  $p < 0,00001$ ). In einem RCT (ACST-1) mit einem FU von  $> 5$  Jahren konnte eine signifikante Reduktion des Schlaganfallrisikos nach CEA gezeigt werden (OR 0,59; 95% CI 0,48–0,73,  $p < 0,00001$ ). Einschränkend sei erwähnt, dass im russischen RCT nur 55 Patienten mit 70–79%iger Stenose randomisiert worden waren (182) und die Mayo-Studie ebenfalls nur 71 Patienten randomisieren konnte (181).

**NEU 2013:** In einem SR wurden drei RCTs (VA-Trial 1993 (180), ACAS 1995 (53), ACST 2010 (145)) zum Vergleich einer Kombination aus CEA und medikamentöser Therapie vs. einer alleinigen medikamentösen Therapie zusammengefasst (24)<sup>45</sup>. Hierbei war die CEA  $> 60\%$ iger Stenosen mit einem signifikant niedrigeren Risiko für den Endpunkt „ipsilateraler Schlaganfall (inkl. des perioperativen Schlaganfall-/Letalitätsrisikos) im FU assoziiert (RR 0,72; 95% CI 0,58–0,90). Das mittlere FU betrug 3,9 Jahre (VA Trial), 2,7 Jahre (ACAS) und 10 Jahre (ACST-1).

#### Ältere Studien

In der ACST-1 Studie – Basis der meisten Leitlinienempfehlungen – wurden 3.120 Patienten (Rekrutierung 1993–2003, 126 Zentren, 30 Länder) zur CEA plus dem jeweiligen „best medical treatment bzw. BMT“ vs. einem alleinigen „BMT“ randomisiert (145). Die perioperative Rate für Schlaganfall/Tod betrug insgesamt 3,0% (95% CI 2,4–3,9). Unter Berücksichtigung des OP-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 lipid-senkende Medikation. Die Daten zeigen erstmals, dass die CEA das Schlaganfallrisiko über 10 Jahre um ca. 50% senkt.

<sup>44</sup> KSRA66075, Barkat M, et al., 2018

<sup>45</sup> KSRA101546, Raman G, et al., 2013

**Tabelle 6-1: RCTs zum Vergleich von CEA+BMT vs. BMT allein bei asymptomatischen Carotisstenosen<sup>o</sup>**

	30-Tages-Rate Schlaganfall/Tod nach CEA	perioperativer Schlaganfall/Tod + ipsilateraler Schlaganfall im FU		perioperativer Schlaganfall/Tod + je- der Schlaganfall im FU	
		CEA + BMT	BMT allein	CEA+BMT	BMT allein
VA-Trial 1993 n=444 (180)	4,7%	7,0% (4 Jahre)	9,4% (4 Jahre)	10,4% (4 Jahre)	12,0% (4 Jahre)
ACAS 1995 n=1.662 (53)	2,3%	5,1% (5 Jahre)	11% (5 Jahre)	12,4% (5 Jahre)	17,8% (5 Jahre)
ACST-1 2010 n=3.120 (145)	2,8%	k.A.	k.A.	6,4% (5 Jahre)	11,8% (5 Jahre)
AMTEC 2015*, n=55 (182)	3,2%	6,5% (3,3 Jahre)	37,5% (3,3 J.)	k.A.	k.A.

<sup>o</sup> 2 weitere RCTs unberücksichtigt, da keine FU Daten (181) oder Rekrutierung in den 1980er Jahren (CASANOVA) (184)

\* nur 70-79%ige Stenosen

k.A. = keine Angabe

#### 6.3.2.4.2 Systematische Reviews zu BMT versus CAS

Hierzu liegen keine SRs vor

#### 6.3.2.4.3 Systematische Reviews zur CEA versus CAS asymptomatischer Carotisstenosen

**NEU 2018:** Im SR von Ciu et al. (174)<sup>46</sup> wurden 5 RCTs berücksichtigt (*Brooks 2004, CREST, Kougias 2015, ACT-1, Mannheim 2017*) (185-188). Die *SAPPHIRE* Studie wurde aus methodischen Gründen nicht berücksichtigt, dafür aber ein kleiner RCT aus den USA aufgenommen (189). Das periprozedurale Schlaganfall-/Letalitätsrisiko war nach CEA (n=1.585) signifikant niedriger als nach CAS (n=2.316) (OR 0,53; 95% CI 0,29-0,96). Der Unterschied zwischen CEA und CAS wurde i.w. durch eine niedrigere Anzahl sog. „minor strokes“ verursacht (OR 0,50; 95% CI 0,25-1,00). Die Risiken für Tod, schwerer Schlaganfall, ipsilateraler Schlaganfall und MI waren zwischen beiden Interventionen nicht signifikant unterschiedlich: periprozeduraler Tod: OR 1,49; 95% CI 0,26-8,68; periprozeduraler schwerer Schlaganfall: OR 0,69; 95% CI 0,20-2,35; periprozeduraler ipsilateraler Schlaganfall: OR 0,63; 95% CI 0,27-1,47; periprozeduraler MI: OR 1,75; 95% CI 0,84-3,65). Aufgrund der Heterogenität der Daten war keine Aussage zu Langzeitergebnissen möglich. Die Autoren schlussfolgerten, dass CAS bei asymptomatischer Carotisstenose mit einer signifikant höheren periprozeduralen Schlaganfallrate assoziiert ist als die CEA. Hinsichtlich der periprozeduralen Rate an schweren Schlaganfällen und ipsilateralen Schlaganfällen und MI würden vergleichbare Risiken bestehen.

**NEU 2018:** In einem ebenfalls rezenten SR (183)<sup>47</sup> wurden 5 RCTs zum Vergleich CEA vs. CAS (*Brooks 2004, CREST, SAPPHIRE, ACT-1, Mannheim 2017*) berücksichtigt (186, 187, 190-192). Die 30-Tages-Schlaganfallrate (ipsilateral) wurde mit 1% nach CEA (n=1.264) und 1,2% nach CAS (n=1.991) angegeben (Risiko Differenz (RD): -0,01, 95% CI -0,01-0,00, p=0,16). Es bestand keine statistisch relevante Heterogenität zwischen den Studien. Die prozedurale Letalität betrug 0,7% (CEA) und 0,8% (CAS) (p=0,27). Die 30-Tages-Schlaganfall-TIA-Rate (ipsilateral) betrug 1,1% (CEA) und 1,9% nach CAS (p=0,23). Die 30-Tages-MI-Rate (3 Studien) betrug nach CEA 1,6%, nach CAS 0,7% (p=0,13). 2 Studien erfassten die ipsilaterale Schlaganfallrate im FU: Diese betrug 4,3% nach CEA (n=484) und 3% nach CAS (n=1.206) (OR 1,05; 95% CI 0,59-1,87, p=0,86). Die Autoren schlussfolgerten, dass es vermutlich keine Unterschiede zwischen CEA und CAS gibt, der Langzeitnutzen jedweder Intervention aber im Vergleich zu BMT weiterhin ungeklärt ist.

**NEU 2018:** In einer großen Übersichtsarbeit wurden Komplikationsraten nach CEA und CAS bei (a)symptomatischen Patienten aus den Zeiträumen bis 2005 und nach 2005 in großen Beobachtungsstudien verglichen. Hierbei zeigte sich bei der CEA asymptomatischer Stenosen (insgesamt >60.000 CEAs, 24 Studien) eine 30-Tages-Schlaganfallrate/Letalität von 3,2% vs. 1,5%, p<0,001). In einer Metaregressionsanalyse entsprach dies einer 6,9%igen Abnahme der prozeduralen Schlaganfallrate/Letalität pro Jahr. Bei CAS konnte keine Veränderung der Schlaganfallrate/Letalität beobachtet werden (2,9% vs. 2,6%) (176)<sup>48</sup>.

<sup>46</sup> KSRA61818 Cui L, et al., 2018

<sup>47</sup> KSRA66075, Barkat M, et al., 2018

<sup>48</sup> KSRA50263, Lokuge K, et al., 2018



**NEU 2017:** In einem weiteren SR wurden 5 RCTs (3.019 CEAs aus *Brooks 2004, CREST, Kuliha 2015, ACT-1, SAPHIRE*) berücksichtigt (185, 186, 191-201). Hierbei zeigten sich tendenziell höhere periprozedurale Ereignisraten nach CAS für die Endpunkte „jeder periprozedurale Schlaganfall“ (RR 1,84; 95% CI 0,99–3,40), jeder periprozedurale nicht-invalidisierende Schlaganfall (RR 1,95; 95% CI 0,98–3,89) und jeder periprozedurale Schlaganfall und Tod (RR 1,72; 95% CI 0,95–3,11). Es bestanden keine klinisch relevanten Unterschiede hinsichtlich des Schlaganfallrisikos im Langzeitverlauf (RR 1,24; 95% CI 0,76–2,03), und des kombinierten Endpunktes „jeder periprozedurale Schlaganfall, Tod, MI + jeder ipsilaterale Schlaganfall im Langzeitverlauf“ (RR 0,92; 95% CI 0,70–1,21) (172)<sup>49</sup>.

**NEU 2017:** In einem weiteren SR wurden 9 RCTs zum Vergleich CEA vs. CAS bei asymptomatischer Carotisstenose identifiziert (CEA n=1.479, CAS n=2.230, *CAVATAS, Brooks 2004, CREST, Kuliha 2015, ACT-1, SAPHIRE, Li 2014, Mannheim 2017, SPACE-2*) (133, 185-187, 190, 198, 201-203). Hierbei zeigte sich eine signifikant höhere 30-Tages-Schlaganfallrate/Letalität (CEA 1,9%, CAS 2,9%, OR 1,57; 95% CI 1,01-2,44; p=0,044). Ebenso fand sich eine signifikant höhere 30-Tages-Schlaganfallrate (CEA 1,8%, CAS 2,9%, OR 1,63; 95% CI 1,04-2,54; p=0,32). Die 30-Tages-MI-Rate war nicht-signifikant niedriger nach CAS (0,7% vs. 1,5% nach CEA, OR 0,53; 95% CI 0,24-1,14). Die 30-Tages-Rate an Hirnnervenläsionen war signifikant niedriger nach CAS (0,1% vs. 3,2% nach CEA, OR 0,13; CI 0,07-0,26; p<0,00001). Hinsichtlich des Langzeitverlaufs fand sich für den Endpunkt „30-Tages-Schlaganfallrate/Letalität + jeder ipsilaterale Schlaganfall“ eine signifikant niedrigere Ereignisrate nach CEA (2,5% vs. 3,6% nach CAS, OR 1,51; 95% CI 1,02-2,24; p=0,04). Die Qualität der Evidenz wurde als moderat eingestuft (173)<sup>50</sup>.

#### 6.3.2.4.4 RCTs zur CEA versus CAS bei asymptomatischen Carotisstenosen

**NEU 2016:** In der *ACT-1 Studie* (187) wurde bei 1.453 <80-jährigen Patienten mit einseitiger hochgradiger Carotisstenose (im Mittel 74%) die Sicherheit und Effektivität von CAS (1.089 Patienten) und CEA (364 Patienten) verglichen. Der primäre Endpunkt (Tod, Schlaganfall oder Herzinfarkt innerhalb von 30 Tagen nach Prozedur plus ipsilateraler Schlaganfall bis Tag 365) ereignete sich bei 3,8% der CAS- und bei 3,4% der CEA-Patienten. Der Nicht-Unterlegenheits-Test war mit p=0,01 signifikant. Die 30-Tages Schlaganfallrate war in der CAS-Gruppe mit 2,8% im Vergleich zu 1,4% in der CEA doppelt so hoch, was statistisch allerdings nicht signifikant unterschiedlich war (**Tabelle 6-2: RCTs zum Vergleich von CEA+BMT versus CAS+BMT bei asymptomatischen Carotisstenosen.**

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) (204). 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.

Im *SAPHIRE-Trial (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients with High Risk for Endarterectomy)* waren ca. 70% der 334 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 Endpunktes MI 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 (198). In der Originalarbeit der SAPHIRE Studie wurden die Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt (Schlaganfall/ Tod/ Myokardinfarkt) für symptomatische und asymptomatische Patienten getrennt berichtet. So betrug die kombinierte Schlaganfallrate/Letalität/ Myokardinfarktrate 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. Der SAPHIRE-Trial wurde allerdings aufgrund methodischer Schwächen und vermuteter interner Interessenkonflikte kritisiert und blieb deshalb in einigen SR unberücksichtigt (s.o.) (205).

**NEU 2014-2017:** Weitere kleinere RCTs (186, 188, 189, 199, 201, 202) sind in der Tabelle 6-2 zusammengefasst. In der *CAVATAS Studie* wurden ca. 2/3 aller Patienten mittels alleiniger PTA behandelt. Diese Technik gilt heute als veraltet und komplikationsträchtig. CAVATAS wird deshalb an dieser Stelle nicht mehr berücksichtigt (203).

<sup>49</sup> KSRA44793 Moresoli P, et al.,2017

<sup>50</sup> KSRA32002 Kakkos SK, et al.,2017

**Tabelle 6-2: RCTs zum Vergleich von CEA+BMT versus CAS+BMT bei asymptomatischen Carotisstenosen**

	FU	periprozeduraler Schlaganfall/Tod (30 Tg)			periprozeduraler Schlaganfall/Tod und ipsilateraler Schlaganfall im FU		
		CEA	CAS	P	CEA	CAS	p
<b>Brooks 2004, n=85° (186, 199)</b>	10 J.	0%	0%	n.s	k.A.		k.A.
<b>SPACE-2 2019, n=400 (133)<sup>210</sup></b>	1 J.	2,5%	2,5%	n.s	CEA: 2,5%, CAS 3,0%, BMT: 0,9% (1 Jahr)		p=0,53
<b>CREST-1 2010, n=1181* (185)</b>	10 J.	1,4%	2,5%	k.A.	2,7% (4 Jahre)	4,5% (4 Jahre)	p=0,07
<b>SAPPHIRE 2004, n=334 (191, 198) **</b>	1 J.	9,8%	4,8%	p=0,09	8,4% (1 Jahr)	5,5% (1 Jahr)	p=0,36
<b>ACT-1 2016, n=1453 (187)</b>	5 J.	1,7%	2,9%	n.s	schlaganfallfreies Überleben: CEA 94,7%, CAS 93,1% (n.s.)		
<b>Mannheim 2017, n=136 (188)</b>	5 J.	1,5%	1,5%	n.s. °°	4xTod in bd. Gruppen (kein Schlaganfall)		n.s.
<b>Kougias 2015, n=60 # (189)</b>	6 Mo.	0%	0%	n.s.	0% (5 Mo)	3,4% (5 Mo)	k.A.
<b>Li 2014, n=130 (202)</b>	3 Mo.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.		k.A.

° im Langzeitverlauf keine Unterscheidung zwischen symptomatischen und asymptomatischen Patienten, keine Angaben zur Inzidenz ipsilateraler Schlaganfälle im FU

\* nur asymptomatische Patienten, Stenosegrad für symptomatische und asymptomatische Patienten

\*\* SAPPHIRE: ca. 30% symptomatische Patienten, ca. 30% Rezidivstenosen, primärer Sicherheitsendpunkt: 30-Tage periprozeduraler Schlaganfall/Tod/Myokardinfarkt

°°° bei symptomatischen Stenosen  $\geq 50\%$

# RCT mit Endpunkten zur Kognition

°° periprozeduraler Schlaganfall oder TIA

CAVATAS (203) nicht berücksichtigt, da  $>2/3$  der Patienten eine alleinige PTA erhielten

Kuliha 2015 (201) nicht berücksichtigt, da  $>50\%$  symptomatische Patienten, RCT zu Kognition

#### 6.3.2.4.5 RCTs zur CEA vs. CAS vs. BMT bei asymptomatischen Carotisstenosen

**NEU 2019:** *SPACE-2 (Stent Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy)* ist der einzige 3-armige RCT, in welchem CEA vs. CAS (jeweils + BMT) mit einem alleinigen BMT bei  $\geq 70\%$ igen<sup>ECST</sup> asymptomatischen Carotisstenosen bei  $\geq 50$ - $\leq 85$ -jährigen Patienten verglichen wurde. Für die Studie waren 3.550 Patienten vorgesehen, um zu zeigen, dass BMT hinsichtlich der Vermeidung ipsilateraler Schlaganfälle im Vergleich zu CEA+BMT oder CAS+BMT nicht unterlegen ist. Im Falle einer Überlegenheit der invasiven Therapieverfahren sollten Sicherheit und Effektivität von CEA und CAS direkt verglichen werden (132). Eine zu langsame Rekrutierung führte zu einer Protokolländerung (2013), um zukünftig CEA + BMT vs. BMT und CAS + BMT vs. BMT in getrennten Studienarmen zu untersuchen (206). Aufgrund einer auch danach unzureichenden Einschlusszahl von Patienten wurde die weitere Rekrutierung im Jahr 2014 gestoppt. Die bis dahin eingeschlossenen 513 Patienten sollen für 5 Jahre weiterverfolgt und die Daten von der CSTC gemeinsam mit anderen Studien (ACST-2) ausgewertet werden (133).

Bei den 513 Patienten (CEA vs. BMT, n=203; CAS vs. BMT, n=197; BMT allein, n=113) betrug die 30-Tages Schlaganfallrate/Letalität nach CEA und CAS jeweils 2,5% (BMT-Arm 0%). Nach 12 Monaten wurden für den primären Endpunkt (periprozeduraler Schlaganfall/Tod + jeder ipsilaterale ischämische Schlaganfall im FU) nahezu identische Ergebnisse gefunden (CEA 2,5%, CAS 3,0%, BMT 0,9%; p=0,530). Dies betraf auch die Rate aller Schlaganfälle (CEA 3,9%, CAS 4,1%, BMT 0,9%; p=0,256) und die 1-Jahres-Letalität (CEA 2,5%, CAS 1,0%, BMT 3,5%; p=0,304). Im Vergleich zu BMT betrug die Hazard Ratio für den 1-Jahres primären Endpunkt bei der CEA 2,82 (95% CI 0,33-24,07, p=0,345) und bei CAS 3,50 (95% CI 0,42-29,11, p=0,246). Nach CAS fanden sich etwas häufiger Rezidivstenosen als nach CEA (CEA 2,0% vs. CAS 5,6%; p=0,068) (207).

### 6.3.2.5 Subgruppen, die eher von einer CEA, CAS oder alleinigem BMT profitieren

Basierend auf den Empfehlungen der ESVS und der ESC 2018 zeigt die Tabelle 6-3 klinische und morphologische Variablen, die in SRs und/oder Metaanalysen, sowie in RCTs und in prospektiven Beobachtungsstudien mit einem signifikant höheren Risiko eines ipsilateralen carotis-assoziierten Schlaganfalls verbunden waren.

#### 6.3.2.5.1 Systematische Reviews zu klinischen Variablen (Tabelle 6-3)

*Männer versus Frauen:* In einer früheren Metaanalyse (gepoolte Daten aus ACST 1 und ACAS) hatten Männer unter BMT ein doppelt so hohes Risiko, innerhalb der nächsten 2-3 Jahre einen Schlaganfall zu erleiden (OR 2,04; 95% CI 1,5-2,8) (208). Während sich bei Frauen nach 5 Jahren nach CEA kein Vorteil zeigte (OR 0,96; 95% CI 0,63-1,45), konnte im 10-Jahres FU für Männer und Frauen ein signifikante ARR von 5,5% bzw. 5,8% gezeigt werden (145) (Tabelle 6.3).

*Kontralaterale TIA/Schlaganfall bei 60-99%igen Stenosen:* In der ACSRS Studie war eine ipsilaterale 50-99%ige asymptotische Carotisstenose in Verbindung mit einer TIA oder einem kontralateralen Schlaganfall mit einem signifikant höheren ipsilateralen Schlaganfallrisiko assoziiert (RR 3,0; 95 CI 1,90-4,73) (209).

#### 6.3.2.5.2 Systematische Reviews zu morphologischen Variablen (Tabelle 6-3)

*Stummer Infarkt im CCT bei 60-99%igen Stenosen:* In der ACSRS Studie (2009) betrug die jährliche Schlaganfallrate bei 60-99%igen asymptotischen Carotisstenosen 1% bei fehlendem Nachweis klinisch stummer embolischer Infarkte im CCT und 3,6% bei erfolgtem Nachweis stummer Hirninfarkte (59). Der Nachweis klinisch stummer Hirninfarkte definiert daher eine Gruppe von Patienten mit einem erhöhten Risiko einer carotis-bedingten zerebralen Ischämie.

**NEU 2017:** In einem rezenten SR (7 Studien, 18.918 Teilnehmer) hatten Patienten mit stummen Hirninfarkten in der MRT eine Intima-media-Dicke (IMT) von 1,06mm versus 0,91mm bei Teilnehmern ohne stummen Hirninfarkt (mittlerer Unterschied 0,37; 95% CI 0,23-0,51). In ähnlicher Weise zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen dem Nachweis einer carotidalen Arteriosklerose und stummen Hirninfarkten (OR 2,78; 95% CI 2,19 – 3,52). Die Prävalenz stummer Hirnischämien betrug bei Patienten mit einer Carotisstenose 30,4% (versus 17,4% ohne Carotisstenose). Die Studien waren sehr heterogen (210) <sup>51</sup>.

**NEU 2015 und 2017:** In weiteren SR konnten keine Zusammenhänge zwischen extracraniellen Carotisstenosen und einer im CCT oder MRT nachgewiesenen *Leukoaraiosis* (211, 212) <sup>52 53</sup> und *MRT-positiven „white matter lesions“* gefunden werden (213) <sup>54</sup>.

**NEU 2014:** *Stratifizierung nach Stenosegraden:* Zum natürlichen Verlauf 50-99%iger asymptotischer Carotisstenosen liegen drei RCTs vor, in denen die CEA mit einer zum Studienzeitpunkt bestmöglichen medikamentösen Therapie verglichen wurden. Das Risiko einer ipsilateralen zerebralen Ischämie hat in den genannten RCTs schrittweise von ca. 2%/Jahr (VA und ACAS) auf ca. 1%/Jahr in ACST-1 abgenommen. Diese Beobachtung konnte in weiteren Reviews und Metaanalysen bestätigt werden (21, 22). In einer Metaanalyse betrug die ipsilaterale Schlaganfallrate in Studien, welche vor dem Jahr 2000 rekrutiert hatten, 2,3% und in später rekrutierenden Studien 1,0%/Jahr (insgesamt 1,7%/Jahr, kombinierte Schlaganfall- und TIA Rate: 6,8% und 3,5%). Die *Stratifizierung nach Stenosegraden (50-70% und 70-99%)* erbrachte Durchschnittswerte von 1,6% und 2,4%/Jahr (23, 148) <sup>55</sup>. Die in den letzten Jahren niedrigeren Ereignisraten werden durch eine optimierte medikamentöse Therapie (Best Medical Treatment, BMT) mit u.a. vermehrtem Einsatz von Statinen und Antithrombotika erklärt, 70-99%ige Stenosen sind allerdings unverändert mit einem etwas höheren Schlaganfallrisiko assoziiert als mittelgradige Stenosen.

**NEU 2014:** *Progression einer asymptotischen Carotisstenose:* Der Nachweis einer *Progression einer asymptotischen Carotisstenose* war in ACST-1 (214) und in der ACSRS Studie (39) mit einem statistisch signifikant erhöhten Schlaganfallrisiko verbunden.

<sup>51</sup> KSRA26271, Finn C, et al., 2017

<sup>52</sup> KSRA34602, Baradaran H, et al., 2017

<sup>53</sup> KSRA18353, Liao SQ, et al., 2015

<sup>54</sup> KSRA35119, Baradaran H, et al., 2016

<sup>55</sup> KSRA101545, Hadar N, et al., 2014

**NEU 2015:** *Echogenität von Carotisplaques in der DUS:* In einem SR/MA (8 Studien, n=7.934) wurde ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen *Echogenität von Carotisplaques in der DUS* und dem Risiko eines ipsilateralen Schlaganfalls ermittelt mit einem für 50-99%ige asymptomatische und überwiegend echoleere Plaquestenosen deutlich erhöhten Risiko im Vergleich zu Stenosen mit überwiegend echoreichen Plaques (Relatives Risiko 2,61, 95% CI 1,47-4,63, p=0,001) (215) <sup>56</sup>.

**NEU 2015:** *Morphologische Unterschiede in der DUS:* In einem rezenten SR (23 Studien, 6.706 Carotisplaques) wurden asymptomatische und symptomatische Carotisstenosen hinsichtlich *morphologischer Unterschiede in der DUS* verglichen (216). Bei symptomatischen Plaquestenosen fanden sich signifikant häufiger Zeichen einer Neovaskularisierung (OR 19,68; 95% CI 3,14–123,16), sog. komplexe Plaques (OR 5,12; 95% CI 3,42–7,67), Plaqueulzerationen (OR 3,58; 95% CI 1,66–7,71), echoleere Plaques OR 3,99; 95% CI 3,06–5,19) und mobile Plaqueanteile (OR 1,57, 95% CI 1,02–2,41). Eine heterogene Plaquestruktur (OR 2,68; 95% CI 0,56–12,80) und eine nicht-glatte Plaqueoberfläche ohne Ulzerationen (OR 2,38; 95% CI 0,70–8,11) waren nicht mit klinischen Symptomen assoziiert <sup>57</sup>.

**NEU 2017:** *CTA-detektierte Plaquevariablen:* In einem weiteren SR (16 Studien) wurde die *Assoziation zwischen CT-detektierter Plaquevariablen (30-99%ige Carotisstenosen) und dem Auftreten einer kürzlich aufgetretenen zerebralen Ischämie* (TIA; Schlaganfall) untersucht. Hierbei fanden sich ein positiver Zusammenhang für sog. soft plaques (OR 2,9; 95% CI 1,4–6,0), ulzerierte Plaques (OR 2,2; 95% CI 1,4 –3,4) und eine verdickte Wand der A. carotis communis (OR 6,2; 95% CI 2,5–15,6). Kalzifizierte Carotisplaques waren mit einem niedrigeren Risiko einer zerebralen Ischämie assoziiert (OR, 0,5; 95% CI, 0,4–0,7) (217) <sup>58</sup>.

**NEU 2013:** *Plaqueeareal und „juxta-black-area“:* In der ACSRS Studie konnte gezeigt werden, dass die Größe der sog. juxta-black-area (JBA (218)) in der DUS und die Plaquefläche mit dem Risiko eines späteren Schlaganfalls assoziiert sind (219).

**NEU 2018:** *Mikroemboliesignale (MES) in der TCD:* In einem SR prospektiver Studien zu MES in der TCD (220-224) zeigte sich bei asymptomatischen und symptomatischen Carotisstenosen eine hohe Vorhersagewahrscheinlichkeit eines ischämischen Schlaganfalls (OR 7,5; 95% CI 2,24–24,89; p<0,001 und OR 9,6; 95% CI 1,54-59,38; p<0,02). Eine hohe Frequenz embolischer Signale unmittelbar nach einer CEA waren prädiktiv für einen perioperativen Schlaganfall (OR 24,5; 95% CI 7,88–76,43; p<0,00001) (31). In einem rezenten SR (28 Studien) wurde bestätigt, dass der Nachweis (insbesondere einer hohen Anzahl) von MES mit einer höheren Schlaganfallwahrscheinlichkeit assoziiert ist (und vice versa) (225) <sup>59</sup>.

Eine *eingeschränkte zerebrovaskuläre Reservekapazität* war in einer weiteren Metaanalyse mit einem signifikant höheren Risiko eines ipsilateralen Schlaganfalls im weiteren Verlauf assoziiert (OR, 6,14; 95% CI 1,27-29,5; p=0,02) (226).

### 6.3.2.5.3 NEU: Einfluss des intracraniellen Kollateralkreislauf auf das carotis-assoziierte Schlaganfallrisiko

Intracranielle Kollateralkreisläufe wurde 1664 erstmals von Thomas Willis beschrieben (227). Die intracerebrale Kommunikation zwischen dem vorderen und hinteren Kreislauf wird deshalb auch als *Circulus arteriosus cerebri Willisii* (*Circle of Willis, CoW*) bezeichnet. Wichtige Elemente des CoW sind das A1 Segment der A. cerebri anterior (ACA), die unpaar angelegte A. communicans anterior (ACoA), das P 1 Segment der A. cerebri posterior (ACP) und die paarige angelegte A. communicans posterior (ACoP). Ein inkompletter CoW besteht als angeborenen Variante in ca. 25%. In mehreren Studien wurden die Interaktion von morphologischen und klinischen Variablen bei komplettem vs. Inkomplettem CoW beim Vorliegen einer extracraniellen Carotisstenose (oder –verschluss) untersucht:

In einer rezenten niederländischen MRT-Studie (2018) konnte gezeigt werden, dass ein asymptomatischer Carotisverschluss mit einer zerebral hämodynamischen Beeinträchtigung assoziiert war, nicht aber asymptomatische Carotisstenosen. Bei symptomatischen Stenosen war immer eine hämodynamische Beeinträchtigung nachweisbar. Das Ausmaß dieser Beeinträchtigung korrelierte invers mit der Qualität der intrazerebralen Kollateralversorgung (228). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen weitere MR-Studien, die eine Reduktion des zerebralen Blutfluss und des oxidativen Metabolismus bei Patienten mit hochgradiger asymptomatischer Carotisstenose zeigten (229, 230).

<sup>56</sup> KSRA2193, Gupta A, et al., 2015

<sup>57</sup> KSRA6866, Brinjikji W, et al., 2015

<sup>58</sup> KSRA49253, Baradaran H, et al., 2017

<sup>59</sup> KSRA50865, Best LM, et al., 2016

In weiteren Studien konnte gezeigt werden, dass ein funktionierender intracranieller Kollateralkreislauf häufiger bei hochgradigen asymptomatischen Carotisstenosen nachweisbar ist, als bei klinisch symptomatischen Carotisstenosen (231, 232). In einer ungarischen Studie wurden 109 Patienten mit carotis-bedingtem ischämischen Schlaganfall mit einer Kontrollgruppe mit pAVK ohne zerebrale Ischämie verglichen. Hierbei zeigte sich eine 7fach und 3fach erhöhte Wahrscheinlichkeit für einen nicht-funktionierenden vorderen oder hinteren Kollateralkreislauf bei den Schlaganfall-Patienten (233). In einer Analyse von >2.000 Patienten mit zerebraler ischämie fand sich in 9% ein Verschluss der A. carotis interna. Das Ausmaß des klinisch-neurologischen Defizits korrelierte dabei allerdings nicht mit dem Gefäßstatus möglicher extra- oder intracranieller Kollateralgefäße (ipsilaterale A. carotis externa, kontralaterale ACI, Aa. vertebralis, CoW (234).

Weitere Studien zeigten, dass - bei Patienten mit einseitigem Carotisverschluss - *Grenzzoneninfarkte* und sog. *white matter lesions* häufiger auftreten, wenn der CoW inkomplett ist (235, 236).

Studien an CEA Patienten ohne Shunt-Protektion konnten zeigen, dass eine sog. *isolierte ipsilaterale A. cerebri media* (keine Kollateralen über vorderen und hinteren Kreislauf in die ipsilaterale A. cerebri media ein 10fach erhöhtes Risiko eines hämodynamisch bedingten postoperativen neurologischen Defizits (TIA, Schlaganfall) hatten (237). Mittels TCD können Patienten mit schlechtem cross-flow (und Indikation zum intraoperativen Shunting) aber zuverlässig detektiert werden (238).

In der *NASCET Studie* (allerdings nur symptomatische Patienten) konnten mit zunehmendem Stenosegrad (extracraniell) ein zunehmender intrazerebraler Kollateralfluss über die ACoA, PCoA oder Äste der A. ophthalmica (via A. carotis externa) nachgewiesen werden. In der Subgruppe der 70-99%igen Carotisstenosen war der fehlende Nachweis eines Kollateralflusses im konservativen Behandlungsarm mit einem signifikant höheren 2-Jahres-Risiko einer ipsilateralen zerebralen Ischämie assoziiert (TIA 36,1%, jeder Schlaganfall 27,8%, schwerer oder tödlicher Schlaganfall 13,3%). Insgesamt betrug die ipsilaterale 2-Jahres-Schlaganfallrate bei 70-84%igen Stenosen 25,4% und bei 85-99%igen Stenosen 43,7% (239).

**Tabelle 6-3: Zusammenhang zwischen Schlaganfallrisiko einer asymptomatischen 50-99%igen Carotisstenose im FU und klinischen/bildgebende Variablen (modifiziert nach ESVS 2018 (11) und ESC 2018 (29))**

Klinische Variablen / Studie	Schlaganfallrate/Intervall	OR/HR/ARR (95% CI), p-Wert
<b>Männer &lt;75 Jahre, 60-99%ige Stenose, ACST-1 (145)</b>	BMT: 12,3% in 5 Jahren CEA: 5,8% in 5 Jahren BMT: 18,1% in 10 Jahren CEA: 12,7% in 10 Jahren	ARR: 6,5% (3,6–9,4), p<0,0001 ARR: 5,5% (0,9–10,0), p=0,02
<b>Frauen &lt;75 Jahre, 60-99%ige Stenose, ACST-1 (145)</b>	BMT: 8,4% in 5 Jahren CEA: 5,9% in 5 Jahren BMT: 16,0% in 10 Jahren CEA: 10,2% in 10 Jahren	ARR: 2,5% (-1,2-6,1), n.s. ARR: 5,8% (0,1-11,4), p=0,05
<b>° Kontralaterale TIA/Schlaganfall bei 60-99%igen Stenosen, ACSRS Studie (209)</b>	JA: 3,4%/Jahr* NEIN: 1,2%/Jahr*	RR 3,0 (1,9-4,73), p=0,0001
Morphologische Variablen / Studie	Schlaganfallrate/Intervall	OR/HR/ARR (95% CI), p-Wert
<b>° Stummer Infarkt im CCT bei 60-99%igen Stenosen, ACSRS Studie (59)</b>	JA: 3,6%/Jahr NEIN: 1,0%/Jahr	3,0 (1,46-6,29), p=0,002
<b>Stenosegrad, Metaanalyse (23)</b>	50-70% vs. >70-99%	1,6% vs. 2,4%/Jahr
<b>° Progression 50-99%iger Carotisstenosen, ACSRS Studie (39): Regression 3,8%, unverändert (76,4%), Progression (19,8%)</b>	Regression: 0%/Jahr Unverändert: 1,1%/Jahr Progression: 2,0%/Jahr	1,92 (1,14-3,25), p=0,05
<b>° Progression 70-99%iger Carotisstenosen in ACST-1 (214): Angabe der IRR (Incidence Rate Ratio), univariate Analyse für jedes ipsilaterale neurologische Ereignis im FU (≥ 5 Jahre)</b>	Regression Unverändert Progression 1 Grad Progression 2 Grad	0,7 (0,4-1,3) Comparator 1,6 (1,1-2,4) 4,7 (2,3-9,6)
<b>° Plaque Echogenität in der DUS bei ≥50%igen Carotisstenosen, MA (215)</b>	eher echoarm 4,2%/Jahr vs. eher echogen 1,6%/Jahr	RR 2,61 (1,47-4,63); p=0,001
<b>° Carotisplaque-Imaging im MRT, MA (240): Daten für asympt. 50-79%ige Stenosen, FU 19-38 Monate</b>	Einblutung JA vs. NEIN	3,66 (2,70-4,95); p<0,01
<b>° CTA-basierte Morphologie von 30-99%igen extracranialen Carotisstenosen, MA (217): CTA erfolgte 2-Wo. – 6 Mo. nach neurologischem Ereignis</b>	soft Plaques plaque ulceration increased CCA wall thickness calcified plaque	OR, 2,9 (1,4–6,0) OR, 2,2 (1,4 –3,4) OR, 6,2 (2,5–15,6) OR, 0,5 (0,4–0,7)
<b>° Plaqueareal (70-99%ige Stenosen, CT Analyse, ACSRS Studie) (219): Daten aus (11)</b>	<40 mm <sup>2</sup> : 1,0%/Jahr 40-80 mm <sup>2</sup> : 1,4%/Jahr >80 mm <sup>2</sup> : 4,6%/Jahr	HR 1.0 2,08 (1,05-4,12) 5,81 (2,67-12,67)
<b>° „Juxtaluminale-black area“, computer-basierte DUS-Plaqueanalyse (50-99%ige Carotisstenosen, ACSRS Studie) (218)</b>	<4 mm <sup>2</sup> : 0,4%/Jahr 4-8 mm <sup>2</sup> : 1,4%/Jahr 8-10 mm <sup>2</sup> : 3,2%/Jahr >10 mm <sup>2</sup> : 5,0%/Jahr	Trend p<0,001
<b>° Spontane Mikroembolisation (TCD), MA (226)</b>	JA vs. NEIN	OR 7,5 (2,24-24,89); p=0,001
<b>° Spontane Mikroembolisation (TCD) PLUS überwiegend echoleere Plaques (241): ACES Studie, multizentrisch, FU 1,8 Jahre</b>	JA: 8,9%/Jahr NEIN: 0,8%/Jahr	OR 10,6 (2,98-37,8); p=0,0003
<b>° Eingeschränkte zerebrovaskuläre Reservekapazität bei 70-99%igen Carotisstenosen, MA (242): Subgruppe aus ACES Studie, FU 1,8 Jahre</b>	JA vs. NEIN	OR 6,14 (1,27-29,5); p=0,02

\* nur ipsilateraler Schlaganfall, ° auch in der ESVS und der ESL LL aufgeführt  
nur prospektive Studien, mittleres Alter und Follow-Up (FU), BMT=best medical treatment, MA=Metaanalyse

### 6.3.2.6 Sonstige Studien zu CEA und CAS bei asymptomatischer Carotisstenose

**NEU 2017:** Die in Deutschland gesetzlich verpflichtende Qualitätssicherung (QS) ermöglicht die Evaluation der Ergebnisqualität von CEA und CAS unter Routinebedingungen. Die Analyse aller elektiven CEAs (2009–2014) und CAS (2012–2014) erbrachte folgende Ergebnisse: Es wurden 142.074 CEA (67,8 % männlich) und 13.086 CAS (69,7%



männlich) erfasst. Das mediane Alter betrug 72 (CEA) und 71 Jahre (CAS). Die periprozedurale Schlaganfallrate/Letalität der CEA betrug 1,4% bei asymptomatischen und 2,5% bei symptomatischen Stenosen; bei CAS waren es 1,7% beziehungsweise 3,7%. Folgende Variablen waren mit einer Risikozunahme bei CEA und CAS assoziiert: zunehmendes Lebensalter, ASA-Klassifikation (ASA, American Society of Anaesthesiologists), symptomatische vs. asymptomatische Stenose, 50-69%iger Stenosegrad und kontralateraler Carotisverschluss (nur bei CEA nachgewiesen). Diese Daten belegen ein insgesamt niedriges periprozedurales Schlaganfall- und Sterberisiko von CEA und CAS in Deutschland. Eine Aussage zur Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Methoden war anhand dieser Daten allerdings nicht möglich (175).

**NEU 2015:** In einer Analyse der *QS-Jahresberichte* zur CEA (2003-2014) und CAS (2012-2014) konnte gezeigt werden, dass die periprozedurale Schlaganfallrate/Letalität in Deutschland bei der CEA von 2,0% (2003) auf 1,1% (2014) signifikant gesenkt werden konnte (nur ipsilaterale Stenosen ohne >75%ige kontralaterale Stenose oder Verschluss). Beim Vorliegen einer >75%igen kontralateralen Stenose oder eines kontralateralen Carotis-Verschlusses betrug die Komplikationsrate im Durchschnitt 2,4% ohne eindeutige Veränderungen im Verlauf seit dem Jahr 2003. Bei CAS betrug die Komplikationsrate durchschnittlich 1,7% (ohne kontralaterale Läsion) und 1,6% (mit kontralateraler Läsion) (177, 178).

### 6.3.2.7 Bewertung der Evidenz und offene Fragen

**CEA:** In großen RCTs war die CEA einer >60%igen asymptomatischen Carotisstenose schlaganfallpräventiv, sofern die perioperative Komplikationsrate <3% lag. Problematisch ist, dass in der zugrundeliegenden ACST-Studie nicht genau spezifiziert worden war, wie das Stenoseausmaß quantifiziert wurde („carotid artery diameter reduction of at least 60% on ultrasound“). Außerdem erfolgte die Patientenrekrutierung für diese RCTs 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 asymptomatischer Carotisstenose (27, 131, 243, 244). Somit ist die Übertragbarkeit der bisherigen Studiendaten in die heutige Zeit fraglich. Mit SPACE-2 wurde 2009 eine multizentrische Studie begonnen, die bei Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose in einem drei-armigen Design eine moderne, an aktuellen LL orientierte konservative Prävention mit beiden invasiven Therapieverfahren vergleichen sollte. Allerdings musste die Rekrutierung für SPACE-2 aufgrund zu geringer Einschlusszahlen vorzeitig abgebrochen werden. In jedem Fall müssen alle Patienten mit einer extracraniellen arteriosklerotischen Carotisstenose einer intensiven medikamentösen und nicht-medikamentösen Prävention der Arteriosklerose zugeführt werden. Aufgrund der Datenlage aus RCTs wird empfohlen, beim Vorliegen einer 60-99%igen asymptomatischen Carotisstenose eine CEA zu erwägen, sofern kein erhöhtes OP-Risiko vorliegt und eines oder mehrere klinische oder morphologische Befunde vorliegen, die mit einem erhöhten Risiko eines carotis-bedingten Schlaganfalls im FU assoziiert sind (**Empfehlung A**).

**Konservative Therapie/BMT:** In nahezu allen LL wird auf die Fortschritte der konservativen Therapie verwiesen, weswegen die anhand der früheren CEA-Studien definierte Obergrenze der Schlaganfall- und Todesfallrate von 3% unterschritten werden sollte. Hinzu kommt, dass in der deutschen Qualitätssicherung nur die während des KH-Aufenthalts aufgetretenen Komplikationen erfasst werden, die bisherige 3%-Grenze sich aber auf 30-Tages-Komplikationsraten bezieht. Im Unterschied zu den anderen LL integriert die AHA-LL (112) auch den Herzinfarkt (ohne genauere Definition) in die Komplikationen, bestätigt aber den maximalen akzeptierten Wert von 3%.

Angesichts der guten Ergebnisse der medikamentösen Therapie erscheint der prophylaktische Nutzen einer invasiven Behandlung bei isolierter 60-80%iger<sup>NASCET</sup> asymptomatischer Carotisstenose begrenzt, so dass diese Gruppe vermutlich auch mit einem zeitgemäßen BMT und DUS-Verlaufskontrollen gut zurechtkommt. Patienten mit erheblicher, z. B. kardialer, Komorbidität sind eher für BMT geeignet, da der langfristige Nutzen einer OP oder Intervention bei eingeschränkter Lebenserwartung kaum gegeben ist.

**CAS:** Auch bezüglich der endovaskulären Therapie geben die aktuellen LL keine relevant veränderten Empfehlungen. Es wird auf die im Vergleich zu CEA geringere Evidenzlage für die CAS verwiesen. Die aktuelle ACT-1 Studie bestätigte die Nicht-Unterlegenheit von CAS gegenüber CEA bei Patienten mit einer einseitigen asymptomatischen Carotisstenose bezüglich des primären Endpunktes (Tod, Schlaganfall oder Herzinfarkt innerhalb von 30 Tagen nach Prozedur plus ipsilateraler Schlaganfall bis Tag 365). Allerdings war das periprozedurale Schlaganfallrisiko in der CAS-Gruppe doppelt so hoch wie in der CEA-Gruppe. Diese Studie rechtfertigt eine Veränderung des Evidenzgrades für die Empfehlung (**Empfehlung B**). Zur Evaluation der Sicherheit und des schlaganfallpräventiven Effekts von CAS werden derzeit im Rahmen der ACST-2, der ECST-2 und der CREST-2 Studien weiterhin asymptomatische Patienten randomisiert, wobei CREST-2 auch die invasiven Verfahren mit einem medikamentösen Arm vergleicht.



**Klinische und bildgebende Variablen mit einem erhöhten carotis-bedingten Schlaganfallrisiko:** In den letzten Jahren sind die sonographisch und/oder MR-/CT-basierte Plaquemorphologie und der Stellenwert einzelner Biomarker für das individuelle Schlaganfallrisiko in das Blickfeld der klinischen Forschung gerückt. Neue Möglichkeiten der „biologischen Bildgebung“ (kontrastmittel-verstärkter Ultraschall, MRT-Morphologie, PET-CT u.a.) eröffnen die Möglichkeit, die Progression und Stabilität arteriosklerotischer Carotisplaques besser darzustellen und damit die Patientenselektion für die CEA oder CAS der asymptomatischen Stenose zu verbessern. Die *aktuellen LL der ESVS und der ESC* stellen erstmals klinische und bildgebende Variablen vor, deren Nachweis in RCTs, SR/Metaanalysen und longitudinalen Beobachtungsstudien mit einem erhöhten Risiko eines carotis-assoziierten Schlaganfalls im FU verbunden waren (11, 29). Die Berücksichtigung dieser Kriterien stellt daher eine gute Möglichkeit dar, bei Patienten mit 60-99%iger asymptomatischer Carotisstenose das Für und Wider einer revaskularisierenden Therapie abzuwägen. Die aktualisierte deutsch-österreichische LL empfiehlt, diese klinischen und morphologischen Variablen bei der Indikationsstellung zu berücksichtigen (Tabelle 6-3).

Eine Revaskularisation kommt für Patienten mit 60-99%igen asymptomatischen Carotisstenosen, insbesondere bei nachgewiesener Progredienz und bei Mehrgefäßobstruktionen, in Frage. Neben den o.g. klinischen und morphologischen Variablen sollte bei der Differentialindikation zur alleinigen konservativen oder revaskularisierenden Therapie auch die intracraniale Kollateralversorgung aufgrund von Varianten des Circulus arteriosus Willisii (Circle of Willis, CoW) berücksichtigt werden, bei denen im Falle einer Stenoseprogression eine hämodynamische Ischämie droht. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass ein inkompletter CoW die zerebralen Kompensationsmöglichkeiten einschränken kann, wenn es zu einer Stenoseprogredienz einer vorbestehenden Carotisstenose kommt (s. neues Unterkapitel 6.3.2.5.3). Die Daten aus der *NASCET Studie* wurden bei symptomatischen Carotisstenosen erhoben, vergleichende Untersuchungen bei asymptomatischen Carotisstenosen liegen derzeit nicht vor.

Letztlich liegt es anhand der o.g. Daten und unter Beachtung pathophysiologischer Überlegungen nahe, bei der Beratung von Patienten mit hochgradigen, hämodynamisch relevanten Carotisstenosen die Vollständigkeit und Funktionalität potentieller Kollateralkreisläufe in die Überlegung einzubeziehen. Dabei ist zu beachten, dass dies sowohl das Spontanrisiko als auch das Interventionsrisiko (zumindest für CEA ohne Shunt gezeigt) negativ beeinflussen kann. Weitere prospektive Studien an Patienten mit höhergradigen asymptomatischen Carotisstenosen sind notwendig, um das Risiko einer hämodynamisch bedingten zerebralen Ischämie beim Vorliegen isolierter oder kombinierter Verschlüsse im Bereich des CoW noch besser abschätzen zu können.

Die CEA gilt nach der derzeitigen Studienlage als etabliertes Standardverfahren, das primär erwogen werden sollte. CAS kommt alternativ für Patienten in Betracht, die für eine Operation nicht optimal geeignet sind. Dazu gehören z. B. Fälle mit hochsitzenden oder langstreckigen Stenosen, die hinter dem Kieferwinkel chirurgisch schlecht erreichbar sind. Auch bei hochgradigen oder progredienten Re-stenosen nach CEA oder radiogenen Stenosen wird häufig CAS bevorzugt. Es ist in erfahrenen Zentren vertretbar, auch bei Patienten mit normalem OP-Risiko CAS zu erwägen, sofern ein erhöhtes Schlaganfallrisiko im natürlichen Verlauf vorliegt und CAS nach adäquater Aufklärung gewünscht wird. Die in den Empfehlungen festgehaltenen Qualitätskriterien sind sowohl für die CEA als auch für CAS einzuhalten. Bei vielen möglichen individuellen Einflussfaktoren, die die Risiken unter medikamentöser Therapie oder bei invasiver Behandlung beeinflussen, kann eine interdisziplinäre Indikationskonferenz dazu beitragen, die für den jeweiligen Patienten effektivste und risikoärmste Therapie zu definieren.

**Maximal akzeptierte periprozedurale Komplikationsraten:** Die Konsensus-Konferenz hat außerdem beschlossen, dass die periprozedurale Komplikationsrate (Schlaganfall/Letalität) nach neurologischer Kontrolle so niedrig wie möglich, möglichst bei maximal 2% liegen sollte. Dies erscheint gerechtfertigt aufgrund einer Verbesserung des BMT und einer dadurch geringeren absoluten Risikoreduktion durch CEA oder CAS und entspricht der Beobachtung in der bundesdeutschen QS der letzten Jahre sowie der in aktuellen Studien erzielten Ergebnisse (SPACE-2, ACT-1). Bei der traditionellen 3%-Grenze muss auch berücksichtigt werden, dass sich diese auf 30-Tages-Komplikationsraten bezieht. Da sowohl nach CEA als auch nach CAS die postprozedurale Verweildauer nur wenige Tage beträgt und damit Komplikationen in den folgenden Tagen nicht mehr zur In-Hospital-Komplikationsrate gezählt werden, erscheint eine Absenkung der maximal akzeptierten periprozeduralen Schlaganfallrate/Letalität auf 2% gerechtfertigt (**Empfehlung C**). In den Kapiteln 7 (CEA) und 8 (CAS) werden Empfehlungen zum periprozeduralen Management und zum Risiko-Assessment gegeben, die zu einer weiteren Senkung der Komplikationsraten beitragen können.

Zusammenfassend soll beim Vorliegen einer 60-99%igen klinisch asymptomatischen Carotisstenose ein sorgfältiges und interdisziplinäres Abwägen von Nutzen und Risiko (=individualisierte Risikostratifizierung) von BMT allein, CEA oder CAS vorgenommen werden.

## 6.4 Wann und zu welchem Zeitpunkt besteht die Indikation zur CEA oder zu CAS einer symptomatischen Carotisstenose, inkl. Subgruppen, die eher von einer operativen, endovaskulären oder konservativen Therapie profitieren?

Autoren: Peter Ringleb (DGN), Joachim Berkefeld (DGNR), Hans-Henning Eckstein (DGG)

### Vorbemerkungen

**NEU 2015:** In 8-15% aller symptomatischen 50-99%igen Carotisstenosen kommt es innerhalb von 72h zu einem carotis-assoziierten ischämischen Schlaganfall. Naylor et al. haben Subgruppenanalysen der RCTs zur CEA+BMT vs. BMT evaluiert und klinische und bildgebende Variablen zusammengetragen, die mit einem erhöhten Risiko einer frühen oder späteren zerebralen Ischämie beim Vorliegen einer 50-99%igen symptomatischen Carotisstenose assoziiert waren (245). Diese Variablen konstituieren klinische und bildgebende Subgruppen von Patienten, die vermutlich besonders stark von einer ggf. sehr frühen invasiven Behandlung der Carotisstenose profitieren.

Folgende klinische und morphologische Variablen waren mit einem erhöhten Risiko einer frühen carotis-bedingten zerebralen Ischämie beim Vorliegen einer symptomatischen 50-99%igen Carotisstenose assoziiert:

- ABCD<sup>2</sup> Score von 4-7
- akute zerebrale Läsionen im CCT/MRT
- Grey Scale Median (GSM) <15
- spontane Embolisation (Transcranieller Doppler, TCD)
- verstärkte Aufnahme von Fluorodeoxyglucose (FDG) in den Carotisplaque in der Positronen-Emissions-Tomography (PET-CT).

Folgende klinische und morphologische Variablen waren mit einem erhöhten Risiko einer späteren carotis-bedingten zerebralen Ischämie beim Vorliegen einer symptomatischen 50-99%igen Carotisstenose assoziiert:

- männliches Geschlecht
- Lebensalter >75 Jahre
- Hemisphären-Symptome
- zunehmende Multimorbidität
- morphologisch unruhige/irreguläre Stenosen
- kontralateraler Carotisverschluss
- zunehmender Stenosegrad (aber nicht subtotale Stenose)
- intracranielle Tandemstenose
- schlechte intracranielle Kollateralen
- niedriges grey scale medium (GSM)
- Plaqueeinblutung (MRT)
- spontane Embolisation (TCD)
- zunehmende Aufnahme von FDG im Plaque (s.o.).

## 6.4.1 Konservative (Begleit)-Therapie der symptomatischen Carotisstenose

### 6.4.1.1 Empfehlungen

Nr.	Empfehlungen	Grad*	LoE°	Lit.
A	<b>NEU:</b> Allen Patienten mit einer symptomatischen Carotisstenose soll eine Vollwertmischkost und körperliche Aktivität empfohlen werden. Rauchen soll beendet werden	↑↑	2a	(134, 135)
B	<b>NEU:</b> Patienten mit einer symptomatischen Carotisstenose sollen mit einem Thrombozytenaggregationshemmer (ASS 100mg oder Clopidogrel 75mg) behandelt werden	↑↑	2a	(136, 137)
C	<b>NEU:</b> Bei Patienten, die sich innerhalb von 12 Stunden nach Symptombeginn mit einem milden neurologischen Syndrom (TIA mit hohem Rezidivrisiko, NIHSS ≤ 4) vorstellen, kann eine duale Plättchenhemmung für 10 bis 21 Tage mit 100mg ASS und 75mg Clopidogrel nach Loading mit 300mg Clopidogrel erwogen werden	↔	2a	(246)
D	<b>NEU:</b> Ein Diabetes mellitus oder eine arterielle Hypertonie sollen leitlinien-gerecht konsequent behandelt werden	EK		(139, 140)
E	<b>NEU:</b> Alle Patienten mit einer symptomatischen Carotisstenose sollen zur Langzeitprävention kardiovaskulärer Ereignisse ein Statin einnehmen. Das LDL-Cholesterin soll dabei entsprechend der aktuellen LL risiko-adaptiert abgesenkt werden.	EK		(141-144)
F	<b>UNVERÄNDERT:</b> Patienten mit einer symptomatischen Carotisstenose <50% sollen konservativ behandelt werden, da sie von einer invasiven Therapie nicht profitieren	↑↑	1a	(247)

\*Grad der Empfehlung: ↑↑ = starke Empfehlung („soll“), ↑ = Empfehlung („sollte“), ↔ = Empfehlung offen („kann“), EK=Expertenkonsens

° Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine (2009, s. Leitlinienreport zu dieser S3 LL)

### 6.4.1.2 Leitliniensynopse/RCTs zur konservativen Therapie symptomatischer Carotisstenosen

Seit Veröffentlichung der deutsch-österreichischen S3 LL zur Carotisstenose im Jahr 2012/2013 sind mehrere nationale und internationale LL zur Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie und zur Behandlung von Carotisstenosen erschienen (s. Leitlinientabelle).

**NEU 2019:** Die *aktuell publizierte deutsche Nationale Versorgungs Leitlinie (NVL) zur chronischen KHK* beschreibt zwei unterschiedliche Strategien zur Lipidsenkung. Während seitens der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM) eine feste Statin-Dosis empfohlen wird (unter Berufung auf Empfehlungen der ACC/AHA 2013), wird bei der „Zielwertstrategie“ eine Senkung des LDL-Cholesterin auf <70mg% (<1,8mmol/l) oder eine Absenkung um >50% angestrebt, sofern der LDL-Cholesterin-Ausgangswert im Bereich von 70-135mg% (1,8-3,5mmol/l) liegt (144).

**NEU 2018:** Die *aktualisierte ESVS Leitlinie* gibt eine Reihe von Empfehlungen zur konservativen Langzeittherapie (Nikotinverbot, gesunde Lebensführung, TFH, Statine etc.) und periprozeduralen Begleittherapie symptomatischer Carotisstenosen (11). Diese Empfehlungen beziehen sich gleichermaßen auf asymptomatische und symptomatische Carotisstenosen. Folgende Empfehlungen beziehen sich nur auf symptomatische Carotisstenosen<sup>60</sup>:

- Nach einer TIA oder einem leichten Schlaganfall soll bei Patienten mit >50%iger Carotisstenose die Gabe von ASS+Clopidogrel (oder ASS+modifiz. Dipyridamol) erwogen werden, um eine erneute zerebrale Ischämie in der Wartezeit zur CEA zu verhindern (Class IIb, LoE C).

<sup>60</sup> LL-Tabelle 11

- Die ESVS gibt außerdem eine starke Empfehlung, keine CEA oder CAS beim Vorliegen einer symptomatischen Pseudookklusion der A. carotis interna zu erwägen, sofern keine rezidivierenden Symptome trotz optimaler medikamentöser Therapie und ein multidisziplinärer Konsens vorliegt (Class III, LoE C).
- Beim Vorliegen eines ipsilateralen Schlaganfalls im weiteren Verlauf soll bei weiterhin bestehender <50%iger Carotisstenose konservativ-medikamentös behandelt werden (11) (Class I, LoE A)<sup>61</sup>.

**NEU 2018:** Die Empfehlungen der *European Society for Cardiology* beziehen sich ebenfalls auf asymptomatische und symptomatische Carotisstenosen. Außerdem wird empfohlen, keine Revaskularisierung beim Vorliegen einer <50%igen symptomatischen Carotisstenose vorzunehmen (Grad III, LoE A,<sup>62</sup>) (29).

**NEU 2018:** In der POINT Studie wurde auch für eine kaukasische Population die Wirksamkeit einer frühzeitigen (innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn) und kurzfristigen (bis 28 Tage) dualen Plättchenhemmung von ASS und Clopidogrel gegenüber einer Monotherapie mit ASS nachgewiesen (246). Die Studie musste allerdings wegen einer erhöhten Rate schwerwiegender Blutungen in der Kombinationstherapiegruppe vorzeitig abgebrochen werden. Eine post-hoc Auswertung ergab, dass das Risiko-Nutzen-Verhältnis bei 21-tägiger Gabe am besten ist.

**NEU 2017:** Die *aktuelle LL der Italian Stroke Organization* (179) empfiehlt in folgenden Situationen keine CEA durchzuführen: <50%ige symptomatische Carotisstenose, symptomatischer chronischem Carotisverschluss, Carotis-Pseudookklusion (strong against)<sup>63</sup>.

**NEU 2016:** Zur *aktuellen LL der European Society of Cardiology (ESC) und der European Atherosclerosis Society (EAS)* zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen s. LL-Tabelle 9<sup>64</sup> (143).

**NEU 2016:** In der *aktuellen National Clinical Guideline for Stroke LL des Royal College of Physicians (UK)* wird empfohlen, Patienten mit behinderndem Schlaganfall und <50%iger Carotisstenose keine Revaskularisierung anzubieten (70)<sup>65</sup>.

**NEU 2015:** Der 1. Teil der *S3 LL zur Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls und transitorisch-ischämischer Attacken* wurde unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft veröffentlicht (AWMF Nr 030-133) (248). Die unter der Mitarbeit von 20 Fachgesellschaften erstellte LL gibt eine Reihe von Empfehlungen zur konservativen Therapie (TFH, Statine, orale Antikoagulation, Therapie der arteriellen Hypertonie), allerdings ohne Bezug zu symptomatischen Carotisstenosen. Die Empfehlungen zur konservativen Sekundärprävention von Patienten mit symptomatischer Carotisstenose unterscheiden sich insgesamt nicht von Schlaganfallpatienten mit anderer Ätiologie<sup>66</sup>.

**NEU 2014:** Die *aktualisierte AHA-Leitlinie zur Sekundärprävention der zerebralen Ischämie* (249) gibt ebenfalls eine starke Empfehlung, alle symptomatischen Patienten mit Carotisstenose einer optimalen medikamentösen Therapie zuzuführen (TFH, Statine und Risikofaktorenmodifikation, LoE A). Außerdem wird empfohlen, keine Revaskularisierung beim Vorliegen einer <50%igen symptomatischen Carotisstenose vorzunehmen (Grad III, LoE A, LL-Tabelle 1).

**NEU 2014:** Die *AHA Leitlinie zur Schlaganfallprävention bei Frauen* empfiehlt, auch bei Frauen perioperativ ASS zu verabreichen, da ASS in allen größeren Studien zur CEA gegeben wurde (147)<sup>67</sup>.

### 6.4.1.3 Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Die Mehrzahl der Empfehlungen zur primären Prävention des ischämischen Schlaganfalls bzw. zur carotis-assoziierten zerebralen Ischämie gelten äquivalent für die Sekundärprävention nach stattgehabter zerebraler Ischämie (TIA, Schlaganfall). Im Übrigen wird auf die *aktuelle S3 LL zur Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls und transitorisch-ischämischer Attacken unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft* (AWMF Nr. 030-133) verwiesen (248) (**Empfehlungen A, B und D**).

Bzgl. der Statin-Therapie hat sich die Konsensus-Konferenz für die sog. Zielwertstrategie ausgesprochen, so wie u.a. von der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK), sowie der European Societies of Cardiology (ESC) und Anaesthesiology (ESA) empfohlen (144) (**Empfehlung E**).

<sup>61</sup> LL-Tabelle 11

<sup>62</sup> LL-Tabelle 12

<sup>63</sup> LL-Tabelle 13

<sup>64</sup> LL-Tabelle 9

<sup>65</sup> LL-Tabelle 13

<sup>66</sup> LL-Tabelle 10

<sup>67</sup> LL-Tabelle 3

Bzgl. einer dualen antithrombotischen Therapie liegt aktuell noch keine nationale Leitlinienaktualisierung vor. Für Patienten mit einer symptomatischen Carotisstenose ist nun von besonderer Bedeutung, die Stenose frühzeitig zu detektieren, da eine unbedacht eingeleitete duale Plättchenhemmung eine operative Stenosesanierung unter Umständen verzögern kann. Daher wird empfohlen, bei solchen Patienten bereits in der Akutsituation eine Gefäßdiagnostik (z.B. CTA der extra- und intracraniellen Gefäße) durchzuführen (**Empfehlung C**).

Die sonstigen starken Empfehlungen zur Sekundärprävention der zerebralen Ischämie und Begleittherapie bei CEA oder CAS basieren auf z.T. großen Studien und stellen daher den heutigen Standard dar.

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  $<50\%^{\text{NASCET}}$  und Frauen  $<70\%^{\text{NASCET}}$  von der CEA im Vergleich zur konservativen Therapie im Allgemeinen nicht profitieren (250) (**Empfehlung F**). Des Weiteren wurden nur selektierte Patienten ohne schwerwiegende Behinderung oder internistische 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% (251). 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.

## 6.4.2 Operative und endovaskuläre Therapie der symptomatischen Carotisstenose

### 6.4.2.1 Allgemeine Empfehlungen

Nr.	Empfehlungen	Grad*	LoE°	Lit.
<b>B</b>	<b>MODIFIZIERT:</b> Bei Patienten mit einer 70-99%igen Stenose nach retinaler Ischämie, TIA oder nicht behinderndem Schlaganfall soll eine CEA durchgeführt werden	↑↑	1a	(30, 49, 245, 250, 252, 253)
<b>C</b>	<b>MODIFIZIERT:</b> Eine CEA sollte auch bei Patienten mit einer symptomatischen Stenose von 50-69% durchgeführt werden, wenn kein erhöhtes OP-Risiko vorliegt. Männer mit kürzlich zurückliegenden hemisphäralen Symptomen (retinale Ischämie, TIA, Hirninfarkt mRS <3) profitierten am ehesten	↑	2a	
<b>D</b>	<b>MODIFIZIERT:</b> Bei symptomatischen Patienten mit einer 50-99%igen Carotisstenose und normalem OP-Risiko kann CAS erwogen werden	↔	2a	(175, 253-255)
<b>E</b>	<b>MODIFIZIERT:</b> Die Komplikationsraten von CEA und CAS symptomatischer Carotisstenosen sollen fach-neurologisch kontrolliert werden. Die während des Krankenhausaufenthalts dokumentierte periprozedurale Schlaganfallrate/ Letalität soll bei allen (früh-) elektiven CEA oder CAS bei maximal 4% liegen		EK	
<b>F</b>	<b>MODIFIZIERT:</b> Bei der Entscheidung über die Behandlungsmodalität sollen neben patientenspezifischen Faktoren und anatomischen Gegebenheiten auch die persönlichen Präferenzen des Patienten berücksichtigt werden. Voraussetzung hierfür ist eine den Bedürfnissen des Patienten gerechte Information und Aufklärung		EK	

\*Grad der Empfehlung: ↑↑ = starke Empfehlung („soll“), ↑ = Empfehlung („sollte“), ↔ = Empfehlung offen („kann“), EK=Expertenkonsens

° Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine (2009, s. Leitlinienreport zu dieser S3 LL)

### 6.4.2.2 Leitliniensynopse zu CEA oder CAS bei symptomatischer Carotisstenose

Folgende nationale und internationale LL zur Sekundärprävention der zerebralen Ischämie und zur Behandlung von symptomatischen Carotisstenosen sind seit 2014 erschienen (s. Leitlinientabelle).

**NEU 2018:** Die *aktualisierte ESVS Leitlinie* gibt folgende auf RCTs basierende Empfehlungen zur operativen oder endovaskulären Therapie symptomatischer Carotisstenosen (11)<sup>68</sup>:

- Die CEA wird empfohlen für Patienten mit carotis-assoziierten Symptomen innerhalb der letzten 6 Monate und einer nachgewiesenen 70-99%igen Carotisstenose, sofern die kombinierte prozedurale Schlaganfallrate/Letalität <6% liegt (Class I, LoE A)
- Die CEA soll erwogen werden bei Patienten mit carotis-assoziierten Symptomen innerhalb der letzten 6 Monate und einer nachgewiesenen 50-69%igen Carotisstenose, sofern die kombinierte prozedurale Schlaganfallrate/Letalität <6% liegt (Class IIa, LoE A)
- Es wird empfohlen, die Mehrzahl der >70-jährigen Patienten mit carotis-assoziierten Symptomen innerhalb der letzten 6 Monate mit einer nachgewiesenen 50-99%igen Carotisstenose mit CEA und nicht mit CAS zu behandeln (Class I, LoE A)
- Wenn eine Indikation zur Revaskularisierung bei <70-jährigen Patienten, die innerhalb der letzten 6 Monate carotis-assoziierte Symptome hatten, vorliegt, könnte CAS als Alternative zur CEA erwogen werden, sofern die kombinierte prozedurale Schlaganfallrate/Letalität <6% liegt (Class IIb, LoE A)

<sup>68</sup> LL-Tabelle 11

**NEU 2018:** Die *European Society for Cardiology (ESC)* gibt folgende, von der ESVS z.T. abweichende, Empfehlungen<sup>69</sup> (29):

- Die CEA wird empfohlen für Patienten mit carotis-assoziierten Symptomen innerhalb der letzten 6 Monate und einer nachgewiesenen 70-99%igen Carotisstenose, sofern die kombinierte prozedurale Schlaganfallrate/Letalität <6% liegt (Class I, LoE A)
- Die CEA soll erwogen werden bei Patienten mit carotis-assoziierten Symptomen innerhalb der letzten 6 Monate und einer nachgewiesenen 50-69%igen Carotisstenose, sofern die kombinierte prozedurale Schlaganfallrate/Letalität <6% liegt (Class IIa, LoE A)
- CAS sollte als Alternative zur CEA erachtet werden bei kürzlich symptomatischen Patienten mit 50-99%iger Carotisstenose und anatomisch oder medizinischen Kriterien, die mit einem hohen CEA-Risiko verbunden sind. Die periprozedurale Schlaganfallrate/Letalität muss <6% liegen (Class IIa, LoE B)
- CAS sollte als Alternative zur CEA erachtet werden bei kürzlich symptomatischen Patienten mit 50-99%iger Carotisstenose und durchschnittlichem chirurgischen Risiko, sofern die periprozedurale Schlaganfallrate/Letalität <6% liegt (Class IIb, LoE B)

**NEU 2017:** Die *aktualisierte italienische Schlaganfall-Leitlinie (ISO-SPREAD)* (179)<sup>70</sup> gibt folgende Empfehlungen zur symptomatischen Carotisstenose:

- Eine Carotisstenose wird dann als „symptomatisch“ definiert, wenn es innerhalb der letzten 6 Monate zu carotis-assoziierten okulären oder zerebralen Symptomen gekommen ist. Auf dem Boden neuerer Daten wird empfohlen, das Zeitintervall auf 3 Monate herabzusetzen („good practise point, GPP“)
- Es wird eine starke Empfehlung gegeben, eine CEA vorzunehmen bei Patienten mit einer  $\geq 70\%$ igen symptomatischen Carotisstenose, sofern das prozedurale Schlaganfallrisiko (alle Typen)/Letalitätsrisiko innerhalb von 30 Tagen <6% liegt.
- Es wird eine schwache Empfehlung gegeben, eine CEA bei 50-69%igen symptomatischen Carotisstenosen vorzunehmen unter folgenden Voraussetzungen:
  - nicht-okuläre Symptomatik
  - vulnerabler oder ulzerierter Plaque nachweisbar
  - kein Diabetes mellitus
  - prozedurales Schlaganfallrisiko (alle Typen)/Letalitätsrisiko innerhalb von 30 Tagen <6%
- Bei der CEA einer symptomatischen Carotisstenose sollten die folgenden mit einem erhöhten OP-Risiko verbundenen Faktoren berücksichtigt werden: zerebrale Ischämie, ipsilaterale ischämische Läsion (CCT oder MRT), Verschluss der kontralateralen A. carotis, irregulärer oder ulzerierter Carotisplaque (schwache Empfehlung, personalisierte Medizin).

Darüber hinaus werden folgende Empfehlungen für asymptomatische und symptomatische Stenosen gegeben:

- Bis heute ist eine „clinical equipoise“ oder zumindest eine Nicht-Unterlegenheit von CAS nur in Exzellenzzentren erreichbar. Daher sollte die CEA als Methode der Wahl bei der Behandlung von Carotisstenosen erachtet werden. CAS sollte alternativ nur innerhalb kontrollierter klinischer Studien oder in Zentren mit dokumentierten Behandlungsergebnissen durchgeführt werden, die zumindest den Ergebnissen der CEA nicht unterlegen sind (starke Empfehlung).
- Bei nicht eindeutig geklärter Verfahrenswahl (CEA oder CAS) schlägt ISO-SPREAD eine integrierte interdisziplinäre Entscheidungsfindung vor. Außerdem sollte Folgendes berücksichtigt werden: individuelle Erfahrung des Zentrums und der Behandler, lokale Behandlungsrichtlinien (SOP), Option eines BMT allein (insbesondere bei asymptomatischen und bei Hoch-Risiko Patienten, Einschluss in vergleichende prospektive Studien (GPP)).
- Weitere Empfehlungen s.u.

**NEU 2016:** Die *aktuelle National Clinical Guideline des Royal College of Physicians*<sup>71</sup> gibt folgende Konsensus-basierte Empfehlungen (96):

<sup>69</sup> LL-Tabelle 12

<sup>70</sup> LL-Tabelle 13

<sup>71</sup> LL-Tabelle 10



- Bei Patienten mit nicht-invalidisierendem Schlaganfall oder TIA soll eine Revaskularisierung erwogen werden, wenn die symptomatische Carotisstenose einen Stenosegrad von  $\geq 50\%$  zeigt. Die Entscheidung zur Revaskularisierung soll individuelle Risiken berücksichtigen (Intervall zum Indikatorereignis, Geschlecht, Lebensalter, Art des neurologischen Ereignisses) und durch Risikotabellen oder web-basierte Risiko-Rechner (e.g. the Oxford University Stroke Prevention Research Unit calculator, [www.stroke.ox.ac.uk/model/form1.html](http://www.stroke.ox.ac.uk/model/form1.html)) unterstützt werden.
- Alle Patienten sollen nach einer Carotisrevaskularisierung von einem „stroke physician“ gesehen werden, um die medikamentöse Sekundärprävention zu optimieren
- Bei Patienten mit symptomatischer Carotisstenose und Vorhofflimmern sollen beide Krankheiten behandelt werden, sofern keine Kontraindikationen vorliegen

**NEU 2014:** Die *aktualisierte kanadische Schlaganfall-Leitlinie (2014)* gibt folgende Empfehlungen für symptomatische Carotisstenosen (71) <sup>72</sup>:

- Patienten mit TIA oder nicht-behinderndem Schlaganfall und ipsilateraler 50-99%iger Carotisstenose sollten umgehend von einem Schlaganfall-Spezialisten untersucht werden. Selektionierte Patienten sollte die CEA so schnell wie möglich angeboten werden (LoE B)
- Die CEA sollte von Chirurgen mit einer perioperativen Schlaganfallrate/Letalität von  $<6\%$  durchgeführt werden (LoE A)
- Interventionalisten sollen erfahren sein, das zu erwartende periprozedurale Risiko für Schlaganfall/Tod soll  $<5\%$  liegen

**NEU 2014:** Empfehlungen der *aktualisierten AHA-Leitlinie zur Sekundärprävention der zerebralen Ischämie (249)* <sup>73</sup>:

- Bei Patienten mit TIA oder ischämischem Schlaganfall innerhalb der letzten 6 Monate und ipsilateraler in einer nicht-invasiven Untersuchung nachgewiesener hochgradiger (70-99%<sup>NASCET</sup>) Carotisstenose, wird die CEA empfohlen, sofern die perioperative Morbidität und Letalität  $<6\%$  liegt (Class I, LoE A)
- Bei Patienten mit TIA oder ischämischem Schlaganfall innerhalb der letzten 6 Monate und ipsilateraler katheter-basierter oder nicht-invasiv (übereinstimmende Befunde in z.B. MRA, CTA) nachgewiesener mittelgradiger (50-69%<sup>NASCET</sup>) Carotisstenose, wird die CEA unter Berücksichtigung patienten-spezifischer Faktoren (Alter, Geschlecht, Begleiterkrankungen) empfohlen, sofern die perioperative Morbidität und Letalität  $<6\%$  liegt (Class I, LoE B)
- CAS ist bei symptomatischen Patienten eine Alternative zur CEA, sofern ein durchschnittliches oder ein niedriges Risiko für CAS-assoziierte Komplikationen angenommen wird und der lumenale Durchmesser der A. carotis interna um  $>70\%$  (nicht-invasive Bildgebung) oder  $>50\%$  (katheter-basierte Bildgebung oder doppelter übereinstimmender nicht-invasiver Bildgebung) und das periprozedurale Risiko für Schlaganfall/Tod auf  $<6\%$  geschätzt wird (Class IIa, LoE B)
- CAS und CEA sollte unter den o.g. Bedingungen von Behandlern mit einer nachgewiesenen periprozeduralen Schlaganfallrate/Letalität von  $<6\%$  durchgeführt werden (Class I, LoE B)

**NEU 2014:** Die *AHA Leitlinie zur Schlaganfallprävention bei Frauen* <sup>74</sup> gibt folgende Empfehlungen (147):

- Bei Frauen mit kürzlicher TIA oder ischämischem Schlaganfall innerhalb der letzten 6 Monate und ipsilateraler hochgradiger (70-99%<sup>NASCET</sup>) Carotisstenose wird die CEA empfohlen, sofern die perioperative Morbidität und Letalität  $<6\%$  liegt (Class I, LoE A)
- Bei Frauen mit TIA oder ischämischem Schlaganfall innerhalb der letzten 6 Monate und ipsilateraler mittelgradiger (70-99%<sup>NASCET</sup>) Carotisstenose wird die CEA unter Berücksichtigung patienten-spezifischer Faktoren (Alter, Begleiterkrankungen) empfohlen, sofern die perioperative Morbidität und Letalität  $<6\%$  liegt (Class I, LoE B)

<sup>72</sup> LL-Tabelle 4

<sup>73</sup> LL-Tabelle 1

<sup>74</sup> LL-Tabelle 3

### 6.4.2.3 Systematische Reviews und Metaanalysen aus RCTs zu BMT versus CEA+BMT

**NEU 2017:** In einem rezenten methodisch gut bewerteten *Cochrane Review* (update aus 2011, (49)<sup>75</sup> wurden aus 3 Studien (*NASCET*, *ECST*, *VA-Trial 1991*) die individuellen Patientendaten von 6.092 Patienten mit einem FU von 35.000 Patientenjahren unter Berücksichtigung der 30-Tages-Schlaganfall-/Letalitätsraten ausgewertet. Es fanden sich keine relevanten Unterschiede zwischen den einzelnen Studien bezüglich des Risikos in den beiden Behandlungsarmen. Die CEA führte zu einer (statistisch nicht signifikanten) Zunahme des 5-Jahres Schlaganfallrisikos (ipsilateral) bei <30%igen Stenosen (n=1.746, Risk ratio (RR) 1,27; 95% CI 0,80-2,01), hatte keinen signifikanten Effekt bei 30-49%igen Stenosen (n=1.429, RR 0,93; 95% CI 0,62-1,38), war vorteilhaft bei 50-69%igen Stenosen (n=1.549, RR 0,84; 95% CI 0,60-1,18), und signifikant überlegen bei Patienten mit 70-99%igen symptomatischen Stenosen (n=1.095, RR 0,47, 95% CI 0,25-0,88). Bei Patienten mit sog. Pseudoocclusion (near total occlusions) fand sich hingegen kein Vorteil für die CEA (n=271, RR 1,03; 95% CI 0,57-1,84).

Für den Endpunkt „jeder Schlaganfall innerhalb von 5 Jahren plus jeder perioperative Tod“ reduzierte CEA+BMT das Risiko für 70-99%ige und 50-69%ige Stenosen signifikant (RR 0,53; 95% CI 0,42-0,67 bzw. RR 0,77; 95% CI 0,63-0,94). Keine signifikanten Unterschiede fanden sich bei Patienten mit „near occlusion“ (RR 0,95, 95% CI 0,59-1,53), 30-49%igen Stenosen (RR 0,97; 95% CI 0,79-1,19) und <30%igen symptomatischen Stenosen (RR 1,25; 95% CI 0,99-1,56).

Für den Endpunkt „jeder ipsilaterale Schlaganfall innerhalb von 5 Jahren plus jeder perioperative Schlaganfall und Tod“ reduzierte CEA+BMT das Risiko für 70-99%ige Stenosen ebenfalls signifikant (RR 0,47; 95% CI 0,25-0,88). Bei 50-69%igen Stenosen war der Unterschied nicht mehr signifikant (RR 0,84; 95% CI 0,60-1,18). Ebenfalls keine signifikanten Unterschiede fanden sich bei symptomatischen „near occlusions“ (RR 1,03; 95% CI 0,57-1,84), 30-49%igen Stenosen (RR 0,93; 95% CI 0,62-1,38) und <30%igen Stenosen (RR 1,27; 95% CI 0,80-2,01).

Zusätzlich wurde das Risiko eines „schweren ipsilateralen Schlaganfalls plus perioperativen Schlaganfalls/Tod“ durch CEA+BMT bei 70-99%igen Stenosen hochsignifikant reduziert (RR 0,40; 95% CI 0,26-0,64).

#### Ältere Studien

Die in den 90er Jahren durchgeführten RCTs zum Vergleich von CEA+BMT versus BMT allein (*ECST* (256-258), *NASCET* (259, 260), *VA Trial Nr.309* (261)) bei symptomatischen Carotisstenosen wurden als sog. „gepoolte“ Analyse individueller Patienten in mehreren Publikationen ausgewertet (30, 250, 252). Auf der Basis von 6.092 randomisierten Patienten führte die CEA 70-99%iger<sup>NASCET</sup> symptomatischer Carotisstenosen (Amaurosis fugax, TIA, nicht-invalidisierender Schlaganfall) zu einer ARR für den Endpunkt „ipsilateraler Schlaganfall“ von 16% nach 5 Jahren; dies entspricht einer „numbers needed to treat (NNT)“ von 6. Der Vorteil der OP 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 mit einem Risiko eines postoperativen ipsilateralen Schlaganfalls von < 1%/Jahr (Tabelle 6-4).

**Tabelle 6-4: Perioperatives Risiko (Schlaganfall/Tod <30 Tagen) und absolute Risikoreduktion (ARR) eines ipsilateralen Schlaganfalls in 5 Jahren bei Patienten mit symptomatischer Carotisstenose (6.092 Patienten aus ECST, VA-Trial 309, NASCET) (250)**

Stenosegrad <sup>NASCET</sup>	Schlaganfall/ Tod <30 Tagen	jeder perioperative Schlaganfall/Tod + jeder Schlaganfall in 5 Jahren		ARR (5 Jahre)	P	NNT (5 Jahre)
		CEA+BMT	BMT allein			
<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
„near occlusion“	5,4%	k.A.	k.A.	-1,7%	0,9	-

ARR = Absolute Risikoreduktion

NNT = number needed to treat, um einen perioperativen oder ipsilateralen Schlaganfall im FU zu vermeiden

<sup>75</sup> KSRA34066, Orrapin S, et al., 2017

#### 6.4.2.4 Systematische Reviews und Metaanalysen aus RCTs zu BMT vs. CAS

**NEU 2012:** Hierzu liegen nur zwei kleine RCTs vor, die im *Cochrane Review* 2012 kurz erwähnt und bewertet werden (255). In einer chinesischen Studie (Beijing 2003) wurden 21 Patienten (69 Jahre, 71% männlich) mit >70%iger Carotisstenose und kontralateralem Carotisverschluss entweder mit CAS + medikamentös oder allein medikamentös behandelt. Die Schlaganfallrate/Letalität während des FU betrug nach CAS 0/8 und nach alleiniger medikamentöser Therapie 9/13 (Angaben aus (255)).

#### Ältere Studien

In der CAVATAS-MED Studie wurden jeweils 20 Patienten (>50% symptomatische Carotisstenose, 78% männlich) mit medizinischen oder morphologischen Kontraindikationen zur CEA endovaskulär (40% mit Stent)+BMT oder mit BMT allein behandelt. Die 30-Tages-Rate für Schlaganfall/Tod betrug nach endovaskulärer Therapie 5% (1/20). Die kumulative 3-Jahres-Rate für Schlaganfall/Tod betrug 36% und 35,4% (HR 1,02; 95% CI 0,41–2,57) (262).

Im *Cochrane Review* wird mitgeteilt, dass es in diesen beiden Studien an chirurgisch nicht geeigneten Patienten keinen Unterschied zwischen CAS und alleiniger medikamentöser Therapie hinsichtlich der Schlaganfallrate/Letalität zwischen Randomisierung und Ende des FU gegeben hat (OR 0,22; 95% CI 0,01-7,92, p=0,41) (255).

#### 6.4.2.5 Systematische Reviews und Metaanalysen aus RCTs zur CEA versus CAS

Neben mehreren SRs und MA aus den Jahren 2008-2011 (263-273) liegen aktuell 3 rezente SRs aus insgesamt 13 RCTs (Tabelle 6-5) und mehrere Berichte der Carotid Stenosis Trialist Collaboration vor (CSTC) vor.

**Tabelle 6-5: 30-Tages Ergebnisse von RCTs zum Vergleich von CEA + BMT versus CAS + BMT bei symptomatischen Carotisstenosen (Intention-to-treat Analyse, ITT)**

	30-Tages-Risiko für Schlaganfall/Tod		30-Tages-Risiko Myokardinfarkt		30-Tages-Risiko Hirnnervenläsion	
	CEA	CAS	CEA	CAS	CEA	CAS
Leicester/UK 1998, n=17 (274)	0%	5/7	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Wallstent Studie 2001, n=219 (275)	4,5%	12,1%	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
CAVATAS 2001, n=486 # (203)	10%	10%	0%	1%	0%	9%
Brooks 2001/USA, n=104 (200)	2%	0%	0%	0%	0%	0%
SAPPHIRE/USA 2004, n=334 ** (191, 198)	3,7%	2,4%	6,1%	2,4%	4,9% °°	0%
EVA 3-S/Frankreich, n=537 (276)	3,9%	9,6%	0,8%	0,4%	7,7%	1,1%
SPACE-1 GER/Ö/CH 2008, n=1206 (277, 278)	6,5%	7,4%	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
BACASS/Schweiz (CH) 2008, n=20 (279)	1/10	0/10	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Steinbauer/GER 2008, n=87 (280)	0%	0%	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Beijing 2009, n=40 (281)	4,3%	8,7%	4,3%	0%	k.A.	k.A.
ICSS/UK, n=1710 (282)	4,7%	8,5%	0,4%	0,5% °	5,3%	0,1%
CREST-1/USA, n=2502 * (185)	3,2%	6,0%	2,3%	1,0%	5,1%	0,5%

# 90% symptomatische Patienten, ca. 70% nur PTA

\* Daten der symptomatischen Patienten (ca. 50%)

° Unterschied zwischen CEA und CAS signifikant (p=0,001)

\*\* SAPPHIRE: 29% symptomatische Patienten, ca. 30% Rezidivstenosen, primärer Sicherheitsendpunkt: 30-Tage periprozeduraler Schlaganfall/Tod/Myokardinfarkt

°° nach 1 Jahr

Kuliha 2015 (201) nicht berücksichtigt, da knapp 50% asymptotische Patienten, RCT zu Kognition

k.A. = keine Angabe

**NEU 2015:** In einem SR wurden 9 RCTs mit zusammen 6.984 Patienten berücksichtigt (253)<sup>76</sup>. Hierbei zeigte sich ein erhöhtes Schlaganfallrisiko von CAS im Vergleich zur CEA nach 30 Tagen (Risk Ratio RR 1,62; 95% CI 1,31-2,00), innerhalb von 48 Monaten (RR 1,37; 95% CI 1,11-1,70) und nach einem Intervall von >48 Monaten (RR 1,76; 95% CI 1,34-2,31). Für die Endpunkte „Tod“ und „schwerer Schlaganfall“ fand sich zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied. In der CAS-Gruppe waren das 30-Tages-Risiko eines Myokardinfarkts (RR 0,44; 95% CI 0,26-0,75), einer Hirnnervenläsion (RR 0,09; 95% CI 0,04-0,22) und eines Hämatoms (RR 0,31; 95% CI 0,14-0,68) signifikant geringer. Das Risiko einer Bradykardie oder einer Hypotension war nach CAS erhöht (RR 8,45; 95% CI 2,91-24,58).

**NEU 2012:** In einem *Cochrane Review* wurden 16 Studien mit zusammen 7.572 Patienten ausgewertet (255). In 13 Studien erfolgte ein Vergleich von CEA und CAS bei symptomatischen Carotisstenosen. Patienten mit einem „standard surgical risk“ zeigten bei CAS/endovaskulärer Therapie ein höheres 30-Tages-Risikos für folgende Endpunkte: Schlaganfall/Tod (=primärer Sicherheitsendpunkt, CAS 8,2%, CEA 5,0%, OR 1,72; 95% CI 1,29-2,31, p=0,0003), Schlaganfall/Tod/MI (OR 1,44; 95% CI 1,15-1,80, p=0,002) und jeder Schlaganfall (OR 1,81; 95% CI 1,40-2,34, p<0,00001). Die Odds-Ratios für den primären Sicherheitsendpunkt lagen bei <70-jährigen Patienten bei 1,16 (95% CI 0,80-1,67) und bei >70-Jährigen bei 2,20 (95% CI 1,47-3,29, interaction p=0,02). Die periprozedurale Rate an schweren Schlaganfällen/Tod unterschied sich nicht wesentlich (OR 1,28; 95% CI 0,93-1,77, p=0,13). Die CEA war überlegen hinsichtlich der Rate an ipsilateralen Schlaganfällen im Verlauf plus des 30-Tages-Risikos für Schlaganfall/Tod (primärer kombinierter Sicherheits- und Effektivitäts-Endpunkt) (OR 1,39; 95% CI 1,10-1,75, p=0,005). Es fanden sich keine Unterschiede für die Rate an ipsilateralen Schlaganfällen >30 Tage (OR 0,93; 95% CI 0,60-1,45, p=0,76). Die endovaskuläre Therapie war der CEA überlegen hinsichtlich folgender periprozeduraler Risiken: Myokardinfarkt (OR 0,44; 95% CI 0,23-0,87, p=0,02), Hirnnervenläsion (OR 0,08; 95% CI 0,05-0,14, p<0,00001) und Hämatomen im Zugangsbereich (OR 0,37; 95% CI 0,18- 0,77, p=0,008). CAS war mit einer höheren Rate an Rezidivstenosen im Follow-up verbunden als die CEA (OR 2,41; 95% CI 1,28-4,53, p=0,007).

**NEU 2012:** In einem weiteren SR (283) wurden 13 RCTs analysiert. Für symptomatische Patienten (8 Studien) zeigt sich ein höheres 30-Tages-Risiko für Schlaganfall/Tod nach CAS (7,2%) vs. 3,9% (CEA, RR 1,89; 95% CI 1,48-2,41).

In der *Carotid Stenting Trialists' Collaboration (CSTC)* wurden die Originaldaten der europäischen RCTs (SPACE, EVA3-S, ICSS) ausgewertet (284-288). Insgesamt wurden 3.433 Patienten mit einer ≥50%igen symptomatischen Carotisstenose eingeschlossen. Tabelle 6-6 zeigt, dass für den primären Studienendpunkt „any stroke or death“ und für den Endpunkt „jeder Schlaganfall“ signifikante Unterschiede zugunsten der CEA gefunden wurden. Die Rate an „invalidisierenden Schlaganfällen/Tod“ war nach CAS in der ITT Analyse nicht signifikant erhöht (254).

**NEU 2016:** In 2016 wurden weitere kombinierte Analysen der *CSTC Studien* unter Einbeziehung der Daten der symptomatischen *CREST*-Patienten veröffentlicht (s. Abschnitt Subgruppen 6.5.4.3.2 (289)). Zu den Komplikationsraten der einzelnen großen RCTs (*CREST-1*, *ICSS*, *EVA3-S*, *SPACE-1*) siehe Tabelle 6-6.

**Tabelle 6-6: Schlaganfall und Tod (<120 Tage) in der gepoolten Analyse aus EVA-3S, SPACE und ICSS (254)**

Outcome Ereignisse	CAS	CEA	Odds Ratio (95% CI)	p
<b>Intention-to-treat Analyse (ITT)</b>				
Jeder Schlaganfall und Tod (primärer Endpunkt)	8,9%	5,8%	1,53 (1,20-1,95)	0,0006
Jeder invalidisierende 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 (PP)</b>				
Jeder Schlaganfall und Tod (primärer Endpunkt)	7,7%	4,4%	1,74 (1,32-2,30)	0,001
Jeder invalidisierende 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 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% CI 0,68-1,47). Bei ≥70-jährigen Patienten war CAS mit einem doppelt so hohen Risiko verbunden wie die CEA (12,0% vs. 5,9%, RR 2,04; 95% CI 1,45-2,82, interaction p=0,0053) (289).

<sup>76</sup> KSRA8880, Ouyang YA, et al., 2015

#### 6.4.2.6 Sonstige aktuelle Studien zu BMT, CEA oder CAS bei symptomatischer Carotisstenose

**NEU 2018:** In einer aktuellen großen Metaanalyse (RCTs und non-RCTs) wurden Komplikationsraten nach CEA und CAS bei (a)symptomatischen Patienten aus den Zeiträumen bis 2005 und nach 2005 verglichen. Hierbei zeigte sich eine signifikante Abnahme der 30-Tages-Schlaganfallrate/Letalität der CEA symptomatischer Stenosen (insgesamt >60.000 CEAs, 24 Studien, 5,1% in Studien vor 2005, 2,7% in Studien nach 2005,  $p=0,002$ ). In einer Metaregressionsanalyse entsprach dies einer signifikanten 6,1%igen Abnahme der prozeduralen Schlaganfallrate/Letalität pro Jahr. Bei CAS konnte keine Veränderung der Schlaganfallrate/Letalität beobachtet werden (5,0% in Studien vor 2005, 4,7% in Studien nach 2005,  $p=0,74$ ). In der Metaregressionsanalyse entsprach dies einer nicht-signifikanten 2,7%igen Abnahme der prozeduralen Schlaganfallrate/Letalität pro Jahr (176).

**NEU 2017:** Die in *Deutschland gesetzlich verpflichtende Qualitätssicherung (QS)* ermöglicht die Evaluation der Ergebnisqualität von CEA und CAS unter Routinebedingungen. Die Analyse aller elektiven CEAs (2009-2014) und CAS (2012-2014) erbrachte folgende Ergebnisse: Es wurden 142.074 CEA (67,8 % männlich) und 13.086 CAS (69,7% männlich) erfasst. Das mediane Alter betrug 72 (CEA) und 71 Jahre (CAS). Die periprozedurale Schlaganfallrate/Letalität der CEA betrug 1,4% bei asymptomatischen und 2,5% bei symptomatischen Stenosen; bei CAS waren es 1,7% beziehungsweise 3,7%. Folgende Variablen waren mit einer Risikozunahme bei CEA und CAS assoziiert: zunehmendes Lebensalter, ASA-Klassifikation (ASA, American Society of Anaesthesiologists), symptomatische vs. asymptomatische Stenose, 50-69%iger Stenosegrad und kontralateraler Carotisverschluss (nur bei CEA nachgewiesen). Diese Daten belegen ein insgesamt niedriges periprozedurales Schlaganfall- und Sterberisiko von CEA und CAS in Deutschland. Eine Aussage zur Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Methoden ist anhand dieser Daten allerdings nicht möglich (175). In einer Analyse der QS-Jahresberichte zur CEA (2003-2014) und CAS (2012-2014) konnte gezeigt werden, dass die periprozedurale Schlaganfallrate/Letalität in Deutschland bei der CEA symptomatischer Carotisstenosen von 4,2% (2003) auf 2,4% (2014) signifikant gesunken ist ( $p<0,001$ ). Bei CAS gab es keine relevanten Veränderungen der In-Hospital-Schlaganfallrate/Letalität (3,9% in 2012, 4,2% in 2013 und 3,5% in 2014) (177).

#### 6.4.2.7 Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Die CEA+BMT ist im Vergleich zu BMT allein hocheffektiv in der Sekundärprophylaxe des carotis-bedingten ischämischen Schlaganfalls, sofern eine niedrige perioperative Komplikationsrate (Schlaganfall, Tod) eingehalten wird. Einschränkung gilt – wie bei den asymptomatischen Carotisstenosen –, dass diese Aussagen auf dem Vergleich mit einer medikamentös konservativen Therapie beruhen, die hinter den heutigen evidenz-basierten pharmakologischen Interventionen zurückbleibt. Daher erscheint es gerechtfertigt, bei Patienten mit geringem Rezidivrisiko im Rahmen von RCTs eine Neubewertung vorzunehmen, wie z.B. in der ECST-2 Studie.

Die neueren LL geben im Kern ähnliche Empfehlungen zur symptomatischen Carotisstenose wie die älteren LL bis 2011. Es wurden deshalb keine grundsätzlichen inhaltlichen Änderungen der Empfehlungen vorgenommen. Neue RCTs sind nicht erschienen, allerdings wurden von mehreren RCTs Langzeitdaten publiziert und einige weitere kombinierte Analysen der CEA-CAS-Vergleichsstudien mittlerweile auch unter Einbeziehung der Daten der symptomatischen CREST-Patienten erstellt.

Bei den aktuellen Meta- und Subgruppenanalysen von RCTs ist zu berücksichtigen, dass innerhalb der letzten fünf Jahre keine Studien zum Vergleich von CEA vs. CAS bei Patienten mit symptomatischen Stenosen mehr erschienen sind. Die anhand der RCTs nachgewiesene Unterlegenheit des Stentings betrifft vor allem über 70-jährigen Patienten und Patienten, die in frühen Zeitfenstern von bis zu 7 Tagen nach Auftreten der Symptomatik behandelt wurden. Die Ergebnisse der deutschen Qualitätssicherung zeigen, dass CAS innerhalb der angeführten Qualitätskriterien möglich ist, wobei CAS im Vergleich zur CEA bei elektiven symptomatischen Stenosen eine um etwa 1% höhere absolute Komplikationsrate aufweist (175). Dass für CAS bisher anhand aktueller Daten im zeitlichen Verlauf keine weitere Abnahme der Komplikationsrate nachweisbar ist, mag auch an der deutlich geringeren Fallzahl liegen.

Alle rezenten LL, SR und MA der RCTs für symptomatische Carotisstenosen belegen die größere Evidenz zugunsten der CEA bei der Behandlung 50-99%iger<sup>NASCET</sup> symptomatischer Carotisstenosen. Die Leitliniengruppe hat daher im Konsens entschieden, dass die CEA derzeit die Standardmethode in der Behandlung der symptomatischen Carotisstenose ist, da Schlaganfälle als relevante Endpunktereignisse in den RCTs nach CAS häufiger vorkommen als nach CEA (**Empfehlungen A und B**). Bei symptomatischen Patienten mit einer 50-99%igen Carotisstenose und normalem OP-Risiko kann CAS erwogen werden (**Empfehlung C**). Die aktuelle AHA Guideline zur Sekundärprävention des Schlaganfalls (249) hat wegen der neueren Erkenntnisse ihre Empfehlungsstärke für CAS im Vergleich zur CEA von I im Jahr 2011 (290) auf IIa in 2014 herabgestuft (CEA unverändert Empfehlungsstufe I).

Es wurde konsentiert, dass die Komplikationsraten nach CEA und CAS fach-neurologisch kontrolliert werden sollen (**Empfehlung D**). 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 Information und Aufklärung (**Empfehlung E**). Bei Patienten mit erschwerten Bedingungen für eine CEA (z.B. Stenose an chirurgisch nicht erreichbarer Stelle, Rezidivstenose nach CEA, radiogene Stenose) sollte CAS erwogen werden. Die CAS-Patienten sollen periinterventionell eine duale Plättchenhemmung (ASS+Clopidogrel) vor und für mindestens einen Monat nach CAS erhalten.

In allen LL wird eine niedrige periprozedurale Komplikationsrate (Schlaganfall, Tod) gefordert. Während beinahe alle LL eine Komplikationsrate von 6% akzeptieren, hatten ältere LL (Australien 2010, ESO 2008, (93, 291)) für 50-69%ige<sup>NASCET</sup> Stenosen eine Komplikationsrate von <3% gefordert. Aufgrund der insgesamt rückläufigen Komplikationsraten empfiehlt die vorliegende LL, dass die während des Krankenhausaufenthalts dokumentierte und neurologisch kontrollierte periprozedurale Schlaganfallrate/Letalität der (früh-)elektiven CEA oder CAS so niedrig wie möglich sein sollte und die Grenze von 4% möglichst nicht überschreiten soll. Bei der traditionellen 6%-Grenze muss auch berücksichtigt werden, dass es sich hierbei um 30-Tages-Komplikationsraten handelt. Da sowohl nach CEA als auch nach CAS die postprozedurale Verweildauer nur wenige Tage beträgt und damit Komplikationen in den folgenden Tagen nicht mehr zur In-Hospital-Komplikationsrate gezählt werden, erscheint eine Absenkung der maximal akzeptierten periprozeduralen Schlaganfallrate/Letalität auf 4% gerechtfertigt.



### 6.4.3 Subgruppen mit symptomatischer Stenose, die eher von CEA, CAS oder BMT allein profitieren

#### 6.4.3.1 Personalisierte Empfehlungen

Nr.	Empfehlungen	Grad*	LoE°	Lit.
A	<b>UNVERÄNDERT:</b> Eine CEA soll möglichst früh (innerhalb von 3-14 Tagen) nach dem Indexereignis durchgeführt werden	↑↑	2	(292-294)
B	<b>MODIFIZIERT:</b> Patienten mit behinderndem Schlaganfall (mRS >2) können ebenfalls mittels CEA oder CAS behandelt werden, wenn ein sekundärprophylaktischer Nutzen in Bezug auf eine neurologische Verschlechterung zu erwarten ist. Die Patienten sollten vor dem Eingriff neurologisch stabil sein		EK	(11) (29)
C	<b>NEU:</b> CEA und CAS sollen bei symptomatischen <50%igen Stenosen nur dann erwogen werden, wenn rezidivierende stenose-assoziierte Symptome unter bestmöglicher medikamentöser Therapie vorliegen. In diesen seltenen Situationen soll immer ein interdisziplinärer Konsens hergestellt werden		EK	(29, 70, 295)
D	<b>NEU:</b> Bei Patienten mit Pseudoocclusionen und rezidivierenden Symptomen unter bestmöglicher medikamentöser Therapie kann eine CEA oder CAS erwogen werden		EK	(11) (29)
E	<b>NEU:</b> Eine CEA kann in folgenden Situationen Vorteile gegenüber CAS bringen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ältere Patienten (≥ 70. Lebensjahr)</li> <li>▪ früh-elektive CEA nach neurologischem/retinalem Indexereignis</li> <li>▪ langstreckige, stark verkalkte, elongierte oder ulzerierte Stenosen</li> <li>▪ erschwerter Zugang für CAS: AO-Bogen Typ III, Kalkläsionen im AO-Bogen</li> </ul>		EK	(11) (29)
F	<b>UNVERÄNDERT:</b> CAS sollte bei symptomatischen Patienten mit hohem chirurgischen OP-Risiko als eine Alternative zur CEA in Betracht gezogen werden	↑	2	(11) (29)
G	<b>UNVERÄNDERT:</b> CAS kann in folgenden Situationen Vorteile gegenüber der Operation bringen, wenn sie in einem erfahrenen Zentrum unter Einhaltung der Qualitätskriterien durchgeführt wird: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Restenosen nach CEA</li> <li>▪ radiogene Stenosen</li> <li>▪ hochzervikale Stenosen</li> <li>▪ Tandemstenosen mit höhergradiger intracranieller Stenose</li> <li>▪ Tandemstenosen mit höhergradiger intrathorakaler Stenose</li> <li>▪ kontralaterale Parese des N. laryngeus recurrens</li> </ul>		EK	
H	<b>NEU:</b> Da ein kontralateraler Verschluss das Behandlungsrisiko erhöhen kann, sollen Indikationsstellung und Verfahrenswahl (CEA oder CAS) anhand klinischer und morphologischer Variablen erfolgen		EK	

\*Grad der Empfehlung: ↑↑ = starke Empfehlung („soll“), ↑ = Empfehlung („sollte“), ↔ = Empfehlung offen („kann“), EK=Expertenkonsens

° Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine (2009, s. Leitlinienreport zu dieser S3 LL)



### 6.4.3.2 Alleinige konservative/medikamentöse Therapie bei symptomatischen Stenosen

#### 6.4.3.2.1 Leitliniensynopse

**NEU 2018:** Die *ESVS Leitlinie* (11) empfiehlt CEA oder CAS nicht bei symptomatischen Patienten mit einer chronischen Pseudoocclusion der A. carotis interna anzuwenden, sofern nicht rezidivierende ipsilaterale Symptome (trotz BMT) vorliegen und die Indikation interdisziplinär gestellt worden ist <sup>77</sup>.

**NEU 2018:** Die *European Society for Cardiology (ESC)* empfiehlt keine Revaskularisierung für <50%ige Carotis-stenosen (Class III, LoE A, (29) <sup>78</sup>.

**NEU 2017:** Die *aktualisierte italienische Schlaganfall-Leitlinie (ISO-SPREAD)* empfiehlt, keine CEA bei <50%igen symptomatischen Stenosen, chronischem Carotisverschluss oder einer Pseudoocclusion der A. carotis interna durchzuführen (179) <sup>79</sup>.

**NEU 2016:** Die *aktuelle National Clinical Guideline des Royal College of Physicians* empfiehlt, Patienten mit nicht-invalidisierendem Schlaganfall oder TIA und einer <50%igen Carotisstenose keine Revaskularisierung anzubieten <sup>80</sup>.

**NEU 2014:** Die *aktualisierte AHA-Leitlinie zur Sekundärprävention der zerebralen Ischämie* (249) empfiehlt, bei <50%igen symptomatischen Carotisstenosen keine CEA oder CAS durchzuführen (Class III, LoE A, <sup>81</sup>).

**NEU 2014:** Die *aktualisierte kanadische Schlaganfall-Leitlinie* (71) und die *AHA Leitlinie zur Schlaganfallprävention bei Frauen* (296) geben hierzu keine Empfehlungen <sup>82</sup>.

#### 6.4.3.2.2 Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Alle rezenten LL empfehlen, keine CEA (oder CAS) bei <50%igen symptomatischen Carotisstenosen vorzunehmen, sofern nicht rezidivierende ipsilaterale Symptome vorliegen (*ESVS 2018, ESC 2018*). Die Leitliniengruppe hat konsentiert, dass die sehr seltene Indikation zur CEA einer <50%igen Stenose prinzipiell nach interdisziplinärem Konsil erfolgen soll und andere Ursachen für rezidivierende ipsilaterale Symptome ausgeschlossen sein müssen (**Empfehlung C**). In zukünftigen Studien sollte die Bildgebung vulnerabler Carotisplaques/Ulcera noch besser untersucht werden.

In einigen LL wird außerdem empfohlen, Pseudookklusionen der A. carotis interna konservativ zu behandeln (*ESVS 2018, Italien 2017*). Diese Empfehlungen basieren auf vergleichsweise kleinen Subgruppenanalysen aus *ECST* und *NASCET*. Auch an dieser Stelle hat die Leitliniengruppe konsentiert, dass die seltene Indikation zur CEA/CAS einer Pseudookklusion prinzipiell nach interdisziplinärem Konsil erfolgen soll und andere Ursachen für rezidivierende ipsilaterale Symptome ausgeschlossen sein müssen (**Empfehlung D**). In zukünftigen Studien sollte der schlaganfallpräventive Wert einer rekanalisierten Pseudookklusion noch besser untersucht werden.

### 6.4.3.3 Lebensalter und Verfahrenswahl (BMT, CEA oder CAS)

#### 6.4.3.3.1 Leitliniensynopse

**NEU 2018:** Die *ESVS Leitlinie* (11) <sup>83</sup> und die *European Society for Cardiology (ESC)* <sup>84</sup> (29) geben hierzu keine Empfehlungen

**NEU 2017:** Die *aktualisierte italienische Schlaganfall-Leitlinie (ISO-SPREAD)* empfiehlt, dass bei >70-jährigen Patienten ohne schwere Begleiterkrankung eine CEA gegenüber CAS erwogen werden soll, insbesondere wenn eine symptomatische Stenose vorliegt und eine frühe OP geplant ist (schwache Empfehlung, (179)) <sup>85</sup>.

---

<sup>77</sup> LL-Tabelle 11

<sup>78</sup> LL-Tabelle 12

<sup>79</sup> LL-Tabelle 13

<sup>80</sup> LL-Tabelle 10

<sup>81</sup> LL-Tabelle 1

<sup>82</sup> LL-Tabelle 3 und 4

<sup>83</sup> LL-Tabelle 11

<sup>84</sup> LL-Tabelle 12

<sup>85</sup> LL-Tabelle 13

**NEU 2016:** Die *aktuelle National Clinical Guideline des Royal College of Physicians* <sup>86</sup>empfeht die CEA bei >70-jährigen Patienten, bei denen die Behandlung innerhalb von 7 Tagen geplant ist (70). Es wird außerdem empfohlen, CAS für <70-jährige Patienten zu erwägen, die CAS bevorzugen (70).

**NEU 2014:** Die *aktualisierte kanadische Schlaganfall-Leitlinie* stellt fest, dass die CEA angemessener ist als CAS für >70-jährige operable Patienten, da CAS ein höheres Risiko für periprozeduralen Schlaganfall/Tod beinhaltet (LoE A, <sup>87</sup> (71).

**NEU 2014:** Die *aktualisierte AHA-Leitlinie zur Sekundärprävention der zerebralen Ischämie* stellt fest, dass es vernünftig ist, bei der Verfahrenswahl (CEA oder CAS) das Lebensalter des Patienten zu berücksichtigen. Bei älteren Patienten (>70 Jahre) ist die CEA vermutlich mit einem besseren Ergebnis assoziiert als CAS, insbesondere dann, wenn ungünstige anatomische Verhältnisse für eine endovaskuläre Therapie vorliegen. Bei jüngeren Patienten ist CAS äquivalent im Vergleich zur CEA hinsichtlich des periprozeduralen Risikos (Schlaganfall, Tod, MI) und des Langzeitrisikos eines ipsilateralen Schlaganfalls (Class IIa, LoE B, <sup>88</sup>) (249).

**NEU 2014:** Die *AHA Leitlinie zur Schlaganfallprävention bei Frauen* empfiehlt die CEA bei Frauen mit TIA oder ischämischem Schlaganfall innerhalb der letzten 6 Monate und ipsilateraler mittelgradiger (70-99%<sup>NASCET</sup>) Carotisstenose, unter Berücksichtigung patienten-spezifischer Faktoren (Alter, Begleiterkrankungen), sofern die perioperative Morbidität und Letalität <6% liegt (Class I, LoE B, <sup>89</sup>) (147).

#### 6.4.3.3.2 Systematische Reviews, Metaanalysen, RCTs und sonstige Studien

**NEU 2016:** In 2016 wurde von der CSTC unter Einbeziehung der Daten der symptomatischen CREST-Patienten eine Analyse zur Altersabhängigkeit an 4.754 CEA Patienten aus vier großen RCTs zur symptomatischen Carotisstenose veröffentlicht. Hierbei konnte ein Anstieg des periinterventionellen Risikos bei CAS-Patienten jenseits des 70. Lebensjahres beobachtet werden, was bei der CEA nicht der Fall war (Tabelle 6-7, (289)) <sup>90</sup>.

**Tabelle 6-7: Periprozedurales Risiko für Schlaganfall/Tod nach CEA oder CAS in verschiedenen Altersgruppen, CSTC Analyse von ICSS, SPACE-1, CREST-1, EVA3-S (289)**

Alter	CEA (n)	Schlaganfall/Tod <120 Tage nach CEA	Alterseffekt (HR 95% CI)	CAS (n)	Schlaganfall/Tod <120 Tage nach CAS	Alterseffekt (HR 95% CI)
<60 Jahre	407	5%	1,00 (Ref.)	407	3%	1,00 (Ref.)
60-64	341	5%	1,01 (0,54-1,90)	351	6%	1,79 (0,89-3,60)
65-69	422	4%	0,81 (0,43-1,52)	462	7%	2,16 (1,13-4,13)
70-74	436	6%	1,20 (0,69-2,13)	480	12%	4,01 (2,19-7,32)
75-79	461	7%	1,29 (0,74-2,25)	403	12%	3,94 (2,14-7,84)
≥80	294	5%	1,09 (0,57-2,10)	290	12%	4,15 (2,20-7,84)
p für Trend	-	-	0,34	-	-	<0,0001

In Analysen der *deutschen Qualitätssicherungsdaten* (CEA, 2009-2014, CAS 2012-2014) konnte gezeigt werden, dass das perioperative Schlaganfall- und Sterberisiko mit zunehmendem Lebensalter schrittweise ansteigt (adjustierte RR/10-Jahre 1,19; 95% CI 1,14-1,24). Dieser altersabhängige Anstieg wurde wesentlich durch ein altersbedingtes erhöhtes Sterberisiko (RR, 1,68; 95% CI, 1,54–1,84), in geringerem Umfang durch ein altersbedingtes höheres Schlaganfallrisiko (RR, 1,05; 95% CI, 1,00–1,11) verursacht (297).

In der entsprechenden Analyse von CAS erbrachte die multivariable Analyse einen noch stärkeren Zusammenhang zwischen dem prozeduralen Schlaganfall-/Sterberisiko und dem Lebensalter (linearer Effekt, je 10 Jahre, risikoadjustiert, RR 1,54; 95% CI 1,35–1,75). Dieses Ergebnis wurde gleichermaßen aufgrund eines altersbedingt höheren Sterbe- und Schlaganfallrisikos verursacht (RR 1,62; 95% CI 1,01–2,58) und (RR 1,47; 95% CI 1,26–1,72) (298).

<sup>86</sup> LL-Tabelle 10

<sup>87</sup> LL-Tabelle 4

<sup>88</sup> LL-Tabelle 1

<sup>89</sup> LL-Tabelle 3

<sup>90</sup> KSRA20704, Howard G, et al., 2016

### 6.4.3.3 Bewertung der Evidenz und offene Fragen

In allen großen RCTs wurde für CAS ein inverser Zusammenhang zwischen dem Behandlungsrisiko (Schlaganfall/Tod) und dem Lebensalter festgestellt. Dieser Zusammenhang war für die CEA nicht nachweisbar. In populationsbasierten Registerstudien lässt sich ein leichter Zusammenhang zwischen dem Lebensalter und einem erhöhten periprozeduralen Risiko für Schlaganfall/Tod aufzeigen, der insbesondere bei der CEA i.w. durch ein alters-abhängiges erhöhtes Sterberisiko verursacht wird. Bei CAS zeigte sich in Deutschland ein linearer Anstieg des Schlaganfall- und Sterberisikos (einzeln und kombiniert).

Es wird vermutet, dass das Lebensalter als Surrogatmarker für fortgeschrittenere Stadien der Atherosklerose im Bereich des Aortenbogens und der Carotisbifurkation („plaque burden“) gelten kann. Die Leitliniengruppe hat konsentiert, dass das Lebensalter bei der Differentialindikation BMT allein versus CEA oder CAS berücksichtigt werden soll. Ab einem Lebensalter von ca. 70 Jahren steigt das Behandlungsrisiko von CAS im Vergleich zur CEA an, bei <70-jährigen Patienten zeigt sich keine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Methoden (**Empfehlung E**).

### 6.4.3.4 Geschlechtszugehörigkeit und Verfahrenswahl (BMT, CEA oder CAS)

#### 6.4.3.4.1 Leitliniensynopse

**NEU 2018:** Die Leitlinien der *ESVS* und der *ESC* geben hierzu keine Empfehlungen <sup>91</sup>.

**NEU 2018:** Die *aktualisierte italienische Schlaganfall-Leitlinie (ISO-SPREAD)* <sup>92</sup> gibt eine schwache Empfehlung, eine CEA bei 50-69%igen symptomatischen Carotisstenosen bei Männern vorzunehmen. Bei Patienten mit symptomatischer Carotisstenose sollte das Schlaganfallrisiko unter alleiniger medikamentöser Therapie berücksichtigt werden, um den Benefit der CEA abschätzen zu können (schwache Empfehlung, personalisierte Medizin). Bei Patienten mit einem Score  $\geq 4$  beträgt die „numbers needed to treat (NNT) 3, bei einem Score  $< 4$  ist der Benefit marginal (NNT 100). Die Score Punkte werden folgendermaßen vergeben: +1 für nicht-okuläre zerebrale Symptome, +1 für einen irregulären/ulzerierten Plaque, +1 für Symptome innerhalb der letzten 2 Monate, 0 für 70-79%igen Stenose, +1 für 80-89%ige Stenose, +2 für 90-99%ige Stenose, -0,5 für weibliches Geschlecht, -0,5 beim Vorliegen einer pAVK, -0,5 beim Vorliegen eines systolischen Blutdrucks  $> 180\text{mmHg}$  (179).

**NEU 2016:** Die *aktuelle National Clinical Guideline des Royal College of Physicians* <sup>93</sup> führt aus, dass bei Patienten mit nicht-invalidisierendem Schlaganfall oder TIA eine Revaskularisierung erwogen werden soll, wenn die symptomatische Carotisstenose einen Stenosegrad von  $\geq 50\%$  zeigt. Die Entscheidung zur Revaskularisierung soll individuelle Risiken berücksichtigen (Intervall zum Indikatorereignis, Geschlecht, Lebensalter, Art des neurologischen Ereignisses) und durch Risikotabellen oder web-basierte Risiko-Rechner (e.g. the Oxford University Stroke Prevention Research Unit calculator, [www.stroke.ox.ac.uk/model/form1.html](http://www.stroke.ox.ac.uk/model/form1.html)) unterstützt werden (96).

**NEU 2014:** Die *AHA Leitlinie zur Schlaganfallprävention bei Frauen* gibt folgende Empfehlungen <sup>94</sup> (147).

- Bei Frauen mit kürzlicher TIA oder ischämischem Schlaganfall innerhalb der letzten 6 Monate und ipsilateraler hochgradiger (70-99%<sup>NASCET</sup>) Carotisstenose, wird die CEA empfohlen, sofern die perioperative Morbidität und Letalität  $< 6\%$  liegt (Class I, LoE A)
- Bei Frauen mit TIA oder ischämischem Schlaganfall innerhalb der letzten 6 Monate und ipsilateraler mittelgradiger (70-99%<sup>NASCET</sup>) Carotisstenose, wird die CEA unter Berücksichtigung patienten-spezifischer Faktoren (Alter, Begleiterkrankungen) empfohlen, sofern die perioperative Morbidität und Letalität  $< 6\%$  liegt (Class I, LoE B)

#### 6.4.3.4.2 Systematische Reviews, Metaanalysen, RCTs und sonstige Studien

**NEU 2017:** Im aktuellen *Cochrane Review* (49) <sup>95</sup> konnte nochmals gezeigt werden, dass Männer in ECST und NASCET mehr von der CEA einer symptomatischen 50-99%igen Carotisstenose profitierten als Frauen (5-Jahres Risiko eines ipsilateralen Schlaganfalls plus jeder periprozedurale Schlaganfall/Tod  $< 30$  Tage, Männer: 11% nach CEA+BMT,

<sup>91</sup> LL-Tabellen 11 und 12

<sup>92</sup> LL-Tabelle 13

<sup>93</sup> LL-Tabelle 10

<sup>94</sup> LL-Tabelle 3

<sup>95</sup> KSRA34066, Orrapin S, et al., 2017

21,1% nach BMT allein; Frauen: 13,7% nach CEA+BMT, 16,2% nach BMT allein). Als Ursache wurde ein bei Frauen beobachtetes erhöhtes OP-Risiko (HR 1,50; CI 1,14-1,97) und ein niedrigeres Schlaganfallrisiko im FU (HR 0,79; 95% CI 0,64-0,97) diskutiert.

In einem *Cochrane Review* (2012) zum Vergleich von BMT, CEA und CAS bei symptomatischen Carotisstenosen wurden 16 Studien mit zusammen 7.572 Patienten ausgewertet (255). In 13 Studien erfolgte ein Vergleich von CEA und CAS bei symptomatischen Carotisstenosen. Hierbei zeigte sich hinsichtlich des prozeduralen 30-Tages-Risikos (Schlaganfall/Tod) bei Männern ein etwas größerer Vorteil der CEA gegenüber CAS als bei Frauen (OR 1,86; 95% CI 1,19-2,91 und OR 1,53; 95% CI 1,02-2,29).

In Analysen der *deutschen Qualitätssicherungsdaten* (CEA, 2009-2014, CAS 2012-2014) hatte die Geschlechtszugehörigkeit keinen Einfluss auf das perioperative Schlaganfall- und Sterberisiko (Risk Ratio bei der CEA 1,01; 95% CI, 0,93–1,10; RR bei CAS 0,99; 95% CI 0,78–1,26) (297, 298).

#### 6.4.3.4.3 Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Während das weibliche Geschlecht in ECST und NASCET einem erhöhten perioperativen Risiko ausgesetzt war, konnten in den RCTs zur CEA versus CAS bei symptomatischen Carotisstenosen und im deutschen Carotis-Register keine eindeutigen Unterschiede zwischen Männern und Frauen festgestellt werden.

### 6.4.3.5 Zeitintervall zwischen Indikatorereignis und CEA oder CAS

#### 6.4.3.5.1 Leitliniensynopse

**NEU 2018:** Die *ESVS Leitlinie* (11) und die *European Society for Cardiology (ESC)* (29) empfehlen die Revaskularisierung einer symptomatischen 50-99%igen Carotisstenose so schnell wie möglich durchzuführen, bevorzugt innerhalb der ersten 14 Tage nach Symptombeginn (Class I, LoE A,<sup>96</sup>).

Die *ESVS Leitlinie* (11) empfiehlt außerdem:

- Patienten, die innerhalb der ersten 14 Tage nach Symptombeginn behandelt werden, sollen bevorzugt mit CEA behandelt werden, nicht mit CAS (Class I, LoE A)
- Eine frühe CEA (< 14 Tage) sollte bei Patienten nach i.v. Thrombolyse erwogen werden, sofern die Patienten sich zügig erholen (Rankin 0-2), das Infarktareal <1/3 des betroffenen Media-Stromgebietes ausmacht, eine zuvor verschlossene A. cerebri media wieder eröffnet ist, eine 50-99%ige Carotisstenose vorliegt und keine Anzeichen für eine zerebrale Blutung oder ein signifikantes Hirnödem nachweisbar sind (Class IIa, LoE C)
- Eine Revaskularisierung soll aufgeschoben werden bei Patienten mit 50-99%iger symptomatischer Carotisstenose und schwerem Schlaganfall (modified Rankin Score  $\geq 3$ ), deren Infarktareal >1/3 des Stromgebietes der A. cerebri media umfasst oder die Vigilanz gestört ist (Class I, LoE C)

**NEU 2017:** Die *aktualisierte italienische Schlaganfall-Leitlinie (ISO-SPREAD,<sup>97</sup>)* gibt eine schwache Empfehlung, eine CEA bei 50-69%igen symptomatischen Carotisstenosen vorzunehmen bei einer Symptomatik innerhalb der letzten 2 Monate. Es wird eine starke Empfehlung gegeben, die CEA innerhalb von 2 Wochen nach dem Indikatorereignis durchzuführen. Bei symptomatischen Carotisstenosen sollte die CEA innerhalb der ersten Woche erwogen werden. Es wird angenommen, dass die CEA einen maximalen Benefit erzielt, wenn diese innerhalb von 48h nach TIA oder leichtem Schlaganfall durchgeführt wird. Weitere Studien sollten diesen Effekt aber konklusiv belegen („GPP“) (179).

**NEU 2016:** Die *aktuelle National Clinical Guideline des Royal College of Physicians<sup>98</sup>* stellt fest, dass die CEA insbesondere bei >70-jährigen Patienten, bei denen die Behandlung innerhalb von 7 Tagen geplant ist, bei neurologisch stabilen Patienten, die für eine CEA unter LA/RA oder Allgemeinanästhesie geeignet sind, und wenn eine CEA „so schnell wie möglich“ vorgesehen ist (< 1 Woche), das Verfahren der Wahl ist. Nach i.v. Thrombolyse soll 72h mit der CEA gewartet werden (96).

<sup>96</sup> LL-Tabellen 11 und 12

<sup>97</sup> LL-Tabelle 13

<sup>98</sup> LL-Tabelle 10

**NEU 2014:** Die aktualisierte kanadische Schlaganfall-Leitlinie<sup>99</sup> empfiehlt, bei Patienten mit TIA oder leichtem Schlaganfall innerhalb von 48h nach Symptombeginn eine CEA durchzuführen (NASCET Trial, NNT=3), und innerhalb von 14 Tagen bei Patienten, die klinisch nicht innerhalb von 48h stabil sind (LoE B) (71).

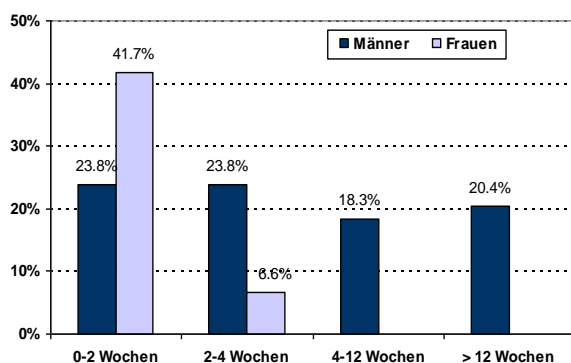
**NEU 2014:** Die aktualisierte AHA-Leitlinie zur Sekundärprävention der zerebralen Ischämie (249) und die AHA Leitlinie zur Schlaganfallprävention bei Frauen (147)<sup>100</sup> halten es für vernünftig, bei Patienten mit TIA oder leichtem, nicht-behindernden Schlaganfall und angezeigter Revaskularisierung, die Intervention innerhalb von 2 Wochen nach dem Indexereignis durchzuführen (Class IIa, LoE B).

#### 6.4.3.5.2 Systematische Reviews, Metaanalysen und RCTs (Subgruppen)

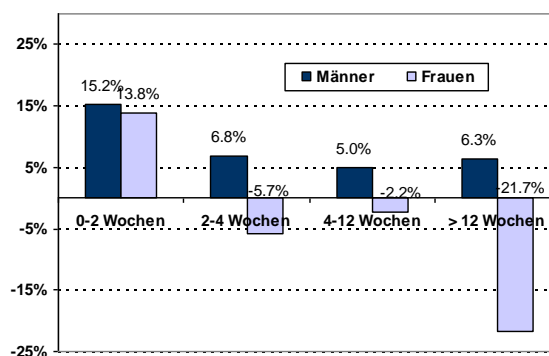
Der Einfluss des Zeitintervalls zwischen Indikatorereignis und CEA auf den Benefit der CEA+BMT versus BMT allein konnte schon vor längerer Zeit durch eine gemeinsame Auswertung der Daten aus ECST und NASCET deutlich herausgearbeitet werden. Die größte Risikoreduktion für den Endpunkt „ipsilateraler Schlaganfall“ wurde 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 bei einem längeren Zeitintervall kein positiver Effekt mehr nachweisbar (Abbildung 6.1 und 6.2) (30). In NASCET (299) und weiteren prospektiven klinischen Serien (251, 292, 300, 301) sowie mehreren SR konnte gezeigt werden, dass die früh-elektive CEA im Vergleich zu längeren Intervallen nicht mit einer signifikant höheren Komplikationsrate assoziiert ist (302, 303).

**NEU 2017:** In 2017 wurde von der CSTC unter Einbeziehung der Daten der symptomatischen CREST-Patienten eine Analyse zum Einfluss des Zeitintervalls zwischen neurologischem Indexereignis und CEA oder CAS in den o.g. RCTs publiziert. Die Analyse der frühen Interventionen zeigte ein höheres Risiko nach CAS im Vergleich zur CEA-Behandlung innerhalb von 7 Tagen nach qualifizierendem Ereignis (absolutes 30-Tages-Risiko für Schlaganfall/Tod nach CAS 8,3%, nach CEA 1,3%, adjustiertes relatives Risiko (RR) 6,7; 95% CI 2,1-21,9). Nach einem Intervall von >7 Tagen betrug das Risiko nach CAS 7,1% versus 3,6% nach CEA (adjustiertes RR 2,0; 95% CI 1,5-2,7) (304)<sup>101</sup>.

**NEU 2018:** In einem aktuellen SR (10 Studien, 5.374 Patienten) war das 30-Tages-Risiko (ipsilateraler Schlaganfall) wesentlich höher, wenn diese innerhalb von 48h nach neurologischem Indexereignis durchgeführt worden war (6,9% versus 3,1% nach CEA >48h, OR 2,35; 95% CI 1,61-3,45). Die 30-Tages-Letalität wurde durch den OP-Zeitpunkt nicht beeinflusst (1,6% versus 1,2%) (294)<sup>102</sup>.



**Abbildung 6-1:** Absolute Risikoreduktion für den Endpunkt „ipsilateraler Schlaganfall inkl. perioperativer Schlaganfall/Tod“ bei der CEA+BMT 70-99%iger symptomatischer Stenosen im Vergleich zum BMT allein BMT bei Männern und Frauen (292)



**Abbildung 6-2:** Absolute Risikoreduktion für den Endpunkt „ipsilateraler Schlaganfall inkl. perioperativer Schlaganfall/Tod“ bei der CEA+BMT 50-69%iger symptomatischer Stenosen im Vergleich zum BMT allein BMT bei Männern und Frauen (292)

<sup>99</sup> LL-Tabelle 4

<sup>100</sup> LL-Tabellen 1 und 3

<sup>101</sup> KSRA101549, Rantner B, et al., 2017

<sup>102</sup> KSRA76783, Milgrom D, et al., 2018

#### 6.4.3.5.3 Sonstige Studien

**NEU 2018:** Im *deutschen Carotisregister* konnten anhand von 56.336 konsekutiven (früh-)elektiven CEAs bei symptomatischen Patienten vergleichbare Ergebnisse erzielt werden. In dieser Studie hatte das Zeitintervall auch in der multivariablen Analyse keinen relevanten Einfluss auf die Komplikationsrate der CEA (Krankenhaus-Schlaganfallrate/Tod, CEA innerhalb von 2 Tagen: 3,0%, 3-7 Tage: 2,5%, 8-14 Tage: 2,6%, 15-180 Tage 2,3%) (293). In einer Folgepublikation an 4.717 nicht notfallmäßigen CAS Prozeduren war eine frühe endovaskuläre Therapie (0-7 Tage) mit einem höheren Risiko assoziiert als CAS zu einem etwas späteren Zeitpunkt: 0-2 Tage: 6,0%, 3-7 Tage: 4,4%, 8-14 Tage: 2,4%, 15+ Tage: 3,0% (305).

**NEU 2018:** In einer weiteren *US-Registerstudie (VQI)* wurden alle 8.404 Patienten (mittleres Alter 69 Jahre, 62,8% Männer) ausgewertet, bei denen nach einem Schlaganfall eine CEA durchgeführt worden war (306). Die 30-Tages-Schlaganfallrate/Letalität betrug in Abhängigkeit vom Zeitintervall zwischen dem letzten neurologischen Indexereignis und der CEA (<48h, 3-7 Tage, 8-14 Tage und  $\geq 15$  Tage) 5,4%, 3,9%, 2,7% und 2,0%. In der multivariaten Analyse zeigte sich, dass die CEA nach 3-7 Tagen mit einem niedrigeren Schlaganfall- und Sterbe-Risiko und einem niedrigeren allgemeinen Komplikationsrisiko assoziiert war. Ein Intervall von  $\geq 8$  Tagen war zusätzlich mit einem signifikant niedrigeren Risiko eines postoperativen Schlaganfalls verbunden.

**NEU 2017:** In der *schwedischen Carotid Alarm Study* wurden alle innerhalb von 14 Tagen konsekutiv operierten Patienten mit symptomatischer Carotisstenose (n=418) aufgenommen. In der multivariaten Analyse waren folgende Variablen signifikante Prädiktoren eines erhöhten OP-Risikos: CEA innerhalb von 48h nach dem letzten neurologischen Indexereignis (OR 3,07; 95% CI 1,04-9,09), CEA außerhalb der regulären Dienstzeiten (OR 3,65; 95% CI 1,14-11,67) und die Insertion eines Shunts (OR 4,02; 95% CI 1,36-11,93) (307). Das erhöhte Risiko bei sehr früher CEA betraf insbesondere Patienten mit einem Schlaganfall als Indexereignis (im Vergleich zu AF oder TIA).

**NEU 2016:** In einer *Registerstudie aus UK* an 23.335 Patienten zeigte sich ein geringfügig erhöhtes 30-Tages Schlaganfall- oder Todesfall-Risiko der CEA, sofern diese innerhalb von 2 Tagen nach dem neurologischen Indikatorereignis durchgeführt worden war (0-2 Tage: 3,7%, 3-7 Tage: 2,5%, 7-14 Tage: 2,1%, 15-21 Tage 2,6%, 22+ Tage 2,2%) (308).

#### 6.4.3.5.4 Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Ältere RCTs konnten belegen, dass eine frühe CEA nach dem neurologischen Indikatorereignis zu einer signifikant höheren absoluten Risikoreduktion für den Endpunkt „ipsilateraler Schlaganfall“ führt als eine CEA nach einem Intervall von >14 Tagen. Analysen der RCTs zur CEA versus CAS bei symptomatischen Stenosen haben darüber hinaus gezeigt, dass CAS in den ersten 1-2 Wochen nach dem neurologischen Indikatorereignis mit einem höheren prozeduralen Risiko belastet ist. Dieser Zusammenhang ließ sich für die (früh-) elektive CEA weder in den RCTs, noch in SR oder Registerstudien zeigen.

Die aktuellen LL haben sich dieser Einschätzung angeschlossen und empfehlen eine frühe Revaskularisierung mittels CEA in den ersten 14 Tagen. Einzelne LL empfehlen eine CEA innerhalb von 48h (*ISO-SPREAD 2017*) (179), *kanadische Schlaganfall-Leitlinie (2014)* (71)). Ein aktueller SR weist allerdings darauf hin, dass das Risiko bei einem sehr kurzen Zeitintervall von <48h erhöht sein könnte (294). Zu ähnlichen Ergebnissen kommt eine aktuelle große Registerstudie aus den USA (306). Eine italienische randomisierte Studie zum Vergleich der sehr früh-elektiven CEA versus einer früh-elektiven CEA ist noch nicht abgeschlossen (309).

Die Leitliniengruppe hat eine starke Empfehlung konsentiert, die CEA bei neurologisch stabilen Patienten möglichst früh nach dem neurologischen Indikatorereignis durchzuführen. Nach einem Schlaganfall sollte 48h mit der früh-elektiven CEA gewartet werden. CAS kann alternativ in erfahrenen Zentren ebenfalls innerhalb der ersten 14 Tage durchgeführt werden. Bei der Indikationsstellung sind ggf. mit einem frühen Zeitfenster assoziierte Risiken zu berücksichtigen (**Empfehlungen A, B, E**).

Diese Empfehlungen stützen sich auf aktuelle SR und Registerstudien sowie auf Subgruppenanalysen von vier RCTs, nach denen eine Frühbehandlung insbesondere innerhalb der ersten sieben Tage mit einer signifikant erhöhten CAS-Komplikationsrate einhergeht. Die der Subgruppenanalyse zugrunde liegenden Daten wurden teilweise vor mehr als 10 Jahren erhoben. Ob es sich um Blutungskomplikationen, Infarkte oder Reperfusionsschäden handelte, wurde nicht näher spezifiziert. Eine Korrelation mit der Infarktlast oder technischen Faktoren wie Stent-Typ oder Verwendung von Protektionssystemen ist bislang nicht erfolgt. Die Autoren der Analyse der gepoolten RCT-Daten sind sich dieser Limitierungen bewusst<sup>163</sup>.



Von ihnen angeregte neuere und explizit auf den Zeitpunkt der Intervention ausgerichtete RCTs liegen nicht vor. Deren Durchführung ist aufgrund der bisherigen Evidenz geschuldeten „Nischenexistenz“ der endovaskulären Behandlung und der zur CEA häufig komplementären Indikationsstellung erschwert. Für eine klare Entscheidung gegen eine Frühbehandlung mit CAS innerhalb der ersten 7-14 Tage nach dem Indexereignis fehlt eine ausreichende Evidenz, ein Bewusstsein für die Risiken und weitere Bestrebungen, Techniken zum Schutz vor embolischen Komplikationen zu optimieren sind erforderlich.

In der verpflichtenden externen Qualitätssicherung erfüllt CAS in Deutschland die für die CEA vorgegebenen Qualitätskriterien (175). Das Komplikationsniveau liegt jedoch für elektive symptomatische Stenosen um etwa einen Prozentpunkt höher als bei der CEA, so dass weitere Anstrengungen notwendig sind, die CAS-Sicherheit weiter zu verbessern.

#### 6.4.3.6 NEU: Symptomatische 50-99%ige Carotisstenose mit kontralateralem Carotisverschluss

##### 6.4.3.6.1 Leitliniensynopse

**NEU 2018:** In der *ESVS Leitlinie 2018* (11)<sup>103</sup> wird darauf hingewiesen, dass ein kontralateraler Carotisverschluss in einigen Registerstudien als CEA-Hochrisiko-Kriterium erwähnt wird, insgesamt aber nicht ein dezidiertes CEA-Hochrisiko-Kriterium darstellt.

**NEU 2017:** Die *aktualisierte italienische Schlaganfall-Leitlinie (ISO-SPREAD<sup>104</sup>)* gibt in Hinblick auf das Vorliegen eines kontralateralen Carotisverschlusses folgende Empfehlungen (179):

- When performing CEA for symptomatic carotid stenosis, the following predictive factors of high periprocedural risk should be considered: non-ocular cerebral ischemic event; ipsilateral ischemic lesion at CT or MR scan; occlusion of the contralateral carotid artery; and irregular or ulcerated carotid plaque (weak for; personalized-medicine)

##### 6.4.3.6.2 Systematische Reviews und Daten aus RCTs (Subgruppen)

**NEU 2018:** In einer rezenten MA wurden CEA und CAS in Anwesenheit eines kontralateralen Carotisverschlusses verglichen. Hierzu wurden 5 retrospektive Kohortenstudien mit insgesamt 6.346 Patienten ausgewertet (310). Die Autoren fanden nach CEA ein niedrigeres 30-Tages-Todesfall-Risiko im Vergleich zu CAS (OR 0,46, 95% CI 0,30-0,71), allerdings keine Unterschiede für die 30-Tages-Schlaganfall- und MI-Raten.

**NEU 2015:** Naylor (2015) und Rothwell (2004) haben Subgruppenanalysen der RCTs zur CEA+BMT vs. BMT evaluiert und klinische und bildgebende Variablen zusammengetragen, die mit einem erhöhten Risiko einer frühen oder späteren erneuten zerebralen Ischämie beim Vorliegen einer 50-99%igen symptomatischen Carotisstenose assoziiert waren (30, 245). Hierbei zeigte sich, dass das Vorliegen eines kontralateralen Carotisverschlusses keinen Einfluss auf das 5-Jahres-Ergebnis nach CEA+BMT einer 50-69%igen Stenose hatte. Für 70-99%ige symptomatische Carotisstenosen konnte hingegen gezeigt werden, dass CEA+BMT bei einem Vorliegen eines kontralateralen Carotisverschlusses mit einer 24%igen absoluten Risikoreduktion ipsilateraler Schlaganfälle assoziiert waren (versus 13% bei kontralateral offener A. carotis (**Abbildung 6-3:** Absolute Risikoreduktion der CEA+BMT 70-99%iger symptomatischer Stenosen im Vergleich zu BMT allein in klinischen und morphologischen Subgruppen (Daten aus ECST und NASCET), adaptiert nach Rothwell 2004 (30)**Abbildung 6-4:** Absolute Risikoreduktion der CEA+BMT 50-69%iger symptomatischer Stenosen im Vergleich zu BMT allein in klinischen und morphologischen Subgruppen (Daten aus ECST und NASCET), adaptiert nach Rothwell 2004 (30)). Hochgerechnet auf 1.000 durchgeführte CEA haben CEA+BMT bei <70%iger kontralateraler Stenose 179 Schlaganfälle in 2 Jahren verhindert, 200 Schlaganfälle bei 70-99%iger kontralateraler Carotisstenose und 476 Schlaganfälle bei kontralateralem Carotisverschluss (basierend auf Daten aus ECST und NASCET) (311).

**NEU 2013:** In einer weiteren Auswertung von >170 Studien (>70.000 Patienten) waren folgende Variablen mit einem signifikant erhöhten relativen Risiko (RR) für CEA und CAS assoziiert (jeweils RR, 95% CI): Lebensalter >75/80 Jahre: CAS 1,85 (1,63-2,11), CEA: n.s., *kontralateraler Carotisverschluss* CEA: 1,56 (1,31-1,86), CAS n.s., Diabetes mellitus

<sup>103</sup> LL-Tabelle 11

<sup>104</sup> LL-Tabelle 13



CEA 1,52 (1,30-1,77), CAS 1,28 (1,00-1,64), männliches Geschlecht CEA 0,82 (0,75-0,90), CAS n.s., Rezidivstenose CAS 0,56 (0,38-0,84), CEA n.s., linke A. carotis betroffen CAS 0,71 (0,57-0,90), CEA 0,81 (0,68-0,96) (312).

### Ältere Studien

In einer Analyse der CSTC (2010, Daten aus SPACE-1, ICSS und EVA-3S) lag bei jeweils 15% aller CEA/CAS Patienten ein kontralateraler Carotisverschluss oder eine 70-99%ige kontralaterale Carotisstenose vor (jeweils 235 Patienten). Die 120-Tage-Schlaganfallrate/Letalität war mit 7,7% nach CAS und 7,2% nach CEA (RR 1,06; 95% CI 0,56-2,01) nahezu identisch (282).

In einer bereits 1999 erschienenen NASCET-Auswertung von 1.415 operierten Patienten waren folgende fünf Variablen mit einem erhöhten OP-Risiko assoziiert: Hemisphärische Ischämie vs. retinale Ischämie (6,3% vs. 2,7%, adj. Risk Ratio 2,3; 95% CI 1,1-5,0), OP der linken A. carotis (6,7% vs. 3,0%; RR 2,3; 95% CI 1,4-3,6), *kontralateraler Carotisverschluss* (9,4% vs. 4,4%; RR 2,2; 95% CI 1,1-4,5), ipsilaterale ischämische Läsionen (CCT) (6,3% vs. 3,5%; 95% CI 1,8, 95% CI 1,2-2,8) und irregulär/ulzerierte Plaquestenosen (5,5% vs. 3,7%; 95% CI 1,1-2,3) (313).

#### 6.4.3.6.3 Registerstudien

**NEU 2017:** Die in *Deutschland gesetzlich verpflichtende Qualitätssicherung (QS)* ermöglicht die Evaluation der Ergebnisqualität von CEA und CAS unter Routinebedingungen. Die Analyse aller 142.074 elektiven CEAs (2009-2014) und 13.086 CAS (2012-2014) erbrachte, dass bei der CEA u.a. der Nachweis eines *kontralateralen Carotisverschlusses* mit einer relativen Risikozunahme um 66% (RR 1,66; 95% CI 1,41-194) verbunden war (175).

**NEU 2017:** In einer Analyse der *nordamerikanischen Vascular Quality Initiative (VQI, 2005-2016)* wurden die 30-Tages- und die 2-Jahres-Daten nach CEA (n=3.274) oder CAS (n=1.052) beim Vorliegen eines kontralateralen Carotisverschlusses untersucht (314). Hierbei zeigte sich eine 30-Tages Schlaganfallrate/Letalität von 2,9% (CEA) und 4,7% (CAS, p=0,006) und eine 2-Jahres-Rate von allen Schlaganfällen/Tod von 7,7% (CEA) und 10,7% (CAS, p<0,001). Die ipsilaterale Schlaganfallhäufigkeit unterschied sich nach 30 Tagen (2,1%/2,5%) und nach 2 Jahren (3,4%/4,6%) jedoch nicht. Da die Patientenkollektive nicht direkt vergleichbar waren, wurde eine bivariate und multivariable Analyse durchgeführt. Diese zeigte bei symptomatischen Stenosen einen signifikanten Vorteil für die CEA (OR 3,87; 95% CI 1,85-8,08). Die Odds-Ratios für den Endpunkt 2-Jahres-Rate ipsilateraler Schlaganfall unterschieden sich allerdings nicht zwischen CEA und CAS.

**NEU 2014:** In einer Analyse des *SVS-Registers* wurden 666 CEA- und 1.128 CAS-Patienten mit kontralateralem Carotisverschluss identifiziert, bei 10.948 CEA- und 5.698 CAS-Patienten lag kein kontralateraler Carotisverschluss vor. Die perioperative Komplikationsrate (Schlaganfall, Tod, MI) betrug 1,8% und 4,2% nach CEA (ohne/mit kontralateralem Carotisverschluss) und 3,1% und 2,7% nach CAS (ohne/mit kontralateralem Carotisverschluss). Bei der CEA wurde demnach das OP-Risiko beim Vorliegen eines kontralateralen Verschlusses erhöht, bei CAS nicht. Die Autoren schlussfolgerten, dass CEA und CAS bei symptomatischen Carotisstenosen vergleichbare Komplikationsraten aufweisen, sofern ein kontralateraler Carotisverschluss vorliegt (315).

**NEU 2014:** In einer prospektiven Studie wurden 605 Patienten mit CAS und proximaler Ballonokklusion (zur Embolieprophylaxe) behandelt. In 30% aller Fälle kam es zu vorübergehenden Symptomen. In der multivariablen Analyse war ein niedriger distaler Verschlussdruck ( $\leq 40$ mmHg) prädiktiv für das Auftreten neurologischer Symptome. Ein kontralateraler Carotisverschluss erhöhte die Wahrscheinlichkeit eines niedrigen Verschlussdrucks ( $\leq 40$ mmHg) um das 3-fache (OR 3,1; 95% CI 1,5-6,2) (316).

**NEU 2013:** In einer vorherigen Analyse des *SVS-Registers* (6.370 CEA, 3.727 CAS) wurden die vom Centre for Medicare and Medicaid Services (CMS) definierten Hoch-Risiko-Kriterien für CEA und CAS überprüft. Hierbei handelt es sich um klinische Kriterien (Lebensalter >80 Jahre, NYHA Klasse III, links-ventrikuläre Ejektionsfraktion <30%, instabile Angina pectoris, Verschluss der kontralateralen A. carotis interna, MI innerhalb der letzten 30 Tage, kürzlich durchgeführte koronare Bypass-OP oder Klappenersatz, Hämodialyse) oder anatomische Variablen (CEA-Rezidivstenose, vorausgegangener operativer Eingriff an der betroffenen Halsseite (z.B. neck dissection, Radiatio), kontralaterale Läsion des N. laryngeus recurrens, sehr hoch oder sehr tief gelegene Carotidbifurkation/Läsion). Symptomatische "high-risk" Patienten hatten ein 30-Tages-Risiko (Schlaganfall/Tod/MI) von 9,1% nach CAS und 7,3% nach CEA (OR 1,3; 95% CI 0,95-1,73). Diese Komplikationsrate wurde bei der CEA durch folgende Faktoren beeinflusst: Lebensalter >80 Jahre (OR 1,4; 95% CI 1,02-1,8), Herzinsuffizienz (OR 1,7; 95% CI 1,03-2,8), EF <30% (OR 3,5; 95% CI 1,6-7,7), Angina pectoris (OR 3,9; 95% CI 1,6-9,9), kontralateraler Carotisverschluss (OR 3,2; 95% CI 2,1-4,7), hoch gelegene Carotisläsion (OR 2,7; 95% CI 1,33-5,6). Bei CAS waren ein kürzlicher MI (OR 3,2; 95% CI 1,5-7,0) mit einem

höheren Risiko und ein Z.n. Radiatio (OR 0,6; 95% CI 0,4-0,8) und eine Rezidivstenose (OR 0,5; 95% CI 0,3-0,96) mit einem niedrigeren Risiko verbunden (317).

#### 6.4.3.6.4 Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Mehrere RCTs und Registerstudien konnten zeigen, dass ein kontralateraler Carotisverschluss mit einem erhöhten Behandlungsrisiko bei der CEA, nicht aber bei CAS assoziiert ist. Es liegen allerdings keine randomisierten Studien zum Vergleich von CEA und CAS bei Patienten mit (a)symptomatischer Carotisstenose und kontralateralem Verschluss der A. carotis vor. In der ESVS LL wird der kontralaterale Verschluss im Manuskript nicht als ein klar bewiesenes CEA-Hochrisiko-Kriterium erwähnt (11)<sup>105</sup>.

Die aktuelle italienische LL führt hingegen das Vorliegen eines kontralateralen Carotisverschlusses als einen Risikofaktor für die CEA symptomatischer Carotisstenosen auf (*ISO-SPREAD* (179)). Bei asymptomatischen 70-80%igen Stenosen würde der kontralaterale Carotisverschluss ein zusätzliches Kriterium für die operative Therapie darstellen.

Die sonstigen LL geben keine dezidierten Empfehlungen zum Vorgehen bei kontralateralem Carotisverschluss. Hinsichtlich des Vorgehens bei geplanter aorto-coronarer Bypass OP und simultanem Vorliegen einer Carotisstenose mit/ohne kontralateralem Carotisverschluss wird auf das Kapitel 6.7 verwiesen.

Zusammenfassend erhöht ein kontralateraler Carotisverschluss das Behandlungsrisiko der CEA, aber nicht bei CAS. Die vorliegenden Daten weisen darauf hin, dass für diese Subgruppe von Patienten mit CEA und CAS ähnliche Ergebnisse erzielt werden können. Bei der Indikationsstellung sollen allerdings weitere klinische und morphologische Variablen berücksichtigt werden (**Empfehlung H**).

#### 6.4.3.7 Sonstige klinische und/oder morphologische Risikovariablen für CEA oder CAS

##### 6.4.3.7.1 Leitliniensynopse

**NEU 2018:** Die *ESVS Leitlinie* (11) und die *European Society for Cardiology (ESC)* (29)<sup>106</sup> empfehlen, CAS als Alternative zur CEA zu erachten bei kürzlich symptomatischen Patienten mit 50-99%iger Carotisstenose und anatomischen oder medizinischen Kriterien, die nach Einschätzung des multidisziplinären Teams mit einem hohen CEA-Risiko verbunden sind. Die periprozedurale Schlaganfallrate/Letalität muss <6% liegen (Class IIa, LoE B)

**NEU 2017:** Die *aktuelle italienische Schlaganfall-Leitlinie (ISO-SPREAD)* (179)<sup>107</sup> gibt folgende schwache Empfehlungen:

- Bei Patienten mit symptomatischer Carotisstenose soll das Schlaganfallrisiko unter BMT berücksichtigt werden, um den Benefit der CEA abschätzen zu können
- Bei Patienten mit einem Score  $\geq 4$  beträgt die „numbers needed to treat“ (NNT) 3, bei einem Score  $< 4$  ist der Benefit marginal (NNT 100). Die Score Punkte werden folgendermaßen vergeben: +1 für nicht-okuläre zerebrale Symptome, +1 für einen irregulären/ulzerierten Plaque, +1 für Symptome innerhalb der letzten 2 Monate, 0 für 70-79%igen Stenose, +1 für 80-89%ige Stenose, +2 für 90-99%ige Stenose, -0,5 für weibliches Geschlecht, -0,5 beim Vorliegen einer pAVK, -0,5 beim Vorliegen eines systolischen Blutdrucks  $> 180\text{mmHg}$
- Bei der CEA einer symptomatischen Carotisstenose sollten folgende mit einem erhöhten OP-Risiko verbundenen Faktoren berücksichtigt werden: zerebrale Ischämie, ipsilaterale ischämische Läsion (CCT, MRT), kontralateraler Carotisverschluss, irregulärer/ulzerierter Carotisplaque

Darüber hinaus werden folgende Empfehlungen für asymptomatische und symptomatische Stenosen gegeben:

- CAS sollte mit der geforderten prozeduralen Qualität und unter zerebraler Protektion bei Patienten mit schweren kardio-pulmonalen Begleiterkrankungen oder beim Vorliegen zumindest einer der folgenden Variablen erfolgen: Lähmung des kontralateralen N. laryngeus recurrens, sehr hohe/sehr tief gelegene Carotiss-

<sup>105</sup> LL-Tabelle 11

<sup>106</sup> LL-Tabellen 11 und 12

<sup>107</sup> LL-Tabelle 13

tenose, Rezidivstenose, vorherige Tracheostomie, Halschirurgie oder Bestrahlung. Schwere kardiale Begleiterkrankungen umfassen: schwere Herzinsuffizienz, Herzchirurgie innerhalb der letzten 6 Wochen, MI innerhalb der letzten 4 Wochen und instabile Angina pectoris (starke Empfehlung)

- CAS sollte nicht erwogen werden beim Verdacht auf das Vorliegen eines endoluminalen Thrombus oder thromboembolischem Material in der Carotisstenose, insbesondere dann, wenn die Anatomie der supraortalen Äste für CAS ungünstig ist (schwache Empfehlung)
- Bei CAS sollten die folgenden mit einem erhöhten Risiko (Schlaganfall, MI, Tod) verbundenen Variablen berücksichtigt werden:
  - Ischämische oder dilatative Kardiomyopathie
  - Diabetes mellitus
  - Symptomatische Carotisstenose
  - Kalzifizierter und/oder ulzerierter Carotisplaque
  - Stenose mit einer Länge von >65% des Durchmessers der A. carotis communis
  - Boviner oder Typ III Aortenbogen
  - Verkalkungen des Aortenbogens
  - Subtotale Carotisstenose (präokklusiv)
  - Nachweis von „major white matter lesions“ im CCT oder MRT

**NEU: 2016** Die *aktuelle National Clinical Guideline des Royal College of Physicians*<sup>108</sup> gibt folgende Konsensus-basierte Empfehlungen zu Subgruppen von Patienten mit symptomatischen Carotisstenosen (96):

- Bei Patienten mit nicht-invalidisierendem Schlaganfall oder TIA soll eine Revaskularisierung erwogen werden, wenn die symptomatische Carotisstenose einen Stenosegrad von  $\geq 50\%$  zeigt.
- Die Entscheidung zur Revaskularisierung soll individuelle Risiken berücksichtigen (Intervall zum Indikatorereignis, Geschlecht, Lebensalter, Art des neurologischen Ereignisses) und durch Risikotabellen oder web-basierte Risiko-Rechner (e.g. the Oxford University Stroke Prevention Research Unit calculator, [www.stroke.ox.ac.uk/model/form1.html](http://www.stroke.ox.ac.uk/model/form1.html)) unterstützt werden

Die CEA sollte insbesondere in folgenden Situationen die Therapie der Wahl sein:

- >70-jährige Patienten, bei denen die Behandlung innerhalb von 7 Tagen geplant ist
- Neurologisch stabile Patienten, die für eine CEA unter LA/RA oder Allgemeinanästhesie geeignet sind
- Wenn die CEA durch einen Spezialisten in einem Gefäßzentrum durchgeführt wird, in welchem die Ergebnisse der CEA routinemäßig überprüft werden

CAS sollte für folgende Patienten erwogen werden:

- Patienten, die für eine offene OP ungeeignet sind (sehr hoch gelegene Carotisbifurkation, symptomatische Rezidivstenose nach vorheriger CEA, radiogene Carotisstenose)
- <70-jährige Patienten, die CAS bevorzugen
- CAS soll nur von einem erfahrenen Behandler in einem Gefäßzentrum durchgeführt werden, in welchem die CAS Ergebnisse regelmäßig überprüft werden

**NEU 2014:** Die *aktualisierte kanadische Schlaganfall-Leitlinie* (71) stellt fest: CAS kann für Patienten erwogen werden, die aus technischen, anatomischen oder medizinischen Gründen für eine CEA ungeeignet erscheinen (LoE A,<sup>109</sup>).

**NEU 2014:** Die *aktualisierte AHA-Leitlinie zur Sekundärprävention der zerebralen Ischämie* (249) stellt fest: Bei Patienten mit symptomatischer >70%iger Stenose und anatomischen oder medizinischen Bedingungen, die ein erhöhtes Risiko der CEA vermuten lassen, oder sonstige spezielle Bedingungen wie Restenose nach CEA, radiogene Stenose etc. vorliegen, ist CAS eine vernünftige Therapieoption (Class IIa, LoE B,<sup>110</sup>).

<sup>108</sup> LL-Tabelle 10

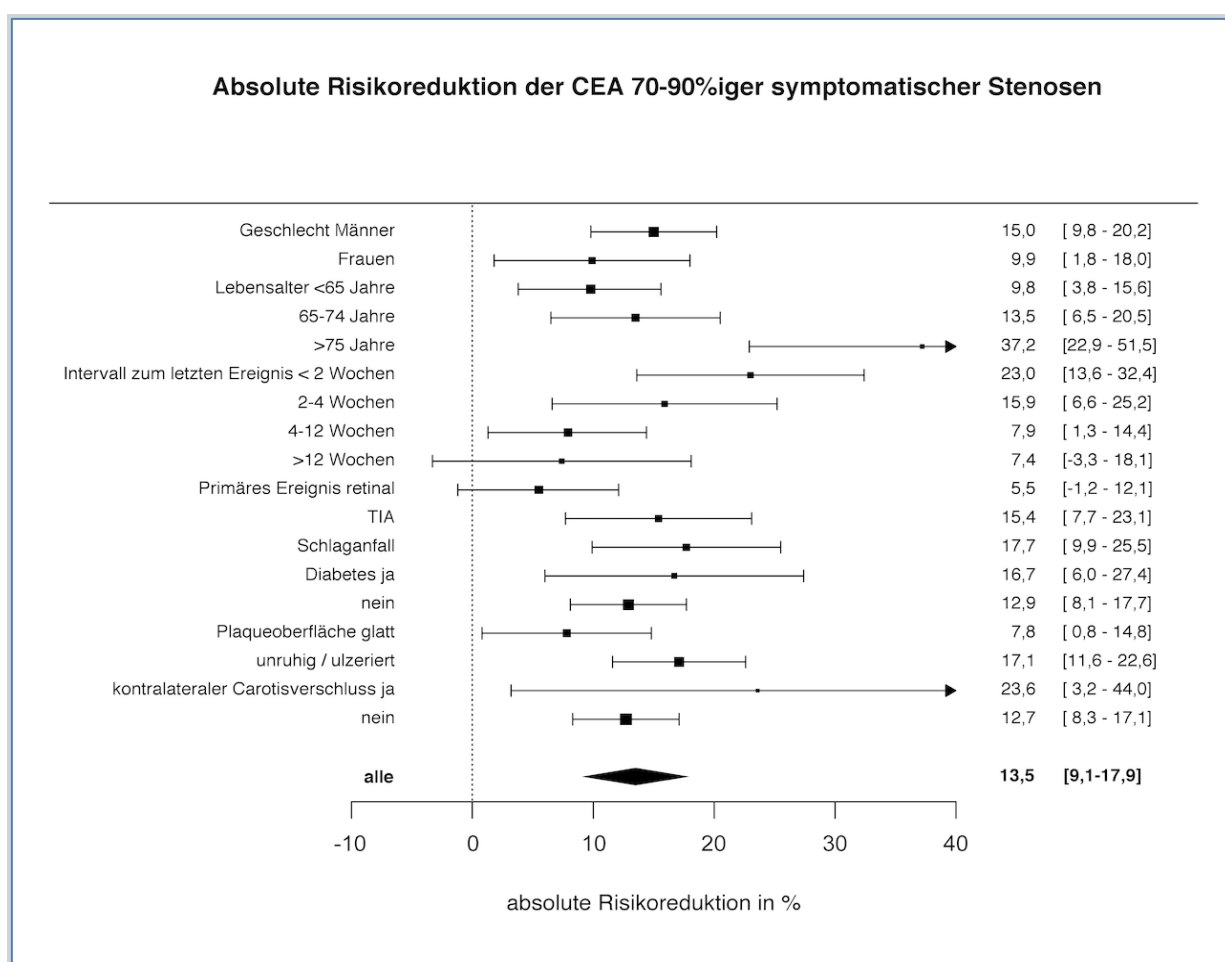
<sup>109</sup> LL-Tabelle 4

<sup>110</sup> LL-Tabelle 1

#### 6.4.3.7.2 Systematische Reviews, Metaanalysen, RCTs und sonstige Studien

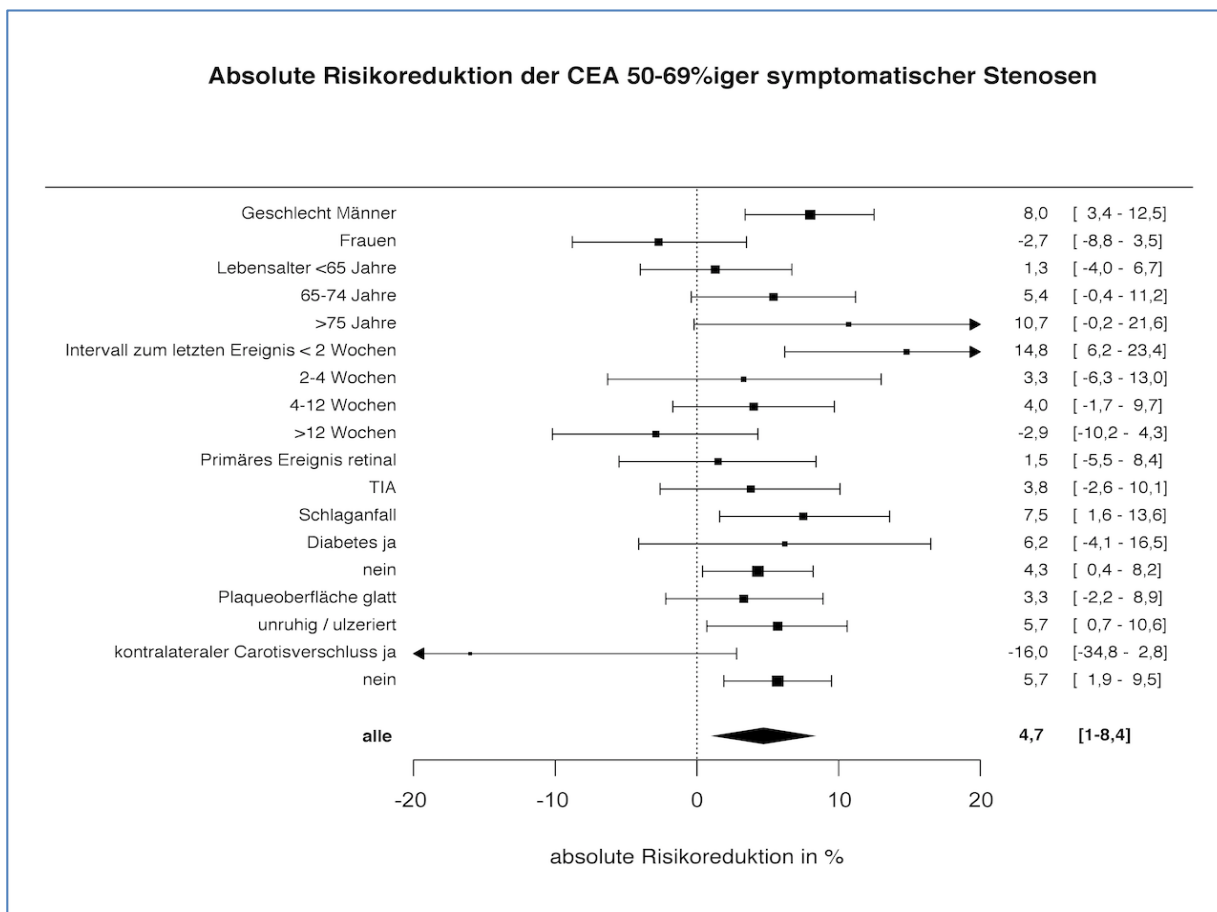
Subgruppenanalysen aus ECST und NASCET weisen darauf hin, dass folgende Patientenpopulationen besonders von der CEA+BMT im Vergleich zu BMT allein profitieren: Männer, Lebensalter >75 Jahre, Diabetes mellitus, Stenosegrad >90%, irreguläre/ulzerierte Stenosen, kontralateraler Carotisverschluss, Patienten mit Hemisphären-TIA oder einem Schlaganfall innerhalb der letzten Wochen (Abbildungen 6.3 und 6.4). Im *Cochrane Review* 2017 wurden diese Subgruppen nochmals zusammengefasst (49) <sup>111</sup>.

In Subgruppenanalysen aus NASCET konnte außerdem gezeigt werden, dass Patienten mit folgenden klinischen und morphologischen Variablen überproportional von der CEA profitieren: rezidivierende Symptomatik (318), insuffizienter intracranieller Kollateralkreislauf (319), zusätzliche intracranielle Stenose (67), nicht-lakunärer Schlaganfall (320), Multimorbidität (321) und Nachweis eines kleinen intracraniellen Aneurysmas (322). Auch eine Leukoaraiose war in NASCET nicht mit einem schlechteren Outcome nach CEA verbunden (323).



**Abbildung 6-3:** Absolute Risikoreduktion der CEA+BMT 70-99%iger symptomatischer Stenosen im Vergleich zu BMT allein in klinischen und morphologischen Subgruppen (Daten aus ECST und NASCET), adaptiert nach Rothwell 2004 (30)

<sup>111</sup> KSRA34066, Orrapin S, et al., 2017



**Abbildung 6-4:** Absolute Risikoreduktion der CEA+BMT 50-69%iger symptomatischer Stenosen im Vergleich zu BMT allein in klinischen und morphologischen Subgruppen (Daten aus ECST und NASCET), adaptiert nach Rothwell 2004 (30)

Die bisherigen Langzeitdaten der RCTs zu symptomatischen Carotisstenosen zeigen, dass bei der Differentialindikation CEA oder CAS das prozedurale Risiko den größten Einfluss auf das Ergebnis nach 5-10 Jahren hat. Zur Einschätzung verschiedener klinischer und morphologischer Variablen auf die periprozedurale Schlaganfallrate/MI-Rate und Letalität wird auf die Kapitel 7.7 und 7.8 (CEA) sowie Kapitel 8.4 und 8.5 (CAS) verwiesen.

#### 6.4.3.7.3 Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Ältere RCTs konnten belegen, dass früh-elektive operierte Patienten, Männer, ältere Patienten, Patienten mit höchstgradigen und/oder ulzerierten Stenosen, Patienten mit insuffizientem Kollateralkreislauf und rezidivierenden Symptomen besonders von der CEA profitieren (= höhere absolute Risikoreduktion für das Auftreten eines carotis-assoziierten Schlaganfalls im weiteren Verlauf).

Die Leitliniengruppe hat konsentiert, dass bei der Entscheidung über die Behandlungsmodalität patientenspezifische Faktoren wie Alter und anatomische Gegebenheiten sowie die persönlichen Präferenzen des Patienten zu berücksichtigen sind. 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, Rezidivstenose nach CEA, oder radiogene Stenose) sollte CAS erwogen werden (**Empfehlung G**). Die CEA soll bei älteren Patienten ( $\geq 70$ . Lebensjahr), früh-elektiver CEA nach neurologischem/okulärem Indexereignis  $<14$  Tage, sowie bei langstreckigen, stark verkalkten, elongierten oder ulzerierten Plaquestenosen und einem erschwerten Zugang für CAS (AO-Bogen Typ III, Kalkläsionen im AO-Bogen) erwogen werden (**Empfehlung E**). CAS soll auch weiterhin bei Patienten mit hohem chirurgischen Risiko als Alternative zur CEA erachtet werden (**Empfehlung F**). Künftige Studien müssen zeigen, ob das transcarotidale Stenting (T-CAR) mit passagerem Clamping der A. carotis communis und retrogradem Flow zu einer Verbesserung der endovaskulär erzielten Behandlungsergebnisse führen kann.

## 6.5 Notfall-CEA und Notfall-CAS

Autoren: Hans-Henning Eckstein (DGG), Joachim Berkefeld (DGNR), Peter Ringleb (DGN)

### 6.5.1 Empfehlungen

Nr.	Empfehlungen	Grad*	LoE°	Lit.
<b>A</b>	<b>NEU:</b> Patienten mit akutem Schlaganfall und embolischem Verschluss einer großen intracraniellen Arterie auf dem Boden einer extracraniellen Carotisstenose oder eines Carotisverschlusses sollen ohne Verzögerung einer endovaskulären Revaskularisierung zugeführt werden	↑↑	1a	(324)
<b>B</b>	<b>MODIFIZIERT:</b> In selektierten Fällen (z.B. Stroke in evolution, flottierender Thrombus, Crescendo TIA) sollte eine CEA oder CAS auch in den ersten Stunden nach dem Indexereignis in Rücksprache mit den Schlaganfall-spezialisten durchgeführt werden	↑	2	(11)

\*Grad der Empfehlung: ↑↑ = starke Empfehlung („soll“), ↑ = Empfehlung („sollte“), ↔ = Empfehlung offen („kann“), EK=Expertenkonsens

° Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine (2009, s. Leitlinienreport zu dieser S3 LL)

### 6.5.2 Leitliniensynopse

**NEU 2019:** Die Leitlinie der *European Stroke Organization (ESO)* (295) und *European Society for Minimal Invasive Neurological Therapy (ESMINT)* (325) kommt zum Schluss, dass für Patienten mit akutem Hirninfarkt und hochgradiger ipsilateraler Carotisstenose keine Empfehlung gemacht werden kann, ob ein Stenting in Ergänzung zur alleinigen mechanischen intracraniellen Thrombektomie für die Patienten von Vorteil ist. Hierzu werden Studien gefordert. Konsensbasiert wird geraten, ein Stenting vorzunehmen, wenn es für die intracranielle Prozedur notwendig ist (<sup>112</sup>, Empfehlung Nr. 32).

**NEU 2018:** Die *ESVS Leitlinie* (11) empfiehlt, bei Patienten mit einer 50-99%igen symptomatischen Carotisstenose mit einem „stroke-in-evolution“ oder crescendo TIAs eine Notfall-CEA zu erwägen (Class IIa, LoE C <sup>113</sup>).

Die weiteren rezenten LL geben diesbezüglich keine Empfehlungen.

### 6.5.3 Systematische Reviews, Metaanalysen und weitere Studien

**NEU 2018:** In einer rezenten Analyse der *deutschen Qualitätssicherungsdaten* (CEA, 2009-2014, CAS 2012-2014) betrug das absolute periprozedurale Schlaganfall- und Sterberisiko bei Patienten mit einem „stroke-in-evolution“ der Notfall-CEA 9% und der Notfall-CAS 11,7%. In der multivariablen Analyse waren bei der Notfall-CEA das Lebensalter (10-Jahres Intervall, Risk Ratio 1,30; 95% CI 1,12-1,50), eine ASA Klasse IV oder V versus ASA III (RR 2,34; CI 1,65-3,32), das Vorliegen eines Carotisverschlusses versus einer hochgradigen Carotisstenose (RR 1,90; 95% CI 1,29-2,79), das Vorliegen einer geringgradigen Stenose versus einer hochgradigen Stenose (RR 3,06; CI 1,55-6,02) und ein zum OP-Zeitpunkt schweres neurologisches Defizit (mRS 3-5 versus 0-2, RR 1,48; CI 1,04-2,10) signifikant mit einem erhöhten perioperativen Schlaganfall- oder Sterberisiko assoziiert. Bei der Notfall-CAS waren dies: ein zunehmendes Lebensalter (10-Jahres Intervall, RR 1,58; 95% CI 1,37-1,82), eine ASA Klasse IV oder V versus ASA Klasse III (RR 1,91; 95% CI 1,31-2,78) sowie ein Carotisverschluss versus einer hochgradigen Stenose (RR 1,63; 95% CI 1,18-2,25). Eine ASA Klasse I versus ASA II und III (RR 0,66; 95% CI 0,46-0,95) und eine mittelgradige Carotisstenose versus hochgradiger Stenose (RR 0,19; 95% CI 0,04-0,77) waren mit einem niedrigeren Risiko verbunden. Diese lassen allerdings keinen Vergleich zwischen Notfall-CEA und Notfall-CAS zu, da insbesondere CAS häufig in Kombination mit intracraniellen Prozeduren (Thrombektomie, lokale Lyse) durchgeführt wurde (326).

<sup>112</sup> LL-Tabelle 21

<sup>113</sup> LL-Tabelle 14



**NEU 2016:** Die Analyse der gepoolten Daten aus den RCTs i.v. Lyse versus i.v. Lyse + Thrombektomie bei Patienten mit akutem Schlaganfall zeigt, dass Patienten mit sog. Tandemläsionen (extracranielle Carotisstenose/Verschluss und nachgeschaltetem embolischen Verschluss eines intracraniellen Hauptastes ähnlich von einer interventionellen Rekanalisation profitieren können wie Patienten, bei denen nur eine intracranielle Embolie vorliegt (324, 327-330) Ref.: 199, 114. Als Methode der Wahl gilt dabei die Kombination aus extra- und intracranieller Thrombektomie mit Verwendung von Stent-Retrievern und/oder Aspirationskathetern und dem Stenting der extracraniellen Carotisstenose. Gegenüber der CEA hat die endovaskuläre Rekanalisation den Vorteil, dass intra- und extracranielle Rekanalisation innerhalb kürzerer Zeit über den gleichen Zugangskatheter durchgeführt werden können. Die akute Stentimplantation erfordert eine suffiziente Thrombozytenaggregationshemmung mit dem Risiko, dass es zu Einblutungen in sich entwickelnde Infarkte kommen kann. So ist mit klinischen Erfolgsraten (mRS 0-2 nach 3 Monaten) in 40-50 % der Fälle zu rechnen. Die Rate an symptomatischen Blutungen liegt derzeit zwischen 7 und 10 %. Die Qualitätskriterien für derartige Interventionen müssen noch weiterentwickelt werden und können nicht mit denen elektiver Carotiseingriffe verglichen werden.

### Ältere Studien

Positive Ergebnisse der notfallmäßigen CEA/Thrombektomie wurden in mehreren Single-Center-Serien mitgeteilt (331-340).

In einem älteren SR (2009) 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 (332). Das perioperative Risiko für die Endpunkte „Schlaganfall“, „Schlaganfall, Tod“ sowie „Schlaganfall, Tod, schweres kardiales Ereignis“ betrug bei der crescendo-TIA 6,5% (95% CI 3,4-10,4), 9,0% (95% CI 4,3-15,1), 10,9% (95% CI 5,5-17,9), beim progredienten Schlaganfall 16,9% (95% CI 9,2-26,2), 20,0% (95% CI 12,5-28,6) und 20,8% (95% CI 13,2-29,6). Keine der Studien war methodisch gut, aufgrund der Heterogenität der verschiedenen Kollektive variierten die Ergebnisse z.T. erheblich. In einem weiteren älteren Review (2009) 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 (302).

#### 6.5.3.1 Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Patienten mit akutem Schlaganfall und embolischem Verschluss einer großen intracraniellen Arterie auf dem Boden einer extracraniellen Carotisstenose oder eines Carotisverschlusses sollen ohne Verzögerung einer endovaskulären Revaskularisierung zugeführt werden (**Empfehlung A**).

Beim akuten ACI-Verschluss erscheint die endovaskuläre Therapie vor allem dann überlegen, wenn gleichzeitig ein distaler ACI- oder Mediahauptstammverschluss vorliegt und die Rekanalisation des Carotisverschlusses mit einer kathetergestützten Thrombektomie in einem Eingriff erfolgen kann. In dieser Situation ist die Prognose auch nach erfolgreicher offener Thrombektomie/Desobliteration der A. carotis interna ungünstig, sofern es nicht gelingt, durch endovaskuläre Maßnahmen die A. cerebri media zu rekanalisieren (336, 341, 342).

Notfallmäßige CAS-Eingriffe kommen auch für die relativ seltenen Fälle in Frage, in denen eine akute Schlaganfall-symptomatik durch eine hämodynamisch bedingte Ischämie bei hochgradiger Carotisstenose mit unzureichender Kollateralversorgung hervorgerufen wird. Das Stenting hat in dieser Situation gegenüber der CEA den Vorteil, dass es in darin erfahrenen Thrombektomie-Zentren rasch verfügbar ist und kein Abklemmen der ACI erfordert. Risiken einer Revaskularisation bestehen im Auftreten von Blutungen und anderen Reperfusionsschäden, so dass nach der Wiedereröffnung der A. carotis ein striktes Blutdruckmonitoring auf der Stroke Unit erforderlich ist.

Die neuen, überzeugenden Daten aus den Thrombektomie-Studien zeigen, dass trotz erhöhtem technischen Aufwand und oft notwendiger Mehrfachmedikation Patienten mit derartigen Tandempathologien keine geringere Chance haben, sich vom Schlaganfall zu erholen, im Vergleich zu Patienten mit alleinigem intracraniellen Gefäßverschluss. Daher sollten Patienten mit Tandemverschluss nicht von der endovaskulären Akuttherapie ausgeschlossen werden. Offene Fragen, die in weiteren Studien beantwortet werden müssen, betreffen das technische Vorgehen (Thrombektomie oder CAS zuerst) und die Gestaltung der antithrombotischen Behandlung in Bezug auf ein möglichst niedriges Blutungsrisiko.

<sup>114</sup> KSRA20197, Goyal M, et al., 2016



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 ggfs. endovaskulärer Schlaganfalltherapie gegeben sein (**Empfehlung B**). Zeigen sich in der präoperativen Diagnostik ein akuter Verschluss der A. carotis interna und ein mutmaßlich embolischer Verschluss der ipsilateralen A. cerebri media, ist interdisziplinär die Möglichkeit einer simultanen endovaskulären Therapie beider Läsionen anzustreben. In jedem Fall sollte bei diesen Patienten präoperativ eine Hirnblutung sowie ein bereits etablierter kompletter Mediainfarkt mittels CCT ausgeschlossen worden sein.

## 6.6 Wie soll beim Vorliegen einer hochgradigen Carotisstenose und einer geplanten koronaren Bypass-OP vorgegangen werden? Operativ oder endovaskulär?, simultan oder zweizeitig?

**Autoren:** Martin Storck (DGG), Peter Ringleb (DGN), Martin Czerny (DGTHG)

### 6.6.1 Empfehlungen

Nr.	Empfehlungen	Grad*	LoE°	Lit.
<b>A</b>	<b>NEU:</b> Bei Patienten <u>mit</u> retinaler Ischämie, TIA, Zentralarterienverschluss oder Schlaganfall in den letzten 6 Monaten soll vor einer geplanten koronaren Bypassoperation eine Carotis-DUS oder andere nicht-invasive Carotisdagnostik erfolgen	↑↑	1a	(29, 124, 343)
<b>B</b>	<b>NEU:</b> Bei Patienten <u>ohne</u> retinale Ischämie, TIA oder Schlaganfall in den letzten 6 Monaten kann vor einer geplanten koronaren Bypassoperation eine Carotis-DUS in folgenden Situationen erwogen werden: Lebensalter über 70 Jahre, koronare Mehrgefäßerkrankung, pAVK oder Strömungsgeräusch	↔	2a	(29, 124, 343)
<b>C</b>	<b>NEU:</b> Die Differenzial-Indikation zur Simultan-OP oder sequentiellen Therapie der Carotisstenose soll im multidisziplinären Team (Kardiologie, Herzchirurgie, Neurologie, Gefäßchirurgie, Neuroradiologie) gestellt werden	EK		
<b>D</b>	<b>NEU:</b> Bei einer symptomatischen 50-99%igen Carotisstenose und geplanter koronarer Bypass-Operation soll eine sequentielle oder simultane CEA der Carotisstenose durchgeführt werden. Die klinisch führende Symptomatik soll dabei besonders gewürdigt werden	↑↑	2a	(344-346)
<b>E</b>	<b>NEU:</b> Bei Vorliegen beidseitiger 70-99%iger asymptomatischer Carotisstenosen oder einer unilateralen 70-99%igen Stenose und einem kontra-lateralen Carotisverschluss und einer notwendigen koronaren Bypass-Operation kann eine simultane oder sequentielle Revaskularisierung der Carotisstenose erwogen werden	↔	2a	(347)

\*Grad der Empfehlung: ↑↑ = starke Empfehlung („soll“), ↑ = Empfehlung („sollte“), ↔ = Empfehlung offen („kann“), EK = Expertenkonsens

° Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine (2009, s. Leitlinienreport zu dieser S3 LL)

### 6.6.2 Leitliniensynopse

**NEU 2018:** Die *aktuelle ESVS Leitlinie* gibt folgende Empfehlungen (11) <sup>115</sup>:

- Ein Routine Carotis-Screening vor einer offenen Herz-OP wird nicht empfohlen (Grad III, LoE C)
- Ein Ultraschall Carotis-Screening soll vor einer koronaren Bypass-OP bei >70-jährigen Patienten, bei Patienten mit einer Vorgeschichte einer TIA oder eines Schlaganfalls, beim Vorliegen eines Strömungsgeräuschs oder beim Vorliegen einer Hauptstammstenose erwogen werden, um den Patienten über das erhöhte Behandlungsrisiko der koronaren Bypasschirurgie beim simultanen Vorliegen einer Carotisstenose informieren zu können (Grad IIa, LoE C)
- Eine zweizeitige oder simultane Intervention soll bei Koronar-Bypass-Patienten erwogen werden, wenn eine TIA oder ein Schlaganfall innerhalb der letzten 6 Monate aufgetreten ist und eine 50-99%ige Carotisstenose vorliegt (Grad IIa, LoE B)
- Eine zweizeitige oder simultane CEA soll anstelle von CAS + Koronar-Bypass bei Patienten mit einer TIA oder einem Schlaganfall innerhalb der letzten 6 Monate und dem Vorliegen einer 50-99%igen Carotisstenose erwogen werden (Grad IIa, LoE B)

<sup>115</sup> LL-Tabelle 11

- Eine zweizeitige oder simultane Intervention wird beim Vorliegen einer asymptomatischen unilateralen 70-99%igen Carotisstenose für Koronar-Bypass Patienten nicht empfohlen, um einen späteren Schlaganfall zu verhindern (Grad III, LoE B)
- Eine zweizeitige oder simultane Intervention kann bei Koronar-Bypass Patienten erwogen werden, sofern eine bilaterale 70-99%ige asymptomatische Carotisstenose vorliegt oder eine 70-99%ige Carotisstenose mit kontralateralem Carotisverschluss (Grad IIa, LoE C)
- Bei der Wahl zwischen CEA und CAS bei asymptomatischen Patienten, bei denen eine Carotis-Intervention vor einer koronaren Bypass-OP angezeigt ist, sollten die Dringlichkeit der Therapie, die Wahl der antithrombozytären Therapie und individuelle Patientencharakteristika berücksichtigt werden (Grad IIa, LoE C)

**NEU 2018:** Die *Leitlinie der ESC* gibt folgende Empfehlungen <sup>116</sup> (29):

Empfehlungen zum Carotis-Screening bei Patienten vor einer geplanten koronaren Bypass-OP

- Bei Koronar-Bypass-Patienten mit einer TIA oder einem Schlaganfall innerhalb der letzten 6 Monate wird eine DUS der A. carotis empfohlen (Class I, LoE B)
- Ein Ultraschall Carotis-Screening kann vor einer koronaren Bypass-OP bei >70-jährigen Patienten, bei Patienten mit einer Vorgeschichte einer TIA oder eines Schlaganfalls, beim Vorliegen eines Strömungsgeräuschs oder beim Vorliegen einer koronaren Mehrgefäßerkrankung erwogen werden (Class IIb, LoE B)
- Ein Ultraschall-Carotis-Screening wird nicht empfohlen vor einer dringlichen Koronar-OP (Class III, LoE C)

Empfehlungen zum Management von Carotisstenosen bei Patienten mit geplanter koronarer Bypass-OP

- Es wird empfohlen, dass die Indikation, Verfahrenswahl und der Zeitpunkt einer Carotisrevaskularisierung in einer multidisziplinären Diskussion unter Beteiligung der Neurologie gestellt wird (Class I, LoE C)
- Bei Patienten mit einer TIA oder einem Schlaganfall innerhalb der letzten 6 Monate soll eine Carotisrevaskularisierung beim Vorliegen einer 50-99%igen Stenose erwogen werden (Class IIa, LoE B).
- Bei Patienten mit einer TIA oder einem Schlaganfall innerhalb der letzten 6 Monate ist beim Vorliegen einer 50-99%igen Stenose die CEA die Methode der ersten Wahl (Class IIa, LoE B).
- Bei Patienten mit einer TIA oder einem Schlaganfall innerhalb der letzten 6 Monate ist eine Carotisrevaskularisierung nicht indiziert beim Vorliegen einer <50%igen Stenose (Class III, LoE C).
- Eine Routine-Carotisrevaskularisierung ist nicht indiziert beim Vorliegen einer asymptomatischen 70-99%igen Carotisstenose (Class III, LoE B).
- Eine Carotisrevaskularisierung kann erwogen werden bei Patienten mit beidseitiger asymptomatischer 70-99%iger Carotisstenose oder einer einseitigen asymptomatischen 70-99%igen Carotisstenose und einem kontralateralen Carotisverschluss (Class IIb, LoE B).
- Eine Carotisrevaskularisierung kann erwogen werden bei Patienten mit asymptomatischer 70-99%iger Carotisstenose und dem Vorliegen von einem oder mehreren Charakteristika, die mit einem erhöhten ipsilateralen Schlaganfallrisiko in der postoperativen Phase assoziiert sind (Class IIb, LoE C).

### 6.6.3 Systematische Reviews

**NEU 2017:** In einem SR wurden die 30-Tages-Ergebnisse der endovaskulären Therapie von Carotisstenosen (CAS) vor oder simultan zu einer koronaren Bypass-OP anhand von 31 Studien (2.727 Patienten) analysiert (348) <sup>117</sup>. Die 30-Tages-Schlaganfall/Letalitätsrate betrug insgesamt 7,9% (CI 6,9-9,2) und die kombinierte Rate an Schlaganfällen, Tod und MI 8,8% (95% CI 7,3-10,5). Die zweizeitige CAS + koronare Bypass-OP war mit einem 30-Tages-Risiko für Schlaganfall und Tod von 8,5% (95% CI 7,3-9,7) assoziiert, während die Therapie am gleichen Tag eine Komplikationsrate von 5,9% (95% CI 4,0-8,5) erbrachte. Bei neurologisch symptomatischen Patienten betrug die prozedurale Komplikationsrate ca. 15%. Die antithrombozytäre Therapie variierte stark mit unzureichenden Angaben zu prozedural assoziierten Blutungskomplikationen.

In einem älteren SR aller damals verfügbaren LL und der verfügbaren Literatur bis zu dem Jahre 2009 wurde die Frage der prophylaktischen Carotis-Revaskularisation (CEA oder CAS) von asymptomatischen Carotisstenosen vor,

<sup>116</sup> LL-Tabelle 12

<sup>117</sup> KSRA27462, Paraskevas KI, et al., 2017

während oder nach Herz-Bypass-OP analysiert (349). In dieser Arbeit wurden drei Fragestellungen mittels einer systematischen Literaturrecherche in folgender Weise beantwortet:

1. Das perioperative Schlaganfallrisiko bei 50-99%iger Stenose oder Verschluss betrug 7,4% (95% CI 4,8-9,9), welches auf 9,1% (95% CI 4,8-16) bei Vorliegen einer Stenose von 80-99% oder eines Verschlusses anstieg. Der Haupteffekt wurde allerdings durch das erhöhte Risiko bei symptomatischen Carotisstenosen produziert.
2. Die 30-Tages-Schlaganfallrate bei asymptomatischer Carotisstenose (außer Verschluss) im Rahmen einer isolierten Herzoperation betrug 3,8% (95% CI 2,0-4,8) bei 50-99%igen Stenosen bzw. 2,0% (95% CI 1,0-5,7) bei 70-99%igen Stenosen. Asymptomatische Patienten mit einseitiger Stenose hatten ein Risiko für einen perioperativen ipsilateralen Schlaganfall von 2% (95% CI 1,0-3,8) und ein Risiko für jedweden Schlaganfall von 2,9% (95% CI 2,0-5,7). Dieses Risiko war unabhängig vom Stenosegrad (70-99% oder 80-99%). Patienten mit beidseitiger hochgradiger asymptomatischer Stenose oder einseitiger hochgradiger Stenose und kontralateralem Verschluss hatten ein 6,5%iges Schlaganfallrisiko.
3. Bei Patienten mit bilateraler 50 (oder 70)-99%iger asymptomatischer Carotisstenose oder einseitiger 50-99%iger Stenose und kontralateralem Verschluss und simultaner CEA und Herz-OP betrug die 30-Tages-Schlaganfallrate auf der Seite der nicht-operierten asymptomatischen Carotisstenose (oder Carotisverschluss) jeweils 3,8%. Bei Patienten mit nicht-operierter 80-99%iger Carotisstenose betrug die 30-Tages Schlaganfallrate 5,7%.

Somit ist die Schlussfolgerung dieser Metaanalyse, dass keine überzeugende Evidenz für eine prophylaktische Carotisrevaskularisation vor kardiochirurgischer Maßnahme besteht. Patienten mit symptomatischer oder hochgradiger beidseitiger Carotisstenose profitieren möglicherweise von einer prophylaktischen Revaskularisation der A. carotis hinsichtlich einer Schlaganfallprophylaxe.

#### 6.6.4 RCTs und sonstige Studien

**NEU 2017:** Weitere prospektiv-randomisierte kontrollierte Studien zu dieser Frage liegen bisher nicht vor. Ein RCT zur prophylaktischen simultanen Carotis-TEA bei asymptomatischen Patienten wurde abgebrochen und hat nicht entscheidend zur Beantwortung der Fragestellung beitragen können (CABACS, ISRCTN13486906) **(350)**.

**NEU 2011:** In einer randomisierten Studie von Illuminati et al. mit 195 Patienten wurden die Schlaganfallraten nach 30 und 90 Tagen im Vergleich von koronarchirurgischen Bypasspatienten bzgl. prophylaktischer/simultaner CEA vs. zweizeitiger CEA bei hochgradigen asymptomatischen Carotisstenosen untersucht. Nach 30 Tagen waren die Schlaganfallraten 4% vs. 1% ( $p=n.s.$ ), allerdings nach 90 Tagen vorteilhaft für die sequentielle/simultane CEA (1% vs. 9% zweizeitige CEA) (351).

#### 6.6.5 Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Da die überwiegende Zahl der post-ACB Schlaganfälle nicht auf eine Erkrankung der extracraniellen A. carotis zurückzuführen ist, und die Inzidenz lediglich ca. 8% beträgt, wird ein generelles Screening auf Vorhandensein einer asymptomatischen Carotisstenose in der *ESVS Leitlinie 2018* nicht empfohlen. Ausgenommen sind hiervon Patienten in hohem Lebensalter, einem Strömungsgeräusch, einer anamnestisch durchgemachten TIA oder einer linken Hauptstammstenose (124) **(Empfehlungen A und B)**.

Zur multidisziplinär **(Empfehlung C)** durchzuführenden Planung einer Therapie von aorto-coronarer Bypass-OP (ACB) und Carotis-Rekonstruktion (CEA oder CAS) liegen grundsätzlich folgende Strategie-Alternativen vor:

1. CEA vor ACB
2. ACB vor CEA
3. CEA simultan zur ACB
4. CAS vor ACB
5. CAS simultan mit ACB

Es existieren keine direkten Vergleichsstudien, um ein optimales Vorgehen zu empfehlen. Häufig wird in Zentren entweder Vorgehen 1 oder 3 durchgeführt. Strategie 4 hat den Nachteil der dualen Plättchenhemmung zum OP-Zeitpunkt. Strategie 5 ist nicht gut evaluiert. Die Darstellung der verfügbaren Studienlage (11) zeigt verfahrensabhängige schwankende perioperative Schlaganfallraten von 3-10%, unabhängig von der gewählten Sequenz und technischen Aspekten (leichter Vorteil für „off-pump“-Herzchirurgie) (29).

Während bei Koronar-Bypass-Patienten mit TIA oder einem Schlaganfall innerhalb der letzten 6 Monate und einer 50-99%igen Carotisstenose eine zweizeitige oder simultane CEA (oder CAS) in allen rezenten LL empfohlen wird (**Empfehlung D**), sind Empfehlungen für oder gegen eine simultane CEA und Herz-OP beim Vorliegen einer uni- oder bilateralen asymptomatischen Carotisstenose aufgrund fehlender RCTs nur mit schwacher Evidenz assoziiert (**Empfehlung E**). Einzig die ESC Leitlinie (2018) gibt – unter Bezug auf aktuelle individualisierte Empfehlungen zu CEA und CAS bei asymptomatischen Stenosen – eine schwache Empfehlung, eine Carotisrevaskularisierung bei Patienten mit asymptomatischer 70-99%iger Carotisstenose und dem Vorliegen von einem oder mehreren Charakteristika, die mit einem erhöhten ipsilateralen Schlaganfallrisiko in der postoperativen Phase assoziiert sind, zu erwägen. Die simultane oder zweizeitige Therapiekombination CAS und CABG ist bei Patienten mit einseitiger asymptomatischer Stenose aufgrund des mangelnden Benefits (nur bei 1-2% aller herzchirurgischen Patienten liegt eine bilaterale asymptomatische Stenose vor!) für alle kombinierten Verfahren vergleichbar, bei der Kombination von CAS und CABG aber bis zu 15 %. Insofern ist diese Indikation mit größter Sorgfalt zu stellen (348)<sup>118</sup>. Selbst eine Schlaganfallrate von 0% bei Simultan-Operationen, wie in manchen Serien berichtet, beweist nicht den prophylaktischen Benefit dieser Maßnahme aus methodischer Sicht. Möglicherweise hilft die Beurteilung der intracraniellen Reservekapazität im CO<sub>2</sub>-Belastungstest, eine Subgruppe zu definieren, welche von einer Simultan-Operation durch hämodynamische Verbesserung der zerebralen Zirkulation langfristig profitieren könnte (352).

Die Schlussfolgerung aus der verfügbaren Evidenz lässt somit eine generelle Empfehlung zur simultanen Operation einer asymptomatischen Stenose der A. carotis interna nicht zu, da ein Benefit hinsichtlich einer carotis-assoziierten Schlaganfallprophylaxe für diese Patientengruppe nicht belegt ist.

---

<sup>118</sup> KSRA27462, Paraskevas KI, et al., 2017

## 6.7 CEA/CAS aus Patientensicht – Einfluss auf die Lebensqualität

Autoren: Hans-Henning Eckstein (DGG), Joachim Berkefeld (DGNR)

### 6.7.1 Empfehlungen

Keine

### 6.7.2 Leitliniensynopse

In den Referenzleitlinien zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge der zerebralen Ischämie finden sich zur Patientenpräferenz und zur Lebensqualität (LQ) von Patienten mit Carotisstenose unter BMT oder vor/nach CEA oder CAS keine Empfehlungen.

#### Ältere Studien

In der *nordamerikanischen LL zum Management extracranieller Carotis- und Vertebralläsionen (2011)* wird für die Indikationsstellung bei der asymptomatischen Carotisstenose eine starke Empfehlung ausgegeben, neben den Co-Morbiditäten, der Lebenserwartung und anderen individuellen Faktoren auch die Präferenz des Patienten für die endovaskuläre oder die operative Therapie zu berücksichtigen (LoE C) (63).

In der *schottischen LL aus dem Jahr 2008* wird in einer Grad A Empfehlung darauf hingewiesen, dass Schlaganfall-Patienten und deren Betreuer leicht zugängliche und leicht verständliche individuelle Informationen zu folgenden Themen erhalten sollten: medizinische Informationen, Folgen des Schlaganfalls, Erfahrungen anderer Patienten und Pfleger, häusliche Behandlung und Ratschläge für Lebenspartner und das soziale Umfeld (353). Die Effektivität von Patienten- und Betreuerinformationen ist jedoch nicht eindeutig belegt. Während des Krankenhausaufenthalts werden besonders Informationen zur Schlaganfallursache und künftigen Schlaganfallprävention gewünscht. Pflegende sind besonders an kognitiven und emotionalen Folgen des Schlaganfalls interessiert. Nach 6 Monaten sind Patienten und Pflegende besonders an Möglichkeiten zur Prävention eines erneuten Schlaganfalls interessiert (354).

In einem *Cochrane Review* aus dem Jahr 2009 wird gezeigt, dass Informationsveranstaltungen („outpatient educational sessions“) effektiver sein können als Informationsflyer allein (355).

### 6.7.3 Systematische Reviews

**NEU 2018:** In einem rezenten SR (4 Studien, (356-359)) wurden 5 Gruppen definiert, die beim Vorhandensein einer Carotisstenose die LQ beeinflussen können. Die 5 Gruppen waren: Angst (z.B. einen Schlaganfall ohne CEA/CAS oder bei der Behandlung zu erleiden), Einfluss auf persönliche Rollen und Aktivitäten, Unabhängigkeit (z.B. durch einen Schlaganfall gelähmt zu werden), psychologische Einflüsse (z.B. größeres Maß an Glück und Zufriedenheit nach komplikationsloser Revaskularisierung) und klinische Symptome. Der aktuell am besten geeignete Erhebungsbogen für die LQ sei die Kurzform des SF-36 (360) <sup>119</sup>.

**NEU 2018:** In einem weiteren SR zeigte sich ein Mangel an validierten Instrumenten zur Erfassung von seitens der Patienten berichteten Outcome Kriterien (patient-reported outcome measures, PROM). Dies sei notwendig, um neben der klassischen Outcome Kriterien (Schlaganfallrate, MI-Rate etc.), bessere patienten-bezogene Informationen (LQ, mögliche Veränderungen des sonstigen Gesundheitszustandes) geben zu können (361) <sup>120</sup>.

**NEU 2017:** In einer neueren Literaturübersicht zur LQ nach CEA war in der Mehrzahl der Studien die LQ unmittelbar postoperativ reduziert, kehrte nach 1 Jahr aber in einen stabilen (entsprechend der präoperativen LQ) Zustand zurück. Höheres Lebensalter und Ko-Morbidität waren mit einer schlechteren LQ assoziiert (362).

**NEU 2015:** In einem SR/MA wurden LQ und funktioneller Status nach Carotisrevaskularisierung anhand von 12 Studien (davon 2 Analysen aus CREST und SAPHIRE, insgesamt 4.244 Patienten) untersucht. Insgesamt zeigte sich nach CEA eine initial schlechtere LQ, die aber nach 1 Jahr wieder normalisiert war (SF-36). Vorläufige Daten weisen darauf

<sup>119</sup> KSRA84832, Aber A, et al., 2019

<sup>120</sup> KSRA59106, Essat M, et al., 2018

hin, dass CAS nicht mit einer initial schlechteren LQ assoziiert ist. Die Studien waren insgesamt heterogen und nicht-konklusiv (363)<sup>121</sup>. Im Einzelnen konnte in drei Studien eine geringe, aber statistisch signifikante Zunahme der SF-36 Scores nach CEA gezeigt werden. Insgesamt zeigten 63-86% aller Patienten eine stabile oder gebesserte LQ nach CEA. In beiden RCTs zeigten sich 2 Wochen nach Behandlung bessere SF-36 Scores (Schmerzen, soziale Funktion, Vitalität, physische Funktionen) nach CAS als nach CEA. Diese Unterschiede waren allerdings nach 1 Monat und nach 1 Jahr nicht mehr nachweisbar. Dies betraf auch funktionelle Aspekte (Gehen, Essen, Autofahren). Die mentale Gesundheit und emotionale Funktionen wurden durch CAS oder CEA nicht beeinträchtigt (364, 365). Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung zeigte sich 3 Monate nach Carotisrevaskularisierung eine bessere LQ bei Patienten, die zuvor einen Schlaganfall erlitten hatten. Bei Patienten ohne vorherigen Schlaganfall war die LQ schlechter als in der Allgemeinbevölkerung.

#### 6.7.4 Weitere Studien

In der Literatur finden sich wenige Publikationen zur Patientenpräferenz „CEA oder CAS“. In einer Studie wurden 43 Patienten vor der stationären Aufnahme von einem unabhängigen Untersucher befragt. 60% der Befragten entschieden sich für die OP und 40% für CAS, sofern das Risiko beider Prozeduren <3,8% liegen würde. Außerdem wurde mit Hilfe einer visuellen Analog-Skala (VAS) der mutmaßliche subjektive Gesundheitszustand für 3 verschiedene post-prozedurale Konditionen geschätzt: schwerer Schlaganfall VAS 0,239, leichter Schlaganfall VAS 0,635, Narbe am Hals VAS 0,971. Die Schlussfolgerung der Autoren war, dass 40% der Patienten CAS wünschten, eine Narbe am Hals sei für die Patienten irrelevant (366).

In einer weiteren Studie (UK, 2011) wurden 102 Patienten mit anderen Gefäßerkrankungen vor einer DUS der A. carotis befragt, welche Therapie beim Nachweis einer 70%igen Carotisstenose bevorzugt würde. Die Patienten erhielten folgende Informationen: Schlaganfallrisiko unter alleiniger konservativer Therapie 11% in 5 Jahren, Komplikationsraten von 3% (CEA) bzw. 3-5% (CAS). 48% der Patienten wählten eine alleinige Pharmakotherapie, 30% CEA und 22% CAS. Dieses Ergebnis war unabhängig vom Lebensalter, Geschlecht, einem Schlaganfall in der Vorgeschichte (auch in der Familie) und dem Raucherstatus (367). In einer vorherigen Studie der identischen Arbeitsgruppe hatten nur 48% einer Gruppe von CEA Patienten verstanden, dass die CEA zur Schlaganfallprophylaxe durchgeführt worden war. 16% hatten während der OP in L.A. starke Schmerzen, allerdings würden 83% sich erneut einer CEA unterziehen (sofern notwendig) und 67% die OP in loko-regionärer Anästhesie bevorzugen. 96% aller CEA Patienten waren mit ihrer Behandlung insgesamt zufrieden (368).

#### 6.7.5 Bewertung der Evidenz

Derzeit können keine evidenz-basierten Empfehlungen zur Patientenpräferenz oder zur Lebensqualität (LQ) vor oder nach CEA oder CAS gegeben werden. Insgesamt zeigen mehrere Studien, dass die LQ unmittelbar nach CEA schlechter ist, nach einigen Monaten aber wieder dem Ausgangslevel entspricht. In einigen Studien zeigte sich sogar eine bessere LQ als zuvor. Nach CAS scheint es keine initial schlechtere LQ zu geben, hierzu liegen aber nur sehr wenige Untersuchungen vor.

**Methodenkritik/offene Fragen:** Die Frage der „patient preference“ für das eine oder andere Verfahren ist unzureichend untersucht. Einen großen Einfluss auf die Verfahrenswahl hat sicherlich die Empfehlung der behandelnden Ärzte. Untersuchungen zur Alternative/Präferenz einer konservativen vs. einer invasiven Therapie liegen nicht vor. Weitere Studien zur Wahrnehmung bzw. Risikoeinschätzung der eigenen Erkrankung („perception“) und zur Methodenpräferenz („patient preference“: konservativ – operativ – endovaskulär) sind notwendig. Weitere Studien zur Patientenperspektive sollten die Lebensqualität von konservativ und interventionell (CEA oder CAS) Patienten mit Carotisstenosen evaluieren (360, 361). Die Validierung patienten-zentrierter Instrumente zur Messung der LQ und des allgemeinen Gesundheitszustandes nach CEA/CAS erscheint notwendig.

<sup>121</sup> KSRA4703, Shan L, et al., 2015



## 6.8 Wie sind die klinischen und morphologischen Langzeitergebnisse nach CEA und CAS?

Autoren: Joachim Berkefeld (DGNR), Hans-Henning Eckstein (DGG)

### 6.8.1 Klinische Langzeitergebnisse nach CEA und CAS

#### 6.8.1.1 Empfehlungen

Keine

#### 6.8.1.2 Leitliniensynopse

**NEU 2018:** In den aktuellen LL der ESVS (11) und der ESC werden keine Empfehlungen zu klinischen Langzeitergebnissen gegeben. Es wird diskutiert, dass in der CREST Studie ein perioperativer MI mit einer mehr als 3-fach erhöhten späten Mortalität assoziiert war (HR 3,4; 95% CI 1,7-6,0) und Patienten mit erhöhten Biomarkern (Troponin) ein beinahe 4-fach erhöhtes späteres Sterberisiko hatten (HR 3,6; 95% CI 1,5-8,7) (369). Dieses Risiko muss einem ebenfalls beinahe 3-fach erhöhten Sterberisiko bei Patienten mit perioperativem Schlaganfall (HR 2,78; 95% CI 1,63-4,76) gegenübergestellt werden (370). In einer weiteren Metaanalyse zeigte sich ein um insgesamt 0,3% niedrigeres MI Risiko nach CAS, aber um 1,8% niedrigeres Schlaganfallrisiko nach CEA. Das postprozedurale Langzeiterlebnis wird demnach durch perioperative MI und Schlaganfälle beeinträchtigt (371).

#### 6.8.1.3 SR/MA zu Langzeitergebnissen von CEA und CAS bei asymptomatischen Stenosen

Zum Vergleich CEA vs. CAS bei *asymptomatischen Carotisstenosen* liegen 4 SR/MA vor:

**NEU 2018:** In einem rezenten SR aus dem Jahr 2018 (183)<sup>122</sup> wurden 5 RCTs zum Vergleich CEA vs. CAS (Brooks 2004, CREST, SAPPHERE, ACT-1, Mannheim 2017) berücksichtigt (186, 187, 190-192). 2 Studien erfassten die ipsilaterale Schlaganfallrate im FU: Diese betrug 4,3% nach CEA (n=484) und 3% nach CAS (n=1.206) (OR 1,05, 95% CI 0,59–1,87, p=0,86). Die Autoren schlussfolgerten, dass es vermutlich keine Unterschiede zwischen CEA und CAS gibt, der Langzeitnutzen jedweder Intervention aber im Vergleich zu BMT weiterhin ungeklärt ist.

**NEU 2018:** Im SR von Ciu et al. (174)<sup>123</sup> (2018) wurden ebenfalls 5 RCTs berücksichtigt (Brooks 2004, CREST, Kougiaris 2015, ACT-1, Mannheim 2017) (185-188). Die SAPPHERE Studie wurde aus methodischen Gründen nicht berücksichtigt, dafür aber ein weiterer in den anderen SR unberücksichtigter kleiner RCT aus den USA aufgenommen (189). Aufgrund der Heterogenität der Daten war keine Aussage zu Langzeitergebnissen möglich.

**NEU 2017:** In einem SR wurden 5 RCTs zum Vergleich CAS versus CEA berücksichtigt (185, 186, 191-201). Hierbei zeigten sich keine klinisch relevanten Unterschiede hinsichtlich des Schlaganfallrisikos im Langzeitverlauf (RR 1,24; 95% CI 0,76–2,03) und des kombinierten Endpunktes „jeder periprozedurale Schlaganfall, Tod, MI + jeder ipsilaterale Schlaganfall im Langzeitverlauf“ (RR 0,92; 95% CI 0,70–1,21) (172)<sup>124</sup>.

**NEU 2017:** In einem weiteren SR wurden 9 RCTs zum Vergleich CEA vs. CAS bei asymptomatischer Carotisstenose identifiziert (133, 185-187, 190, 198, 201-203). Hinsichtlich des Langzeitverlaufs fand sich für den Endpunkt „30-Tages-Schlaganfallrate/Letalität + jeder ipsilaterale Schlaganfall“ eine signifikant niedrigere Ereignisrate nach CEA (2,5% vs. 3,6% nach CAS, OR 1,51; 95% CI 1,02-2,24; p=0,04). Die Qualität der Evidenz wurde als moderat eingestuft (173)<sup>125</sup>.

<sup>122</sup> KSRA66075, Barkat M, et al., 2018

<sup>123</sup> KSRA61818, Cui L, et al., 2018

<sup>124</sup> KSRA44793, Moresoli P, et al., 2017

<sup>125</sup> KSRA32002, Kakkos SK, et al., 2017

#### 6.8.1.4 SR/MA zu Langzeitergebnissen von CEA und CAS bei symptomatischen Stenosen

Zum Vergleich CEA versus CAS bei *symptomatischen Carotisstenosen* liegen mehrere SRs und MA aus den Jahren 2008-2011 (263-273) und zwei 2 rezente SRs von insgesamt 13 RCTs mit Langzeitdaten

**NEU 2015:** In einem SR wurden 9 RCTs mit zusammen 6.984 Patienten berücksichtigt (253)<sup>126</sup>. Hierbei zeigte sich ein erhöhtes Schlaganfallrisiko von CAS im Vergleich zur CEA innerhalb von 48 Monaten (RR 1,37, 95% CI 1,11-1,70) und nach einem Intervall von >48 Monaten (RR 1,76, 95% CI 1,34-2,31). Für die Endpunkte „Tod“ und „schwerer Schlaganfall“ fand sich zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied.

**NEU 2015:** In einem weiteren Review wurden 8 RCTs (*CREST, ICSS, SPACE-1, EVA-3S, CAVATAS, SAPPHIRE, Brooks, Steinbauer*) mit überwiegend symptomatischen Patienten analysiert (371)<sup>127</sup>. Bei der Analyse der Langzeitergebnisse (Medianes FU 2-10 Jahre) zeigte sich ein erhöhtes Schlaganfall-Risiko nach CAS (RR 1,35; 95% CI 1,16-1,61) und ein erhöhtes Risiko für den Endpunkt: jeder ipsilaterale Schlaganfall und alle perioperativen Schlaganfälle und Todesfälle (RR 1,45; 95% CI 1,20-1,75).

**NEU 2012:** In einem *Cochrane Review* wurden 16 Studien mit zusammen 7.572 Patienten ausgewertet (255). In 13 Studien erfolgte ein Vergleich von CEA und CAS bei symptomatischen Carotisstenosen. Die CEA war überlegen hinsichtlich der Rate an ipsilateralen Schlaganfällen im Verlauf plus des 30-Tages-Risikos für Schlaganfall/Tod (primärer kombinierter Sicherheits- und Effektivitäts-Endpunkt) (OR 1,39; 95% CI 1,10-1,75, p=0,005). Es fanden sich keine Unterschiede für die Rate an ipsilateralen Schlaganfällen >30 Tage (OR 0,93; 95% CI 0,60-1,45, p=0,76).

#### 6.8.1.5 Langzeitergebnisse in RCTs zur CEA vs. CAS (vs. BMT) bei asymptomatischen Carotisstenosen

**NEU 2019:** *SPACE-2 (Stent Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy)* ist der einzige 3-armige RCT, in welchem CEA vs. CAS (jeweils + BMT) mit einem alleinigen BMT bei  $\geq 70\%$ igen<sup>ECST</sup> asymptomatischen Carotisstenosen bei  $\geq 50$ - $\leq 85$ -jährigen Patienten verglichen wurde. Für die Studie waren 3.550 Patienten vorgesehen (132). Aufgrund einer zu langsamen Rekrutierung wurde der weitere Einschluss von Patienten im Jahr 2014 gestoppt. Die bis dahin eingeschlossenen 513 Patienten sollen für 5 Jahre weiterverfolgt und die Daten von der CSTC gemeinsam mit anderen Studien (ACST-2) ausgewertet werden (133). Bei den 513 Patienten (CEA vs. BMT, n=203; CAS vs. BMT, n=197; BMT allein, n=113) wurden nach 12 Monaten für den primären Endpunkt (periprozeduraler Schlaganfall/Tod + jeder ipsilaterale ischämische Schlaganfall im FU) nahezu identische Ergebnisse gefunden (CEA 2,5%, CAS 3,0%, BMT 0,9%; p=0,530). Dies betraf auch die Rate aller Schlaganfälle (CEA 3,9%, CAS 4,1%, BMT 0,9%; p=0,256) und die 1-Jahres-Letalität (CEA 2,5%, CAS 1,0%, BMT 3,5%; p=0,304). Im Vergleich zu BMT betrug die Hazard Ratio für den 1-Jahres primären Endpunkt bei der CEA 2,82 (95% CI 0,33-24,07, p=0,345) und bei CAS 3,50 (CAS 95% CI 0,42-29,11, p=0,246) (207).

**NEU 2016:** In der Ende 2016 publizierten *ACT-1 Studie* (187) wurde bei 1.453 <80-jährigen Patienten mit einer einseitigen hochgradigen Carotisstenose (mittlerer Stenosegrad 74%) die Sicherheit und Effektivität von CAS (1.089 Patienten) und CEA (364 Patienten) verglichen. Der primäre Endpunkt (Tod, Schlaganfall oder Herzinfarkt innerhalb von 30 Tagen nach Prozedur plus ipsilateraler Schlaganfall bis Tag 365) ereignete sich bei 3,8% der CAS- und bei 3,4% der CEA-Patienten. Der Nicht-Unterlegenheits-Test war mit p=0,01 signifikant. Zwischen Tag 30 und dem 5. Jahr betrug die Rate „freedom from ipsilateral stroke“ nach CAS 97,8% und nach CEA 97,3% (p=0,51), die „overall survival rates“ 87,1% und 89,4% (p=0,21) und die kumulative 5 Jahresrate des „stroke-free survival“ 93,1% nach CAS und 94,7% nach CEA (p=0,44).

#### Ältere Studien

In der *CREST-Studie* (n=1.181 asymptomatische Patienten) betrug die Rate ipsilateraler Schlaganfälle inkl. der prozeduralen Komplikationen nach CAS bzw. CEA 4,5% und 2,7% (p=0,07) (204). 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.

Im *SAPPHIRE-Trial (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients with High Risk for Endarterectomy)* waren ca. 70% der 334 eingeschlossenen Hochrisikopatienten asymptomatisch. In der Originalarbeit der SAPPHIRE Studie wurden die Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt (Schlaganfall/ Tod/ Myokardinfarkt) für symptomatische und asymptomatische Patienten getrennt berichtet. So betrug die kombinierte Schlaganfallrate/Letalität/MI-Rate in der

<sup>126</sup> KSRA8880, Ouyang YA, et al., 2015

<sup>127</sup> KSRA16952, Vincent S, et al., 2015

Gruppe der symptomatischen Carotisstenosen nach CAS bzw. CEA 16,8% vs. 16,5% nach 1 Jahr (n.s.) und im asymptomatischen Arm 9,9% vs. 21,5% ( $p=0,02$ ) nach 1 Jahr. Der SAPHIRE-Trial wurde allerdings aufgrund methodischer Schwächen und vermuteter interner Interessenkonflikte kritisiert und blieb deshalb in einigen SR unberücksichtigt (s.o.) (205).

Weitere kleinere RCTs (186, 188, 189, 199, 201, 202) sind in der Tabelle 6-2 zusammengefasst. In der *CAVATAS Studie* wurden ca. 2/3 aller Patienten mittels alleiniger PTA behandelt. Diese Technik gilt heute als veraltet. Die *CAVATAS Studie* wird deshalb an dieser Stelle nicht mehr berücksichtigt (203). Von den in Tabelle 6-2 aufgeführten kleineren RCTs liegen keine verwertbaren Langzeitergebnisse vor.

#### 6.8.1.6 Langzeitergebnisse in RCTs zur CEA vs. CAS (vs. BMT allein) bei symptomatischen Carotisstenosen

Langzeitdaten zum Vergleich von CEA und CAS wurden von CREST-1, ICSS, EVA-3S und SPACE-1 berichtet.

**NEU 2016:** Für *CREST* wurden für den primären Kombinationsendpunkt (periprozeduraler Schlaganfall, Tod oder MI plus jeder ipsilaterale Schlaganfall im FU (Median 7,4 Jahre) keine Unterschiede zwischen CAS und CEA gefunden (11,8% versus 9,9%; HR 1,10; 95% CI 0,83-1,44). Postprozedurale ipsilaterale Schlaganfälle traten in 6,9% und 5,6% auf (HR 0,99; 95% CI 0,64-1,52). Bei der getrennten Analyse der symptomatischen und asymptomatischen Patienten fanden sich ebenfalls keine Unterschiede (193).

**NEU 2015:** In der *ICSS Studie* betrug die mediane Nachbeobachtungszeit 4,2 Jahre. Das kumulative 5-Jahres-Risiko für einen Schlaganfall betrug 15,2% nach CAS und 9,4% nach CEA (HR 1,71; 95% CI 1,28-2,30). Die Anzahl schwerer oder tödlicher Schlaganfälle unterschied sich nicht signifikant (6,4% versus 6,5%, HR 1,06; 95% CI 0,72-1,57) (372).

**NEU 2014:** In der *EVA-3S Studie* wurde der primäre Endpunkt (jeder perioperative Schlaganfall/Tod plus jeder ipsilaterale Schlaganfall im FU, Median 7,1 Jahre) nach 5 Jahren in 11% nach CAS und 6,3% nach CEA (HR 1,85; 95% CI 1,00-3,40) und nach 10 Jahren in 11,5% und 7,6% (HR 1,70; 95% CI 0,95-3,06) erreicht. Hinsichtlich der Rate an postprozeduralen ipsilateralen Schlaganfällen im FU fanden sich keine Unterschiede (373).

#### Ältere Studien

In der *SPACE-Studie* wurde nach 24 Monaten bei 10,5% der CAS-Patienten und bei 9,7% der CEA Patienten ein ipsilateraler Hirninfarkt oder ein vaskulärer Tod festgestellt (ITT Analyse, HR 1,11; 95% CI 0,77-1,60), ein ipsilateraler Hirninfarkt oder vaskulärer Tod zwischen Tag 31 und 12 Monaten bei 2,2% der gestenteten und 1,9% der operierten Patienten (HR 1,17; 95% CI 0,51-2,70) beobachtet. Eine Subgruppenauswertung ergab für den Faktor Alter (<68 J.) wesentliche Unterschiede im periprozeduralen Risiko. Der dadurch entstandene Unterschied blieb auch nach zwei Jahren bestehen (13,7% vs. 8,6% (HR 1,80; 95% CI 0,96-3,40) nach CAS bzw. CEA bei  $\geq 68$ -jährige Patienten, 5% vs. 9% (HR 0,54; 95% CI 0,28-1,03) bei <68-jährigen Patienten) (288).

#### 6.8.1.7 Bewertung der Evidenz zu klinischen Langzeitergebnissen nach CEA/CAS

Die in den bisherigen RCTs und daraus abgeleiteten Metaanalysen nachweisbaren Unterschiede zwischen CAS und CEA beziehen sich in erster Linie auf die akute periinterventionelle Komplikationsrate. In mittelfristigen Nachbeobachtungszeiträumen von 120 Tagen-10 Jahren waren die klinischen Ereignisraten (Schlaganfälle und Todesfälle) in keiner der einzelnen RCTs signifikant unterschiedlich (*SPACE, EVA-3S, ICSS, CREST, Cochrane Review 2012* (255), SR von Meier 2010 (265)). Lediglich die Metaanalysen von Bangalore 2011 (266), Economopoulos 2011 (269), Vincent 2015 (371) und Ouyang 2015 (253) ergaben Hinweise darauf, dass das Schlaganfallrisiko von CAS-Patienten auch im Langzeitverlauf erhöht sein könnte.

Die Daten zur Langzeiteffektivität von CAS und CEA in der Schlaganfallprophylaxe können als gesichert gelten. Aus den RCTs liegen ausreichende Daten im langfristigen Follow-up in einem Zeitraum von bis zu 10 Jahren vor, die nach der periprozeduralen Phase allenfalls marginale Unterschiede der Ereignisraten nach CAS oder CEA zeigen. Die bestehenden Unterschiede im Langzeitergebnis werden nahezu ausschließlich durch höhere periprozedurale Schlaganfallraten nach CAS verursacht. Insofern kommt der Indikation zu CEA oder CAS eine besondere Bedeutung zu.

## 6.8.2 Morphologische Langzeitergebnisse nach CEA/CAS

### 6.8.2.1 Empfehlungen

Keine

### 6.8.2.2 Leitliniensynopse

**NEU 2018:** Die *aktualisierte LL der ESVS* gibt keine formalen Empfehlungen zur *Definition von Carotis-Rezidivstenosen* nach CEA oder CAS (11). Es wird auf eine Publikation aus 2009 verwiesen, in welcher eine >50%ige/70%ige Restenose nach CEA bei einer PSV von 213 cm/sec bzw. 274cm/sec vorliegt (374). Von mehreren Autoren werden für Rezidivstenosen nach CAS höhere Werte gefordert (>220cm/sec und >300 cm/sec für >50%ige bzw. >70%ige Rezidivstenosen (375, 376). In einer aktuellen Auswertung von ICSS Daten wurden diese hohen Werte allerdings nicht bestätigt (377). Behandlungsempfehlungen s. Kapitel 10.4.

### 6.8.2.3 Systematische Reviews zur Häufigkeit von Rezidivstenosen

**NEU 2018:** In einem aktuellen MA/SR wurden die Effekte von CEA oder CAS bei der Behandlung einer postoperativen (nach CEA) Carotis-Rezidivstenose untersucht (13, Studien, >4.000 Patienten). Hierbei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede für die 30-Tages-Schlaganfallrate (CEA 2,3%, CAS 1,7%, OR 1,28; 95% CI 0,82-2,00), MI-Rate (CEA 1,2%, CAS 0,9%, OR 1,32; 95% CI 0,71-2,44) oder Todesfall-Rate (CEA 1%, CAS 0,5%, OR 1,82; 95% CI 0,94-3,53). Die Rate an Hirnnervenläsionen war nach CEA signifikant höher (OR 13,61; 95% CI 5,43-34,16). Insgesamt wurden in 6% aller operierten Patienten Hirnnervenläsionen diagnostiziert, in 1,3% handelte es sich um eine permanente Läsion. Bei den mittels CAS behandelten Patienten kam es signifikant seltener zu einer erneuten >70%igen Rezidivstenose (378) <sup>128</sup>.

**NEU 2017:** In einer weiteren MA/SR von 11 RCTs betrug die Häufigkeit einer >70%igen Rezidivstenose nach CEA oder CAS 5,8% nach einem medianen FU von 47 Monaten. Nach konventioneller CEA mit Patch betrug die Rezidivrate 4,1%, nach CAS 10%. Allerdings lag nur in 0,8% aller CAS-Rezidivstenosen eine klinische Symptomatik vor (nach im Median 50 Monaten). Im Vergleich hierzu betrug die Rate ipsilateraler Symptome bei nicht vorliegender  $\geq 70\%$ iger Rezidivstenose 2%. Bei CEA-Rezidivstenosen kam es in 5,2% zu klinischen Symptomen (versus 1,5% bei nicht nachgewiesener  $\geq 70\%$ iger Rezidivstenose). Insgesamt lag bei 97%/85% aller im FU aufgetretenen Schlaganfälle nach CAS/CEA keine signifikante Carotis-Rezidivstenose/-verschluss vor (379) <sup>129</sup>.

**NEU 2015:** In einer MA individueller Patientendaten (11 vergleichende Studien bis 2013, CEA n=479, CAS n= 653) fanden sich ebenfalls keine Unterschiede zwischen CEA und CAS hinsichtlich Schlaganfallrate (2,7% versus 2,3%). Das Risiko einer erneuten Rezidivstenose war nach 13 Monaten nahezu identisch. Die CEA war mit einem erhöhten Risiko einer Hirnnervenläsion von 5,5% assoziiert (380) <sup>130</sup>.

**NEU 2012:** In einem *Cochrane Review* wurden 16 Studien mit zusammen 7.572 Patienten ausgewertet (255). In 13 Studien erfolgte ein Vergleich von CEA und CAS bei symptomatischen Carotisstenosen. CAS war hierbei mit einer höheren Rate an Rezidivstenosen im FU verbunden als die CEA (OR 2,41; 95% CI 1,28-4,53).

### 6.8.2.4 Rezidivstenosen - Daten aus RCTs

In *SPACE-1* wurde eine Restenose als Endpunktereignis definiert, wenn eine nach Ultraschallkriterien vorliegende Lumeneinengung von mindestens 70% (ECST Kriterien) besteht. Die Diagnose einer  $\geq 70\%$ igen Rezidivstenose basierte in *SPACE* auf der individuellen Expertise der Untersuchers und betrug nach 2 Jahren nach den o.g. Kriterien 11,1% nach CAS und 4,6% nach CEA (p=0,0007, Per-Protokoll-Analyse) (286, 288, 381).

**NEU 2019:** *SPACE-2 (Stent Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy)* ist der einzige 3-armige RCT, in welchem CEA vs. CAS (jeweils + BMT) mit einem alleinigen BMT bei  $\geq 70\%$ igen <sup>ECST</sup> asymptomatischen Carotisstenosen bei  $\geq 50$ - $\leq 85$ -jährigen Patienten verglichen wurde. Für die Studie waren 3.550 Patienten vorgesehen (132). Aufgrund einer zu langsamen Rekrutierung wurde der weitere Einschluss von Patienten im Jahr 2014 gestoppt. Bei den bis dahin eingeschlossenen 513 Patienten (CEA vs. BMT, n=203; CAS vs. BMT, n=197; BMT allein, n=113) wurden nach

<sup>128</sup> KSRA64940, Texakalidis P, et al., 2018

<sup>129</sup> KSRA27237, Kumar R, et al., 2017

<sup>130</sup> KSRA1674, Fokkema M, et al., 2015

12 Monaten nach CAS etwas häufiger Rezidivstenosen gefunden als nach CEA (CEA 2,0% vs. CAS 5,6%;  $p=0,068$ ) (207).

**NEU 2015:** In *ICSS* betrug das kumulative 1-Jahres- und 5-Jahres Risiko einer >70%igen Rezidivstenose/Verschluss 1,0% und 10,8% nach CAS und 5,3% und 8,6% nach CEA (HR 1,25; 95% CI 0,89-1,75) (372). In einer weiteren Publikation betrug das kumulative 5-Jahres-Risiko einer  $\geq 50\%$ igen Rezidivstenose 40,7% nach CAS und 29,6% nach CEA (nicht-adjustierte HR 1,43; 95% CI 1,21-1,72. Patienten mit moderater ( $\geq 50\%$ ) Rezidivstenose hatten ein deutlich höheres Risiko eines ipsilateralen Schlaganfalls als Patienten ohne Rezidivstenose im Gesamtkollektiv (HR 2,98; 95% CI 1,39-6,40) und in der CEA Gruppe allein (HR 5,83; 95% CI 1,76-19,33). Dieser signifikante Effekt war nicht in der CAS Gruppe nachweisbar (HR 2,06; 95% CI 0,75-5,63). Beim Vorliegen einer hochgradigen ( $\geq 70\%$ ) Rezidivstenose ergaben sich zwischen CEA und CAS keine Unterschiede hinsichtlich des nachfolgenden Schlaganfallsrisikos (382).

**NEU 2014:** In *EVA-3S* betrug das 5-/10-Jahres Risiko einer >70%igen Rezidivstenose/Carotisverschluss nach CAS 2,3% und 5% und nach CEA 4,2% und 8,3%. Die Unterschiede zwischen CAS und CEA waren nicht signifikant. Wenn eine PSV von >300cm/sec verwendet wurde, lag eine geringere Anzahl von >70%igen Rezidivstenosen vor (373).

**NEU 2012:** In der *CREST Studie* betrug die Rate hochgradiger Rezidivstenosen (PSV >300cm/sec) bzw. Carotisverschluss nach 2 Jahren 6% in der CAS-Gruppe und 6,3% nach CEA. Nach Adjustierung (Alter, Geschlecht, Symptomatik) betrug das hochgerechnete 4-Jahres Risiko 6,7% nach CAS und 6,2% nach CEA (HR 0,94; 95% CI 0,66-1,33) (383).

#### 6.8.2.5 Bewertung der Evidenz/offene Fragen zur Häufigkeit von Rezidivstenosen nach CEA/CAS

Anhand der *SPACE*-Daten wurde nach 2 Jahren eine signifikant höhere Rate von >70%igen Restenosen in der CAS-Gruppe festgestellt (288), wobei einschränkend zu bemerken ist, dass die Ultraschall-Kriterien nicht ausreichend standardisiert waren und entsprechende Vorschläge erst später publiziert wurden (384). Die eventuell geringfügig erhöhte Restenoserate widerspricht Ergebnissen aus aktuellen SR, Fallserien und Registerdaten (379, 385, 386) und schlägt sich auch nicht in erhöhten klinischen Ereignisraten nieder (387). Die bereits mit optimierter Ultraschall-Methodik durchgeführte *CREST*-Studie zeigte nach 2 Jahren keine signifikant erhöhten Restenoseraten nach CAS (6%) im Vergleich zur CEA (6,3%) (383).

## 7 Operative Therapie

### 7.1 Das Wichtigste in Kürze

- Die Wahl des OP-Verfahrens (Eversions CEA, konventionelle CEA mit Patchplastik) soll in Abhängigkeit von der persönlichen Erfahrung des operierenden Chirurgen erfolgen. Bei der konventionellen CEA soll immer eine Patchplastik angewandt werden.
- Die Entscheidung zur temporären Einlage eines Shunts sollte sich an einer evtl. beobachteten Clamping-Ischämie oder an präoperativ nachgewiesenen schlechten zerebralen Kollateralverhältnissen orientieren.
- Die Durchführung einer intraoperativen Duplex-Sonographie und/oder Angiographie sollte als intra-operative Qualitätskontrolle erfolgen. Beim Nachweis einer >50%igen residualen Stenose, großer flottierender Plaques, Thromben oder einer Dissektion soll eine sofortige Korrektur erfolgen.
- Da zwischen der Lokal-/Regionalanästhesie und der Allgemeinnarkose keine eindeutigen Unterschiede im 30-Tages-Ergebnis bestehen, können beide Verfahren ausgewählt werden. Bei der Entscheidung für das eine oder andere Verfahren soll der Patientenwunsch und die individuelle Erfahrung und Kompetenz des anästhesiologischen-gefäßchirurgischen Teams berücksichtigt werden.
- Das anästhesiologisch-gefäßchirurgische Team sollte die Möglichkeit zu einer ultraschall-gesteuerten Lokal-/Regionalanästhesie anbieten, da durch das Wach-Monitoring eine Clamping-Ischämie schneller erkannt werden kann.
- Beim Vorliegen klinischer Zeichen einer KHK soll vor einer elektiven CEA eine leitliniengerechte Stufen-Diagnostik erfolgen, um das perioperative und das Langzeit-Risiko eines Myokardinfarkts zu verringern.
- Bei der Risikoeinschätzung und der Abschätzung des Nutzens der CEA sollten funktionelle Parameter (Aktivitäten des täglichen Lebens, funktionelle Selbständigkeit, AZ) berücksichtigt werden.
- Alle Patienten sollen vor und nach einer CEA Acetylsalicylsäure (ASS, 100mg) und ein Statin einnehmen, eine Dauertherapie mit ASS und/oder Statinen soll nicht unterbrochen werden.
- Eine präoperative Therapie mit Antikoagulantien soll 3-5 Tage präoperativ und 1-2 Tage postoperativ mit niedermolekularem Heparin risiko-adaptiert überbrückt werden.
- Bei Verdacht auf das Vorliegen einer intraoperativen Clamping-Ischämie sollte beim wachen Patienten und beim Patienten in Allgemeinnarkose ein intraluminaler Shunt eingelegt werden.
- Bei Verdacht auf das Vorliegen einer intraoperativen zerebralen Embolie sollten die operierte Carotisbifurkation und die intracraniellen Gefäße umgehend mittels Angiographie oder Duplex-Sonographie überprüft werden.
- Beim Vorliegen eines früh-postoperativen neurologischen Defizits und sonographisch festgestellter arterieller Thrombose im Bereich der operierten Carotisbifurkation sollte eine sofortige operative Revision durchgeführt werden, wenn dadurch die Ursache des neurologischen Defizits behoben werden kann. Eine ohne Zeitverlust durchgeführte CTA kann bei der Indikationsstellung helfen.
- Akute Verschlüsse intracranieller Arterien sollen auch nach einer CEA mittels endovaskulärer Techniken behandelt werden.
- Die Kontrolle und Überwachung einer perioperativen Hypertonie ist wichtig, zur Vermeidung eines früh-postoperativen Hyperperfusions-Syndroms (HPS) und/oder einer intracraniellen Blutung.
- Bei Verdacht auf das Vorliegen eines früh-postoperativen Hyperperfusions-Syndroms (HPS) und/oder einer intracraniellen Blutung soll umgehend eine neurologische Untersuchung, eine Computer-Tomographie (CCT) oder alternativ ein MRT des Gehirns erfolgen.
- Bei Nachweis einer früh-postoperativen HPS und/oder einer intracraniellen Blutung soll der systolische RR-Wert 140mmHg nicht übersteigen und eine Stroke-Unit-Therapie erfolgen. Bei Raumforderung ist ggf. eine operative Entlastung erforderlich.



## Inhaltsverzeichnis Kapitel 7 (Operative Therapie)

<b>7</b>	<b>OPERATIVE THERAPIE.....</b>	<b>104</b>
<b>7.1</b>	<b>DAS WICHTIGSTE IN KÜRZE.....</b>	<b>104</b>
<b>7.2</b>	<b>IST DIE EVERSIONS-CEA IM VERGLEICH ZUR KONVENTIONELLE CEA MIT ODER OHNE PATCH MIT UNTERSCHIEDLICH HOHEN ERFOLGS-, KOMPLIKATIONS- UND REZIDIVRATEN ASSOZIIERT? .....</b>	<b>107</b>
7.2.1	EMPFEHLUNGEN.....	107
7.2.2	LEITLINIENSYNOPSE.....	107
7.2.3	SYSTEMATISCHE REVIEWS .....	107
7.2.4	REGISTERSTUDIEN.....	108
7.2.5	PATCHRUPTUREN .....	109
7.2.6	PATCHINFEKTIONEN .....	109
7.2.7	BEWERTUNG DER EVIDENZ UND OFFENE FRAGEN.....	109
<b>7.3</b>	<b>BEI WELCHEN PATIENTEN MIT EINER HOCHGRADIGEN EXTRACRANIELLEN CAROTISSTENOSE SOLLTE INTRAOPERATIV OBLIGAT ODER SELEKTIV EIN SHUNT EINGELEGT WERDEN? .....</b>	<b>110</b>
7.3.1	EMPFEHLUNGEN.....	110
7.3.2	LEITLINIENSYNOPSE.....	110
7.3.3	SYSTEMATISCHE REVIEWS .....	110
7.3.4	REGISTERDATEN .....	111
7.3.5	WEITERE ORIGINALARBEITEN.....	111
7.3.6	BEWERTUNG DER EVIDENZ UND OFFENE FRAGEN.....	112
<b>7.4</b>	<b>VERBESSERT EIN INTRAOPERATIVES NEUROMONITORING BEI OP IN ALLGEMEINANÄSTHESIE DAS OUTCOME? WENN JA, WIE IST DER STELLENWERT DER EINZELNEN MONITORINGVERFAHREN? .....</b>	<b>113</b>
7.4.1	EMPFEHLUNGEN.....	113
7.4.2	LEITLINIENSYNOPSE.....	113
7.4.3	SYSTEMATISCHE REVIEWS UND METAANALYSEN .....	113
7.4.4	SONSTIGE ORIGINALARBEITEN .....	114
7.4.5	BEWERTUNG DER EVIDENZ UND OFFENE FRAGEN.....	114
<b>7.5</b>	<b>NEU: VERBESSERT DER EINSATZ INTRAOPERATIVER KONTROLLVERFAHREN DAS OUTCOME? WENN JA, WIE IST DER STELLENWERT DER EINZELNEN KONTROLLVERFAHREN? .....</b>	<b>116</b>
7.5.1	EMPFEHLUNGEN.....	116
7.5.2	VORBEMERKUNGEN .....	116
7.5.3	LEITLINIENSYNOPSE.....	116
7.5.4	SYSTEMATISCHE REVIEWS .....	117
7.5.5	SONSTIGE ORIGINALARBEITEN .....	117
7.5.6	REGISTERSTUDIEN.....	118
7.5.7	BEWERTUNG DER EVIDENZ UND OFFENE FRAGEN.....	118
<b>7.6</b>	<b>WELCHES ANÄSTHESIEVERFAHREN IST BEI DER OPERATIVEN THERAPIE ZU BEVORZUGEN? .....</b>	<b>120</b>
7.6.1	EMPFEHLUNGEN.....	120
7.6.2	LEITLINIENSYNOPSE.....	120
7.6.3	SYSTEMATISCHE REVIEWS .....	120
7.6.4	SUBGRUPPENANALYSEN AUS RCTs .....	121
7.6.5	REGISTERSTUDIEN.....	121
7.6.6	TECHNIK DER LOKAL-/REGIONALANÄSTHESIE (LA/RA) .....	121
7.6.7	BEWERTUNG DER EVIDENZ UND OFFENE FRAGEN.....	122



<b>7.7</b>	<b>NEU: EVIDENZBASIERTE EINSCHÄTZUNG DES PERIOPERATIVEN BEHANDLUNGSRISIKOS – WELCHE KLINISCHEN FAKTOREN SIND MIT EINEM ERHÖHTEN RISIKO ASSOZIIERT? .....</b>	<b>124</b>
7.7.1	EMPFEHLUNGEN.....	124
7.7.2	VORBEMERKUNG.....	125
7.7.3	LEITLINIENSYNOPSE.....	125
7.7.4	SYSTEMATISCHE REVIEWS, RCTs, STUDIEN ZUR KLINISCHEN SYMPTOMATIK .....	126
7.7.5	SYSTEMATISCHE REVIEWS, RCTs, STUDIEN ZUM ZEITINTERVALL ZWISCHEN NEUROLOGISCHEM INDIKATOREREIGNIS UND CEA .....	127
7.7.6	SYSTEMATISCHE REVIEWS, RCTs, STUDIEN ZUM EINFLUSS DES LEBENSALTERS.....	127
7.7.7	SYSTEMATISCHE REVIEWS, RCTs, STUDIEN ZUR GESCHLECHTSZUGEHÖRIGKEIT .....	128
7.7.8	WEITERE VARIABLEN.....	128
7.7.9	WEITERE REGISTERDATEN ZUM PERIOPERATIVEN RISIKO (SCHLAGANFALL, LETALITÄT, MI) .....	128
7.7.10	RCTs UND SYSTEMATISCHE REVIEWS ZUM PERIOPERATIVEN KARDIOVASKULÄREN RISIKO .....	129
7.7.11	STUDIEN ZUM KARDIOVASKULÄREN LANGZEIT-RISIKO NACH CEA .....	130
7.7.12	WEB-BASIERTE RISIKO KALKULATOREN FÜR DIE CEA .....	132
7.7.13	FUNKTIONELLER STATUS ALS RISIKO- UND PROGNOSEMARKER BEI DER CEA.....	132
7.7.14	BEWERTUNG DER EVIDENZ ZU KLINISCHEN RISIKOFAKTOREN.....	132
<b>7.8</b>	<b>NEU: EVIDENZBASIERTE EINSCHÄTZUNG DES PERIOPERATIVEN BEHANDLUNGSRISIKOS II: WELCHE ANATOMISCH-MORPHOLOGISCHEN FAKTOREN SIND MIT EINEM ERHÖHTEN RISIKO ASSOZIIERT? .....</b>	<b>134</b>
7.8.1	EMPFEHLUNGEN ZUR RISIKOEINSCHÄTZUNG ANATOMISCH-MORPHOLOGISCHER VARIABLEN .....	134
7.8.2	LEITLINIENSYNOPSE, SYSTEMATISCHE REVIEWS, RCTs (SUBGRUPPEN).....	134
7.8.3	STRAHLEN-ASSOZIIERTE CAROTISSTENOSEN .....	135
7.8.4	REZIDIVSTENOSEN NACH PRIMÄRER CEA.....	135
7.8.5	BEWERTUNG DER EVIDENZ ZU ANATOMISCH-MORPHOLOGISCHEN FAKTOREN.....	136
<b>7.9</b>	<b>NEU: PERIOPERATIVES MEDIKAMENTÖSES MANAGEMENT BEI DER CEA.....</b>	<b>137</b>
7.9.1	EMPFEHLUNGEN ZUM PERIOPERATIVEN MEDIKAMENTÖSEN MANAGEMENT .....	137
7.9.2	VORBEMERKUNG.....	137
7.9.3	PERIOPERATIVE GABE VON THROMBOZYTENFUNKTIONSHEMMERN (TFH) .....	138
7.9.4	PERIOPERATIVE THROMBOEMBOLIE-PROPHYLAXE.....	139
7.9.5	INTRAOPERATIVE HEPARINISIERUNG MIT HEPARIN UND ANTAGONISIERUNG MIT PROTAMIN .....	140
7.9.6	BRIDGING BEI ANTIKOAGULATION (AK).....	141
7.9.7	SONSTIGE PERIOPERATIVE MEDIKAMENTÖSE THERAPIE (STATINE, ANTIHYPERTENSIVA ETC.) .....	144
7.9.8	WEITERE STUDIEN UND REGISTER .....	144
7.9.9	LEITLINIENEMPFEHLUNGEN ZUR PERIOPERATIVEN THERAPIE DES DIABETES MELLITUS.....	145
7.9.10	BEWERTUNG DER EVIDENZ.....	145
<b>7.10</b>	<b>OPTIMALES MANAGEMENT OPERATIONSSPEZIFISCHER KOMPLIKATIONEN .....</b>	<b>146</b>
7.10.1	EMPFEHLUNGEN ZUM KOMPLIKATIONSMANAGEMENT.....	146
7.10.2	VORBEMERKUNG.....	147
7.10.3	INTRAOPERATIVER HÄMODYNAMISCH BEDINGTER SCHLAGANFALL .....	147
7.10.4	INTRAOPERATIVER EMBOLISCH VERURSACHTER SCHLAGANFALL .....	148
7.10.5	POSTOPERATIVER ISCHÄMISCHER SCHLAGANFALL.....	149
7.10.6	POSTOPERATIVE INTRAZEREBRALE BLUTUNGEN/HYPERPERFUSIONS-SYNDROM (HPS) .....	150
7.10.7	ANDERE URSACHEN EINES PERIOPERATIVEN SCHLAGANFALLS.....	151
7.10.8	KARDIALE KOMPLIKATIONEN .....	151
7.10.9	PULMONALE KOMPLIKATIONEN .....	152
7.10.10	VENÖSE THROMBOEMBOLIE.....	153
7.10.11	ANDERE ALLGEMEINE KOMPLIKATIONEN.....	153
7.10.12	HIRNNERVENLÄSIONEN.....	153
7.10.13	WUNDINFEKTIONEN.....	154
7.10.14	HÄMATOME/NACHBLUTUNGEN.....	155

## 7.2 Ist die Eversions-CEA im Vergleich zur konventionelle CEA mit oder ohne Patch mit unterschiedlich hohen Erfolgs-, Komplikations- und Rezidivraten assoziiert?

**Autoren:** Hans-Henning Eckstein (DGG), Martin Storck (DGG)

### 7.2.1 Empfehlungen

Nr.	Empfehlungen	Grad*	LoE°	Lit.
A	<b>MODIFIZIERT:</b> Die Wahl des OP-Verfahrens (Eversions-CEA, konventionelle CEA mit Patchplastik) soll in Abhängigkeit von der persönlichen Erfahrung des operierenden Chirurgen erfolgen	↑↑	1a	(388, 389)
B	<b>MODIFIZIERT:</b> Bei der konventionellen CEA soll immer eine Patchplastik angewandt werden, da eine Direktnaht mit einer höheren Komplikationsrate assoziiert ist. Die Evidenz für oder gegen einzelne Patchmaterialien ist gering	↑↑	1a	(390-392)

\*Grad der Empfehlung: ↑↑ = starke Empfehlung („soll“), ↑ = Empfehlung („sollte“), ↔ = Empfehlung offen („kann“), EK=Expertenkonsens

° Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine (2009, s. Leitlinienreport zu dieser S3 LL)

### 7.2.2 Leitliniensynopse

**NEU 2018:** In der *aktuellen LL der ESVS* (11) wird eine starke Empfehlung gegeben, bei der konventionellen CEA (K-CEA) routinemäßig eine Patchplastik durchzuführen, eine Evidenz für die Über- oder Unterlegenheit einzelner Patchmaterialien würde nicht vorliegen (Class I, LoE A). Außerdem wird festgestellt, dass die Eversions-CEA (E-CEA) einer K-CEA mit Direktnaht überlegen ist und die Wahl zwischen E-CEA und K-CEA mit Patchplastik dem behandelnden Chirurgen überlassen bleiben soll (jeweils Class I, LoE A) <sup>131</sup>.

### 7.2.3 Systematische Reviews

#### Eversions-CEA versus konventionelle CEA

**NEU 2018:** In einem aktualisierten SR wurden 5 RCTs und 20 Beobachtungsstudien (16.249 E-CEA und 33.251 K-CEA) ausgewertet. In den RCTs fanden sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der 30-Tages Raten für Schlaganfall, Tod, Schlaganfall/Tod, Schlaganfall/Tod/Myokardinfarkt oder Halshämatome. Die E-CEA war allerdings mit einer niedrigeren Rate an späteren Rezidivstenosen assoziiert (OR 0,40, p<0,001). In den Beobachtungsstudien war die E-CEA signifikant überlegen hinsichtlich der 30-Tages-Endpunkte Tod (OR 0,46; p<0,0001), Schlaganfall (OR 0,58; p<0,0001), Tod/Schlaganfall (OR 0,52; p=0,0001), Tod/Schlaganfall/Myokardinfarkt (OR 0,50; p<0,0001), und später Rezidivstenosen (OR 0,49; p<0,032). Beim Vergleich der K-CEA mit Patch zeigten sich keinerlei Unterschiede im Vergleich zur E-CEA (388, 389) <sup>132</sup>.

**NEU 2017:** In einer rezenten Metaanalyse (6 nicht-RCTs) konnte gezeigt werden, dass es nach E-CEA im Vergleich zur K-CEA signifikant häufiger zu einer Hypertonie kommt (OR 2,75; 95% CI 1,82-4,16), andererseits aber auch die K-CEA signifikant häufiger mit einer postoperativen Hypotension assoziiert war (OR 11,37; 95% CI 1,95-66,46). Die klinischen Ergebnisse wurden allerdings nicht beeinflusst (393) <sup>133</sup>.

#### Konventionelle CEA mit oder ohne Patchplastik

<sup>131</sup> LL-Tabelle 11

<sup>132</sup> KSRA59948, Paraskevas K et al., 2018

<sup>133</sup> KSRA26722, Demiral S et al., 2017

In einem SR (390) wurden 10 RCTs mit 2.157 K-CEA (mit/ohne Patch) analysiert. Die Patchplastik war dabei im Vergleich zur Direktnaht mit einer signifikant niedrigeren perioperativen ipsilateralen Schlaganfallrate (1,5% vs. ohne Patch 4,5%, OR 0,31; 95% CI 0,15-0,63;  $p=0,001$ ) assoziiert. Das kombinierte Risiko "Schlaganfall/Tod" war in der Patchgruppe ebenfalls niedriger (OR 0,58; 95% CI 0,33-1,01;  $p=0,06$ ). Das Risiko eines perioperativen Verschlusses der A. carotis interna wird durch eine Patchplastik hochsignifikant reduziert (0,5% vs 3,1%, OR 0,18; 95% CI 0,08-0,41;  $p=0,0001$ ), außerdem mussten signifikant seltener operative Revisionen („return to theatre“) durchgeführt werden (1,1% vs 3,1%, OR 0,35, 95% CI 0,16-0,179). Keine Unterschiede zeigten sich bezüglich Wundinfektionen, Nervenläsionen oder Pseudoaneurysmen. Allerdings wurde signifikant häufiger nach Direktnaht eine operative Revision („return to theatre“) innerhalb von 30 Tagen durchgeführt werden (1,1% vs 3,1%, OR 0,35; 95% CI 0,16-0,79).

Bei einem Follow-up (FU) von bis zu 5 Jahren war die K-CEA mit Patchplastik mit einer signifikant niedrigeren Rate von Rezidivstenosen verbunden (4,3% vs. 13,8%, OR 0,24; 95% CI 0,17-0,34,  $p<0,00001$ ). Außerdem wurden nach Patch-Plastik signifikant seltener ipsilaterale Schlaganfälle (1,6% vs. 4,8%, OR 0,32; 95% CI 0,16-0,63;  $p=0,001$ ) und die Kombination aus Schlaganfall und Tod (13% vs. 20,6%, RR 0,59; 95% CI 0,42-0,84) beobachtet.

### Patchmaterial bei der konventionellen CEA

**NEU 2018:** In einem rezenten SR zu verschiedenen Patchmaterialien (18 RCTs, 3.234 Patienten) fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen synthetischen Patches und Venen-Patches hinsichtlich perioperativer 30-Tages-Ereignisse (Schlaganfall, Tod, Myokardinfarkt, Wundinfektion, Carotisthrombose und Rate an Hirnnervenläsionen). Innerhalb der synthetischen Patches und zwischen Perikard-Patches und synthetischen Patches fanden sich ebenfalls keine Unterschiede hinsichtlich der Rate an Schlaganfällen und >50%iger Rezidivstenosen im FU (391)<sup>134</sup>.

**NEU 2013:** In einem weiteren SR (2013, (392))<sup>135</sup> sowie einem weiteren *Cochrane Review* (2009, (394)) wurden 13 RCTs identifiziert. In 10 RCTs (1.946 CEA) wurde körpereigene Vene mit synthetischem Patchmaterial (PTFE, Dacron, bovines Perikard) verglichen, in 2 Studien Dacron mit PTFE (400 CEA). Bei Verwendung von PTFE Patches dauerte die Blutstillung („Hämostase“) signifikant länger als bei Venen- oder Dacron-Patches. In einem kleinen RCT (95 CEA) konnte für bovines Perikard eine signifikant kürzere Blutstillung im Vergleich zu Dacron gezeigt werden (395). Beim Vergleich Venen-Patch vs. synthetischem Patch zeigten sich keine signifikanten Unterschiede für die Endpunkte: perioperativer Schlaganfall, perioperativer Tod, Rezidivstenose und OP-Dauer.

Beim Vergleich der synthetischen Patchmaterialien zeigte sich für Dacron (vs PTFE) eine etwas höhere Rate an perioperativen neurologischen Ereignissen (Schlaganfall und TIA;  $p=0,03$ ), eine nicht signifikant höhere Schlaganfallrate ( $p=0,07$ ) sowie eine höhere Rate an frühen Rezidivstenosen nach 30 Tagen ( $p=0,004$ ). Im Verlauf >1 Jahr (5 Studien) zeigt sich nach Dacron-Patches eine etwas erhöhte Anzahl von Schlaganfällen ( $p=0,03$ ), Schlaganfällen und Todesfällen ( $p=0,02$ ) und Rezidivstenosen ( $p<0,0001$ ). Die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse bleibt jedoch aufgrund der geringen Anzahl guter Studien und der insgesamt geringen Ereignisrate im FU unsicher. Außerdem wurde festgestellt, dass Pseudoaneurysmen nach Prothesenpatchplastik seltener beobachtet werden als nach Venenpatchplastik (OR 0,09; 95% CI 0,02-0,49). Aufgrund des extrem seltenen Auftretens von Pseudoaneurysmen ist die klinische Signifikanz dieses Ergebnisses unsicher.

#### 7.2.4 Registerstudien

**NEU 2017:** Im Rahmen der *gesetzlich verpflichtenden Qualitätssicherung* wurden in Deutschland in den Jahren 2009 bis 2014 insgesamt 142.074 CEAs erfasst. Die perioperative Schlaganfallrate/Letalität betrug 2,1% (71.920 konventionelle CEA (k-CEA) mit Patch), 3% (1.765 k-CEA ohne Patch), 1,5% (60.297 E-CEA) und 2,4% (8.092 andere CEA Techniken). In der multivariablen Analyse zwar die konventionelle CEA ohne Patch (versus mit Patch) mit einem signifikant höheren Risiko für Endpunkt „jeder perioperative Schlaganfall“ assoziiert (OR 1,52; 95% CI 1,07-2,18). Dies betraf auch den Endpunkt „jeder perioperativer Schlaganfall oder Tod“ (OR 1,41; 95% CI 1,03-1,91). Außerdem zeigte sich hinsichtlich des Endpunktes „jeder perioperative Schlaganfall“ ein signifikanter Vorteil der E-CEA vs. der konventionellen CEA mit Patch (OR 0,85; 95% CI 0,75-0,97), allerdings kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunktes „perioperativer Schlaganfall oder Tod“ (OR 0,93; 95% CI 0,84-1,04) (396).

**NEU 2015:** In einer vergleichenden Auswertung der *SVS Quality Initiative Database* (2003-2013) zeigten sich mit Ausnahme einer kürzeren OP-Zeit (E-CEA 99 min vs. K-CEA 114 min) keine Unterschiede hinsichtlich prozeduraler Komplikationen und dem 1-Jahres-FU (397).

<sup>134</sup> KSRA83276, Texakalidis P, et al., 2018

<sup>135</sup> KSRA101550, Ren S, et al., 2013

### 7.2.5 Patchrupturen

Studien aus den 1990er Jahren berichteten, dass die am Knöchel entnommene V. saphena magna (VSM) eher zur Patchruptur neigt als die VSM vom Oberschenkel oder aus der Leiste. Vergleichende Untersuchungen liegen nicht vor, die Inzidenz der Venen-Patch-Ruptur ist mit deutlich <1% insgesamt sehr niedrig. In einer klinischen Serie konnte gezeigt werden, dass der sog. „Patchruptur-Druck“ direkt mit dem Durchmesser der VSM korreliert und Venen mit einem Durchmesser von >3,5mm sehr selten zu einer Patchruptur prädisponieren (398).

### 7.2.6 Patchinfektionen

Die Inzidenz früher oder später Infektionen aller Patch-Rekonstruktionen wird in einer systematischen Übersicht (2009) mit einer Häufigkeit von 0,25%-0,5% angegeben, nach Durchführung einer synthetischen Patchplastik liegt die Inzidenz bei 0,37%-1,76% (399). Mitteilungen zu infizierten Venen-Patches stellen in der Literatur Raritäten dar (400). Wundkomplikationen (oberflächliche Infektionen, Hämatome) prädisponieren zu einer späteren Patchinfektion (401). Die operative Therapie infizierter Carotis-Patches ist mit einer deutlich erhöhten Komplikationsrate assoziiert (perioperativer Schlaganfall 6%, perioperative Letalität 5%, Reinfektion 8%, Hirnnervenläsionen 8%) (399).

### 7.2.7 Bewertung der Evidenz und offene Fragen

E-CEA und konventionelle CEA mit Patching sind gleichwertig hinsichtlich der relevanten klinischen 30-Tages Endpunkte und der morphologischen Langzeitergebnisse (**Empfehlung A**). Im deutschen Carotis-Register war die perioperative Schlaganfallrate der E-CEA im Vergleich zur K-CEA mit Patch etwas geringer, hierbei können jedoch versteckte Einflussgrößen (Erfahrung des Operateurs) nicht ausgeschlossen werden, da das Erlernen der E-CEA etwas schwieriger ist als das Erlernen der K-CEA. Unklar bleibt derzeit, inwieweit der nach E-CEA beobachtete Blutdruckanstieg das perioperative Risiko und das Langzeitergebnis beeinflussen. Hierzu sind weitere vergleichende Längsschnittuntersuchungen notwendig.

Die vorliegenden Literaturdaten belegen, dass eine konventionelle CEA mit sog. Direktnaht im Vergleich zur konventionellen CEA mit Patchplastik und zur E-CEA mit einer signifikant höheren prozeduralen und langfristigen Komplikationsrate (peripoperativer Schlaganfall, Tod, operative Revisionen, akuter Carotisverschluss, ipsilateraler Schlaganfall im FU, Rezidivstenose) assoziiert ist (**Empfehlung B**). Allerdings hat bisher keine Studie ein „selektives Patching“ (z.B. bei kaliberschwacher ACI) mit einem sog. „Routine-Patching“ verglichen. In einer kleinen Beobachtungsstudie fanden sich keine Unterschiede zwischen selektivem Patching und einer Direktnaht bei kaliberstarken Gefäßen (402).

Die klinischen und morphologischen Unterschiede zwischen den einzelnen Patch-Materialien (Vene, bovines Perikard, Dacron, PTFE) sind gering. Dacron-Patches sind mit einer etwas höheren Rate an Rezidivstenosen assoziiert, die Datenlage ist aber inkonsistent, außerdem ist ein Endpunkt „Rezidivstenose nach 30 Tagen“ kritisch zu beurteilen, da hierdurch in erster Linie belassene Plaquereste (somit Residualstenosen) oder Nahtstenosen zum Ausdruck gebracht werden, aber keine eigentlichen Rezidivstenosen. PTFE-Patches benötigen eine längere Hämostasie.

Die perioperativen Komplikationsraten erscheinen ebenfalls vergleichbar. Venen-Patches tendieren etwas häufiger zu Pseudoaneurysmen, synthetische Patches etwas häufiger zu Patchinfektionen. Bei Verwendung der VSM sollte diese einen Durchmesser von mindestens 3,5mm haben, die gedoppelte V. jugularis externa oder V. facialis stellen eine Alternative zur VSM dar. Die technologische Weiterentwicklung der prothetischen Patchmaterialien könnte ebenfalls zu einer Verbesserung der Ergebnisse geführt haben.

### 7.3 Bei welchen Patienten mit einer hochgradigen extracraniellen Carotisstenose sollte intraoperativ obligat oder selektiv ein Shunt eingelegt werden?

Autoren: Martin Storck (DGG), Hans-Henning Eckstein (DGG)

#### 7.3.1 Empfehlungen

Nr.	Empfehlung	Grad*	LoE°	Lit.
A	<b>MODIFIZIERT:</b> Die Entscheidung zur temporären Einlage eines Shunts sollte sich an einer evtl. beobachteten Clamping-Ischämie oder an präoperativ nachgewiesenen schlechten zerebralen Kollateralverhältnissen orientieren. Es besteht keine ausreichende Evidenz für die routinemäßige (obligate) Einlage eines Shunts während einer operativen Carotis-Rekonstruktion	↑	2a	(396, 403-405)

\*Grad der Empfehlung: ↑↑ = starke Empfehlung („soll“), ↑ = Empfehlung („sollte“), ↔ = Empfehlung offen („kann“), EK=Expertenkonsens

° Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine (2009, s. Leitlinienreport zu dieser S3 LL)

#### 7.3.2 Leitliniensynopse

**NEU 2018:** Die rezente *ESVS LL* gibt eine starke Empfehlung (bei allerdings geringer Evidenz), die Verwendung eines Shunts (obligat, selektiv, nie) dem behandelnden Chirurgen zu überlassen (Empfehlungsgrad I, Evidenzlevel C, <sup>136</sup>) (11). In den sonstigen LL findet sich keine Empfehlung zum obligaten, selektiven oder keinem Shunting (29, 47, 406).

#### 7.3.3 Systematische Reviews

**NEU 2015:** In einem narrativen Review (20 Studien) wurde der Frage nachgegangen, ob präoperative Bildgebung in der Lage ist, die Notwendigkeit eines intraoperativen selektiven Shuntings zuverlässig vorherzusagen (405) <sup>137</sup>. Mit einem negativen Vorhersagewert von 96% und 94% wurden die „3D Time of Flight MRA“ und ein „Acetazolomide stress SPECT imaging“ in einzelnen Studien als zuverlässige Methoden identifiziert. Bei kontralateralem Verschluss war häufiger ein Shunting notwendig, ebenso bei fehlender A. cerebri communicans anterior oder A. cerebri communicans posterior. Die Studienlage ist allerdings sehr heterogen, das Review selbst methodisch unzureichend. Insgesamt kann aktuell nicht empfohlen werden, die Shuntindikation allein von der präoperativen Diagnostik herzuleiten.

**NEU 2014:** In einem rezenten *Cochrane Review* wurden 6 Studien (1.270 Patienten) eingeschlossen. In 3 RCTs (686 Patienten) wurde die routinemäßige Shunt-Einlage vs. kein Shunting verglichen. Hierbei zeigte sich für den 30-Tages-Endpunkt „Schlaganfall“ ein signifikanter Unterschied zugunsten des Routine-Shunting (3,3% vs. 4,5%, OR 0,77; 95% CI 0,35-1,69). Aufgrund des sehr weiten Konfidenz-Intervalls sind diese Ergebnisse aber statistisch sehr unsicher. Ähnliche Überlegungen betreffen den Endpunkt „Schlaganfall/Tod“ (insgesamt 4,9%, 3,7% für Routine-Shunt und 6,0% kein Shunt, OR 0,62; 95% CI 0,31-1,27). In einer weiteren Studie (131 Patienten) wurde auf der Basis des EEG und der Stumpfdruckmessung oder der Stumpfdruckmessung (<50mmg) allein selektiv ein Shunt eingelegt. 4,2% der Patienten in der Kombinationsgruppe erlitten einen ipsilateralen Schlaganfall innerhalb von 24h vs. 2,9% in der Gruppe mit alleiniger Stumpfdruckmessung (OR 1,47; 95% CI 0,25-8,68; p=0,7). Nachblutungen und Nervenläsionen traten in beiden Gruppen gleich häufig auf, in der kombinierten Gruppe wurde seltener ein Shunt eingelegt (12% vs. 26%). In zwei weiteren Studien wurde Routine-Shunting mit selektivem Shunting (200 Patienten, keine Unterschiede) sowie ein selektives Shunting mit und ohne einem Near-Infrared Monitoring (253 Patienten) verglichen. Das *Cochrane Review* schlussfolgert, dass aufgrund der insgesamt unzureichenden Datenlage keine Aussage für oder gegen ein routinemäßiges, selektives oder kein Shunting vorgenommen werden kann (403) <sup>138</sup>.

<sup>136</sup> LL-Tabelle 11

<sup>137</sup> KSRA10329, Jaffer U, et al., 2015

<sup>138</sup> KSRA101551, Chongruksut W, et al., 2014

## Ältere Studien

In einem weiteren Review (2011, Literatur 1990-2010) fand sich eine mittlere perioperative Schlaganfallrate von 2% bei No-Shunting und 1,4% bei Routine-Shunting. Beim selektiven Shunting lag die Komplikationsrate bei 1,8% (in Kombination mit EEG-Monitoring), 4,8% (TCD), 1,6% (Stumpfdruckmessung), 1,8% (SSEP) und 1,1% (lokoregionäre Anästhesie) (404).

### 7.3.4 Registerdaten

**NEU 2017:** Auch in der Analyse der *deutschlandweiten CEA Daten* war die Shunt-Einlage (selektiv oder Routine) mit einem beinahe doppelt so hohen Schlaganfall- und Todesfallrisiko assoziiert. In ähnlicher Weise wie bei den US-Registerdaten konnte die individuelle Indikation zum Shunten beim sog. selektiven Shunting nicht überprüft werden, so dass in beiden Studien von weiteren nicht ausreichend dokumentierten Einflussgrößen ausgegangen werden muss (z.B. assistierte CEA/OP durch gefäßchirurgische Assistenten etc.) (396).

**NEU 2015:** In einer Analyse von 2.081 CEA Patienten (*National Surgical Quality Improvement Programme, NSQIP*) betrug die Rate neurologischer Ereignisse (Schlaganfall, TIA) in der Shunt-Gruppe 3,7%, in der No-Shunt-Gruppe 3,4%. Bei der Subgruppe von Patienten mit hochgradiger kontralateraler Stenose oder kontralateralem Verschluss betrug die Komplikationsrate in der Shunt-Gruppe sogar 9,8% (vs. 4,9% in der Nicht-Shunt-Gruppe, n.s.) (407).

**NEU 2015:** In einer Analyse von 2.081 CEA Patienten (*National Surgical Quality Improvement Program, NSQIP*) betrug die Rate neurologischer Ereignisse (Schlaganfall, TIA) in der Shunt-Gruppe 3,7%, in der No-Shunt-Gruppe 3,4%. Bei der Subgruppe von Patienten mit hochgradiger kontralateraler Stenose oder kontralateralem Verschluss betrug die Komplikationsrate in der Shunt-Gruppe sogar 9,8% (vs. 4,9% in der Nicht-Shunt-Gruppe, n.s.) (407).

**NEU 2012:** In einer Analyse der *Vascular Study Group of New England (VSGNE)* wurde der Frage nachgegangen, ob die alltägliche Praxis des Shuntings die Ergebnisse der CEA bei *kontralateralem Carotisverschluss* beeinflusst. Die 30-Tages Schlaganfall-/Letalitätsrate war insgesamt beim Vorliegen eines kontralateralen Verschlusses mit 4% versus 1,9% ( $p=0.007$ ) höher und betrug bei obligatem Shunting 3,4%, bei selektivem Shunting 4% und beim Shunting aufgrund neurologischer Verschlechterung 4,8%. Routine-Shunter (also Chirurgen, die auch bei offener kontralateraler A. carotis einen Shunt einlegen) hatten im Vergleich zu Chirurgen, die selektiv shunteten, eine niedrigere Komplikationsrate von 1,5% (versus 5,6%) beim Vorliegen eines kontralateralen Verschlusses (408).

### 7.3.5 Weitere Originalarbeiten

**NEU 2017:** In einer konsekutiven Fallserie von 1.385 Patienten konnte bei gutem anästhesiologischen Management und sicherer Einschätzung des Backflows aus der A. carotis interna durch den Operateur selbst in Narkose auf eine Shunteinlage ohne Folgen ganz verzichtet werden (409). In einer anderen rezenten Studie war ein Routine-Shunting besonders beim Vorliegen hämodynamisch verursachter Grenzzoneninfarkte („watershed strokes“) mit einer sehr niedrigen Komplikationsrate assoziiert (410).

**NEU 2013 und 2017:** In weiteren Fallserien wurde das *Shunting bei kontralateralem Verschluss* untersucht. So war in einer Serie eine Nicht-Shunt-Strategie auch beim Vorliegen eines kontralateralen Verschlusses ( $n=147$ , mediane Klemmzeit 20 Minuten) mit einer neurologischen Ereignisrate von nur 2% sehr sicher (411). Andere Autoren bevorzugten ein obligates Shunting beim kontralateralen Verschluss mit ebenfalls sehr niedrigen Komplikationsraten (412).

## Ältere Studien

In einer großen klinischen Monocenter-Serie (1.411 CEA) betrug die perioperative Schlaganfallrate (<72 Stunden) nach Routine-Shunting wiederum 4%, nach selektivem Shunting (in Kombination mit EEG- oder SSEP-Monitoring) hingegen nur 1%. In der multivariaten Analyse waren das Vorhandensein von carotis-assoziierten Symptomen (OR 1,95; 95% CI 1,08-3,52), eine kumulative Erfahrung von >200 CEAs (0,38; 95% CI 0,20-0,74) und ein selektives Shunting (OR 0,05; 95% CI 0,01-0,40) mit höheren oder niedrigeren Komplikationsraten assoziiert (413).

### 7.3.6 Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Zusammenfassend besteht keine ausreichende Evidenz für die routinemäßige (obligate) Einlage eines Shunts während der CEA. Die Entscheidung zur temporären Einlage eines Shunts sollte beim wachen Patienten beim Auftreten neurologischer Symptome (Agitation, Sprachverlust, Parese der kontralateralen Hand usw.) erfolgen. Vor einer etwaigen Shunt-Einlage sollte von anästhesiologischer Seite prinzipiell eine Anhebung des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP) um >20% des Ausgangswertes erfolgen. Bei der OP in Allgemeinanästhesie können folgende Kriterien eine Shunt-Einlage begründen: schlechter dunkelroter Rückstrom aus der A. carotis interna und ein deutlicher Abfall der Strömungsgeschwindigkeit in der ipsilateralen A. cerebri media (>90%, TCD) (414). Im SSEP ist eine Zunahme der zentralen Überleitungszeit (CCT) um >1ms oder ein Verlust der Amplitude N20 um >50% hinweisend auf eine schlechte kollaterale Perfusion, im EEG ein deutlicher Amplitudenverlust, insbesondere auch im Bereich von 8-15Hz, oder eine Amplitudenzunahme (>50%) im Bereich <1Hz Delta (415-423). In einer neueren Arbeit wurden die Hypertonie sowie eine vorausgegangene Symptomatik in einer multivariaten Analyse als Risikofaktoren für Unverträglichkeit des Clamping während lokoregionaler Anästhesie identifiziert (410).

Ogleich es keinerlei Evidenz für das Routine-Shunting zur Prävention einer Clamping-Ischämie gibt und die Mehrzahl aller perioperativen Schlaganfälle durch arterio-arterielle Embolien entstehen, erscheint es sinnvoll, dass bei insuffizientem Kollateralkreislauf, bei zu erwartenden langen Klemmzeiten und beim Auftreten von neurologischen Symptomen bei der CEA in lokoregionärer Anästhesie eine Shunt-Einlage erfolgt. In jedem Falle sollte bei diesen Patienten von anästhesiologischer Seite der mittlere arterielle Blutdruck angehoben werden. Treten dennoch neurologische Symptome auf, ist eine sofortige Shunt-Einlage notwendig. Die Shunt-Indikation kann auch beim Vorliegen eines kontralateralen Carotisverschlusses oder eines insuffizienten intracraniellen Kollateralkreislaufs erwogen werden. Diese Empfehlungen wurden in der Leitliniengruppe konsentiert, basieren allerdings nicht auf vergleichenden Studien, sondern auf klinischer Erfahrung (**Empfehlung A**).

In der *ESVS LL 2009* (68) wurde angemerkt, dass zur Beantwortung der Frage „Routine-Shunt ja oder nein?“ eine ausreichend gepowerte Vergleichsstudie mindestens 3.000-5.000 Patienten einschließen müsste, um den Vorteil eines intraoperativen Shuntings mit Evidenz zu belegen. Die Frage des selektiven Shuntings ist noch schwieriger im Rahmen von RCTs zu beantworten, zumal die intraoperative Clamping-Ischämie während einer Vollnarkose unerkannt bleibt, in Regionalanästhesie aber nach Einlage eines Shunts reversibel ist. Da das Risiko eines perioperativen Schlaganfalls durch die Wahl des Anästhesieverfahrens nur gering beeinflusst wird (424), ist der Einfluss des Shuntings vermutlich als gering anzusetzen. Eine derartige Studie wäre bei CEA-Patienten in Lokalanästhesie noch schwieriger darzustellen, da hier in <10% der Fälle eine Shunt-Einlage notwendig ist.



## 7.4 Verbessert ein intraoperatives Neuromonitoring bei OP in Allgemeinanästhesie das Outcome? Wenn ja, wie ist der Stellenwert der einzelnen Monitoringverfahren?

**Autor:** Martin Storck (DGG), Kristin Engelhard (DGAI)

### 7.4.1 Empfehlungen

Nr.	Empfehlung	Grad*	LoE°	Lit.
A	<b>MODIFIZIERT:</b> Bei der CEA in Allgemeinanästhesie sollte ein intraoperatives Neuromonitoring erwogen werden, um eine ausreichende Kollateralversorgung anzuzeigen und bei pathologischem Befund eine Indikation zum selektiven Shunting oder zur Blutdruckanhebung bei Clamping-Ischämie zu stellen	↑	2a	(403, 425-428)

\*Grad der Empfehlung: ↑↑ = starke Empfehlung („soll“), ↑ = Empfehlung („sollte“), ↔ = Empfehlung offen („kann“), EK=Expertenkonsens

° Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine (2009, s. Leitlinienreport zu dieser S3 LL)

### 7.4.2 Leitliniensynopse

**NEU 2018:** In der *aktuellen ESVS LL* konnte kein Konsensus erzielt werden, ob ein intraoperatives Monitoring oder eine Qualitätskontrolle das 30-Tages Schlaganfall- und Todesfallrisiko positiv beeinflussen kann. Daher wird nur eine schwache Empfehlung ausgesprochen, durch ein gezieltes (Neuro-)Monitoring und verschiedene Formen der intraoperativen Qualitätskontrolle das perioperative Schlaganfallrisiko zu senken (Empfehlungsgrad IIb, Evidenzlevel C, <sup>139</sup>) (s.a Kapitel 7.5) (11). Die sonstigen LL zur Carotisstenose verzichten auf Empfehlungen zum intraoperativen Monitoring (29, 47, 406).

### 7.4.3 Systematische Reviews und Metaanalysen

**NEU 2017:** In einem SR zum Stellenwert der *Transcraniellen Doppler-Sonographie (TCD)* während der CEA (25 Studien, 4.705 CEAs) betrug die perioperative Schlaganfallrate 4%. In 29,6% aller CEAs kam es zu Veränderungen der Flussgeschwindigkeit in der A. cerebri media oder zu vermehrten HITS (high-intensity transient signals), die mit einer erhöhten Embolielast korrelieren. TCD Veränderungen waren in 7,9% der Fälle mit einem Schlaganfall assoziiert, bei fehlenden Veränderungen traten Schlaganfälle in 2,5% der Fälle auf. Die Sensitivität für die Detektion eines perioperativen Schlaganfalls betrug 56,1% (95% CI, 46,8%–65,0%), die Spezifität 72,7% (95% CI 61,2%–81,8%), bei alleiniger Betrachtung der Blutflussgeschwindigkeit der A. cerebri media 84% (95% CI 74,4%–90,6%). Das Vorliegen von TCD Veränderungen erhöhte die Wahrscheinlichkeit eines perioperativen Schlaganfalls um das 4fache (OR 4,035; 95% CI 2,175-7,486). Aufgrund eines möglichen Studienbias und der Heterogenität der Studien war die Angabe von Schwellenwerten für die selektive Shuntindikation sowohl für die Flussgeschwindigkeit in der A. cerebri media oder die Anzahl der HITS (mikroembolischer Signale) aber nicht möglich (425) <sup>140</sup>.

**NEU 2016:** In einem weiteren Review wurde die *Elektroencephalographie (EEG)* als Monitoringverfahren bei der CEA evaluiert (30 Studien, 8.755 CEAs). Die prozedurale Schlaganfallrate betrug insgesamt 1,75%. EEG Veränderungen waren in 5% mit einem Schlaganfall assoziiert, keine Veränderungen in 1%. Die gepoolte Sensitivität und Spezifität für die Vorhersage eines Schlaganfalls betragen 52% (95% CI 43–61%) und 84% (95% CI 81–86%). Die Wahrscheinlichkeit für einen perioperativen Schlaganfall war beim Vorliegen von EEG Veränderungen um das 5,8fache erhöht (OR 5,85; 95% CI 3,71-9,22). Limitationen dieses SR betrafen einen möglichen Publikationsbias, die Heterogenität der Studien mit unterschiedlichen Methoden des EEG Monitorings und unterschiedliche Beurteilungskriterien. Hinzu kamen unterschiedliche Indikationen zum selektiven Shunting (426) <sup>141</sup>.

<sup>139</sup> LL-Tabelle 11

<sup>140</sup> KSRA45255, Udesh R, et al., 2017

<sup>141</sup> KSRA15775, Thirumala PD, et al., 2016

**NEU 2015:** Ein SR evaluierte den Stellenwert *Somato-Sensibel Evozierter Potentiale (SSEP)* bei der CEA (15 Studien, 4.557 CEAs). Die perioperative Schlaganfallrate betrug insgesamt 2,4%. SSEP Veränderungen waren in 12,6% mit einem Schlaganfall assoziiert, keine Veränderungen in 1,1%. Die gepoolte Sensitivität und Spezifität für die Vorhersage eines Schlaganfalls betrugen 58% (95% CI, 49-68) und 91% (95% CI 86%-94%). Die Wahrscheinlichkeit für einen perioperativen Schlaganfall war beim Vorliegen von SSEP Veränderungen um das 14fache erhöht (Odds Ratio 14,39, 95% CI 8,34-24,82). Limitationen dieses SR betrafen einen möglichen Publikationsbias, die Heterogenität der Studien und nicht-standardisierte SSEP-Beurteilungskriterien (428) <sup>142</sup>.

**NEU 2014:** In einem *Cochrane Review* zum routinemäßigem oder selektivem Shunting bei der CEA verbesserte keines der untersuchten Monitoringverfahren das neurologische Endergebnis (403) <sup>143</sup>.

**NEU 2013:** In einer Metaanalyse (29 Studien) wurden *verschiedene Monitoringverfahren* hinsichtlich der Detektion einer kritischen zerebralen Ischämie während der Klemmphase der A. carotis evaluiert. Die Autoren schlussfolgerten, dass eine *Stumpfdruckmessung in Kombination mit einer Transcraniellen Doppler-Sonographie (TCD) oder einem EEG* eventuell am besten geeignet sind, eine intraoperative Clamping-Ischämie frühzeitig zu erkennen. Es wurde die Durchführung eines RCTs empfohlen (427) <sup>144</sup>.

### Ältere Studien

TCD wurde auch evaluiert zur Prädiktion eines Hyperperfusionssyndroms (üblicherweise Zunahme des Blutflusses in der A. cerebri media um >100% nach Revaskularisierung). Aufgrund erneut unterschiedlicher Schwellenwerte und insgesamt zu kleiner Fallserien können aber keine allgemeinen Empfehlungen gegeben werden (429).

Für die *Stumpfdruckmessung* werden in der Literatur insgesamt eine Spezifität von 88% und eine Sensitivität von 75% genannt. Für den Schwellenwert für ein selektives Shunting werden Werte von 25-70mmHg angegeben. Die Vorhersagekraft der Stumpfdruckmessung für die Notwendigkeit einer konsekutiven Shunt Einlage wird insgesamt jedoch als gering angesehen.

Der Stellenwert der zerebralen Oxymetrie mittels *Near-Infrared Spectroscopy (NIRS)* wurde in einem Review aus 2009 analysiert (14 Studien). In den einzelnen sehr unterschiedlichen Studien korrelierten die NIRS Werte gut mit TCD und EEG Veränderungen. Ein Schwellenwert für die Notwendigkeit eines Shuntings und/oder für das Risiko eines perioperativen Schlaganfalls konnte allerdings nicht ermittelt werden (430, 431).

## 7.4.4 Sonstige Originalarbeiten

**NEU 2018:** In einer aktuellen retrospektiven Studie über einen Zeitraum von 11 Jahren an 758 Patienten kam es bei 27,1% aller Patienten während der CEA zu EEG-Veränderungen, wovon aber nur 49,1% durch das Clamping bedingt waren. Von den Patienten mit EEG-Veränderungen erhielten wiederum 83,2% einen Shunt, was einer Rate von 11,4% des Gesamtkollektives entspricht. Bei 8 von 17 Patienten waren durch alleinige Blutdruck-Anhebung die EEG-Veränderungen reversibel. Risiken für Veränderungen des EEG oder der SSEP während des Clampings waren kontralaterale Stenose oder Verschluss ( $p=0,01$ ), symptomatische Stenose ( $p=0,006$ ), und Diabetes mellitus ( $p=0,03$ ). Auch das weibliche Geschlecht wies ein gering erhöhtes Risiko auf, allerdings ohne statistische Signifikanz. Interessanterweise war auch die Gabe von Betablockern mit EEG-Veränderungen assoziiert (432). Dieselbe Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass intraoperative EEG Veränderungen auch ein Indikator für ein im weiteren Verlauf erhöhtes Schlaganfallrisiko sind (433).

## 7.4.5 Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Für das Neuromonitoring zur Identifikation einer zerebralen Minderperfusion während der Clampingphase stehen prinzipiell folgende Verfahren zur Verfügung:

- Hämodynamisches Monitoring: Stumpfdruckmessung, Transkranielle Dopplersonographie (TCD) der ipsilateralen A. cerebri media (inkl. Detektion von HITS)
- Monitoring der zerebralen Oxygenierung: NIRS, juguläre Sauerstoffpartialdruckmessung
- Monitoring der zerebralen Funktionen: EEG, SSEP oder Wachmonitoring.

<sup>142</sup> KSRA5510, Nwachuku EL, et al., 2015

<sup>143</sup> KSRA101551, Chongruksut W, et al., 2014

<sup>144</sup> KSRA101552, Guay J, et al., 2013

Diese Verfahren dienen sämtlich dazu, eine Indikation zum temporären intraluminalen Shunt während des Cross-clampings zu stellen. Außerdem kann das Neuromonitoring zur Steuerung der zerebralen Durchblutung und zur Kontrolle der Shuntfunktion herangezogen werden, da ein Anheben des mittleren arteriellen Blutdrucks bzw. des Herzzeitvolumens (HZV) zu einer Normalisierung pathologischer Befunde im SSEP oder EEG führen kann.

In der *aktuellen ESVS LL* wird nur eine schwache Empfehlung ausgesprochen, dass durch ein gezieltes (Neuro-) Monitoring und verschiedene Formen der intraoperativen Qualitätskontrolle das perioperative Schlaganfallrisiko gesenkt werden kann (Empfehlungsgrad IIb, Evidenzlevel C) (11). In den sonstigen rezenten LL wird zum intraoperativen Monitoring während der CEA nicht Stellung bezogen (29, 47). Hierbei muss auch berücksichtigt werden, dass ein intraoperatives Monitoring naturgemäß postoperativ auftretende Komplikationen (zerebrale Blutung, arterielle Thrombose im Bereich der CEA etc.) nicht verhindern kann.

Zusammenfassend liegt keine starke Evidenz für oder gegen den Einsatz eines intraoperativen Monitorings vor. Die o.g. SRs zeigen für TCD, SSEP, EEG, Stumpfdruckmessung und NIRS allerdings eine hohe Spezifität. Dies bedeutet, fehlende Monitoring-Veränderungen sind in aller Regel mit einem sehr niedrigen Risiko einer clamping-assoziierten zerebralen Ischämie assoziiert. Die Sensitivität der genannten Monitoringverfahren ist jedoch gering, obgleich einige Studien überzeugend darlegen konnten, dass pathologische Monitoringbefunde durchaus eine Indikation zum selektiven Shunting bei Clamping-Ischämie Verschluss implizieren können. Eine internationale prospektiv randomisierte Studie zur Evaluation der Relevanz eines TCD-Monitoring mit dem Endpunkt „Schlaganfall innerhalb von 30 Tagen“ wurde im Jahre 2015 begonnen (434). Die Konsensus-Konferenz hat beschlossen, dass bei der CEA in Allgemeinanästhesie ein intraoperatives Neuromonitoring erwogen werden sollte, um eine ausreichende Kollateralversorgung anzuzeigen und bei pathologischem Befund eine Indikation zum selektiven Shunting oder zur Blutdruckanhebung bei Clamping-Ischämie stellen zu können (**Empfehlung A**).

Bezüglich der Prävention einer intracraniellen Blutung (ICH) nach CEA ist bisher nur das EEG-Monitoring untersucht worden, wobei für dieses kein Vorteil nachweisbar war. Die anderen Neuromonitoring-Verfahren wurden diesbezüglich bisher nicht systematisch untersucht (429, 435).

## 7.5 NEU: Verbessert der Einsatz intraoperativer Kontrollverfahren das Outcome? Wenn ja, wie ist der Stellenwert der einzelnen Kontrollverfahren?

**Autor:** Hans-Henning Eckstein (DGG)

### 7.5.1 Empfehlungen

Nr.	Empfehlungen	Grad*	LoE°	Lit.
A	NEU: Die Durchführung einer intraoperativen Duplex-Sonographie und/oder Angiographie sollte als intraoperative Qualitätskontrolle erfolgen, um das periprozedurale Schlaganfallrisiko zu minimieren	↑	2b	(396)
B	NEU: Beim sicheren Nachweis einer >50%igen residualen Stenose und/oder großer flottierender Plaques oder Thromben und/oder einer Dissektion soll eine sofortige Korrektur durchgeführt werden		EK	

\*Grad der Empfehlung: ↑↑ = starke Empfehlung („soll“), ↑ = Empfehlung („sollte“), ↔ = Empfehlung offen („kann“), EK=Expertenkonsens

° Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine (2009, s. Leitlinienreport zu dieser S3 LL)

### 7.5.2 Vorbemerkungen

Intraoperative Kontrollverfahren zielen darauf ab, technische Fehler (Plaquereste, lokale Dissektionen, Flaps, Thromben) im OP-Gebiet sofort zu erkennen und zu beseitigen und damit das ipsilaterale Schlaganfallrisiko zu senken. Darüber hinaus verspricht man sich durch eine morphologisch optimale CEA eine geringere Rate an Rezidivstenosen und einen positiven Einfluss auf die ipsilaterale Schlaganfallrate im Langzeitverlauf.

Intraoperativ können folgende Verfahren angewandt werden: Punktionsangiographie, B-Bild- und farbkodierte Duplex-Sonographie (DUS), Doppler-Sonographie mit der Stiftsonde (cw- oder pw-Doppler), Angioskopie und Volumen-Flussmessung (elektromagnetisch oder ultraschall-basiert).

Die intraoperative Qualitätskontrolle muss vom intraoperativen Monitoring unterschieden werden, bei dem insbesondere während der Klemmphase die Hirnfunktionen (SSEP, EEG, NIRS) und/oder der kollaterale Flow in der ipsilateralen A. cerebri media (TCD) und die Häufigkeit intraoperativer Mikroembolien (TCD) gemessen werden. Dieses Thema wird in Kap. 9.4 behandelt.

### 7.5.3 Leitliniensynopse

**NEU 2018:** Die *aktuelle LL der ESVS* stellt fest, dass es keinen Konsens gibt, ob intraoperative Qualitätskontrollen (Angiographie, Angioskopie, DUS, Doppler-Flowmetrie) einen positiven Einfluss auf das 30-Tages-Schlaganfallrisiko nach CEA haben. Die ESVS gibt daher nur eine schwache Empfehlung, dass ein intraoperatives Monitoring und Qualitätskontrolle das Risiko eines perioperativen Schlaganfalls reduzieren könnten (IIb, LoE C,<sup>145</sup>). Aufgrund der verschiedenen Ursachen perioperativer Schlaganfälle sei es unwahrscheinlich, dass ein einzelnes Verfahren zu einer Senkung der perioperativen Schlaganfallrate beitragen könne (11). In sonstigen rezenten LL wird keine Empfehlung zu intraoperativen Kontrollverfahren abgegeben.

<sup>145</sup> LL-Tabelle 11

#### 7.5.4 Systematische Reviews

Es liegen keine systematischen Reviews vor. In einem narrativen Review (2007) wurde geschlossen, dass eine routinemäßige intraoperative Kontrolle die perioperative Schlaganfallrate/Letalität nicht signifikant beeinflussen könne, eine selektive Indikationsstellung jedoch sinnvoll sein könne (436). Im Rahmen einer sog. Transatlantischen Debatte wurden zwei Pro- und Contra-Reviews zur intraoperativen Kontrollbildung publiziert (437, 438).

#### 7.5.5 Sonstige Originalarbeiten

Es liegen zahlreiche retro- und prospektive klinische Serien zur Anwendung der verschiedenen intraoperativen Kontrollverfahren mit positiven Ergebnissen, z.T. aber auch völlig fehlenden Effekten vor. In keiner Studie konnte ein negativer Effekt einer Qualitätskontrolle aufgezeigt werden. Randomisierte Studien „intraoperative Kontrolle versus keine intraoperative Kontrolle“ liegen nicht vor.

*Intraoperative Kontroll-Angiographie:* Es liegen 11 Studien an ca. 4.000 CEAs aus dem Zeitraum 1986 bis 2011 vor (436, 439-448). Die perioperative Schlaganfallrate betrug 1,5%, die intraoperative Revisionsrate 5,6% (0,9%-19,5%). Die Mehrzahl der ausschließlich mono-zentrischen Studien berichtet über positive Effekte der Kontroll-Angiographie (niedrige Komplikations- und Restenoseraten). Pratesi et al. schlussfolgerten, dass eine selektive Kontroll-Angiographie einer routinemäßigen Kontrolle hinsichtlich der perioperativen Komplikationsrate und der Schlaganfallrate und Rezidivrate im Verlauf von 18 Monaten gleichwertig ist (444). In anderen Studien zeigte sich allerdings überhaupt kein Effekt der intraoperativen Angiographie auf das unmittelbare klinische Ergebnis und die Rate an Rezidivstenosen nach 6 Monaten (446, 448).

Zur *intraoperativen Duplex-Sonographie (DUS)* liegen 23 Studien an ebenfalls >4.000 CEAs aus dem Zeitraum 1988 bis 2014 vor (443, 445, 449-467). Die perioperative Schlaganfallrate betrug 2,0%, die intraoperative Revisionsrate 7,7% (0%-22,8%). Vergleichende Studien (DUS vs. kein DUS) liegen nicht vor, ebenso keine Studien zum selektiven intraoperativen Einsatz von DUS. In der Mehrzahl der Studien wurden sog. „minor defects“ belassen, ohne Auswirkungen auf die perioperative Schlaganfallrate oder die Inzidenz nachfolgender Rezidivstenosen. In einigen Studien wurden mittels DUS auch hämodynamische Parameter (peak systolic velocity, spectral wave form analysis etc.) erfasst (460, 468, 469).

Zur *intraoperativen Doppler-Sonographie* (Stiftsonde) liegen nur wenige ältere Studien (451, 453, 470) sowie eine Analyse des New York Carotid Registry (436) (s.u.) vor.

Zur *intraoperativen Angioskopie* liegen 5 Studien aus dem Zeitraum 1999 bis 2011 vor (442, 471-474). Die perioperative Schlaganfallrate betrug 1,6%, die intraoperative Revisionsrate 7,6% (5,4%-8,4%). Die Datenlage ist insgesamt eher schwach, da drei Studien vom identischen Senior-Autor durchgeführt wurden. Immerhin konnten Sharpe et al. zeigen, dass eine routinemäßige Anwendung der intraoperativen Angioskopie beim Vergleich verschiedener Zeiträume mit einer Reduktion distaler Plaquereste („flaps“) assoziiert war.

Die *intraoperative Volumen Flow Messung* wurde als Kontrollverfahren bisher nur in einzelnen Studien evaluiert. Während in einer Studie ein Flow in der A. carotis interna von <100ml/min als prädiktiv für das Auftreten eines perioperativen Schlaganfalls ermittelt wurde (461), konnte dieser Schwellenwert in einer weiteren Studie nicht bestätigt werden (445).

In einigen Studien erfolgte ein *Vergleich der einzelnen Kontrollverfahren* untereinander:

In einer älteren Studie (1993) wurden 461 CEAs intraoperativ mittels DUS und gepulster Doppler-Sonographie oder DUS+Angiographie untersucht. Die Wahl des Verfahrens lag beim operierenden Chirurgen. Die 30-Tages-Schlaganfallrate/Letalität wurde durch das DUS Ergebnis nicht beeinflusst. Im weiteren Verlauf waren allerdings auffällige DUS- und PW-Doppler-Befunde mit einer signifikant erhöhten Rate an 50%igen Rezidivstenosen oder Verschlüssen assoziiert. Dies traf auch auf Patienten zu, bei denen keine intraoperative Kontrolle durchgeführt worden war. Patienten mit sonographischem Normalbefund hatten darüber hinaus eine signifikant höhere Rate an ipsilateralen Schlaganfällen im weiteren Verlauf (Median 30 Monate). Die Autoren schlussfolgerten, dass die Bestätigung eines guten morphologischen Ergebnisses mit einer geringeren Rate an Rezidivstenosen und späteren neurologischen Ereignissen assoziiert ist (451).

In einer kleinen Studie an nur 53 CEAs wurden pw-Doppler, DUS und Angiographie verglichen. DUS erwies sich als gleichwertig zur Angiographie und sollte daher (da weniger invasiv) bevorzugt werden (453).

Valenti et al. führten bei 141 CEAs eine intraoperative DUS und Angiographie durch. Mit beiden Methoden konnten „major defects“ gut nachgewiesen werden, die Sensitivität für „minor defects“ war allerdings bei DUS mit 87% deutlich höher als bei der Angiographie (59%). Die Autoren empfehlen daher DUS als intraoperatives Kontrollverfahren (443).

In einer Subgruppenanalyse des *EVEREST Trial* wurde in 22% eine Kontroll-Angioskopie und in 77% eine Kontroll-Angiographie durchgeführt. Technische Defekte im Bereich der ACC/ACI wurden in 7,4% und 5,9% festgestellt (OR 1,3; 95% CI 0,7-2,2) und in 5,4% bzw. 1,9% (OR 2,9; 95% CI 1,4-6,1) korrigiert mit einer ipsilateralen Schlaganfallrate von 0,7% und 2,2% (OR 0,3; 95% CI 0,03-1,2). Die Autoren vermuten, dass der bei der Angioskopie noch nicht frei gegebene Blutstrom zu einer höheren Revisionsrate und zu einer geringeren Schlaganfallrate (obgleich statistisch nicht signifikant) geführt hat. Ein Einfluss auf die Rate an Rezidivstenosen oder nachfolgende ipsilaterale Schlaganfälle konnte nicht nachgewiesen werden (442).

### 7.5.6 Registerstudien

**NEU 2017:** In einer retrospektiven Analyse des *deutschen Carotisregister* (142.074 CEAs (1999-2014) waren in der multivariaten Analyse die intraoperative Qualitätskontrolle mittels DUS (RR 0,74; 95% CI, 0.63–0.88) oder Angiographie (RR 0,80; 95% CI, 0,71–0,90) mit einer statistisch signifikant erniedrigten perioperativen Schlaganfall-rate/Letalität assoziiert. Dieser positive Effekt von DUS und Angiographie konnte auch für weitere sekundäre In-hospital-Endpunkte (periprozeduraler schwerer Schlaganfall und Tod, jeder Schlaganfall oder Tod, Jeder Schlaganfall, Tod) nachgewiesen werden. Die Anwendung intraoperativer Flussmessungen zeigte eine Tendenz zur Risikoreduktion (RR 0,87; 95% CI 0,74-1,04), andere Verfahren zeigten keinen Vorteil (396). Rezidivstenosen wurde in dieser Studie nicht erfasst.

### Ältere Studien

In der *New York Carotid Artery Study (NYCAS, 2009)* wurden 9.278 CEAs erfasst (4.181 Chirurgen, 158 Krankenhäuser). In 35,6% aller CEAs wurde ein intraoperatives Kontrollverfahren angewandt (Angiographie 2,1%, cw-Doppler-Sonographie 25,1%, DUS 6,3%). Gefäßchirurgen führten mit 43,3% signifikant häufiger eine Kontrolle durch als Chirurgen anderer Fachrichtungen (Herzchirurgie, Allgemeinchirurgie etc. (27,4%). „High-volume-Chirurgen“ führten ebenfalls häufiger eine intraoperative Kontrolle durch als „low-volume-Chirurgen (44,5% vs. 29,9%). Die perioperative Schlaganfallrate wurde durch die Anwendung eines intra-operativen Kontrollverfahrens allerdings nicht beeinflusst (2,9% vs. 3,6%). Auch in der multivariaten Analyse war der Verzicht auf eine intraoperative Kontrolle nicht mit einer erhöhten Schlaganfallrate assoziiert (436).

In einer retrospektiven Studie der *Vascular Study Group of New England (VSGNE, 2011)* wurden 6.115 CEAs hinsichtlich intraoperativer Kontrollverfahren (Angiographie, DUS) analysiert. Die behandelnden Chirurgen wurden folgendermaßen kategorisiert: seltener Einsatz von Kontrollverfahren (<5%), selektiver Einsatz (5-90%), routinemäßiger Einsatz (>90%). Die 30-Tages-Schlaganfall-/Letalitätsrate wurde durch folgende Variablen signifikant erhöht: Lebensalter >70 Jahre, kontralateraler Carotisverschluss, präoperative kortikale Symptome, nicht aber durch die seltene oder routinemäßige Anwendung einer intraoperativen Qualitätskontrolle. Für die selektive Qualitätskontrolle fand sich ein Trend zu einer niedrigeren perioperativen Komplikationsrate und eine statistisch signifikant niedrigere Rate an Rezidivstenosen nach 12 Monaten. Die Autoren weisen darauf hin, dass die Indikationen zur selektiven intraoperativen Bildgebung nicht erfasst wurden und somit sehr individuell gewesen sein können (475).

### 7.5.7 Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Trotz zahlreicher Studien ist die Frage nach den klinischen Effekten intraoperativer Qualitätskontrollen nur unzureichend beantwortet (437, 438). In der Mehrzahl der Studien wurden DUS und Angiographie als intraoperative Qualitätskontrollen untersucht. Angioskopie und Volumen-Fluss-Messungen wurden deutlich seltener evaluiert. Die alleinige cw- oder pw-Doppler-Sonographie (Stiftsonde) spielt heute keine Rolle mehr.

Obgleich die Mehrzahl der Studien eine intraoperative Kontrolluntersuchung befürwortet, besteht kein Konsens, welche intraoperativ erhobenen morphologischen oder hämodynamischen Befunde unmittelbar korrekturbedürftig sind. Die Angaben in der Literatur sind uneinheitlich (Übersicht bei (476)). „Major defects“ waren in einer Studie residuelle Plaqueanteile mit >70%iger Stenose (459), in anderen Studien wurde 30-50%ige residuelle Stenosen als

relevant klassifiziert (443, 463, 464, 466). Andere Autoren definierten Thromben oder große intima-Flaps mit einer Zunahme der PSV auf  $>125\text{cm/sec}$  als "signifikant" (477). Aus pragmatischen Gründen empfiehlt die Konsensus-Konferenz, dass bei der CEA beim sicheren Nachweis einer  $>50\%$ igen residualen Stenose und/oder großer flottierender Plaques oder Thromben und/oder einer Dissektion eine sofortige Korrektur durchgeführt werden soll (**Empfehlung B**).

Eine routinemäßige intraoperative Qualitätskontrolle erscheint für CEAs im Rahmen der Weiterbildung sinnvoll (437, 446), bei erfahrenen Gefäßchirurgen scheint eine selektive Anwendung gleichwertig zu sein (444, 475). Während in zwei US-amerikanischen Registerstudien kein positiver Effekt auf die perioperative Schlaganfallrate gezeigt werden konnte, ließ sich für Deutschland in der bisher größten Registerstudie nachweisen, dass die intraoperative Qualitätskontrolle mittels DUS oder Angiographie mit einer signifikanten Risikoreduktion um 26% bzw. 20% der Rate an in-Hospital-Schlaganfällen/Letalität assoziiert war. Aus diesem Grund empfiehlt die Konsensus-Konferenz, dass bei der CEA eine intraoperativen Duplex-Sonographie und/oder Angiographie als intraoperative Qualitätskontrolle durchgeführt werden sollte, um das periprozedurale Schlaganfallrisiko zu minimieren (**Empfehlung A**).

Aufgrund der insgesamt nicht sehr guten Studienlage gibt die aktuelle LL der ESVS nur eine schwache Empfehlung, eine intraoperative Kontrolle durchzuführen. Die deutsche Registerstudie konnte in der ESVS LL aufgrund des Publikationsdatums nicht berücksichtigt werden. Weitere Studien sind notwendig, um morphologische und/oder hämodynamische Kriterien für sofortige operative Revisionen zu definieren und zu konsentieren. Außerdem sollte der Effekt einer morphologisch optimalen CEA auf die Inzidenz nachfolgender Rezidivstenosen noch besser untersucht werden.



## 7.6 Welches Anästhesieverfahren ist bei der operativen Therapie zu bevorzugen?

Autoren: Kristin Engelhard (DGAI), Hans-Henning Eckstein (DGG)

### 7.6.1 Empfehlungen

Nr.	Empfehlungen	Grad*	LoE°	Lit.
A	<b>UNVERÄNDERT:</b> Da zwischen der Lokal-/Regionalanästhesie und der Allgemeinnarkose keine eindeutigen Unterschiede im 30-Tages-Ergebnis bestehen, können beide Verfahren ausgewählt werden. Bei der Entscheidung für das eine oder andere Verfahren soll der Patientenwunsch und die individuelle Erfahrung und Kompetenz des anästhesiologisch-gefäßchirurgischen Teams berücksichtigt werden <sup>146</sup>	↑↑	1	(478)
B	<b>NEU:</b> Das anästhesiologisch-gefäßchirurgische Team sollte die Möglichkeit zur Lokal-/Regionalanästhesie anbieten, da durch das Wach-Monitoring eine Clamping-Ischämie schneller erkannt werden kann	↑	2c	(479-482)
C	<b>NEU:</b> Die loko-regionäre Anästhesie soll ultraschall-gesteuert als super-fizale Blockade des Plexus cervicalis durchgeführt werden	↑	2a	(483, 484) (485)

\*Grad der Empfehlung: ↑↑ = starke Empfehlung („soll“), ↑ = Empfehlung („sollte“), ↔ = Empfehlung offen („kann“), EK=Expertenkonsens

° Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine (2009, s. Leitlinienreport zu dieser S3 LL)

### 7.6.2 Leitliniensynopse

**NEU 2018:** Die *aktuelle LL der ESVS* gibt eine starke Empfehlung, die Wahl des Anästhesieverfahrens (Allgemeinnarkose=AN oder Lokal-/Regionalanästhesie=LA/RA) dem behandelnden, anästhesiologisch-gefäßchirurgischen Team zu überlassen (11) <sup>147</sup>.

### 7.6.3 Systematische Reviews

**NEU 2013:** Die o.g. Empfehlung basiert auf einem kürzlich aktualisierten *Cochrane Review* (14 RCTs, 4.586 Operationen), in welchem für die meisten klinischen 30-Tages-Endpunkte (Schlaganfall, Schlaganfall/Tod, Nachblutung, Hirnnervenläsion) keine signifikanten Vorteile für eines der beiden Anästhesieverfahren gefunden wurden. Bezüglich des Endpunktes „Tod <30 Tagen“ zeigt sich eine statistisch nicht signifikante Tendenz zu Gunsten der LA/RA. Die Shunt-Rate ist bei der CEA in LA/RA signifikant niedriger (15% bei der CEA in LA/RA versus 42% bei der CEA in AN). Weitere Ergebnisse des *Cochrane Review* (478) <sup>148</sup>:

- **Pulmonale Komplikationen** wurden in einer Studie erfasst, ohne messbaren Vorteil für eines der beiden Verfahren. Im GALA-Trial wurden in beiden Armen keine Lungenembolien dokumentiert.
- **Blutdruckveränderungen:** In sechs Studien wurde ein Abfall des Blutdrucks nach Beginn der AN erfasst. Im GALA-Trial musste unter AN bei 43% der Patienten der Blutdruck medikamentös angehoben werden (versus 17% bei LA), während unter LA/RA bei 28% der Patienten der Blutdruck gesenkt werden musste (13% bei der AN) und bei 46% versus 28% überhaupt keine Blutdruckmanipulation erfolgen musste (424). Die Patientenzufriedenheit wurde in zwei Studien erfasst. Die überwiegende Mehrzahl der Patienten war mit dem jeweiligen Anästhesieverfahren zufrieden.

<sup>146</sup> Anästh Intensivmedizin 2016; 57: 213-215

<sup>147</sup> LL-Tabelle 11

<sup>148</sup> KSRA101553, Vaniyapong T, et al., 2013

- **Cross-Over:** Im GALA-Trial wurden 165 Patienten (5%) im anderen Studienarm behandelt. Während zur AN randomisierte Patienten hauptsächlich aus medizinischen Gründen unter LA/RA operiert wurden, wurden in den LA/RA-Arm randomisierte Patienten hauptsächlich auf eigenen Wunsch in Narkose operiert. 3,9% aller LA/RA-Patienten wurden intraoperativ konvertiert (17mal unmittelbar vor der OP und 52mal während der OP).

#### 7.6.4 Subgruppenanalysen aus RCTs

**NEU 2019:** Eine *CSTC-Subgruppenanalyse* an >4.000 CEAs (nur symptomatische Stenosen) aus den großen RCTs zur CEA versus CAS inkl. der symptomatischen Patienten aus der GALA Studie erbrachte eine 30-Tages-Schlaganfall- und Todesfallrate von 4,3%. In der multivariablen Analyse war die LA/RA mit einer 30%igen Risikoreduktion für den primären Endpunkt (30-Tages-Schlaganfall und Todesfallrate) verbunden (RR 0,70; 95% CI 0,5-0,99) (486).

**NEU 2016:** In einer Substudie von *CREST* wurden Myokardischämien nach CEA in unter AN in 3,4%, unter LA/RA in 1,8% und nach CAS in 1,7% der Fälle detektiert (479). In der alters- und symptom-adjustierten Analyse bestätigte sich dieser Zusammenhang mit einer doppelt so hohen Rate an Myokardischämien nach CEA unter AN versus CAS (OR 2,01; 95% CI 1,14-3,54). Zwischen CAS und CEA in LA/RA fand sich kein Unterschied (OR 1,07; 95% CI 0,25-4,66). Einschränkend muss auf die geringe Anzahl von CEA unter LA/RA (n=111) hingewiesen werden. Zwischen der CEA in AN und der CEA in LA/RA wurde kein signifikanter Unterschied gefunden.

In der *GALA Studie* fand sich in der Subgruppe von Patienten mit kontralateralem Carotisverschluss eine tendentiell niedrigere perioperative Schlaganfallrate/Letalität/MI Rate der CEA in LA/RA (5% versus 10%, OR 0,47; 95% CI 0,20-1,15, p=0,098) (424).

#### 7.6.5 Registerstudien

**NEU 2017:** In einer aktuellen Analyse der *Vascular Quality Initiative Database (VQI, 2003-2017)* wurden von 75.319 CEAs 6.684 Operationen (8,9%) unter LA/RA durchgeführt. Bei nahezu identischen Schlaganfall-/Letalitätsraten zeigten sich in der multivariaten Analyse beinahe doppelt so viele *Myokardinfarkte* nach AN im Vergleich zu LA/RA (adjustierte OR 1,95; 95% CI 1,06 – 3,59), etwa 4x häufiger eine Herzinsuffizienz (OR 3,92; 95% CI, 1,84 – 8,34) und 1,5x häufiger eine hämodynamische Instabilität (OR 1,54; 95% CI; 1,44 – 1,66) (481).

**NEU 2017:** In einer rezenten Analyse der *deutschen Qualitätssicherungsdaten* (n=142.074 CEAs, 2009-2014) konnte gezeigt werden, dass die CEA in LA/RA mit einem signifikant niedrigeren Schlaganfall- und Todesfallrisiko von 1,5% (versus 1,9% nach AN) während des stationären Aufenthalts assoziiert war (adjustierte Risk Ratio 0,85; 95% CI 0,75-0,95, p=0,006) (482).

**NEU 2017:** In einer Analyse der *Michigan Surgical Quality Collaborative (MSQC)* an 4.558 konsekutiven CEA (davon 550 in LA/RA) betrug die perioperative Schlaganfallrate 1,9% (Allgemeinanästhesie) und 1,8% (LA/RA), die Mortalität allerdings 1% vs. 0%. Die perioperative Morbidität (alle lokalen und systemischen Komplikationen) unterschied sich signifikant mit 8,7% versus 4,2% zugunsten der RA/LA. Außerdem zeigte sich eine höhere Rate an stationären Wiederaufnahmen und Re-Operationsrate (9,2% und 4,5% vs. 6% und 3% nach LA/RA) (487).

**NEU 2015:** Eine Auswertung aus dem *US-amerikanischen National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP)* von 42.265 CEA aus den Jahren 2005-2011 ergab eine Inzidenz *perioperativer Myokardinfarkte* nach CEA in LA/RA von 0,4% vs. 0,86% in AN (adjustierte OR 0,55; 95% CI 0,3-0,9). Als mögliche Ursachen dieser höheren MI-Rate nach CEA in AN wurden Blutdruckabfälle und stärkere Blutdruckschwankungen während der AN vermutet (480).

**Ältere Daten:** Aus dem *American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program* liegen ebenfalls Auswertungen vor, die keine Unterschiede zwischen LA/RA und AN für den kombinierten Endpunkt (Schlaganfall, Tod, Myokardinfarkt) innerhalb von 30 Tagen nach CEA zeigen (2,2% bei LA/RA versus 2,6% bei AN). Allerdings waren Anästhesiezeiten und OP-Dauer bei der LA/RA kürzer (488). In einer weiteren Analyse konnte gezeigt werden, dass die AN insbesondere bei Patienten mit symptomatischer Carotisstenose mit einem signifikant höheren Risiko eines perioperativen Myokardinfarkts assoziiert war (0,6% vs. 0,27%; OR 5,41; 95% CI 1,32-22,16, p=0,019) (489).

#### 7.6.6 Technik der Lokal-/Regionalanästhesie (LA/RA)

**NEU 2015/2016:** In den letzten Jahren hat sich die *ultraschallgesteuerte LA/RA* zunehmend durchgesetzt (484). In einem RCT konnte gezeigt werden, dass die ultraschallgesteuerte oberflächliche (bzw. intermediäre) Plexusblockade

im Vergleich zur alleinigen Infiltrationsanästhesie mit geringeren Schmerzen und einer Reduktion der benötigten Menge an Lokalanästhetikum verbunden ist (485). Eine zusätzliche ultraschall-gesteuerte perivaskuläre Infiltration zeigte keine zusätzlichen Vorteile (490). Die Zufriedenheit der Patienten mit der LA/RA ist bei adäquater Aufklärung über das Verfahren hoch (491).

### Ältere Studien

In einem SR (allerdings nur 2 kleine RCTs) wurden Effektivität und Komplikationsraten des oberflächlichen (bzw. intermediären) Plexusblock und des sog. tiefen (oder kombinierten) Plexusblock analysiert (483). Auf der Basis von 67 weiteren Publikationen (1966-2005) mit insgesamt 7.558 oberflächlichen und 2.533 tiefen (oder kombinierten) Plexusblockaden wurde eine höhere lokale Komplikationsrate bei der tiefen Plexusblockade gefunden (OR 2,13;  $p=0,006$ ). Insgesamt waren 0,25% der Patienten von schweren Komplikationen der tiefen Plexusblockade betroffen (intravasale Injektionen, Ateminsuffizienz aufgrund von Stimmbandpareesen und/oder Zwerchfellpareesen, in Einzelfällen toxische Reaktionen auf das Lokalanästhetikum). Nach oberflächlicher Blockade wurden keine derartigen Komplikationen berichtet. Nach tiefer Blockade erfolgte in 2% der Fälle aufgrund direkter Punktionsläsionen (s.o.), eines insuffizient wirksamen Blocks, einer notwendigen Shunt-Einlage oder insgesamt mangelnder Patientenkooperation eine Konversion zur AN (nach oberflächlicher Blockade in 0,4%, OR 5,35,  $p<0,0001$ ). Sonstige systemische Komplikationen (perioperativer Tod oder Schlaganfall, kardiovaskuläre und pulmonale Komplikationen, Wundhämatome) traten in beiden Gruppen gleich häufig auf (4,2% vs. 4,7%, OR 1,13;  $p=0,273$ ). Die Autoren schlussfolgern, dass schwere punktionsbedingte Komplikationen insgesamt selten und nur bei der tiefen Plexusblockade zu verzeichnen sind. Die oberflächliche (bzw. intermediäre) Plexusblockade sollte daher gegenüber der tiefen Plexusblockade bevorzugt werden.

### 7.6.7 Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Die *aktuelle LL der ESVS* gibt eine starke Empfehlung, die Wahl des Anästhesieverfahrens (Allgemeinnarkose=AN oder Lokal-/Regionalanästhesie=LA/RA) dem behandelnden anästhesiologisch-gefäßchirurgischen Team zu überlassen (11)<sup>149</sup>. Diese Einschätzung beruht auf einem *Cochrane Review* aus 2013, in welchem die GALA Studie (publiziert 2008) aufgrund der großen Fallzahl besonderes Gewicht hatte. Neuere Subgruppenanalysen aus CREST-1 und der CSTC-Gruppe weisen darauf hin, dass die LA/RA möglicherweise doch mit einem etwas niedrigeren Schlaganfall- und Todesfallrisiko assoziiert sein könnte als die CEA unter Allgemeinanästhesie.

Außerdem konnte für Deutschland in einer retrospektiven Datenanalyse gezeigt werden, dass die LA/RA mit einer signifikant niedrigeren Schlaganfall- und Todesfallrate während des Krankenhausaufenthalts assoziiert war (482). Der Unterschied war allerdings mit einer absoluten Risikoreduktion von 0,4% und einer 15% relativen Risikoreduktion nicht sehr hoch. Patienten sollten daher, nach entsprechender Aufklärung durch das anästhesiologisch-gefäßchirurgische Team und unter Berücksichtigung potentieller Kontraindikationen für eines der Verfahren, zwischen LA/RA und AN wählen können. Dabei sollen der Wunsch des Patienten und die individuelle Erfahrung und Kompetenz des behandelnden Teams berücksichtigt werden. Unabhängig hiervon gilt die aktuelle Vereinbarung der Berufsverbände der Deutschen Anästhesisten und der Deutschen Chirurgen (2016), die festlegt, dass die Entscheidung über das am besten geeignete Anästhesieverfahren grundsätzlich dem Anästhesisten obliegt. Wenn keine medizinischen Gründe entgegenstehen, sollen Anästhesist und Chirurg auf die Wünsche und Vorstellungen des Partners wechselseitig Rücksicht nehmen<sup>150</sup> (**Empfehlung A**).

In mehreren Studien konnte eine höhere Inzidenz von Myokardischämien nach Allgemeinanästhesie versus LA/RA gezeigt werden. Diese Beobachtung konnte in der GALA Studie allerdings nicht gemacht werden. Der mögliche Zusammenhang zwischen Anästhesieverfahren und der Inzidenz myokardialer Ischämien nach CEA sollte auch im Vergleich zu CAS eingehender untersucht werden. Die LL-Gruppe ist allerdings der Meinung, dass aufgrund der Möglichkeit einer unter LA/RA niedrigeren Komplikationsrate (Myokardischämie, Schlaganfall/Tod) beide Verfahren in den einzelnen Zentren angeboten werden sollten (**Empfehlung B**).

Schwere lokale Komplikationen treten bei der LA/RA sehr selten auf. Da die Anlage der tiefen Plexusblockade dennoch komplikationsanfälliger ist als die oberflächliche Plexusblockade, sollte eine ultraschallgesteuerte oberflächliche (bzw. intermediäre) Plexusblockade durchgeführt werden (492) (**Empfehlung C**). Im GALA-Trial wurde keine vergleichende Analyse zwischen oberflächlicher und tiefer Plexusblockade vorgenommen.

<sup>149</sup> LL-Tabelle 14

<sup>150</sup> Anästh Intensivmedizin 2016; 57: 213-215, Kapitel 2.4

Es liegen keine Daten zum Einfluss morphologisch-anatomischer Faktoren (Rezidiveingriff, Z.n. Radiatio, hohe Carotidbifurkation etc.) vor. Außerdem ist die psychische und physische Belastung der operierenden Chirurgen während beider Anästhesieverfahren bisher nicht untersucht worden.

## 7.7 NEU: Evidenzbasierte Einschätzung des perioperativen Behandlungsrisikos – Welche klinischen Faktoren sind mit einem erhöhten Risiko assoziiert?

Autoren: Hans-Henning Eckstein (DGG), Martin Storck (DGG) und Kristin Engelhard (DGAI)

### 7.7.1 Empfehlungen

Nr.	Empfehlungen	Grad*	LoE°	Lit.
A	<p><b>NEU:</b> Bei der Indikationsstellung zur CEA und zur Abschätzung des präventiven Nutzens der OP soll berücksichtigt werden, dass folgende Begleiterkrankungen das Behandlungsrisiko und die Prognose nach CEA negativ beeinflussen können:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Koronare Herzkrankheit (KHK)</li> <li>▪ Herzinsuffizienz (Ejektionsfraktion &lt;30%, pathologischer Stresstest)</li> <li>▪ Arterielle Hypertonie (insbes. erhöhte diastolische Werte)</li> <li>▪ Diabetes mellitus (insbes. insulinbehandelter Diabetes mellitus)</li> <li>▪ Respiratorische Insuffizienz (insbes. COPD)</li> <li>▪ Schwere Niereninsuffizienz</li> <li>▪ Bekannte pAVK</li> <li>▪ Nikotinabusus (aktuell oder zuvor)</li> </ul>	↑↑	2a	(317, 493-496)
B	<p><b>MODIFIZIERT:</b> Bei der Indikationsstellung und Patientenaufklärung zur CEA soll berücksichtigt werden, dass das perioperative Schlaganfall- und Todesfallrisiko bei symptomatischen Carotisstenosen höher ist als bei asymptomatischen Stenosen</p>	↑↑	2a	(176, 497, 498)
C	<p><b>UNVERÄNDERT:</b> Bei der Indikationsstellung zur CEA soll berücksichtigt werden, dass das perioperative Schlaganfall- und Todesfallrisiko der früh-elektiven CEA (innerhalb der ersten 2 Wochen nach Indexereignis) im Vergleich zu einer verzögerten CEA (&gt; 2 Wochen) nicht erhöht ist</p>	↑↑	2a	(293, 302, 303, 308)
D	<p><b>UNVERÄNDERT:</b> Bei der Indikationsstellung zur CEA soll berücksichtigt werden, dass die perioperative Letalität bei Männern und Frauen mit zunehmendem Lebensalter ansteigt, nicht jedoch die Schlaganfallrate</p>	↑↑	2a	(289, 499, 500)
E	<p><b>NEU:</b> beim Vorliegen klinischer Zeichen einer KHK soll vor einer elektiven CEA eine leitliniengerechte Stufen-Diagnostik mit nicht-invasiven und invasiven Verfahren erfolgen, um das perioperative und das Langzeit-Risiko eines Myokardinfarkts zu verringern</p>	↑↑	2a	(501)
F	<p><b>NEU:</b> bei fehlenden klinischen Zeichen einer KHK kann vor einer elektiven CEA eine nicht-invasive Diagnostik erwogen werden, um das perioperative und das Langzeit-Risiko eines Myokardinfarkts zu verringern</p>	↔	2b	(502, 503)
G	<p><b>NEU:</b> Bei der Risikoeinschätzung und der Abschätzung des Nutzens der CEA sollten funktionelle Parameter (Aktivitäten des täglichen Lebens, funktionelle Selbstständigkeit, progrediente Verschlechterung des Allgemeinzustandes) berücksichtigt werden</p>	↑	2a	(493, 504-509)

\*Grad der Empfehlung: ↑↑ = starke Empfehlung („soll“), ↑ = Empfehlung („sollte“), ↔ = Empfehlung offen („kann“), EK=Expertenkonsens

° Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine (2009, s. Leitlinienreport zu dieser S3 LL)

### 7.7.2 Vorbemerkung

Die *präoperative Risikoevaluation* zielt darauf ab, das perioperative Risiko abzuschätzen und durch geeignete weiterführende Diagnostik und Therapie zu minimieren. Im Folgenden werden patientenspezifische klinische und vasculäre/morphologische Variablen bewertet, die das prozedurale Risiko beeinflussen können.

Bei der *Einschätzung des perioperativen Risikos* können patientenbezogene Variablen wie z.B. Lebensalter, Geschlecht, Begleiterkrankungen, Allgemeinzustand, funktioneller Zustand und Gebrechlichkeit (frailty) und krankheitsbezogene Variablen (Symptomatik ja/nein, Lokalisation und Ausmaß der Erkrankung, Primär- oder Rezidiveingriff) unterschieden werden. Außerdem müssen operative Variablen (z.B. endovaskuläre oder offene OP) und das Umfeld, in welchem die Behandlung stattfinden soll (individuelle und institutionelle Erfahrung, Komplikationsmanagement, Verfügbarkeit von Intensivstationen, Herzkatheterlabor, apparativer Notfalldiagnostik etc.), berücksichtigt werden. Die Beurteilung des OP-Risikos kann sich darüber hinaus zwischen den medizinischen Berufsgruppen (z.B. Anästhesie, Gefäßchirurgie, Innere Medizin, Radiologie) sowie Patienten, Angehörigen und zuweisenden Ärzten deutlich unterscheiden. Außerdem muss der jeweilige Beobachtungszeitraum beachtet werden (während des Krankenhausaufenthalts, innerhalb von 30 Tagen oder eines Jahres etc.).

Bei operativen Eingriffen an der extracraniellen A. carotis wird das perioperative Risiko in *periprozedurale Schlaganfälle* (zerebrale Ischämie, zerebrale Blutung), *systemische/medizinische Komplikationen* (kardial, pulmonal, venöse Thromboembolie, Nierenversagen etc.) und *perioperative Todesfälle* (Schlaganfall, kardial, pulmonal) eingeteilt. Hinzu kommen *lokale Komplikationen* (Nervenläsionen, Wundinfektionen, Nachblutungen).

Hinsichtlich des *Zeitpunkts der OP* können folgende Intervalle unterschieden werden: elektiv (bis maximal 12 Monate), zeitnah (innerhalb von 6 Wochen), dringlich (innerhalb von 6-24 Stunden) und notfallmäßig (bis 6 Stunden) (510). In der CEA- und CAS-Literatur werden für die Behandlung zumeist elektive Eingriffe (bei asymptomatischer Stenose), dringliche CEA oder CAS (innerhalb der nächsten Tage) und Notfallindikationen (Stroke in evolution) unterschieden.

Die Definition des *chirurgischen Hochrisikopatienten* ist ebenfalls uneinheitlich. Während die aktuelle AHA LL zur präoperativen Risikoevaluation nur „low risk“ und „elevated risk“ unterscheidet (kombiniertes Risiko für Tod und Myokardinfarkt bzw. MACE (major cardiovascular event) <1% oder >1%), wird in der aktuellen ESC/ESA LL das kombinierte 30-Tages-Risiko für kardiovaskulären Tod und Myokardinfarkt in drei Gruppen stratifiziert: niedriges Risiko <1%, mittleres Risiko 1-5% und hohes Risiko >5%. CEA und CAS werden bei der ESC/ESA LL beim Vorliegen einer asymptomatischen bzw. symptomatischen Stenose in die „low-risk“ bzw. „intermediate-risk“ Gruppe eingeordnet (sofern keine weiteren schweren Begleiterkrankungen vorliegen) (501, 511).

### 7.7.3 Leitliniensynopse

**NEU 2014:** In der aktuellen gemeinsamen LL der *European Society of Cardiology (ESC)* und der *European Society of Anaesthesiology (ESA)* werden differenzierte Empfehlungen zur präoperativen Evaluation des kardiovaskulären Risikos sowie zu pharmakologischen und revaskularisierenden Maßnahmen zur Reduktion des OP-Risikos gegeben. Außerdem werden das Management bei speziellen Begleiterkrankungen und das perioperative Monitoring behandelt (501). Die CEA einer asymptomatischen Stenose wird allgemein als eine low-risk OP eingestuft, die CEA einer symptomatischen Stenose als intermediate-risk OP<sup>151</sup>.

Allgemein kann das 30-Tages Risiko mithilfe einfacher *Risiko-Scores* abgeschätzt werden. Die *ESC/ESA LL* bezieht sich auf das Modell des National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP), in welchem folgende Variablen als prädiktiv für einen perioperativen MI oder Herzstillstand gelten: Art des operativen Eingriffs, funktioneller Status, erhöhte Kreatinin Werte (>1,5mg%), ASA Klassifikation und Lebensalter (512) (online Zugang über (513)). Die wichtigsten Empfehlungen der *ESC/ESA LL* (501) lassen sich folgendermaßen zusammenfassen (ausführlich in LL-Tabellen, dort auch Empfehlungen bei kongenitalen Herzfehlern und bei pulmonaler Hypertonie):

- *Als klinischer Risikoindex* zur präoperativen Risikostratifizierung wird das NSQIP Modell empfohlen (LoE B). Die Bestimmung von Biomarkern wird in der Routine nicht empfohlen (LoE B)
- Ein präoperatives EKG wird für Intermediate- und Hochrisiko-Operationen empfohlen, nicht für low-risk-OPs (LoE B). Alle Patienten sollen intraoperativ mittels 5-Kanal EKG gemonitort werden (LoE C)
- Eine Routine *Echokardiographie* wird für Intermediate- oder low-risk-OPs nicht empfohlen (LoE C). Belastungstests (*Imaging stress testing*) werden nicht empfohlen vor low-risk-OPs (LoE C)

<sup>151</sup> LL-Tabelle 6



- Die Indikationen zu einer *präoperativen Koronarangiographie und Revaskularisierung* sollen sich nicht von der nicht-operativen Situation unterscheiden (LoE C). Bei kardial stabilen Patienten ist eine Koronarangiographie vor einer low-risk-OP nicht angezeigt (LoE C). Asymptomatische Patienten mit einer koronaren Bypass-OP innerhalb der letzten 6 Jahre können ohne erneute Koronarangiographie operiert werden (LoE B). Die Indikation zur koronaren Revaskularisation richtet sich bei stabilen Patienten nach den entsprechenden LL (LoE B), eine routinemäßige Koronar-OP wird vor einer low- oder intermediate-risk-OP auch bei bekannter KHK nicht empfohlen (LoE B)
- *Beta-Blocker* sollen perioperativ nicht abgesetzt werden und vor low-risk-OPs nicht neu angeordnet werden (LoE B). *Statine* sollen perioperativ weitergegeben werden (LoE C). *Aspirin* soll nach koronarem Stenting für 4 Wochen (bare metal stent) bzw. 3-12 Monate (drug eluting stent) gegeben werden, sofern das Risiko einer lebensbedrohlichen Blutung nicht unverhältnismäßig hoch ist (LoE C)
- Beim Vorliegen einer *Herzinsuffizienz* soll präoperativ eine Echokardiographie oder eine Bestimmung des natriuretischen Peptids zur Bestimmung der LV Funktion erfolgen (LoE A). Diese Patienten sollen vor intermediate or high-risk-OP medikamentös entsprechend gültiger LL vorbehandelt werden (LoE C). Bei neu diagnostizierter Herzinsuffizienz sollen intermediate- und high-risk-OPs für mindestens 3 Monate verschoben werden (LoE C)
- Bei einer *neu diagnostizierten arteriellen Hypertonie* sollen Risikofaktoren und mögliche Endorganschäden abgeklärt werden (LoE C)
- Beim Vorliegen eines *Clappenvitiums* soll vor elektiver intermediate- oder high-risk-OP eine klinische und echokardiographische Evaluation erfolgen (LoE C). Ein Ersatz der Aortenklappe wird für symptomatische Patienten mit hochgradiger Aortenstenose empfohlen (LoE B)
- *Oral eingenommene Antiarrhythmika* sollen präoperativ weitergegeben werden. *COPD Patienten* sollen präoperativ das Rauchen einstellen (> 2 Monate, LoE C)

**NEU 2014/2017:** Außerdem liegen zwei neue LL zur Risikoevaluation bei nicht-herzchirurgischen Operationen aus Kanada (514) und den USA (511) vor. In beiden LL wird unter Verweis auf die *POISE-2 Studie* (515) eine starke Empfehlung gegeben, ASS – mit Ausnahme bei der CEA und herzchirurgischer Eingriffe – aufgrund des höheren Blutungsrisikos abzusetzen (Empfehlungsgrad III, „high-quality-evidence“ bzw. LoE B).

**NEU 2018:** Die *aktuelle ESVS LL* empfiehlt, dass bei 50-99%igen symptomatischen Stenosen, die aufgrund anatomischer und/oder medizinischer Begleiterkrankungen ein erhöhtes CEA-Risiko aufweisen, CAS als Alternative zur CEA erwogen werden sollte, sofern die prozedurale Schlaganfall- und Letalitätsrate <6% liegt (Class IIa, LoE B) (11). Hinsichtlich der medizinischen und anatomischen Hochrisiko-Kriterien wird auf die Angaben des *Centre for Medicare and Medicaid Services (CMS)* und verschiedener *Registerstudien der SVS und der Vascular Study Group of New England* verwiesen (s.u.) (317, 516, 517). Es wird auch darauf hingewiesen, dass die Definition des CEA-Hochrisikopatienten nicht einheitlich erfolgt <sup>152</sup>.

#### 7.7.4 Systematische Reviews, RCTs, Studien zur klinischen Symptomatik

**NEU 2019:** Eine *weitere CSTC-Subgruppenanalyse* an >4.000 CEAs (nur symptomatische Stenosen) erbrachte eine 30-Tages-Schlaganfall- und Todesfallrate der CEA von 4,3%. In der multivariablen Analyse war ein zum Zeitpunkt der Randomisierung schwerer Schlaganfall (modifizierter Rankin Score 3-5) mit einer Risikozunahme für den primären Endpunkt (30-Tages-Schlaganfallrate und Todesfallrate) verbunden (RR 2,50; 95% CI 1,3-4,8) (486).

**NEU 2018:** Eine aktuelle Metaanalyse von 51 Studien mit jeweils >1.000 CEAs zeigt, dass sich die perioperative Schlaganfall- und Letalitätsrate seit dem Jahr 2005 bei der CEA asymptomatischer Stenosen (3,2% vor 2005 vs. 1,5% seit 2005) und symptomatischer Stenosen (5,1% vs. 2,7%) signifikant verringert hat (176) <sup>153</sup>. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass seit 1980 das Durchschnittsalter der Patienten von 60 auf 70 Jahre zugenommen hat. In einem früheren SR konnte gezeigt werden, dass in Studien mit Neurologen als Co-Autoren eine höhere Komplikationsrate mitgeteilt wird als in Publikationen mit ausschließlich chirurgischen Autoren (3,9% vs. 5,6%, p<0,001) (498).

<sup>152</sup> LL-Tabelle 11

<sup>153</sup> KSRA50263, Lokuge K, et al., 2018



### Ältere Studien

In einem SR aller 383 publizierten Studien der Jahre 1980-2000 zeigte sich eine höhere perioperative Schlaganfallrate/Letalität für symptomatische Stenosen (OR 1,62; 95% CI 1,45-1,81). Das OP-Risiko war außerdem erhöht nach einer TIA versus einer okulären Symptomatik (OR 2,31; 95% CI 1,72-3,12). Dringend oder notfallmäßig durchgeführte CEAs hatten ebenfalls ein deutlich höheres Risiko (19,2%, 95% CI 10,7-27,8) als die CEA bei symptomatischen, aber neurologisch stabilen Patienten (OR 3,9; 95% CI 2,7-5,7) (497).

Die deutlich höhere Komplikationsrate der Notfall-CEA wurde in einem weiteren SR der englischsprachigen Literatur der Jahre 1984-2007 bestätigt (332). Bei 176 Patienten mit crescendo-TIA (12 Studien) betrug die perioperative Komplikationsrate für die Endpunkte "Schlaganfall" 6,5% (95% CI 3,4-10,4), „Schlaganfall und Tod“ 9,0% (95% CI 4,3–15,1) und „Schlaganfall, Tod und schwere kardiales Ereignis“ 10,9% (95% CI 5,5-17,9). Bei Patienten mit einem progredienten Schlaganfall („stroke-in-evolution“, n=114) lagen die entsprechenden Ereignisraten mit 16,9% (95% CI 9,2-26,2), 20,0% (95% CI 12,5-28,6) und 20,8% (95% CI 13,2-29,6) deutlich höher.

#### 7.7.5 Systematische Reviews, RCTs, Studien zum Zeitintervall zwischen neurologischem Indikatoreignis und CEA

**NEU 2016:** Im *deutschen Carotisregister* (56.336 konsekutive (früh-)elektive CEAs bei symptomatischen Patienten) hatte das Zeitintervall zwischen neurologischem Indexereignis und CEA in der multivariablen Analyse keinen relevanten Einfluss auf die Krankenhaus-Schlaganfallrate/Tod: innerhalb von 2 Tagen 3,0%, nach 3-7 Tagen 2,5%, nach 8-14 Tagen 2,6%, nach 15-180 Tagen 2,3%) (293). Vergleichbare Daten erbrachte eine Registerstudie aus UK an 23.335 Patienten (30-Tages Schlaganfallrate/Tod, CEA innerhalb von 2 Tagen: 3,7%, nach 3-7 Tagen 2,5%, nach 7-14 Tagen 2,1%, nach 15-21 Tagen 2,6%, nach 22+ Tagen 2,2%) (308).

**NEU 2015:** In einem weiteren rezenten SR (47 Studien, 2015) betrug das kombinierte 30-Tages-Schlaganfall-/Todesfallrisiko der CEA innerhalb von 15 Tagen nach dem Indexereignis 3,8% (95% CI 2,3 – 4,7; 36 Studien). Nach einer TIA betrug dieses Risiko 1,9% (95% CI 0,82-3,31; 14 Studien), nach einem Schlaganfall 4,9% (95% CI 3,43-6,70; 23 Studien). Die sehr frühe CEA (0-7 Tage) war mit einem perioperativen Schlaganfall- und Schlaganfall-/Letalitätsrisiko von 3,3% (95% CI 2,1-4,6; 15 Studien) und 3,6% (95% CI 2,6 – 4,8; 13 Studien) assoziiert. Nach einer TIA betrugten diese Risiken 1,5% (95% CI 0,475-3,10) und 1,9%, nach einem Schlaganfall als Indexereignis 5,3% bzw. 5,6% (95% CI 2,79-9,20) (303)<sup>154</sup>.

### Ältere Studien

In einem SR aller Studien der Jahre 1980-2008 betrug die perioperative Schlaganfallrate/Letalität bei notfallmäßig durchgeführter CEA („stroke-in-evolution“) 20,2% (95% CI 12,0-28,4) und bei Patienten mit crescendo TIA 11,4% (95% CI 6,1-16,7). Für Patienten mit stattgehabter zerebraler Ischämie fanden sich keine Unterschiede beim Vergleich folgender Intervalle: <1 Woche vs. >1 Woche (OR 1,2; 95% CI 0,9-1,7; p=0,17) und <2 Wochen vs. >2 Wochen (OR 1,2; 95% CI 0,9-1,6; p=0,13). Die Autoren 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 (302).

#### 7.7.6 Systematische Reviews, RCTs, Studien zum Einfluss des Lebensalters

**NEU 2017:** In einer Analyse der *deutschen Qualitätssicherungsdaten* zeigte sich eine prozedurale Schlaganfallrate und Letalität von 1,8%. Ein zunehmendes Lebensalter war mit einer höheren Komplikationsrate verbunden (adj. RR/10 Jahre 1,19; 95% CI, 1,14-1,24). Das Lebensalter war dabei deutlich stärker mit dem alleinigen Sterberisiko (RR, 1,68; 95% CI, 1,54-1,84) als mit dem alleinigen Schlaganfallrisiko assoziiert (RR 1,05; 95% CI, 1,00–1,11) (500).

<sup>154</sup> KSRA10772, De Rango P, et al., 2015

**NEU 2016:** In einer aktuellen *CSTC-Metaanalyse* zu den vier großen RCTs zum Vergleich von CEA und CAS bei symptomatischen Carotisstenosen fand sich für die CEA kein relevanter Einfluss des Lebensalters auf das 120-Tages-Schlaganfall-/Todesfallrisiko und das nachfolgende Schlaganfallrisiko (Medianes FU 2,7 Jahre) (289)<sup>155</sup>.

### Ältere Studien

In einem SR aus dem Jahr 2004 (62 Studien) zeigte sich, dass die perioperative Letalität mit dem Lebensalter zunimmt (>75. LJ, OR 1,36; 95% CI 1,07–1,68, >80. LJ, OR 1,80; 95% CI 1,26–2,45). Im Gegensatz hierzu war die perioperative Schlaganfallrate bei älteren Patienten nicht erhöht (499).

### 7.7.7 Systematische Reviews, RCTs, Studien zur Geschlechtszugehörigkeit

**NEU 2017:** Im *deutschen Qualitätssicherungsregister* zeigte sich keine unterschiedliche prozedurale Schlaganfallrate/Letalität bei Männern und Frauen (1,9% versus 1,8%, adjustierte Risk Ratio 1,01; 95% CI 0,93-1,10). Das Geschlecht modifizierte auch nicht den o.g. Effekt des Lebensalters auf das Behandlungsrisiko (500).

**NEU 2015:** In einer rezenten Metaanalyse (2015) zeigte sich andererseits eine signifikant höhere 30-Tages-Schlaganfallrate/Letalität bei Frauen (OR 1,162; 95% CI, 1,067 - 1,266). In der Sensitivitätsanalyse zeigte sich dieser Effekt allerdings nur in Studien, in denen der Einfluss des Geschlechts als sekundäres Outcome-Kriterium untersucht worden war (OR 1,390; 95% CI, 1,148 - 1,684), nicht jedoch in Metaanalysen von Registerstudien (OR 1,025; 95% CI, 0,958 - 1,097) und in Studien, in denen das Geschlecht als primäres Zielkriterium verwendet worden war (OR 1,202; 95% CI, 0,925 - 1,561) (518)<sup>156</sup>.

**Ältere Daten:** In einem SR aus dem Jahr 2004 (62 Studien) hatten Frauen eine signifikant höhere perioperative Komplikationsrate (OR 1,31, 95% CI 1,17–1,47), aber keine erhöhte perioperative Letalität (OR 1,05; 95% CI 0,81–0,86) (499). In einer „gepoolten“ Analyse der Daten aus NASCET und ECST betrug das perioperative Schlaganfall-/Todesfallrisiko 7% (95% CI 6,2–8,0, n=3.157 Patienten) (519). In der Subgruppenanalyse hatten Frauen ein um 50% höheres Risiko. Außerdem waren zerebrale (vs. okuläre) Ereignisse, ein Z.n. zerebraler Ischämie, Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie mit einem signifikant höheren OP-Risiko assoziiert (30, 208).

### 7.7.8 Weitere Variablen

**NEU 2017:** In einer posthoc Analyse der *ACST-1 Studie* wurde ein diastolischer Blutdruck  $\geq 90$ mmHg als einziger statistisch unabhängiger Prediktor für ein höheres 30-Tages Schlaganfall- und Sterberisiko identifiziert (520). Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine Analyse der *ICSS Studie* (nur symptomatische Stenosen), in der ebenfalls ein erhöhter diastolischer Blutdruck (Anstieg um jeweils 10mmHg, Risk Ratio 1,30; 95% CI 1,02-1,66) als einziger klinischer Prognosefaktor für ein erhöhtes 30-Tages-Risiko für Schlaganfall, MI oder Tod gefunden wurde (521).

**NEU 2016:** In einer aktuellen Analyse der *Carotid Stenosis Trialist Collaboration* (nur symptomatische Patienten) konnte gezeigt werden, dass der body-mass-index (BMI) keinen Einfluss auf das perioperative Risiko hatte (289).

### 7.7.9 Weitere Registerdaten zum perioperativen Risiko (Schlaganfall, Letalität, MI)

**NEU 2017:** In einer rezenten Analyse aller *elektiven CEAs in Deutschland* (n=142.074, 2009-2014) betrug die kombinierte Schlaganfallrate und Letalität während des stationären Aufenthalts 1,4% bei asymptomatischen und 2,5% bei symptomatischen Stenosen. Folgende klinisch nicht veränderbare Variablen waren mit einer Risikozunahme assoziiert: zunehmendes Lebensalter, ASA-Klassifikation, symptomatische versus asymptomatische Stenose (adj. Risk Ratio 1,61; 95% CI 1,48-1,76), 50–69%iger Stenosegrad und kontralateraler Carotisverschluss (175). In der zugrundeliegenden verpflichtenden Qualitätssicherung wurden Begleiterkrankungen (KHK, COPD, Diabetes mellitus etc.) nicht systematisch erfasst.

**NEU 2016:** Mithilfe des *Vascular Quality Initiative Cardiac Risk Index* kann die Wahrscheinlichkeit eines *postoperativen MI* abgeschätzt werden. Bei einer Inzidenz eines perioperativen MI von 0,9% (45.340 Patienten) waren folgende

<sup>155</sup> KSRA20704, Howard G, et al., 2016

<sup>156</sup> KSRA3248, Luebke T, et al., 2015

Variablen prädiktiv für das Auftreten eines MI: Lebensalter >80 Jahre (vs <60 Jahre, OR 2,0; 95% CI 1,4-2,9), Kreatinin >1,8mg% oder Dialysepflicht (OR 1,8; 95% CI 1,3-2,5), pathologischer kardialer Stresstest (OR 1,5; 95% CI 1,2-2,0), vorheriger Gefäßeingriff (OR 1,6; 95% CI 1,3-2,0), asymptomatische KHK (OR 1,3; 95% CI 1,0-1,8), symptomatische KHK (OR 1,7; 95% CI 1,3-2,2), insulinpflichtiger Diabetes mellitus (OR 1,6; 95% CI 1,2-2,0) und symptomatische Herzinsuffizienz (OR 1,4; 95% CI 1,0-1,9). Eine vorherige operative oder endovaskuläre Koronarintervention war nicht mit einem höheren Risiko assoziiert (496).

**NEU 2016:** In einer aktuellen Analyse der *Carotid Stenosis Trialist Collaboration* (nur symptomatische Patienten) konnte gezeigt werden, dass der *body-mass-index (BMI)* keinen Einfluss auf das perioperative Risiko hatte (289).

**NEU 2013:** In 2013 wurden anhand von *NSQIP* Daten *Risikoprädiktoren für perioperativen Tod, Schlaganfall oder MI (<30 Tage) bei der CEA asymptomatischer Stenosen* ermittelt und ein Risiko-Index vorgeschlagen. Die Prädiktoren waren: Lebensalter (<60: 0 Punkte; 60-79: -1 Punkt; ≥80 Jahre +2 Punkte), Atemnot (+2 Punkte), COPD (+3 Punkte), vorherige OP/Intervention oder Amputation bei pAVK (+3 Punkte), Angina pectoris innerhalb von 1 Monat (+4 Punkte), abhängiger funktioneller Status (+5 Punkte). Das Behandlungsrisiko wurde stratifiziert in niedrig (<3%, <4 Punkte), intermediate (3-6%, 4-7 Punkte) und hoch (>6%, >7 Punkte). Unter 15.249 Patienten befanden sich 86,2%, 12,6% und 1,2% in der Niedrig-, Intermediate- oder Hochrisikogruppe (495).

**NEU 2013:** In einer *Registerstudie der SVS* wurden die o.g. *high-risk-Kriterien* überprüft: In der CEA Gruppe waren eine symptomatische Stenose (OR 1,8; 95% CI 1,4-2,4), Lebensalter >80 Jahre (OR 1,4; 95% CI 1,02-1,8), Herzinsuffizienz Grad III/IV (OR 1,7; 95% CI 1,03-2,8), Ejektionsfraktion <30% (OR 3,5; 95% CI 1,6-7,7) und eine Angina pectoris (OR 3,9; 95% CI 1,6-9,9) mit einem erhöhten Risiko assoziiert (anatomische Kriterien s. Kap. 7.5.6) (317).

### Ältere Studien

In der *New York Carotid Artery Surgery Studie* (>9.000 CEAs, 2009) wurden folgende Variablen als statistisch unabhängige Prädiktoren eines erhöhten 30-Tages-Risikos für Schlaganfall und Tod identifiziert: Lebensalter ≥80 Jahre (OR 1,30; 95% CI, 1,03-1,64), nicht-weiße Hautfarbe (OR 1,83), Aufnahme aus der Notaufnahme (OR 1,95), asymptomatischer Patient aber zurückliegender Schlaganfall oder TIA (OR 1,40), TIA als OP-Indikation (OR 1,81), Schlaganfall als OP-Indikation (OR 2,40), crescendo TIA oder Stroke-in-evolution (OR 3,61), kontralaterale Carotisstenose ≥ 50% (OR 1,44), schwere neurologische Behinderung (OR 2,94), KHK (OR 1,51) und insulinpflichtiger Diabetes mellitus (OR 1,55) (522).

Das *Centre for Medicare and Medicaid Services (CMS)* hat folgende physiologische Kriterien für ein erhöhtes Risiko bei der CEA definiert: Lebensalter >80 Jahre, Herzinsuffizienz (Grad III/IV), links-ventrikuläre Ejektionsfraktion <30%, instabile Angina pectoris, MI innerhalb der letzten 30 Tage, kürzlich koronare Bypass-OP oder Klappenersatz und Hämodialyse (516).

In mehreren Publikationen wurde die CEA mittels Daten des *National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP)* analysiert. In einer Studie (>13.000 CEA) waren in der multivariaten Analyse folgende präoperative Variablen prädiktiv für einen postoperativen Schlaganfall oder Tod: akutes Nierenversagen mit Anstieg des Kreatinin >3mg% (adjustierte OR 4,7), Paraplegie (OR 3,5), chronische offene Wunde (OR 2,5) eingeschränkte Bewusstseinslage (OR 2,4), TIA (OR 1,6), Schlaganfall mit und ohne neurologisches Defizit (OR 2,1 und 1,5), Angina pectoris innerhalb von 1 Monat (OR 2,2), chronische Einnahme von Kortikosteroiden (OR 2,0), schwere COPD (OR 1,9), pAVK mit Revaskularisierung oder Amputation (OR 1,7), Lebensalter >80 Jahre (OR 1,6) und *der präoperative funktionelle Status* (unabhängig > teilweise abhängig > komplett abhängig, OR 1,7, s.u.) (493). In einer weiteren Analyse an >35.000 CEAs waren ein zunehmendes Lebensalter, männliches Geschlecht, COPD, MI, AP, Herzinsuffizienz, pAVK, TIA oder Schlaganfall und Dialysepflichtigkeit statistisch unabhängige Prädiktoren eines erhöhten 30-Tages-Risikos für Schlaganfall, Tod oder MI. Das Lebensalter beeinflusste das Risiko eines perioperativen MI oder Todes, nicht aber das perioperative Schlaganfallrisiko (494).

### 7.7.10 RCTs und Systematische Reviews zum perioperativen kardiovaskulären Risiko

**NEU 2015:** In einem SR (273 Studien) wurden die periprozeduralen kardiovaskulären Risiken bei CEA und CAS analysiert. MI wurden bei der CEA in 0,87% (95% CI 0,69-1,07) und bei CAS in 0,70% (95% CI 0,54-0,88) beobachtet. Das periprozedurale 30-Tages-Sterberisiko betrug nach CEA 0,92% (95% CI 0,79-1,08, n=274.765 Patienten), nach CAS 0,3% (95% CI 0,83-1,26, 83 Studien, n=39.184). 35% und 24% aller Todesfälle nach CEA waren schlaganfallbedingt oder Folgen eines MI (nach CAS 42% bzw. 18%). Folgende klinische Variablen waren mit einem höheren MI-Risiko

assoziiert: Lebensalter >75-80 Jahre (Risk Ratio 2,02), bekannte KHK (RR 2,90) oder pAVK (RR 3,22), Rezidiv-stenose (RR 3,18) (523)<sup>157</sup>. Dieses Review zeigte methodische Schwächen.

**NEU 2010:** In einem RCT (2005-2008) wurden 426 CEA-Patienten ohne Anzeichen einer KHK und mit normalem EKG und Echokardiographie-Befund präoperativ koronar-angiographiert (Gruppe A, n=218) oder ohne invasive Koronar-diagnostik operiert (Gruppe B, n=210). In Gruppe A fanden sich in 31% der Fälle behandlungsbedürftige Läsionen, die in 97% mittels koronarer PTA und Stenting behandelt wurden. Die CEA wurde im Median 4 Tage später unter doppelter TFH vorgenommen. Es fanden sich keine Unterschiede hinsichtlich der perioperativen Mortalität, Schlaganfallrate und Nachblutungsrate. In Gruppe A erlitten 0% eine Myokardischämie (EKG-Veränderungen und Anstieg der Herzenzyme mit/ohne klinische Zeichen) versus 4,2% in Gruppe B (p=0,01). Die perioperativen Myokardischämien waren 1x tödlich, alle anderen Patienten wurden nach 2-6 Wochen koronar-angiographiert und -intervenierte. Die multivariate Regressionsanalyse erbrachte für die präoperative Koronar-angiographie eine OR von 0,22 (95% CI 0,06-0,81) (502). Langzeitergebnisse s.u.

### Ältere Studien

Im chirurgischen Arm der *NASCET Studie* betrug die kardiovaskuläre Komplikationsrate 8,1% (MI 0,8%, AP 1,3%, dekompensierte Herzinsuffizienz 1%, neu aufgetretene Arrhythmie 1,6%, Hypo- oder Hypertonie 2,9%, plötzlicher Tod 0,1%). Die große Mehrzahl dieser Komplikationen wurde als „milde“ oder „moderat“ eingestuft (524). Im *ECST Trial* betrug die Rate perioperativer MI/AP 0,6% (525) und in der *ACST Studie* 1% (526). In der *GALA Studie* wurden nach lokoregionärer Anästhesie nicht signifikant häufiger MIs (0,5%) als nach Allgemeinnarkose (0,2%) beobachtet (424). Im deutschen Carotis-Register wurden in den Jahren 2013 und 2014 in 0,4% aller CEA ein perioperativer MI dokumentiert (175).

#### 7.7.11 Studien zum kardiovaskulären Langzeit-Risiko nach CEA

**NEU 2017:** Kürzlich wurde ein validiertes Modell zur *Abschätzung des 30-Tages-Schlaganfall-Risikos und des 1-Jahres-Sterbe-Risikos nach CEA einer asymptomatischen Carotisstenose* vorgestellt, welches bei der Indikationsstellung zur CEA eingesetzt werden kann (Tabelle 7-1: Schlaganfall- (30 Tage) und Sterberisiko (1 Jahr) nach CEA einer asymptomatischen Carotisstenose, Modell der Vascular Quality Initiative 2017 (527) (s.a. web links, s.u.) (527).

**NEU 2015:** In einer retrospektiven Studie der „*Vascular Study Group of New England*“ (3.098 CEAs, 20 Kliniken, 2003-2011) wurden folgende Prädiktoren für ein *kombiniertes 1-Jahres Risiko für Schlaganfall, Myokardinfarkt oder Tod* (insgesamt 14,2%) ermittelt: zunehmendes Lebensalter (95% CI 1,0–1,1), Pflegeheimbewohner (95% CI, 1,2 – 6,6), Herzinsuffizienz (95% CI, 1,4–2,8), Diabetes mellitus (95% CI, 1,1–1,3), COPD (95% CI, 1,2–1,5), vorherige zerebrovaskuläre Erkrankung (95% CI, 1,1–1,9) und kontralaterale Stenose der A. carotis interna (95% CI, 1,0–1,2). Rezidivstenosen oder radiogene Stenosen waren nicht mit einem erhöhten Risiko assoziiert. Basierend auf diesen Daten wurde ein Risiko-Index ermittelt: Lebensalter (40-49 Jahre: 0 Punkte; 50-59: 2 Punkte; 60-69: 4 Punkte; 70-79: 6 Punkte; 80-89: 8 Punkte, Leben im Pflegeheim (4 Punkte), jede kardiovaskuläre Erkrankung (2 Punkte), Herzinsuffizienz (5 Punkte), COPD (3 Punkte), Diabetes mellitus (2 Punkte), Grad der kontralateralen Carotisstenose (<50%: 0 Punkte; 50%-69%: 1 Punkt; 70%-99%: 2 Punkte; Verschluss: 3 Punkte). Das 1-Jahres-Risiko schwankte von 2,7% (zusammen 0 Punkte) und 78,3% (zusammen 27 Punkte). Basierend auf *NASCET* Daten wurde ein hohes 1-Jahres-Risiko für Schlaganfall, Tod oder Myokardinfarkt ab einer Ereignisrate von 25,3% angenommen. Dieses Risiko wurde ab insgesamt 13 Punkten erreicht (517).

<sup>157</sup> KSRA484, Boulanger M, et al., 2015

**Tabelle 7-1: Schlaganfall- (30 Tage) und Sterberisiko (1 Jahr) nach CEA einer asymptomatischen Carotisstenose, Modell der Vascular Quality Initiative 2017 (527) (s.a. web links, s.u.)**

	30-Tages-Schlaganfallrisiko	1-Jahr-Sterberisiko
	Punkte	Punkte
Lebensalter 70-79 Jahre / $\geq 80$ Jahre	-/-	3/7
Weibliches Geschlecht	2	
Ipsilateraler Stenosegrad 60-80%/>80%	-1/-2	-/-
Kontralaterale(r) Stenose >70%/Verschluss	2/4	3/4
ASA III, IV oder V	-/2	2/7
KHK mit Angina pectoris oder vorherigem MI	2	-
Herzinsuffizienz, asymptomatisch/symptomatisch	-/-	4/7
Nicht oder medikamentös behandelte COPD	-	5
COPD mit Heimsauerstoff	-	7
Arterielle Hypertonie	2	-
Diabetes mellitus (alle Schweregrade)	-	1
Nikotinabusus (aktuell oder früher)	-	3
Z. n. OP eines Aortenaneurysmas	3	-
Kardialer Stresstest nicht durchgeführt oder pathologisch	-	8
Hämoglobin 10-12 mg%/ $<10$ mg%	-/2	5/8
Glomeruläre Filtrationsrate Grad 2-4/Grad 4 oder 5	$\frac{1}{2}$ (nur Klasse 5)	-/7
Präoperative Gabe eines P2Y12 Antagonisten	-2	-
Präoperative Gabe von Acetylsalicylsäure	-1	-
	- 5-0 Pkt: Risiko $<0,64\%$ 1-2 Pkt: 0,64-0,97%	$<10$ Pkt: Risiko 1,7% 10-15 Pkt: 1,7-3,1%
	>3 Pkt: Risiko $>0,97\%$	>15 Pkt: Risiko 3,1%

**NEU 2010/2015:** In einer nachfolgenden Publikation des o.g. italienischen RCT (502) wurden nach einem medianen FU von 6,2 Jahren in 1,4% (Gruppe A mit präoperativer Koronarangiographie) vs. 15,7% (ohne präoperative Angiographie) Myokardinfarkte erfasst. In der statistischen Analyse zeigte sich erneut eine signifikante Risikoreduktion in Gruppe A (HR 0,78; 95% CI 0,024–0,256;  $p < 0,001$ ). Darüber hinaus zeigt sich in der Subgruppe der  $<70$ -jährigen Diabetiker ein signifikant erhöhtes MI-Risiko. Nach 6 Jahren lebten 95,6% der Gruppe A-Patienten und 89,7% der Gruppe B Patienten ( $p=0,01$ ) (503).

**NEU 2013:** In der *CREST Studie* wurde das 4-Jahres Überleben durch folgende statistisch unabhängige Variablen beeinflusst: Schlaganfall innerhalb von 30 Tagen (HR 2,5), MI  $>30$  Tagen (HR 2,1), aktueller Nikotinabusus (HR 1,7), Diabetes mellitus (HR 1,6), männliches Geschlecht (HR 1,5), KHK oder Herzinsuffizienz (HR 1,5), Lebensalter (HR 1,1) (528).

**NEU 2013:** In einer prospektiven Studie der *Vascular Study Group of New England* an 8.315 Patienten war das 1-Jahres Überleben nach CEA oder CAS bei folgenden Variablen signifikant schlechter (Auswahl): perioperativer Schlaganfall (HR 6,6), perioperativer MI (HR 3,6), COPD mit Heim-Sauerstoff (HR 3,8), Herzinsuffizienz (HR 1,7), Diabetes mellitus (HR 1,4), Niereninsuffizienz (Kreatinin  $>1,8$ mg%, HR 1,7, Dialysepflicht HR 6,1), kontralaterale  $>80\%$ ige Carotisstenose (HR 2,2). Das 5-Jahres Überleben wurde negativ beeinflusst durch: perioperativer Schlaganfall (HR 2,7), perioperativer Myokardinfarkt (HR 2,8), Lebensalter  $>70$  Jahre, medikamentös und/oder mit Heimsauerstoff behandelte COPD, Herzinsuffizienz (HR 1,7), Diabetes mellitus (HR 1,4), Niereninsuffizienz (Kreatinin  $>1,8$ mg%, HR 1,6, Dialysepflichtigkeit HR 5,3), kontralaterale  $>70\%$ ige Carotisstenose und Carotisverschluss (HR 1,3-1,6) (529).

**NEU 2013:** In einer weiteren prospektiven Studie der *Vascular Study Group of New England* an 4.114 Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose betrug das Überleben nach CEA nach 3 und 5 Jahren 90% und 82%. In der multivariaten Analyse waren ein zunehmendes Lebensalter, Diabetes mellitus, Raucheranamnese, Herzinsuffizienz, COPD,



eingeschränkte Nierenfunktion (GFR <60), das Fehlen einer Medikation mit Statinen und eine hochgradige kontralaterale Stenose mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Als „major risk factors“ wurden identifiziert: Lebensalter >80 Jahre, insulinabhängiger Diabetes mellitus, dialysepflichtige Niereninsuffizienz, >80%ige kontralaterale Carotissteno-  
 „Minor risk factors“ waren: Lebensalter 70-80 Jahre, nicht-insulinpflichtiger Diabetes mellitus, Raucheranamnese, COPD, Herzinsuffizienz, nicht-dialysepflichtige Niereninsuffizienz, 50-80%ige kontralaterale Stenose, keine Einnahme von Statinen. Das 5-Jahres-Überleben betrug 94% in einer low-risk Gruppe ( $\leq 2$  minor risk factors), 80% in der medium risk Gruppe (1 major und  $\leq 3$  minor risk factors) und 51% in der Hochrisikogruppe (3 major risk factors oder 2 major und  $\geq 2$  minor risk factors) (530).

### 7.7.12 Web-basierte Risiko Kalkulatoren für die CEA

Perioperativer Schlaganfall (<30 Tage) bei der CEA asymptomatischer Carotisstenosen (531) [http://qxmd.com/calculate/calculator\\_389/vascular-qualityinitiative-vqi-30-day-stroke-risk-index-for-cea](http://qxmd.com/calculate/calculator_389/vascular-qualityinitiative-vqi-30-day-stroke-risk-index-for-cea)

Perioperativer Myokardinfarkt (<30 Tage): [https://qxmd.com/calculate/calculator\\_316/vascular-quality-initiative-vqi-cardiac-risk-index-cri-carotid-endarterectomy](https://qxmd.com/calculate/calculator_316/vascular-quality-initiative-vqi-cardiac-risk-index-cri-carotid-endarterectomy)

Sterberisiko in 1 Jahr nach CEA einer asymptomatischen Carotisstenose (531) [http://qxmd.com/calculate/calculator\\_390/vascular-qualityinitiative-vqi-1-year-mortality-risk-index-for-cea](http://qxmd.com/calculate/calculator_390/vascular-qualityinitiative-vqi-1-year-mortality-risk-index-for-cea)

Sterberisiko in 2 Jahren nach CEA einer asymptomatischen Carotisstenose (531) [https://qxmd.com/calculate/calculator\\_216/asymptomatic-ica-internal-carotid-artery-stenosis-surgical-risk-stratification](https://qxmd.com/calculate/calculator_216/asymptomatic-ica-internal-carotid-artery-stenosis-surgical-risk-stratification)

### 7.7.13 Funktioneller Status als Risiko- und Prognosemarker bei der CEA

**NEU 2018:** Neben der Ermittlung der zumeist co-morbiditäts-assoziierten Risiko-Scores kann zur Risikoeinschätzung vor geplanter CEA auch der Grad einer *funktionellen Selbstständigkeit und Abhängigkeit* herangezogen werden. Im NSQIP wird der funktionelle Status der Selbstversorgung innerhalb der letzten 30 Tage vor einem geplanten operativen Eingriff folgendermaßen definiert (504):

- *Vollkommen unabhängig/independent:* The patient does not require assistance from another person for any activities of daily living. This includes a person who is able to function independently with prosthetics, equipment, or devices.
- *Teilweise abhängig/partially dependent:* The patient requires some assistance from another person for activities of daily living.
- *Vollkommen abhängig/totally dependent:* The patient requires total assistance for all activities of daily living.

In einer weiteren NSQIP Analyse an >24.000 CEAs bei asymptomatischer Stenose war ein „dependent functional status“ der stärkste Prädiktor für ein erhöhtes 30-Tages-Risiko für „major adverse events“, Schlaganfall und Tod (s.u.) (505).

In der o.g. Analyse der NSQIP Daten an >13.000 CEA Patienten waren u.a. der *präoperative funktionelle Status* (unabhängig > teilweise abhängig > komplett abhängig, OR 1,7) prädiktiv für einen postoperativen Schlaganfall oder Tod (493). In weiteren NSQIP-Publikationen an Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose wurde bestätigt, dass funktionell partiell und funktionell komplett abhängige Patienten ein >3-fach erhöhtes Risiko hatten, perioperativ zu sterben oder einen Schlaganfall zu erleiden (532) (505).

Ein weiterer Risiko- und Prognosemarker ist die sog. *frailty (Gebrechlichkeit)*. Folgenden Kriterien sind relevant (506, 507): Gewichtsverlust, abnehmende Kraft beim Greifen, Grad der Erschöpfung, abnehmende physische Mobilität, verringerte Gehgeschwindigkeit. In einem SR zur „frailty und dem postoperativen Outcome bei älteren chirurgischen Patienten“ (2016) wurden 21 verschiedene Messmethoden in 23 Studien identifiziert (dabei 2 Studien mit gemischten gefäßchirurgischen Kollektiven). Hierbei zeigte sich ein starker Zusammenhang zwischen dem Grad der Gebrechlichkeit und der Mortalität nach 30 und 90 Tagen sowie nach einem Jahr, der stationären Verweildauer und der Anzahl postoperativer Komplikationen (508).

### 7.7.14 Bewertung der Evidenz zu klinischen Risikofaktoren

Die Konsensus-Konferenz hat beschlossen, in einem „statement“ Begleiterkrankungen zusammenzufassen, die das Behandlungsrisiko und die Prognose nach CEA negativ beeinflussen können (**Empfehlung A**). Es ist evident, dass die

CEA einer symptomatischen Stenose mit einem höheren Schlaganfall-/Todesfallrisiko assoziiert ist als die CEA einer asymptomatischen Stenose (**Empfehlung B**). Das OP-Risiko bei der CEA einer symptomatischen Stenose ist niedriger bei okulärer Symptomatik und höher nach einem manifesten Schlaganfall. Das Intervall zwischen dem neurologischen Indikatorereignis und der früh-elektiven CEA ist kein Prädiktor für ein erhöhtes Schlaganfall- oder Sterberisiko (**Empfehlung C**), neurologisch instabile Patienten (c-TIA, progredienter Schlaganfall) haben allerdings ein deutlich erhöhtes OP-Risiko.

In mehreren Studien hatten Frauen ein höheres Behandlungsrisiko als Männer. Dieser Befund konnte auf nationaler Ebene (Qualitätssicherung in Deutschland) für die elektive CEA asymptomatischer und symptomatischer Stenosen nicht bestätigt werden.

Ein zunehmendes Lebensalter ist bei der CEA bei Frauen und Männern mit einem zunehmenden Sterberisiko assoziiert, weniger stark mit einem zunehmenden Schlaganfallrisiko (**Empfehlung D**). Das absolute Sterberisiko der CEA liegt in Deutschland bei 0,5% (asymptomatische Stenose) und 0,8% (symptomatische Stenose). Ab dem 80. Lebensjahr steigt die perioperative Letalität auf 0,8% bzw. 1% (asymptomatische CEA bei Frauen und Männern) und jeweils 1,5% bei symptomatischer CEA.

Registerstudien konnten zeigen, dass neben dem Lebensalter und der klinischen Symptomatik die Co-Morbidität signifikanten Einfluss auf das peripoperative Risiko und das nachfolgende kardiovaskuläre Risiko hat. In einer aktuellen LL der *European Society of Cardiology (ESC)* und der *European Society of Anaesthesiology (ESA)* werden eine Reihe von Empfehlungen zur präoperativen Evaluation und Behandlung schwerer Begleiterkrankungen gegeben, die auf die CEA übertragbar sind (**Empfehlungen E und F**). Die wichtigsten Begleiterkrankungen sind:

- Kardiale Erkrankungen: KHK, Herzinsuffizienz
- Arterielle Hypertonie (insbesondere erhöhte diastolische Werte)
- Diabetes mellitus
- Respiratorische Insuffizienz (insbesondere COPD)
- Niereninsuffizienz
- pAVK

In den letzten Jahren wurden mehrere Studien zum Zusammenhang zwischen den sog. Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL), dem Grad der funktionellen Selbstständigkeit und dem Behandlungsrisiko durchgeführt. Diese Untersuchungen belegen, dass eine eingeschränkte oder auch vollkommen aufgehobene funktionelle Selbstständigkeit mit einem deutlich höheren Behandlungs- und FU-Risiko assoziiert ist. Es wird daher empfohlen, neben der Erfassung und Vorbehandlung schwerer Begleiterkrankungen in Zukunft die funktionelle Selbstständigkeit bei der Risikoevaluation zu berücksichtigen (**Empfehlung G**).

Die Frage, ob und in welchem Umfang eine kardiale/koronare Abklärung bei fehlender KHK-Anamnese vor einer elektiven CEA angezeigt ist, erscheint weiterhin ungeklärt.

Unklar ist ebenfalls der Stellenwert der prä- und/oder postoperativen Bestimmung verschiedener *kardialer Biomarker* (z.B. Troponin und das B-type Natriuretische Peptid (BNP)) in der Risikoabschätzung der CEA und der Beurteilung des kardiovaskulären Risikos im weiteren Verlauf. In einer kleinen single-center-Studie waren die Troponin Werte in einer kardiovaskulären Hochrisikogruppe vor und nach CEA nicht erhöht (533). In einer weiteren Studie konnte dieselbe AG zeigen, dass ein perioperativ erhöhter Troponin Wert eher mit einem höheren kardiovaskulären Langzeitrisiko assoziiert ist als eine präoperative Stress-Echokardiographie (534).

Während bei ca. 20% aller großen gefäßchirurgischen Eingriffen eine sog. *Myocardial Injury after Noncardiac Surgery (MINS)* nachgewiesen werden kann (535-538), ist die Häufigkeit subklinischer Myokardischämien und deren Einfluss auf das frühe Behandlungsergebnis und die weitergehende kardiovaskuläre Prognose wenig untersucht. In der ESC/ESA LL (2014) wird für große chirurgische Eingriffe eine schwache Empfehlung abgegeben, vor und nach 48-72 Stunden Troponin zu bestimmen (Class IIb, LoE B) (501), Empfehlungen zu gefäßchirurgischen Eingriffen oder zur CEA liegen nicht vor.



## 7.8 NEU: Evidenzbasierte Einschätzung des perioperativen Behandlungsrisikos II: Welche anatomisch-morphologischen Faktoren sind mit einem erhöhten Risiko assoziiert?

Autoren: Hans-Henning Eckstein (DGG) und Martin Storck (DGG)

### 7.8.1 Empfehlungen zur Risikoeinschätzung anatomisch-morphologischer Variablen

Nr.	Empfehlungen	Grad*	LoE°	Lit.
A	<p><b>NEU:</b> Bei der Indikationsstellung zur CEA sollte berücksichtigt werden, dass folgende anatomisch-morphologische Variablen mit einem höheren CEA-Risiko assoziiert sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tracheostoma</li> <li>▪ Kontralaterale Parese des N. laryngeus recurrens</li> <li>▪ Hohe Carotisbifurkation (C2 oder höher)</li> <li>▪ Kontralateraler Carotisverschluss</li> <li>▪ Mittelgradige 50-69%ige Stenosen (versus 70-99%ige Stenosen)</li> <li>▪ Insuffizienter intracranieller Kollateralkreislauf</li> </ul>	↑	2b	(175, 208, 317, 319, 516, 517)
B	<p><b>NEU:</b> Bei der Indikationsstellung zur operativen Therapie einer Carotis-rezidivstenose oder einer Carotisstenose in einem vorbestrahlten Gebiet soll das höhere Risiko einer zumeist transienten Hirnnervenläsion berücksichtigt werden</p>	↑↑	2a	(378, 380, 539, 540)

\*Grad der Empfehlung: ↑↑ = starke Empfehlung („soll“), ↑ = Empfehlung („sollte“), ↔ = Empfehlung offen („kann“), EK=Expertenkonsens

° Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine (2009, s. Leitlinienreport zu dieser S3 LL)

### 7.8.2 Leitliniensynopse, Systematische Reviews, RCTs (Subgruppen)

**NEU 2018:** Die *aktuelle LL der ESVS* empfiehlt, dass bei 50-99%igen symptomatischen Stenosen mit anatomischem Risiko und/oder medizinisch erhöhtem OP-Risiko, CAS als Alternative zur CEA erwogen werden sollte, sofern die prozedurale Schlaganfall- und Letalitätsrate <6% liegt (Class IIa, LoE B) (11). Hinsichtlich der medizinischen und anatomischen Hochrisiko-Kriterien wird auf die Angaben der CMS und verschiedener Registerstudien der SVS und der Vascular Study Group of New England verwiesen (s.u.) (317, 516, 517). Es wird darauf hingewiesen, dass die Definition des CEA Hochrisikopatienten uneinheitlich ist.

**NEU 2014:** In einer Subgruppenanalyse der *CAVATAS Studie* (2014) konnte gezeigt werden, dass eine Gesamtlänge der Carotisstenose von 0,65x Diameter der A. carotis communis sowohl für die CEA (OR 2,43; 95% CI 1,03-5,73) als auch für CAS (OR 2,79, 95% CI 1,17-6,65) mit einem höheren perioperativen Schlaganfall-/Sterberisiko assoziiert war. Langstreckige Stenosen hatten nach CAS ein deutlich höheres Risiko einer Rezidivstenose (HR 1,68; 95% CI 1,12-2,53) (541).

**NEU 2013:** In einer *Registerstudie der SVS* wurden diese morphologischen „high-risk-Kriterien“ für die CEA (und CAS) überprüft. Hierbei zeigte sich für die CEA Gruppe ein kontralateraler Carotisverschluss (OR 3,2; 95% CI 2,1–4,7) und eine hoch liegende Carotidgabel (definiert als Höhe C2 oder höher, OR 2,7; 95% CI 1,33–5,6) mit einem erhöhten Risiko für Schlaganfall, Tod oder MI assoziiert. Rezidivstenosen waren nach CEA mit einem höheren Sterberisiko verbunden (317).

#### Ältere Studien

Das *Centre for Medicare and Medicaid Services (CMS, USA, 2010)* hat folgende anatomische Kriterien für ein erhöhtes Risiko bei der CEA definiert: kontralateraler Carotisverschluss, kontralaterale Lähmung des N. laryngeus recurrens, Restenose nach CEA, Vorbestrahlung der ipsilateralen Halsseite, sehr hohe oder sehr niedrige lokalisierte Carotisläsion und zuvorige Operationen im Bereich der ipsilateralen Halsseite (516).

In einer „gepoolten“ Analyse der Daten aus *NASCET* und *ECST* betrug das perioperative Schlaganfall-/Todesfallrisiko insgesamt 7% (95% CI 6,2–8,0, 3.157 Patienten) (519). Neben klinischer Variablen (s.o.) war ein ulzerierter Carotisplaque (8% vs 6,5%, HR 1,37; 95% CI 1,03–1,82) sowie ein kontralateraler Carotisverschluss (18% vs 7,0%, HR 2,21; 95% CI 1,33–3,67) mit einem signifikant erhöhten Schlaganfall-/Todesfallrisiko (30 Tage) assoziiert (208). Subgruppenanalysen aus *NASCET* haben außerdem gezeigt, dass das Fehlen intracranieller Kollateralen das 30-Tages Schlaganfallrisiko nach CEA erhöht (319), eine intracranielle Tandemstenose jedoch nicht (67).

### 7.8.3 Strahlen-assoziierte Carotisstenosen

Zur CEA strahlen-assoziierten Carotisstenosen liegen keine RCTs vor.

**NEU 2017:** In einem aktuellen SR (4 Studien, 127 Patienten) fanden sich keine Unterschiede zwischen operativer und endovaskulärer Therapie hinsichtlich der 30-Tages-Risiken für Schlaganfall (OR 0,69; 95% CI 0,13–3,48), Tod (OR 1,96; 95% CI 9,29–12,97) und Myokardinfarkt (OR 2,36; 95% CI 9,29–3,48). Das 30-Tages-Risiko einer Hirnnervenläsion war nach CEA signifikant erhöht (OR 7,09; 95% CI 1,17–42,88). Nach im Mittel 50 Monaten war Mortalität nach CEA signifikant geringer (OR 0,29; 95% CI 0,09–0,97), die Restenoseraten waren nicht unterschiedlich (OR 0,57; 95% CI 0,19–1,67) (542)<sup>158</sup>.

**NEU 2012:** In einem weiteren SR (27 Studien, 533 Patienten) betrug das 30-Tages-Risiko einer perioperativen zerebralen Ischämie (TIA oder Schlaganfall, ipsi- oder kontralateral) nach CEA 3,5% (95% CI 1,5% - 8%) und nach CAS 3,9% (95% CI 2,3%–6,7%). Das CEA-assoziierte Risiko einer Hirnnervenläsion betrug 9,2% (95% CI 3,7% - 21,1%) versus 0% nach CAS. Im Langzeitverlauf wurde eine durchschnittliche jährliche Rate an zerebralen Ischämien von 2,8% (95% CI 2,0–3,9) nach CEA und 4,9% (95% CI 3,6–6,6) beobachtet (Unterschied  $p=0,014$  >50%ige Rezidivstenosen wurden signifikant häufiger nach CAS (5,4%/Jahr; 95% CI 4,3–6,6) als nach CEA (2,8%; 95% CI 1,9–4,0) beobachtet ( $p < 0,003$ ) (539).

#### Ältere Studien

Die CEA einer strahlen-assoziierten Carotisstenose war in einer retrospektiven Serie der Mayo-Klinik (19 Jahre, 60 Patienten, 73 Stenosen) mit einer Schlaganfallrate/Letalität von 2,7% assoziiert (nach CAS 5,4%). Eine zusätzlich erfolgte „neck dissection“ stellte einen weiteren Risikofaktor für die CEA dar (543). In einer vorherigen Untersuchung derselben Arbeitsgruppe konnte eine vorausgegangene Radiatio als ein unabhängiger perioperativer Schlaganfall-Prädiktor identifiziert werden (544).

### 7.8.4 Rezidivstenosen nach primärer CEA

Zur CEA/OP von Rezidivstenosen nach primärer CEA liegen ebenfalls keine RCTs vor.

**NEU 2018:** In einem aktuellen SR (13 Studien, 4.163 Patienten) fanden sich bei der Behandlung von Rezidivstenosen nach CEA tendenziell bessere Ergebnisse nach CAS, die statistisch allerdings nicht unterschiedlich waren hinsichtlich der 30-Tages-Risiken für Schlaganfall (OR 1,28; 95% CI 0,82–2,00), MI (OR 1,32; 95% CI 0,71–2,44) oder Tod (OR 1,82; 95% CI 0,94–3,53). Das Risiko einer Hirnnervenläsion war nach CEA (im Vergleich zu CAS) deutlich erhöht (OR 13,61; 95% CI 5,33–34,16). Während des mittleren Follow-UP von 28 Monaten war CAS mit einer signifikant niedrigeren Rate an erneuten >70%igen Rezidivstenosen assoziiert (OR 2,31; 95% CI 1,13–4,72) (378)<sup>159</sup>.

**NEU 2017:** In einer Auswertung der nordamerikanischen *Vascular Quality Initiative* (VQI, 2003–2015, 2.863 Rezidivstenosen nach CEA, 37% mit erneuter OP und 63% mit CAS behandelt) betrug die 30-Tages-Schlaganfallrate 2,2% (CEA) versus 1,3% (CAS) bei asymptomatischen Patienten und 1,2% vs. 1,6% bei symptomatischen Patienten. Die 30-Tages-Mortalität betrug 1,3% vs. 0,6% ( $p=0,04$ ). MI wurden in 1,4% vs. 1,1%, Hirnnervenläsionen in 4,1% der reoperierten Patienten beobachtet. Zugangskomplikationen wurden nach CAS in 5,3% erfasst. Die risiko-adjustierte Mortalität war nach CEA höher (30 Tage: OR 2,83; 95% CI 1,13–7,14, 1 Jahr: OR 2,27; 95% CI 1,03–4,58). Für die kombinierten Endpunkte (Schlaganfall/Tod mit oder ohne MI) fanden sich nach 30 Tagen und nach einem Jahr keine signifikanten Unterschiede in der risiko-adjustierten Analyse (545).

**NEU 2015:** In einer weiteren rezenten Metaanalyse (13 Studien) zum Stellenwert von CAS oder einer erneuten OP zur Therapie von CEA-Rezidivstenosen fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Methoden mit einer

<sup>158</sup> KSRA60338, Giannopoulos S, et al., 2018

<sup>159</sup> KSRA64940, Texakalidis P, et al., 2018

30-Tages-Schlaganfall-/Todesfallrate von (2,3% nach CAS vs. 2,7% nach Redo-CEA (OR 0,8; 95% CI 0,4-1,8). Außerdem fanden sich keine Unterschiede bei der Behandlung sog. früher Rezidivstenosen (adj. OR 0,3, 95%CI 0,04-1,8) oder späterer Rezidivstenosen (adj. OR 1,6; 95% CI 0,3-7,8). Die Rezidiv-OP war mit einem 5,5%igen Risiko einer (überwiegend vorübergehenden) Hirnnervenläsion, einem 2,7%igen Risiko einer Nachblutung und einem Wundinfektionsrisiko von 0,2% assoziiert (380) <sup>160</sup>.

**NEU 2015:** In einem weiteren SR (50 Studien) fanden sich ebenfalls keine Unterschiede zwischen CEA und CAS bei der Therapie einer Rezidivstenose nach primärer CEA. Erneut fand sich eine höhere Rate an zumeist transienten Hirnnervenläsionen nach Redo-CEA (540) <sup>161</sup>.

### 7.8.5 Bewertung der Evidenz zu anatomisch-morphologischen Faktoren

Die Konsensus-Konferenz hat beschlossen, in einem „statement“ morphologisch-anatomische Variablen zu definieren, die das Behandlungsrisiko und die Prognose nach CEA negativ beeinflussen können (**Empfehlung A**). Ein kontralateraler Carotisverschluss wurde in mehreren Studien als unabhängiger Risikofaktor für die CEA identifiziert. Weitere, aber nur in einzelnen Studien identifizierte anatomisch-morphologische Variablen mit erhöhtem perioperativen Komplikationsrisiko sind: Tracheostoma, 50-69%iger Stenosegrad (versus 70-99%ige Stenose), sehr hoch liegende Carotisbifurkation, insuffizienter intracranieller Kollateralkreislauf und sehr lange Carotisstenosen (>0,65xACC Diameter). Rezidiv-OPs und Vorbestrahlungen sind mit einem höheren Risiko einer zumeist transienten Hirnnervenläsion assoziiert (**Empfehlung B**). Zur kontralateralen Lähmung des N. laryngeus recurrens liegen keine relevanten Studien vor. Das theoretische Risiko einer perioperativen ipsilateralen Läsion des N. laryngeus recurrens (und damit verbundener beidseitiger Stimmbandlähmung) sollte bei der Indikationsstellung zur CEA besonders kritisch beachtet werden.

<sup>160</sup> KSRA1674, Fokkema M, et al., 2015

<sup>161</sup> KSRA4518, Tu J, et al., 2015

## 7.9 NEU: Perioperatives medikamentöses Management bei der CEA

**Autor:** Hans-Henning Eckstein (DGG), Martin Storck (DGG), Kristin Engelhard (DGAI)

### 7.9.1 Empfehlungen zum perioperativen medikamentösen Management

Nr.	Empfehlungen	Grad*	LoE°	Lit.
A	<b>UNVERÄNDERT:</b> Alle Patienten sollen vor und nach einer CEA Acetylsalicylsäure (ASS, 100mg) einnehmen, eine Dauertherapie mit ASS soll nicht unterbrochen werden	↑↑	1b	(154, 515, 546)
B	<b>NEU:</b> Im Intervall zwischen neurologischem Indexereignis und CEA einer symptomatischen Carotisstenose kann die kombinierte Gabe von Acetylsalicylsäure (100mg) und Clopidogrel (75mg) erwogen werden, um das Risiko einer erneuten zerebralen Ischämie zu verringern	↔	2b	(547, 548)
C	<b>NEU:</b> Zur Reduktion des perioperativen Schlaganfallrisikos kann die CEA unter der simultanen Gabe von Acetylsalicylsäure (100mg) und Clopidogrel (75mg) erwogen werden	↔	1b	(549-552)
D	<b>NEU:</b> Bei Patienten mit erhöhtem Risiko einer gastro-intestinalen Blutung unter Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel sollte die Gabe von Protonen-Pumpen-Inhibitoren erfolgen	EK		
E	<b>NEU:</b> Präoperativ soll bei Eingriffen an der extracraniellen A. carotis eine Einschätzung des individuellen venösen Thromboembolie-Risikos erfolgen	EK		(553)
F	<b>NEU:</b> Vor dem Clamping der A. carotis soll eine i.v. Bolus Heparinisierung verabreicht werden. Eine Heparin-Antagonisierung mit Protamin nach Wiederfreigabe (identische Dosis wie Heparin) kann erwogen werden, um die Anzahl OP-pflichtiger Halshämatome zu verringern	EK		
G	<b>NEU:</b> Eine präoperative Therapie mit Antikoagulantien (Vorhofflimmern, künstliche Herzklappe, Lungenembolie) soll unter Berücksichtigung des individuellen Blutungs- und Thromboembolie-Risikos überbrückt werden	EK		(501, 554, 555)
H	<b>NEU:</b> Alle Patienten sollen vor und nach CEA mit einem Statin behandelt werden, eine Dauertherapie mit Statinen soll nicht unterbrochen werden	↑↑	2a	(501)
J	<b>NEU:</b> Beta-Blocker und/oder oral eingenommene Antiarrhythmika sollen perioperativ weitergegeben werden	↑↑	2a	(501)
K	<b>NEU:</b> Bei Patienten mit Diabetes mellitus soll vor einer CEA eine strikte Kontrolle des Blutzuckers (Tagesprofil, Zielwert <180 mg/dl, <10 mmol/L) erfolgen. Perioperativ sollen Hypoglykämien vermieden werden	↑↑	2a	(501, 556)

\*Grad der Empfehlung: ↑↑ = starke Empfehlung („soll“), ↑ = Empfehlung („sollte“), ↔ = Empfehlung offen („kann“), EK=Expertenkonsens

° Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine (2009, s. Leitlinienreport zu dieser S3 LL)

### 7.9.2 Vorbemerkung

Das perioperative medikamentöse Management bei der CEA zielt darauf ab, intraoperative arterielle Thrombosen (koronar, carotidal) zu verhindern, ohne das lokale Blutungsrisiko zu erhöhen. Außerdem soll bei den zumeist multimorbiden Patienten keine relevante Hyper- oder Hypotension auftreten. Insbesondere bei Diabetikern ist auf einen ausgeglichenen Blutzuckerspiegel zu achten. Die perioperative Gabe von Statinen bezweckt eine Plaquestabilisierung und Reduktion des perioperativen Schlaganfall- und MI-Risikos.

Eine Umfrage zum perioperativen medikamentösen Management während der CEA (2009, 399 GefäßchirurgInnen, Mitglieder der VSGBI oder der ESVS, zusammen >11.500 CEAs/Jahr) zeigte, dass die Praxis des perioperativen medikamentösen Managements z.T. deutlich variiert (557):

- *ASS absetzen vor der CEA*: bei asymptomatischer Stenose in 11,9%, bei symptomatischer Stenose in 5,1% in 70%
- *Clopidogrel absetzen vor CEA*: bei asymptomatischer Stenose in 55,3%, bei symptomatischer Stenose in 43,3%
- *Warfarin absetzen vor CEA*: bei asymptomatischer Stenose in 99%, bei symptomatischer Stenose in 72,7% (Wiederansetzen am 1. Tag in 45,6%, am Tag 2-6 in 47,8%)
- *Heparin i.v. vor dem Clamping der A. carotis*: 88,3%, davon in 13,5% und in 17,2% eine routinemäßige oder selektive Antagonisierung mit Protamin-Sulfat
- *Intraoperative Blutdruck-Kontrolle*: 62% streben Normotension an, 24,6% einen erhöhten Blutdruck

### 7.9.3 Perioperative Gabe von Thrombozytenfunktionshemmern (TFH)

#### Leitliniensynopse

In der Mehrzahl der nationalen und internationalen LL wird eine starke Empfehlung ausgesprochen, 75-325mg Acetylsalizylsäure (ASS) vor, während und nach einer CEA zu verabreichen.

**NEU 2018:** In der *aktuellen LL der ESVS* werden folgende starke Empfehlungen gegeben (11):

- alle CEA-Patienten sollen perioperativ mit Thrombozytenfunktionshemmern (TFH) behandelt werden (Grad I, LoE B <sup>162</sup>).
- Niedrig dosiertes ASS (75-325mg tgl.) ist dem höher dosierten ASS überlegen (>635mg tgl., Grad I, LoE B).
- Eine präoperative doppelte TFH (ASS plus Clopidogrel, oder ASS plus Dipyridamol, s.o.) kann bei symptomatischen Patienten (TIA, minor stroke), die auf die CEA warten, erwogen werden (Grad IIb, LoE C).
- Bei Patienten mit erhöhtem Risiko einer gastro-intestinalen Blutung unter der Gabe von Clopidogrel soll die Gabe von Pantoprazol erwogen werden (Grad IIa, LoE B).

**NEU 2018:** In der *aktuellen LL der ESC* wird festgestellt, dass eine TFH-Monotherapie bei >50% asymptomatischen Carotisstenosen nicht in einem RCT untersucht worden ist (29). Zur Prophylaxe des Schlaganfalls im allgemeinen und sonstiger kardiovaskulärer Ereignisse sollte allerdings low-dose-ASS fester Bestandteil des BMT sein, sofern kein erhöhtes Blutungsrisiko vorliegt (Class IIa, LoE C). Beim Vorliegen einer symptomatischen Carotisstenose und perioperativ (CEA) wird eine TFH-Monotherapie empfohlen (Class I, LoE). Alternativ zu ASS kann bei asymptomatischen und bei symptomatischen Carotisstenosen Clopidogrel verabreicht werden <sup>163</sup>.

**NEU 2014/2017:** In zwei neuen LL zur Risikoevaluation bei nicht-herzchirurgischen Operationen aus den USA (511) und aus Kanada (514) wird unter Verweis auf die POISE-2 Studie (515) eine starke Empfehlung gegeben, ASS mit Ausnahme der CEA und herzchirurgischer Eingriffe aufgrund des höheren Blutungsrisikos abzusetzen (Empfehlungsgrad III, „high-quality-evidence“ bzw. LoE B).

**NEU 2014:** Zwei rezente *US LL zur Schlaganfallprävention bei Frauen* sowie zur *Primärprävention des Schlaganfalls* empfehlen ebenfalls die perioperative Gabe von ASS (Grad I, LoE C <sup>164</sup>) (296, 558).

#### RCTs und Reviews zur perioperativen Gabe von TFH

**NEU 2017:** In einem aktuellen SR wurden 3 RCTs und 7 Beobachtungsstudien zur Sicherheit und zum klinischen Ergebnis einer *periprozeduralen doppelten TFH* bei CEA und CAS analysiert (550) <sup>165</sup>. Bei der CEA (ein RCT, 7 Beobachtungsstudien) zeigten sich keine Unterschiede in der perioperativen Schlaganfallrate (0,8% vs. 0,9%) und Todesfallrate (0,3% vs. 0,2%) zwischen doppelter TFH und einer TFH-Monotherapie. Allerdings zeigte sich unter doppelter TFH ein signifikant erhöhtes Risiko für schwere Blutungen (1,3% vs. 0,8%) und Halshämatome (8,2% vs. 6,8%). Außerdem wurde eine signifikant höhere Anzahl von MI unter doppelter TFH erfasst (1,1% vs. 0,7%).

#### Ältere Studien/Reviews

<sup>162</sup> LL-Tabelle 11

<sup>163</sup> LL-Tabelle 12

<sup>164</sup> LL-Tabellen 2 und 3

<sup>165</sup> KSRA34611, Barkat M, et al., 2017

Im *ACE-Trial* wurden verschiedene ASS-Dosierungen untersucht. Hierbei führte eine niedrige perioperative ASS-Dosis zu besseren Ergebnissen als eine hohe Dosis (650-1300mg tgl.). 2.849 CEA-Patienten wurden zu verschiedenen Tagesdosen von ASS randomisiert (81mg-325mg-650mg-1300mg). Die ASS Gabe begann präoperativ und wurde über 3 Monate fortgesetzt. Der kombinierte Endpunkt „Schlaganfall, Myokardinfarkt, Tod“ betrug in der „low-dose-Gruppe (81-325mg) nach 30 Tagen 5,4% vs. 7% in der „high-dose-Gruppe (625-1300mg,  $p=0,07$ ) und nach 3 Monaten 6,2% vs. 8,4% ( $p=0,03$ ) (154).

In einem weiteren RCT (2004) wurde der Effekt einer doppelten TFH auf die Anzahl perioperativer Mikroembolien (TCD) bei der CEA untersucht. Alle Patienten erhielten 150mg ASS plus alternativ 75mg Clopidogrel oder Placebo. In den ersten 3 Stunden nach der CEA konnte die Häufigkeit TCD-detektierter zerebraler (Mikro)-Embolien signifikant reduziert werden (Clopidogrel Gruppe 2,2%, Placebo 18,5%) (549).

In einem älteren *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% CI 0,48-1,24), konnte die Anzahl von „any strokes“ durch ASS signifikant gesenkt werden (OR 0,58; 95% CI; 0,34-0,98;  $p=0,04$ ) (546).

### Sonstige Studien und Register zur perioperativen Gabe von TFH

**NEU 2018:** In einer Analyse der *deutschen Qualitätssicherungsdaten* (117.973 CEAs, 2010-2014) erhielten 82,8% der Patienten eine perioperative Monotherapie mit ASS, 2,7% andere TFH und 4,8% eine doppelte TFH (ASS plus Clopidogrel). In der multivariablen Regressionsanalyse zeigte sich ein signifikant erhöhtes Schlaganfall- und Todesfallrisiko für Patienten ohne perioperative TFH im Vergleich zur Monotherapie mit ASS (RR 1,21; 95% CI, 1,04-1,42). Dies betraf auch die Rate an schweren Schlaganfällen und Todesfällen (RR 1,23; 95% CI 1,02-1,48) (jeweils während der stationären Behandlung). Eine doppelte TFH war mit einem niedrigeren Sterberisiko assoziiert (RR 0,67; 95% CI, 0,51-0,88), allerdings kam es im Vergleich zur Monotherapie mit ASS signifikant häufiger zu revisionsbedürftigen Nachblutungen (RR 2,16; 95% CI, 1,88-2,50) (552).

**NEU 2015/2017:** In einer weiteren Monocenter Studie konnte durch die Einführung einer präoperativen doppelten TFH (75mg ASS + 75mg Clopidogrel +40mg Simvastatin) während des Intervalls zwischen neurologischem Indexereignis und CEA (Median 3 Tage) die Rate erneuter Symptome im Vergleich zu einem historischen Kollektiv von 13% auf 3% gesenkt werden. Die periprozedurale Schlaganfallrate/Letalität betrug nach Implementierung der doppelten TFH vor CEA nur 1%. Insgesamt kam es in 3% zu Blutungskomplikationen (Transformation eines ischämischen Schlaganfalls, Halshämatom, Hauthämatom) (547, 548).

**NEU 2016:** In einer Analyse der *Vascular Quality Initiative* (VQI, 2003-2014) wurden die CEA unter doppelter TFH (7.059 CEA) mit der CEA unter einer TFH-Monotherapie (21.634 CEA) verglichen (551). Patienten unter doppelter TFH waren multimorbider (insbesondere KHK, Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus) und erhielten häufiger eine Wunddrainage und Protamin. In der multivariablen Analyse war die doppelte TFH mit einer höheren Anzahl an Re-OPs aufgrund von Halshämatomen assoziiert (OR, 1,71; 95% CI, 1,0-2,42). Andererseits war eine doppelte TFH mit einer geringeren Rate an TIAs oder Schlaganfall (OR 0,61; 95% CI, 0,43-0,87), Schlaganfall allein (OR 0,63; 95% CI, 0,41-0,97) und der kombinierten Rate „Schlaganfall/Tod“ (OR 0,66; 95% CI, 0,44-0,98) assoziiert. Diese Befunde wurden in einer „propensity matched Analyse“ bestätigt: Re-OP wegen Blutung (1,3% vs 0,7%,  $p=0,004$ ), TIA/Schlaganfall (0,9% vs. 1,6%;  $p=0,002$ ), Schlaganfall allein (0,6% vs. 1,0%,  $p=0,04$ ) und Schlaganfall oder Tod (0,7% vs 1,2%;  $p=0,03$ ).

### Ältere Studien

In einer weiteren nicht-randomisierten Studie erhielten 297 CEA-Patienten 75mg ASS und zusätzlich 75mg Clopidogrel am präoperativen Tag. Die Rate einer erhöhten Anzahl perioperativer zerebraler Embolien (>25 Embolien innerhalb von 10 Minuten, gemessen per TCD) betrug 0,4% und war damit im Vergleich zu einem historischen Kollektiv, in welchem 3,2% aller Patienten eine erhöhte Rate perioperativer Embolien aufzeigten, sehr niedrig. Die Autoren empfehlen deshalb, 75mg Clopidogrel am Vortag der OP (zusätzlich zu 75mg ASS) zu geben und auf ein TCD-Monitoring zur Detektion von Mikroembolien zu verzichten (559).

### 7.9.4 Perioperative Thromboembolie-Prophylaxe

**NEU 2015:** In der aktuellen *interdisziplinären S3 Leitlinie zur Prophylaxe der venösen Thromboembolie* (553) werden folgende Maßnahmen zur VTE-Prophylaxe angegeben:



- *Basismaßnahmen* (Frühmobilisation, Bewegungsübungen, Anleitung zu Eigenübungen)
- *physikalische Maßnahmen* (z.B. Medizinische Thrombose-Prophylaxe-Strümpfe (MTPS)), intermittierende pneumatische Kompression (IPK)
- *medikamentöse Maßnahmen*

Darüber hinaus werden folgende Empfehlungen gegeben:

- Bei allen Patienten mit operativen Eingriffen, Verletzungen oder akuten Erkrankungen soll das Risiko venöser Thromboembolien bedacht werden (↑↑)
- Die Indikationsstellung zur VTE-Prophylaxe soll individuell und risikoadaptiert erfolgen (↑↑), bei allen Patienten sollten „Allgemeine Basismaßnahmen“ zur Anwendung kommen (↑)
- Präoperative Laboruntersuchungen (z.B. D-Dimere) erhöhen nicht die Prädiktivität von postoperativen venösen Thromboembolien. Sie sollen daher zur Risikostratifizierung nicht eingesetzt werden (↑↑)
- Bei Patienten mit mittlerem und hohem VTE-Risiko soll eine medikamentöse VTE-Prophylaxe durchgeführt werden (↑↑)
- Bei Patienten mit mittlerem und hohem VTE-Risiko sollten neben einer medikamentösen Prophylaxe Basismaßnahmen eingesetzt werden (↑). Zusätzlich können physikalische Maßnahmen angewendet werden (⇔).
- Zur medikamentösen VTE-Prophylaxe stehen Heparine, Fondaparinux, Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulantien (NOAK) und Vitamin-K Antagonisten zur Verfügung. Unter Abwägung von Effektivität, Blutungs- und HIT II-Risiko soll NMH gegenüber UFH bevorzugt werden (↑↑)
- Bei Verwendung von UFH sollte regelmäßig eine Kontrolle der Thrombozytenzahl durchgeführt werden (↑), bei Verwendung von NMH kann die Kontrolle in der Regel entfallen (⇔)
- Die medikamentöse VTE-Prophylaxe sollte zeitnah zur risikoverursachenden Situation begonnen werden. (↑), die Dauer der medikamentösen VTE-Prophylaxe soll sich am Fortbestehen relevanter Risikofaktoren für venöse Thromboembolien orientieren (↑↑)

### 7.9.5 Intraoperative Heparinisierung mit Heparin und Antagonisierung mit Protamin

Bei der CEA wird üblicherweise vor dem Klemmen der A. carotis eine i.v. Heparinisierung mit 3000-5000 IU UFH durchgeführt (557). Die Praxis variiert erheblich, da keine Studien vorliegen, die die Über- oder Unterlegenheit verschiedener Dosierungen oder der Gabe von NMH belegen konnten. Die intraoperative Gabe von Protamin zur Antagonisierung der Heparinwirkung vor Wundverschluss ist ebenfalls nicht unumstritten (560).

#### Leitlinien

**NEU 2017:** In der *aktuellen LL der ESVS* wird empfohlen, die Antagonisierung von Heparin mit Protamin zu erwägen, um OP-pflichtige Halshämatome zu verhindern (Class IIa, LoE B <sup>166</sup>) (11).

#### Systematische Reviews und RCTs

**NEU 2016:** In einem SR von 7 Studien (2016, 9.887 Patienten) war die Gabe von Protamin ebenfalls mit einer signifikant niedrigeren Rate an OP-pflichtigen Halshämatomen assoziiert (OR 0,42, 95% CI 0,22-0,8), ohne dass es zu einer höheren Rate an Schlaganfällen gekommen war (OR 0,71; 95% CI 0,49-1,03) (561) <sup>167</sup>.

**NEU 2016:** In einer aktuellen Metaanalyse wurde 12 RCTs und Observationsstudien mit insgesamt 10.621 Patienten eingeschlossen. Hierbei zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich der periprozeduralen Schlaganfallrate (RR, 0,84; 95% CI 0,55-1,29), der MI-Rate (RR 0,89; 95% CI, 0,53-1,51) und der periprozeduralen Mortalität (RR 0,9; 95% CI 0,62-1,29). Die Anwendung von Protamin war allerdings mit einer signifikant niedrigeren Rate schwerer Blutungskomplikationen assoziiert (RR 0,57; 95% CI 0,39-0,84) (562) <sup>168</sup>.

<sup>166</sup> LL-Tabelle 11

<sup>167</sup> KSRA20948, Kakisis JD, et al., 2016

<sup>168</sup> KSRA11948, Newhall KA, et al., 2016



## Ältere Studien

Ein kleiner RCT (Protamin vs. kein Protamin) musste nach dem Einschluss von 64 Patienten abgebrochen werden, da es zu zwei Schlaganfällen in der Protamin-Gruppe gekommen war. Auf der anderen Seite konnte im *VSGNE-Register* gezeigt werden, dass die Gabe von Protamin mit einer signifikant niedrigeren Anzahl an OP-pflichtigen Halshämatomen (1,4% vs. 0,6%) verbunden war, ohne dass es zu einer Zunahme der perioperativen Schlaganfälle gekommen war (563). Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine Analyse des *GALA Trials* (564).

### 7.9.6 Bridging bei Antikoagulation (AK)

Die *ESC/ESA LL* <sup>169</sup> zum kardiovaskulären Assessment und Management nicht-kardialer Operationen (501) und rezente deutsche Übersichtsartikel (555, 565), in welchem auch ein *aktueller Expertenkonsens des American College of Cardiology (ACC)* (554) kommentiert wird, nehmen zur Notwendigkeit und zur Art einer überbrückenden medikamentösen Therapie (Bridging) bei Patienten mit Langzeit-AK Stellung. Zur Langzeit-AK kommen Vitamin-K-Antagonisten (VKA) oder nicht-Vitamin-K-antagonistische orale Antikoagulantien (DOAK bzw. NOAK) zum Einsatz.

### Perioperatives Blutungsrisiko

Während in älteren Studien und Leitlinien das Thromboembolie (TE)-Risiko im Vordergrund stand, wird aktuell eine zusätzliche Einschätzung des *individuellen Blutungsrisikos* empfohlen. In der Bundesauswertung zur CEA in Deutschland wurde für das Jahr 2016 bei 25.878 CEAs eine Rate von 2,16% an OP-pflichtigen Nachblutungen angegeben (566). In einer aktuellen Metaanalyse (13 Studien) zum Stellenwert von CAS oder einer erneuten OP zur Therapie von CEA-Rezidivstenosen betrug das Risiko einer Nachblutung nach erneuter operativer Therapie 2,7% (380) <sup>170</sup>. Bei der Einschätzung des individuellen Blutungsrisikos sind darüber hinaus lokale Faktoren (Halsdicke, Lage der Carotidbifurkation) zu berücksichtigen.

In der rezenten Übersicht von Schellong et al. (555) werden individuelle, patientenspezifische Faktoren benannt, die als prädisponierend für das Risiko einer Blutung gelten (sog. HASBLED-Parameter):

- Hypertonie (systolisch >160mmHg, 1 Punkt)
- Abnorme Leber- und/oder Nierenfunktion (1 oder 2 Punkte)
- Schlaganfall (1 Punkt)
- Blutung in der Anamnese (1 Punkt)
- Labile INR-Einstellung (1 Punkt)
- Elderly (Lebensalter >65 Jahre (1 Punkt)
- Drugs: für eine Blutung prädisponierende Medikamente (TFH, nicht-steroidale Antirheumatika) und/oder Alkohol (>/= 8 Getränke/Woche), 1 oder 2 Punkte

Bei einem Score >3 besteht ein allgemein erhöhtes Blutungsrisiko. Zusätzliche Kriterien sind: Blutungsereignis bei vorhergegangenem Bridging, Blutungsereignis bei ähnlicher vorheriger OP, quantitative oder qualitative Plättchenabnormität, Blutungsereignis in den letzten 3 Monaten (inkl. intracranieller Blutung), INR über dem therapeutischen Bereich zum Zeitpunkt der CEA (VKA).

<sup>169</sup> LL-Tabelle 6

<sup>170</sup> KSRA1674, Fokkema M, et al., 2015

## Perioperatives Thromboembolie-Risiko

In der Übersicht von Schellong et al. (555) erfolgt folgende Risikostratifizierung:

**Tabelle 7-2: Risikostratifizierung der perioperativen Thromboembolie**

	Mechanische Herzklappe	Vorhofflimmern	Venöse Thromboembolie
<b>Niedriges Risiko (TE-Risiko &lt;5%/Jahr)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Doppelflügelklappenklappenprothese (≥3 Monate) ohne VHF und ohne weitere Schlaganfall-RF</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CHADS2-Score 0–2</li> <li>CHA2DS2-VASc-Score 0–2</li> <li>Kein Z. n. TIA, Insult oder systemischer Embolie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>VTE vor &gt;12 Monaten ohne weitere RF *</li> </ul>
<b>Mittleres Risiko (TE-Risiko 5–10%/Jahr)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Doppelflügelklappenklappenprothese und ≥1 RF *</li> <li>Biologische Herzklappenprothese oder Herzklappen-rekonstruktion in den ersten 3 postop. Monaten bei Sinusrhythmus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CHADS2-Score 3 oder 4</li> <li>CHA2DS2-VASc-Score 3 oder 4</li> <li>Zustand nach TIA, Insult oder systemischer Embolie ≥3 Monate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>VTE vor 3–12 Monaten</li> <li>Milde Thrombophilie (z.B. heterozygote Faktor-V-Leiden- oder Prothrombinmutation G20210A)</li> <li>Rezidierte VTE</li> <li>Aktive Krebserkrankung (behandelt vor ≤6 Monaten oder palliativ)</li> </ul>
<b>Hohes Risiko (TE-Risiko &gt;10%/Jahr) **</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Jede Mitralklappenprothese</li> <li>Jede Kugel- oder Kippscheibenaortenklappenprothese</li> <li>Zustand nach TIA oder Insult vor ≤6 Monaten</li> <li>Biologische Mitralklappenprothese mit VHF</li> <li>Doppelflügelklappenklappenprothese und &gt;1 RF *</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CHADS2-Score 5 oder 6</li> <li>CHA2DS2-VASc-Score 5–9</li> <li>Zustand nach TIA, Insult oder systemischer Embolie vor ≤3 Monaten</li> <li>Rheumatische valvuläre Herzerkrankung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>VTE vor ≤3 Monaten</li> <li>Schwere Thrombophilie (z.B. Antithrombin-, Protein-C- oder Protein-S-Mangel, Antiphospholipidsyndrom, multiple Abnormitäten)</li> <li>VTE mit Lungenembolie vor 3–12 Monaten</li> </ul>

CHADS2 „Congestive heart failure, hypertension, age ≥75 years, diabetes mellitus, stroke or TIA“, CHA2DS2-VASc „CHADS2 plus age 65–74 years, sex category“,

TE=Thromboembolie, TIA=transitorische ischämische Attacke, VHF=Vorhofflimmern, VKA=Vitamin-K-Antagonisten, VTE=venöse Thromboembolie

\* Risikofaktoren (RF): Vorhofflimmern, Zustand nach Insult oder TIA, Hypertonie, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, Alter >75 Jahre

\*\* Hochrisikopatienten sind auch diejenigen mit Z.n. Insult oder TIA >3 Monate vor dem geplanten Eingriff und einem CHADS2-Score <5 sowie Patienten mit Z.n. TE während einer zeitweisen Unterbrechung der VKA-Therapie oder Patienten, bei denen Operationen, die mit einem erhöhten Insult- oder TE-Risiko einhergehen, durchgeführt werden sollen (z. B. Herzklappenersatz, *Karotisendarterektomie*, große Gefäßoperationen)

## Elektives Bridging

Empfehlungen der ESC/ESA LL <sup>171</sup> (501):

- Für Patienten mit *Vitamin K Antagonisten (VKA)* und hohem Thromboembolie-Risiko (z.B. Vorhofflimmern mit CHADS2 Score >4, künstliche Herzklappe, kürzlich implantierte biologische Herzklappe, kürzlich operierte Mitralklappe, <3 Monate) oder kürzliche TE (<3 Monate) sowie bei Patienten mit Thrombophilie wird ein Bridging mit UFH oder NMH empfohlen. Für NMH (s.c Applikation, ggfs. gewichts-adaptiert) wird die Dosis als besser angesehen. Für Patienten mit hohem TE-Risiko wird eine therapeutische Dosis (NMH 2x täglich) empfohlen, bei niedrigem TE-Risiko eine halb-therapeutische Dosis (NMH 1x täglich). Die letzte NMH Dosis soll weniger als 12h vor der geplanten OP gegeben werden.
- In Abhängigkeit von den verwendeten oralen VKA sollte die Gabe bei Warfarin 3-5 Tage, bei Phenprocoumon 5-7 Tage präoperativ gestoppt werden. Der Patient ist operabel, wenn ein INR-Wert von <1,5 erreicht worden ist. Die NMH (oder UFH) Therapie soll beginnen, sobald ein INR-Wert <2 erreicht worden ist.
- Bei Patienten unter *nicht-oralen direkten AK (NOAK, Dabigatran (direkter Thrombin Inhibitor), Rivaroxaban, Apixaban oder Edoxaban (direkte Faktor Xa Inhibitoren)*, ist aufgrund der kurzen biologischen Halbwertszeit (HWZ) ein Bridging oft nicht notwendig. Eine Ausnahme kann vorliegen, wenn die OP für mehrere Tage verschoben werden muss und ein hohes TE-Risiko vorliegt. Grundsätzlich wird empfohlen, NOAKs entsprechend dem 2-3fachen ihrer HWZ präoperativ zu pausieren (bei hohem chirurgischen Blutungsrisiko 4-5x HWZ). Beim

<sup>171</sup> LL-Tabelle 6

Vorliegen einer schweren Niereninsuffizienz sollte NOAK früher pausiert werden. Postoperativ können NOAKs 1-2 Tage postoperativ (bei hohem Blutungsrisiko 3-5 Tage) wieder verabreicht werden. In der postoperativen Überbrückungsphase kann eine Therapie mit NMH oder UFH (s.o.) erwogen werden.

- Beim Vorliegen einer *künstlichen Herzklappe* ist die Datenlage für UFH besser. Es ist möglich, UFH (Perfusor) bis zu 4h vor der OP zu geben. Bei einem INR Wert  $>1,5$  muss die OP evtl. verschoben werden. Postoperativ kann UFH weitergegeben werden, bis der INR im therapeutischen Bereich liegt. Der optimale Zeitpunkt der Weiterbehandlung mit NMH oder UFH wird mit 1-2 Tagen postoperativ angegeben, die Dosis soll der präoperativen Dosierung plus einer zusätzlichen Gabe von 50% der bisherigen Dosis für 2 Tage entsprechen. NMH oder UFH sollen weitergegeben werden, bis der INR wieder im therapeutischen Bereich ist.

Bei den Empfehlungen von Schellong et al. 2018 (555) wird die CEA als eine OP aufgeführt, die grundsätzlich mit einem erhöhten TE-Risiko ( $>10\%$ /Jahr, s. a. Tabelle 7-2: Risikostratifizierung der perioperativen Thromboembolie assoziiert ist. Allgemein erfolgt die nachfolgende vereinfachte Risikostratifizierung für die periprozedurale Antikoagulationsstrategie:

- *Niedriges TE-Risiko und niedriges Blutungsrisiko (HASBLED  $<3$ ):* VKA beibehalten
- *Niedriges TE-Risiko und hohes Blutungsrisiko (HASBLED  $\geq 3$ ):* VKA pausieren ohne Bridging oder VKA pausieren und Bridging mit NMH in prophylaktischer Dosierung
- *Mittleres TE-Risiko und niedriges Blutungsrisiko (HASBLED  $<3$ ):* VKA beibehalten oder Bridging mit NMH in prophylaktischer/halbtherapeutischer Dosierung
- *Mittleres TE-Risiko und hohes Blutungsrisiko (HASBLED  $\geq 3$ ):* VKA pausieren ohne Bridging oder VKA pausieren und Bridging mit NMH in prophylaktischer Dosierung
- *Hohes TE-Risiko und niedriges Blutungsrisiko (HASBLED  $<3$ ):* VKA beibehalten oder VKA pausieren und Bridging mit NMH in halb-/volltherapeutischer Dosierung
- *Hohes TE-Risiko und hohes Blutungsrisiko (HASBLED  $\geq 3$ ):* VKA pausieren ohne Bridging oder VKA pausieren und Bridging mit NMH in prophylaktischer/halbtherapeutischer Dosierung

Als *therapeutische Dosierung* wird die Dosis definiert, die laut Fachinformation (FI) zur Therapie akuter tiefer Venenthrombosen und Lungenembolien empfohlen wird. Als *halbtherapeutische Dosierung* gilt die Hälfte der Dosis, die laut FI zur Therapie akuter tiefer Venenthrombosen und Lungenembolien empfohlen wird. Als *prophylaktische Dosierung* gilt die Dosis, die laut FI der Präparate zur peri- und postoperativen Primärprophylaxe tiefer Venenthrombosen bei Patienten mit hohem thromboembolischem Risiko empfohlen wird (Hochrisikoprophylaxe).

### Notfallmäßiges/dringliches Aufheben der Antikoagulation (AK)

Empfehlungen der ESC/ESA LL <sup>172</sup> (501):

- Bei VKA Patienten, bei denen aufgrund einer dringlichen OP die AK möglichst schnell aufgehoben werden soll, wird die Gabe von 2,5-5mg Vitamin K (oral oder i.v.) empfohlen. Der Effekt der Vitamin K Gabe ist nach 6-12h messbar (INR). Bei noch größerem Zeitdruck sollen neben einer niedrig dosierten i.v. Gabe von Vitamin K Frischplasma und/oder Prothrombin-Komplex (PBSB), bestehend aus den Faktoren II, VII, X, IX, Protein C, S und Z, gegeben werden.
- Bei Patienten unter UFH ist der Stopp der Therapie zumeist ausreichend, da bereits nach ca. 4h eine normale Koagulation erreicht ist. Bei s.c Applikation von UFH ist das Intervall länger. Eine sofortige Antagonisierung von UFH ist mit Protamin möglich. Die Dosis soll der Menge an Heparin entsprechen, die in den letzten 2h verabreicht worden ist (1:1 Dosierung).
- Bei Patienten unter NMH ist die Antikoagulation nach ca. 8h aufgehoben. Auch hier kann Protamin i.v. verabreicht werden, allerdings wird die Anti-Faktor Xa Aktivität der NMH niemals komplett neutralisiert (max. 50%).

<sup>172</sup> LL-Tabelle 6

## Postoperative NMH-Gabe und Wiederaufnahmen der Antikoagulation

Schellong et al. empfehlen, die postoperative Dosierung der NMH-Gabe und den Wiederbeginn der VKA-Therapie unter Berücksichtigung des OP-Verlaufs (Blutverlust, aktuelle Blutungsneigung) und des TE-Risikos durchzuführen. Für die erste postoperative NMH-Gabe soll eine möglichst niedrige Dosierung gewählt werden. In der Regel seien prophylaktische Dosierungen ausreichend. Der Zeitpunkt für die erste postoperative NMH-Gabe würde normalerweise in einem Rahmen von 12 bis 48h nach dem Eingriff liegen. In der Regel sei eine erste NMH-Gabe am Morgen nach dem Eingriff ausreichend, lediglich bei Hochrisikopatienten sollte schon am Abend des Eingriffs NMH gegeben werden, dann aber möglichst in prophylaktischer Dosierung. Über den Wiederbeginn der VKA-Therapie muss unter Berücksichtigung der Art und Schwere der OP und des Reoperationsrisikos entschieden werden. Spezifische Aussagen zum Vorgehen nach CEA werden von Schellong et al. allerdings nicht gemacht (555).

Im klinischen Alltag wird häufig am 2. postoperativen Tag mit einer doppelten Erhaltungsdosis die VKA-Therapie fortgesetzt und ab dem 4. postoperativen Tag die einfache Erhaltungsdosis verabreicht. Dabei sollten Arzneimittelinteraktionen, die Leberfunktion und der Ernährungszustand des Patienten abgewogen und der Wiederaufnahmezeitpunkt bei erhöhtem Blutungsrisiko verschoben werden. Grundsätzlich kann nach stabilem Erreichen des Zielkorridors die Heparin-Gabe abgesetzt werden.

### 7.9.7 Sonstige perioperative medikamentöse Therapie (Statine, Antihypertensiva etc.)

#### Leitliniensynopse

**NEU 2018:** In der *aktuellen LL der ESVS* wird empfohlen, eine Therapie und Langzeitprophylaxe mit Statinen vor der CEA zu beginnen, und diese postoperativ auf Dauer fortzuführen (Grad I, LoE B) (11) <sup>173</sup>.

- Patienten mit *arterieller Hypertonie* sollen antihypertensiv behandelt werden, der Zielwert beträgt <140/90 mmHg (Grad I, LoE A). Ein zu starker Blutdruckabfall soll in der Frühphase nach Beginn der Symptomatik und vor geplanter CEA oder CAS vermieden werden, ein exzessiv erhöhter Blutdruck (>180/90 mmHg) muss aber behandelt werden (Grad IIa, LoE C).
- Bei Patienten mit *Diabetes mellitus und symptomatischer Carotisstenose* wird eine strikte Kontrolle des Blutzuckerspiegels empfohlen (Grad I, LoE C), bei diesen Patienten liegt der angestrebte Blutdruckwert bei <140/85 mmHg (Grad I, LoE B).

**NEU 2014:** In der aktuellen gemeinsamen LL der *European Society of Cardiology (ESC) und der European Society of Anaesthesiology (ESA)* wird die CEA einer asymptomatischen Stenose allgemein als eine low-risk OP eingestuft, die CEA einer symptomatischen Stenose als intermediate-risk OP (501). Beta-Blocker sollen präoperativ nicht abgesetzt werden und vor low-risk-OPs nicht neu angeordnet werden (LoE B). Statine sollen perioperativ weitergegeben werden (LoE C). Oral eingenommene Antiarrhythmika sollen präoperativ weitergegeben werden (LoE C). COPD Patienten sollen präoperativ das Rauchen einstellen (> 2 Monate, LoE C) <sup>174</sup>.

### 7.9.8 Weitere Studien und Register

**NEU 2018:** In einer aktuellen Metaanalyse (6 Studien, 7.053 CEA-Patienten) konnte gezeigt werden, dass die perioperative Gabe von Statinen zu einer signifikanten Reduktion der 30-Tages-Letalität nach CEA führt (OR 0,26; 95% CI 0,10-0,61), nicht aber zu einer signifikanten Reduktion der 30-Tages-Schlaganfall- und MI-Raten (OR 0,40; 95% CI 0,15-1,09 und OR 0,77; 95% CI 0,26-2,24) (567) <sup>175</sup>.

**NEU 2018:** In einer rezenten *Kohortenstudie aus Ontario/Kanada* an allen im Zeitraum 2002-2014 mittels CEA oder CAS behandelten >66-jährigen Patienten befanden sich 73,6% aller Patienten unter einer periprozeduralen Statin-Therapie. Nach 1 Jahr hatten „Statin-Patienten“ eine signifikant niedrigere Rate an kardialen und/oder zerebrovasculären Ereignissen (adj. HR 0,76; 95% CI 0,70-0,83). Dies betraf auch die 5-Jahres-Ereignisrate (adj. HR 0,75; 95% CI 0,71-0,80). Der Vorteil der Statintherapie betraf CEA- und CAS-Patienten gleichermaßen, sowie symptomatische und asymptomatische Carotisstenosen (568).

In der *ESVS-LL* (11) werden zwei retrospektive Studien referiert, in welchen die perioperative Gabe von Statinen mit einer signifikanten Reduktion der Komplikationsrate bei der CEA assoziiert war. In einer Studie bei 1.566 CEA betraf

<sup>173</sup> LL-Tabelle 11

<sup>174</sup> LL-Tabelle 6

<sup>175</sup> KSRA72932, Texakalidis P, et al., 2018

dies die Schlaganfallrate (1,2% vs. 4,5%, OR 0,35; 95% CI 0,15-0,85) und die perioperative Letalität (0,3% vs. 2,1%, OR 0,20; 95% CI 0,04-0,99) (569). 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% CI 0,07-0,90) und eine 45%ige Risikoreduktion für den Endpunkt "Tod oder ischämischer Schlaganfall" (OR 0,55; 95% CI 0,32-0,95) erzielt werden (570).

### 7.9.9 Leitlinienempfehlungen zur perioperativen Therapie des Diabetes mellitus

**NEU 2018:** In der *aktuellen LL der ESVS* wird bei Patienten mit Diabetes mellitus und symptomatischer Carotisstenose eine strikte Kontrolle des Blutzucker(BZ)-Spiegels empfohlen (Grad I, LoE C), bei diesen Patienten liegt der angestrebte Blutdruckwert bei <140/85 mmHg (Grad I, LoE B) (11).

Weitere rezente Studien liegen hierzu nicht vor.

### 7.9.10 Bewertung der Evidenz

Obgleich keine guten Daten aus RCTs zur Gabe von TFH bei asymptomatischen Carotisstenosen vorliegen, wird in nahezu allen LL eine derartige Therapie – zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse – auf Dauer empfohlen. Bei symptomatischen Carotisstenosen ist die Datenlage etwas besser. TFH müssen auch perioperativ verabreicht werden, die Dosis liegt zwischen 75-325mg (**Empfehlung A**).

Im Intervall zwischen neurologischem Indexereignis und CEA einer symptomatischen Carotisstenose kann die kombinierte Gabe von Acetylsalicylsäure (100mg) und Clopidogrel (75mg) erwogen werden, um das Risiko einer erneuten zerebralen Ischämie zu verringern (**Empfehlung B**).

Bezüglich einer routinemäßigen präoperativen doppelten TFH ist die Datenlage noch nicht ausreichend. Aktuell liegt nur ein RCT vor (549). Registerdaten weisen allerdings daraufhin, dass die Rate an zerebralen Ischämien und perioperativen Todesfällen bei der CEA unter doppelter TFH etwas niedriger sein könnte (551, 552). Außerdem kann die Rate früher zerebraler Rezidiv-Ischämien gesenkt werden. Andererseits steigt die Rate OP-pflichtiger Nachblutungen deutlich an. Es sind weitere vergleichende Studien notwendig, die weitere Endpunkte beinhalten sollten (z.B. neue DWI Läsionen unter Monotherapie und doppelter THF, subklinische Myokardischämien etc.) (**Empfehlung C**).

Bezüglich der perioperativen Heparinisierung und der intraoperativen Antagonisierung ist die Datenlage schwach. Protamin war in mehreren Studien und Reviews mit einer niedrigeren Rate an Nachblutungen assoziiert, ohne einen Anstieg der thrombotischen Komplikationen. In einem Kommentar zu beiden o.g. SR/MA zur intraoperativen Heparin-Antagonisierung mit Protamin wurde jedoch angemerkt, dass die Protamindosis in den eingeschlossenen Studien geschwankt hat und Protamin – bei zu starker Dosierung – sogar antikoagulatorische Effekte haben kann. Außerdem wurden CEAs mit und ohne Patch eingeschlossen, obwohl der Verzicht auf einen Patch per se ein höheres Schlaganfallrisiko darstellen kann. In den drei Studien, in denen regelhaft eine Patchplastik durchgeführt worden war, traten perioperative Schlaganfälle ausschließlich in der Protamingruppe auf. Die Autoren empfehlen daher, Protamin nur dann zu verwenden, wenn ein zu starker Heparineffekt vermutet wird (571) (**Empfehlung F**).

Zum Bridging bei Patienten unter VKA, NOAKs oder UFH/NMH liegen für die CEA keine Studien vor. Die Hintergrundtexte und Empfehlungen wurden daher aus Leitlinien zum Management nicht-herzchirurgischer Patienten und einem rezenten Übersichtsartikel übertragen (555) (**Empfehlung G**). Insgesamt kann davon ausgegangen werden, dass die CEA unter Berücksichtigung der HASBLED-Kriterien eher mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert ist. Andererseits muss (insbesondere bei symptomatischen Carotisstenosen) auch von einem erhöhten Thromboembolie-Risiko ausgegangen werden. Somit sollte für die meisten CEA-Patienten mit Langzeit-AK ein Bridging mit NMH in prophylaktischer oder halbtherapeutischer Dosierung erwogen werden.

Die sonstige perioperative Medikamentengabe (Statine, Antihypertensiva etc) orientiert sich an Empfehlungen internationaler Leitlinien. Statine sollen vor, während und nach einer CEA auf Dauer gegeben werden (**Empfehlung H-K**).

## 7.10 Optimales Management operationsspezifischer Komplikationen

Autor: Hans-Henning Eckstein (DGG)

### 7.10.1 Empfehlungen zum Komplikationsmanagement

Nr.	Empfehlungen	Grad*	LoE°	Lit.
<b>A</b>	<b>UNVERÄNDERT:</b> Beim Verdacht auf das Vorliegen einer intraoperativen Clamping-Ischämie sollte beim wachen Patienten und beim Patienten in Allgemeinnarkose ein intraluminaler Shunt eingelegt werden	↑	2a	(572)
<b>B</b>	<b>MODIFIZIERT:</b> Bei Verdacht auf das Vorliegen einer intraoperativen zerebralen Embolie sollten die operierte Carotidbifurkation und die intracraniellen Gefäße umgehend mittels Angiographie und/oder Duplex-Sonographie überprüft werden		EK	
<b>C</b>	<b>MODIFIZIERT:</b> Beim Vorliegen eines früh-postoperativen neurologischen Defizits und sonographisch festgestellter arterieller Thrombose im Bereich der operierten Carotidbifurkation sollte eine sofortige operative Revision durchgeführt werden, wenn dadurch die Ursache des neurologischen Defizits behoben werden kann. Eine ohne Zeitverlust durchgeführte CTA kann bei der Indikationsstellung helfen		EK	
<b>D</b>	<b>MODIFIZIERT:</b> Akute Verschlüsse intracranieller Arterien sollen auch nach einer CEA mittels endovaskulärer Techniken behandelt werden	↑↑	2a	(573, 574)
<b>E</b>	<b>MODIFIZIERT:</b> Bei Verdacht auf das Vorliegen eines früh-postoperativen Hyperperfusions-Syndroms (HPS) und/oder einer intracraniellen Blutung soll umgehend eine neurologische Untersuchung, eine Computer-Tomographie (CCT) oder alternativ ein MRT des Gehirns erfolgen	↑↑	2a	(575, 576)
<b>F</b>	<b>MODIFIZIERT:</b> Bei Nachweis eines früh-postoperativen Hyperperfusions-Syndroms (HPS) und/oder einer intracraniellen Blutung soll der systolische RR-Wert 140mmHg nicht übersteigen und eine Stroke-Unit-Therapie erfolgen. Bei Raumforderung ist ggf. eine operative Entlastung erforderlich. Es soll eine neuro-intensivmedizinische Überwachung erfolgen		EK	
<b>G</b>	<b>UNVERÄNDERT:</b> Kardiovaskuläre, pulmonale und sonstige allgemeine Komplikationen nach CEA sollen entsprechend internistischer und intensivmedizinischer Standards und Leitlinien unter Hinzuziehung entsprechender Fachexpertise behandelt werden. Hierfür soll die erforderliche personelle und technische Ausstattung vorgehalten werden		EK	
<b>H</b>	<b>UNVERÄNDERT:</b> Bei Verdacht auf das Vorliegen einer Hirnnervenläsion soll eine zentrale von einer peripheren Parese differenziert werden. Bei iatrogenen Nervenläsionen ohne klinische und neurophysiologische Anzeichen einer Reinnervation sollte nach 3-4 Monaten eine operative Freilegung und gegebenenfalls Rekonstruktion erfolgen		EK	
<b>J</b>	<b>NEU:</b> Frühe und späte Infektionen der Halsweichteile sollen testgerecht antibiotisch behandelt werden. Abszesse sollen operativ eröffnet werden, prothetisches Material soll durch körpereigene Vene oder biologisches Material ersetzt werden		EK	
<b>K</b>	<b>UNVERÄNDERT:</b> Postoperative Nachblutungen/Hämatome mit Atemnot und/oder Schluckstörungen stellen einen Notfall dar, der unverzüglich einer operativen Revision zugeführt werden soll		EK	

\*Grad der Empfehlung: ↑↑ = starke Empfehlung („soll“), ↑ = Empfehlung („sollte“), ↔ = Empfehlung offen („kann“), EK=Expertenkonsens

° Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine (2009, s. Leitlinienreport zu dieser S3 LL)

### 7.10.2 Vorbemerkung

Perioperative Komplikationen nach CEA lassen sich folgendermaßen einteilen:

**Perioperative Todesfälle:** perioperativer Schlaganfall, kardial (Myokardinfarkt, dekompensierte Herzinsuffizienz, maligne Herzrhythmusstörungen), respiratorisch (Aspiration, Pneumonie) oder thromboembolisch (fulminante Lungenembolie).

**Intra- und postoperativer Schlaganfall** (zerebrale Ischämie, zerebrale Blutung): in einer retrospektiven Studie an >3.000 CEAs hatten Riles et al. bereits 1994 festgestellt, dass perioperative Schlaganfälle durch eine hämodynamisch verursachte Ischämie (sog. Clamping-Ischämie, 15%), durch eine sofortige oder verzögerte Thrombose im Bereich der operierten Carotidbifurkation (40%), durch eine postoperative zerebrale Blutung (18%), durch andere chirurgische Ursachen (Wundinfektion, Nachblutung, 20%) oder durch andere Emboliequellen (Aortenbogen, Herz) verursacht werden können (577). In späteren Studien wurde bestätigt, dass ca. 50% aller perioperativen Schlaganfälle durch arterielle Thrombosen oder arterio-arterielle Embolien entstehen, die häufig aufgrund belassener Plaquereste, Nahtstenosen, lokale Dissektionen etc. entstanden sind (578-582). Perioperative Schlaganfälle treten in >90% der Fälle auf der operierten Seite auf (583).

**Lokale Komplikationen:** Nervenläsionen, Wundinfektionen, Nachblutungen

**Systemische Komplikationen:** kardial, respiratorisch, venöse Thromboembolien, Nierenversagen, etc.

### 7.10.3 Intraoperativer hämodynamisch bedingter Schlaganfall

#### Hintergrund

Beim wachen Patienten mit geklemmter A. carotis interna weisen folgende Symptome auf das Vorliegen eines insuffizienten Kollateralkreislaufs bzw. einer sog. Clamping-Ischämie hin: Unruhe, Müdigkeit, Sprachverlust, Lähmungserscheinungen, Bewusstlosigkeit. Beim schlafenden Patienten können folgende Faktoren hinweisend sein: nicht-pulsierender dunkelroter Rückstrom, Stumpfdruck <40-50mmHg, signifikante Veränderungen des Elektroenzephalogramms (EEG) oder der Somato-Sensorisch Evozierten Potentiale (SSEPs) auf <50% des Ausgangswertes trotz adäquatem Blutdruck, signifikanter Abfall der Strömungsgeschwindigkeit in der A. cerebri media.

Zur Technik der Shunt-Insertion wird ein atraumatisches Vorgehen mit einem lumenadaptierten Shunt empfohlen. Bei der Insertion muss eine Läsion der ACI (intimale Dissektion, Lösen von Plaqueanteilen) vermieden werden. Der Shunt sollte zunächst in die ACC eingebracht werden, dann perfundiert und entlüftet werden und danach in die rückblutende A. carotis interna eingeführt werden. Blutdichtigkeit wird durch Tourniquets oder geeignete Klemmen erzielt. Alternativ kommen endoluminal blockbare Shunts in Frage. Eine Überlegenheit eines einzigen Shunt-Systems ist nicht belegt.

**NEU 2018:** In der aktuellen *ESVS LL* (11) wird ausgeführt, dass die loko-regionäre Anästhesie im Vergleich zu SSEP, EEG, Stumpfdruckmessung, Beurteilung des Rückstroms aus der A. carotis interna eine zuverlässige Methode ist, eine hämodynamisch bedingte Minderperfusion des Gehirns zu beurteilen (s. a. Kapitel 7.4, Monitoring).

#### Leitliniensynopse, Systematische Reviews, Studien

**NEU 2018:** In der aktuellen *ESVS LL* (11) wird eine starke Empfehlung gegeben, Art und Umfang des intraoperativen Shuntings (immer - selektiv - nie) dem operierenden Chirurgen zu überlassen<sup>176</sup>. Basis dieser Empfehlung ist ein *Cochrane Review* aus 2014 (sechs RCTs, 1.270 CEAs), in welchem die vorliegenden Daten als zu schwach angesehen wurden, um ein selektives oder routinemäßiges Shunting zu empfehlen (572).

**NEU 2015:** In einer rezenten Analyse aus dem *American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program* zeigte sich ebenfalls keine unterschiedliche postoperative Schlaganfall-/TIA-Rate beim Vergleich von routinemäßigen oder selektiven Shunteinlagen (3,7%) im Vergleich zur CEA ohne Shunt (3,4%) (407).

#### Bewertung der Evidenz und offene Fragen

<sup>176</sup> LL-Tabelle 14



In klinischen Serien wird beim selektiven Shunting eine Shuntrate von 4,5-20% angegeben, in der Subgruppe der Patienten mit kontralateralem Verschluss beträgt dieser Anteil bis zu 42%. Indikationen können u.a. sein: routinemäßiger Einsatz bei kontralateralem Verschluss, Ausbildungseingriff, lange Klemmzeiten, kürzlich symptomatischer Patient. Keine dieser individuellen Indikationen wurde in vergleichenden Studien evaluiert.

Aufgrund des Risikos eines persistierenden hämodynamisch bedingten neurologischen Defizits sollte beim wachen Patienten mit den o.g. Zeichen einer zerebralen Minderperfusion (Lähmung, Sprachverlust, Unruhe, Müdigkeit etc.) umgehend eine Shunt-Insertion erfolgen (**Empfehlung A**). Beim Patienten in Allgemeinnarkose sollte bei eindeutigen Zeichen eines insuffizienten zerebralen Kollateralkreislaufs (schwacher, dunkelroter Rückstrom, aufgehobenes TCD-Signal über der A. cerebri media, Abfall des SSEP um >50% trotz adäquatem Blutdruck) ebenfalls eine Shunt-Insertion erfolgen. Diese Empfehlungen erfolgen auf dem Boden klinischer Expertise und sind durch vergleichende Studien nicht hinterlegt.

Das Konzept einer Clamping-Ischämie ist nicht unumstritten, da in mehreren großen klinischen Serien von routinemäßigen „Nicht-Shuntern“ keine signifikant höhere perioperative Schlaganfallrate gefunden werden konnte. Andererseits sind ca. 10% aller zerebralen Ischämien hämodynamisch verursacht, sodass – zumindest bei längerer Klemmdauer – ein hämodynamisch bedingter perioperativer Schlaganfall pathophysiologisch möglich ist. Es besteht keine Evidenz für den Routineeinsatz eines intraluminalen Shunts. Im letzten *Cochrane Review* (2014) wird darauf hingewiesen, dass für weitere vergleichende Studien sehr großen Patientenzahlen notwendig wären, um die Überlegenheit einer Shunt-Strategie zu belegen (572).

#### 7.10.4 Intraoperativer embolisch verursachter Schlaganfall

##### Hintergrund

Intraoperative Schlaganfälle werden zumeist durch arterio-arterielle Embolien von frischen Thromben oder Plaqueanteilen (während der Freilegung der Carotisbifurkation, im Rahmen der Shunt-Einlage, nach Freigabe des Blutstroms), seltener durch Luftpartikel oder hämodynamisch (z.B. nicht funktionierender Shunt, sehr lange Klemmphase) verursacht. Beim wachen Patienten weisen folgende Symptome auf eine intraoperative zerebrale Embolie hin: Vigilanzstörungen, Blickwendung, Unruhe, Müdigkeit, Sprachverlust Lähmungserscheinungen, Bewusstlosigkeit; beim schlafenden Patienten: plötzliche signifikante Veränderungen des EEG oder der SSEPs auf unter <50% des Ausgangswertes sowie ein signifikanter Abfall der Strömungsgeschwindigkeit in der A. cerebri media (TCD). Eine komplette Hemiparese, verbunden mit Blickwendung, Aphasie oder Hemineglect deuten auf einen Verschluss der A. carotis interna oder des Hauptstamms der A. cerebri media hin, geringer ausgeprägte Symptome auf Verschlüsse von Segmentarterien der A. cerebri media oder auf ein hämodynamisch verursachtes Defizit.

**NEU 2015:** Grundsätzlich muss zwischen Makroembolien und Mikroembolien unterschieden werden, die zumeist nur in der *diffusionsgewichteten Magnet-Resonanz-Tomographie (DWI-MRT)* nachweisbar sind, klinisch aber nicht mit einem unmittelbaren neurologischen Defizit verbunden sind. In einem aktuellen SR von 20 Studien (2004-2015) fanden sich in 40,3% aller CAS-Prozeduren vs. 12,2% aller CEAs neue DWI-Läsionen (OR 5,17; 95% CI 3,31-8,06,  $p < 0,00001$ ). Dieser hochsignifikante Unterschied fand sich gleichermaßen in den eingeschlossenen nicht-randomisierten 18 Studien (1.723 Patienten; OR 5,65; 95% CI, 3,30–9,65;  $p < 0,00001$ ) und den eingeschlossenen 2 RCTs (381 Patienten; OR 3,94; 95% CI; 2,40–6,46;  $p < 0,00001$ ) (584)<sup>177</sup>. In einem vorherigen SR konnte gezeigt werden, dass ein selektives Shunting mit einer geringeren Rate an Mikroembolien assoziiert war (6% vs. 16% bei Routine-Shunt) (585).

##### Leitliniensynopse, Systematische Reviews, Studien

**NEU 2018:** Die *aktuelle LL der ESVS* stellt fest, dass es klinische Praxis sei, bei allen Patienten, die mit einem Schlaganfall aus der Narkose erwachen, umgehend zu reexplorieren, um eine lokale Thrombose sofort beheben zu können und damit die zerebrale Ischämiezeit abzukürzen. Eine Ultraschalluntersuchung sei technisch häufig schwierig, u.a. aufgrund möglicher Lufteinschlüsse im Bereich der frischen Wunde. Eine formale Empfehlung zur sofortigen operativen Revision wird jedoch nicht gegeben (11).

Bei der Reexploration soll die operierte Carotisbifurkation vorsichtig eröffnet werden und wandadhärenter Thrombus entfernt werden. Ein Fogarty Katheter zur Thrombektomie der distalen A. carotis interna muss sehr vorsichtig zum Einsatz kommen, um distale Verletzungen zu vermeiden. Eventuelle technische Fehler sollen sofort korrigiert

<sup>177</sup> KSRA9964, Gargiulo G, et al., 2015

werden und immer auch eine intraoperative Kontroll-Angiographie durchgeführt werden, um die Offenheit der distalen A. carotis interna und der proximalen Segmente der A. cerebri media und A. cerebri anterior zu überprüfen. In Kasuistiken und kleinen Fallserien wurden distale Verschlüsse mit einer simultanen lokalen Thrombolyse erfolgreich behandelt (342, 586, 587).

Heutzutage sollte eine sofortige mechanische Thrombektomie bei Patienten mit embolischem Verschluss des Hauptstamms der A. cerebri media erwogen werden, zumal durch die erfolgte OP eine Kontraindikation zur i.v. Thrombolyse besteht (11). Entsprechend empfiehlt die in 2015 *aktualisierte LL der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)* innerhalb von bis zu 6 Stunden nach Auftreten der Symptome eine mechanische Thrombektomie, sofern ein klinisch relevantes neurologisches Defizit und ein großer arterieller Gefäßverschluss im vorderen Kreislauf vorliegt<sup>178</sup>. Eine starke Empfehlung wird diesbezüglich auch von der European Stroke Organization (ESO) und der *American Heart Association (AHA) 2018* gegeben (573, 574).

Das Management intraoperativer Embolien von Plaquebestandteilen oder frischer Thromben wird in der Literatur nahezu ausschließlich in Kasuistiken oder sehr kleinen Fallserien abgehandelt (342, 588-590). Da eine systemische Lysetherapie nach einem operativen Eingriff kontraindiziert ist, sollte eine intraoperative oder unmittelbar postoperative intraarterielle Lyse/mechanische Rekanalisation erwogen werden.

### Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Bezüglich der Behandlung intraoperativer Makroembolien wird auf nationale und internationale LL zur Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls verwiesen. Eine gezielte Therapie ist nur möglich, wenn eine sofortige intraoperative bzw. unmittelbar postoperative intrazerebrale vaskuläre Bildgebung durchgeführt wird (**Empfehlung B**). Eine systemische Lysetherapie ist im Rahmen einer CEA kontraindiziert. Bei Nachweis einer zerebralen Embolie im vorderen Hirnkreislauf (z.B. A. cerebri media) wird eine intraoperative oder unmittelbar postoperative mechanische Thrombektomie empfohlen (**Empfehlung D**). Besteht hierzu keine Möglichkeit (keine neuroradiologische Kompetenz verfügbar), kann alternativ eine selektive intraarterielle Thrombolyse empfohlen. Eine enge und vertrauensvolle Kooperation mit Neurologie, Intensivmedizin und (Neuro-)Radiologie ist zwingend notwendig.

#### 7.10.5 Postoperativer ischämischer Schlaganfall

##### Hintergrund

Postoperative ischämische Schlaganfälle (definiert als neues fokales neurologisches Defizit oder Verschlechterung präoperativer Symptome über >24h) entstehen durch eine arterielle Thrombose im Bereich der Carotisrekonstruktion mit oder ohne zerebrale Embolie. Die klinische Symptomatik tritt typischerweise in den ersten Stunden nach CEA auf. Mögliche Ursachen einer postoperativen arteriellen Thrombose sind: technische Fehler (belassene Plaqueanteile, unzureichendes Ausspülen vor Freigabe des Blutstroms, Klemmschäden an der ACC oder ACI, belassene Elongationen oder Knickläsionen, belassene Stenose z.B. am Patchende, belassene distale Stufe bei der Eversions-TEA u.a.) sowie arterielle Thrombosen im Bereich eines Patches oder der desobliterierten ACI (577-583).

##### Leitliniensynopse, Systematische Reviews, Studien

**NEU 2018:** Die *aktuelle ESVS LL* führt aus, dass beim Auftreten eines frühen (innerhalb von 6h) neurologischen Defizits ein thrombo-embolisches Geschehen angenommen werden kann und der Patient umgehend reexploriert werden sollte. Die weitere Behandlung soll dann wie beim intraoperativ aufgetretenen ischämischen Schlaganfall erfolgen (8.9.3.). Eine formale Empfehlung wird jedoch nicht gegeben (11).

Das Management einer akuten postoperativen Thrombose der A. carotis interna wird in einigen Publikationen diskutiert (579, 581, 591, 592). In einer Serie fanden sich in einem 12-Jahres-Zeitraum nach 2.024 CEAs 38 Patienten mit manifestem neurologischen Defizit (Clamping-Ischämie 13%, thromboembolische Ursache 63%, intrazerebrale Blutung 13%, andere Ursachen 10%) (591). Ca. 90% aller thromboembolisch verursachten perioperativen Schlaganfälle wurden innerhalb der ersten 24h beobachtet. Bei der operativen Revision dieser Patienten fanden sich in >80% Thromben und/oder technische Fehler (belassene Plaquebestandteile, Nahtfehler). In weiteren retrospektiven Studien fanden sich in 40/59 bzw. 13/25 perioperativen Schlaganfällen bei der operativen Revision frische Thromben

<sup>178</sup> LL-Tabelle 21

und/oder technische Fehler (579, 581). Die operative Korrektur führte bei 60-70% der Patienten zu einer Restitutio ad integrum bzw. einer signifikanten Besserung des neurologischen Defizits.

### Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Zusammenfassend ist davon auszugehen, dass ein großer Teil der frühen (<24 h) postoperativen Schlaganfälle durch eine Thrombose mit/ohne Embolie im Bereich der operierten A. carotis interna verursacht wird. Bei Patienten, die bereits den OP verlassen haben, sollte umgehend die Durchgängigkeit der Carotisrekonstruktion mittels DUS oder CTA untersucht werden. Bei Verschluss der Rekonstruktion sollte der Patient umgehend operativ re-exploriert werden (**Empfehlung C**). Im Rahmen der operativen Revision sollten unbedingt die intracraniellen Gefäße angiographisch dargestellt werden, um ggfs. intrazerebrale Embolien zu diagnostizieren und ggfs. einer endovaskulären Thrombektomie oder lokalen Thrombolysen zuzuführen.

Wenn die DUS nicht sicher beurteilbar ist oder ohne pathologischen Befund, ist eine sofortige zerebrale Bildgebung (CT-Angiographie, ggfs. Katheterangiographie) angezeigt. Die weitere Therapie richtet sich dann nach den aktuellen Empfehlungen zur endovaskulären Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls.

Eine operative Revision ist nicht angezeigt bei eindeutigen Hinweisen auf eine andere nicht-thromboembolisch verursachte Ursache des neurologischen Defizits (hypertone Krise, lange Klemmphase ohne Shunt, nicht auf das Versorgungsgebiet der operierten Carotisstenose zu beziehender Schlaganfall). Im Zweifel sollte notfallmäßig eine fachneurologische Untersuchung erfolgen. Eine enge und vertrauensvolle Kooperation mit Neurologie, Intensivmedizin und (Neuro-)Radiologie ist zwingend notwendig.

### 7.10.6 Postoperative intrazerebrale Blutungen/Hyperperfusions-Syndrom (HPS)

#### Hintergrund

Bis zu 15% aller perioperativen Schlaganfälle nach CEA werden durch eine *zerebrale Einblutung und/oder ein Hyperperfusions-Syndrom (HPS)* verursacht (435, 593-596). In einem SR der Literatur (1966–2002) betrug die Häufigkeit zerebraler Blutungen 0,51%. Das Intervall zwischen CEA und eintretender Blutung betrug im Median 4 Tage (1-25 Tage), die Letalität betrug 67%. Jeder dritte Patient hatte schwerste Kopfschmerzen, jeder 6. Krampfanfälle. 47% zeigten ein neurologisches Defizit und 44% erlitten ein zerebrales Koma (435).

Ein HPS ist möglich bei einer präoperativen Vasodilatation mit aufgehobener Autoregulation (eingeschränkte Reservekapaazität) und dem Ausbleiben einer protektiv wirksamen Vasokonstriktion nach erfolgter Revaskularisierung. Aufgrund der plötzlichen Anhebung des arteriellen Drucks im nachgeschalteten Kapillargebiet besteht das Risiko einer zerebralen Blutung und/oder eines Hirnödems.

Klinisch bestehen massive unilaterale Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen sowie ggfs. Krampfanfälle oder ein fokales neurologisches Defizit. In einem Review von 13 Studien aus den Jahren 2003-2008 mit insgesamt 4.689 CEAs wurde in 12,5% aller CEAs eine postoperative Hyperperfusion (definiert als >100%ige Zunahme des zerebralen Blutfluss) festgestellt. Ein HPS mit klinischen Symptomen trat in 1,9% und eine intrazerebrale Blutung in 0,4% auf (597). Bei diesen Patienten besteht in der präoperativen TCD eine niedrige Strömungsgeschwindigkeit in der ipsilateralen A. cerebri media, die auch durch CO<sub>2</sub>-Inhalation oder Gabe von Azetazolamid nicht angehoben werden kann. Als besonders gefährdet gelten Patienten, bei denen es postoperativ zu einem >175%igen Anstieg der Flussgeschwindigkeit und/oder einem >100%igen Anstieg des Pulsatilitätsindex kommt (435, 598). Als weitere Risikofaktoren gelten: präoperative arterielle Hypertonie, intraoperative Embolie/intraoperative hämodynamische Ischämie, subakuter ipsilateraler Hirninfarkt, älterer ischämischer Hirninfarkt, bilaterale Stenosen (insbesondere kontralateraler Carotisverschluss). Da sich allerdings bei ca. 50% aller zerebralen Blutungskomplikationen keiner dieser Faktoren findet, ist die Identifikation einzelner klinischer/morphologischer Faktoren problematisch. In den ersten Wochen nach einem ipsilateralen ischämischen Hirninfarkt scheint das Risiko einer parenchymatösen zerebralen Blutung <1% zu liegen, sofern hypertone Krisen vermieden werden (251). Als alleiniger Risikofaktor für intrazerebrale Blutungen ist die postoperative hypertone Krise nicht eindeutig belegt, eine sofortige medikamentöse Therapie (Betablocker, ACE-Hemmer) ist jedoch obligat.

#### Leitliniensynopse und Systematische Reviews

**NEU 2018:** Die *aktuelle ESVS LL* führt aus, dass beim V.a. auf das Vorliegen eines HPS umgehend eine extra- und intracranielle CTA erfolgen soll, um einen Thrombus in der ACI ausschließen zu können und ggfs. ein Hirnödem oder

eine parenchymatöse Blutung nachweisen zu können. Im Einzelfall sei eine operative Entlastung der zerebralen Blutung angezeigt. Formale Empfehlungen werden jedoch nicht gegeben. Außerdem wird empfohlen, nach CEA und CAS in den ersten 3-6 Stunden den Blutdruck intraarteriell zu messen. Danach sollte der Blutdruck 1x/Stunde für insgesamt 24 Stunden nicht-invasiv gemessen werden (Class I, LoE C). Es wird außerdem empfohlen, dass in den behandelnden Kliniken schriftliche Anweisungen vorliegen, wie ein postprozeduraler Bluthochdruck behandelt werden soll (Class I, LoE C, <sup>179</sup>) (11).

**NEU 2017:** In einem rezenten SR (2017, 6 Studien, 236.537 Prozeduren) wurde ein HPS in 3,4% und 2,2% nach CEA oder CAS diagnostiziert. Hierbei fanden sich keine Unterschiede hinsichtlich zerebraler Einblutungen (OR 0,54; 95% CI 0,11–2,66) oder peripherer Schlaganfälle (OR 0,96, 95% CI 0,74–1,25). Ein HPS war mit einem statistisch hochsignifikant höheren Risiko eines periprozeduralen Todes assoziiert (OR 386,98, 95% CI 246,75–606,91) (575) <sup>180</sup>. In einem zweiten aktuellen SR (2017, 41 Studien) fanden sich in 38% aller Fälle mit HPS zerebrale Blutungen, die in 51% tödlich verliefen. Zerebrale Einblutungen traten nach CEA in 0-3,6% auf, nach CAS in 0-4,5%. Risikofaktoren für eine zerebrale Blutung waren: periprozedurale Hypertension und höchstgradige ipsilaterale Stenosen (576) <sup>181</sup>.

### Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Das Hyperperfusions-Syndrom (HPS) und postoperative zerebrale Einblutungen stellen seltene Komplikationen von CEA und CAS dar. Ein zu hoher periprozeduraler Blutdruck ist der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung eines HPS, eine strikte periprozedurale RR-Einstellung auf normale Werte ist daher zwingend notwendig. Risikopatienten und Patienten mit dem klinischen V.a. das Vorliegen eines HPS müssen umgehend adäquat behandelt werden. Hierzu gehört eine strenge Kontrolle des arteriellen Blutdrucks auf normale oder subnormale Werte. Die Frage der optimalen Medikation (ACE Hemmer, Nitrate, Ca-Antagonisten etc.) ist nicht geklärt, vasodilatierende Medikamente (Nitrate, Ca-Antagonisten) sollten bei der Prophylaxe eines Hirnödems vermieden werden (599). Eine sofortige TCD vermag eine erhöhte Strömungsgeschwindigkeit und damit erhöhten zerebralen Blutfluss zu objektivieren. Bei stärkeren Kopfschmerzen und/oder bei neurologischen Symptomen sollte umgehend eine CTA oder MRT des Gehirns erfolgen (**Empfehlung E**). Im Falle eines negativen Befundes im CCT ist bei persistierenden Symptomen eine diffusionsgewichtete MRT des Gehirns angezeigt. Im Falle einer evidenten intrazerebralen Blutung muss umgehend eine neurologische und neurochirurgische Untersuchung erfolgen. Die Behandlung richtet sich bei diesen Patienten nach den entsprechenden Standards und Leitlinien zum hämorrhagischen Hirninfarkt (**Empfehlung F**).

#### 7.10.7 Andere Ursachen eines perioperativen Schlaganfalls

Seltene Ursachen eines perioperativen ggfs. auch kontralateralen Schlaganfalls sind: kardiale Embolien, Embolien aus dem Aortenbogen, lakunäre Infarkte. Diesbezüglich wird auf die einschlägigen Schlaganfall-Leitlinien verwiesen.

#### 7.10.8 Kardiale Komplikationen

##### Hintergrund

Perioperative kardiale Komplikationen (Myokardinfarkt (MI), Angina pectoris (AP), dekompensierte Herzinsuffizienz, neu aufgetretene Arrhythmia absoluta, ventrikuläre Tachykardie) stellen die häufigsten allgemeinen Komplikationen der CEA dar. In den großen RCTs zur symptomatischen und asymptomatischen Carotisstenose dar (*NASCET, ECST, ACST, GALA*) werden ca. 30% der gesamten perioperativen Letalität durch kardiovaskuläre Komplikationen verursacht. In der Literatur wird zumeist nur die Rate perioperativer Myokardinfarkte oder der Kombinationsendpunkt „kardiovaskuläre Komplikationen“ angegeben. In der *Bundesauswertung zur CEA in Deutschland* wurde für das Jahr 2016 bei 25.878 CEAs eine MI-Rate von 0,35% (davon 40% STEMI) und sonstige kardiovaskuläre Komplikationen in 0,76% angegeben (566). Im deutschen Carotis-Register wurden in den Jahren 2013 und 2014 in 0,4% aller CEA ein perioperativer MI dokumentiert (175).

<sup>179</sup> LL-Tabelle 14

<sup>180</sup> KSRA39370, Galyfos G, et al., 2017

<sup>181</sup> KSRA42331, Abreu P, et al., 2017

## Leitliniensynopse, Systematische Reviews, Studien

**NEU 2015:** In einem SR (273 Studien) wurden die periprozeduralen kardiovaskulären Risiken bei der CEA und CAS analysiert. MI wurden bei der CEA in 0,87% (95% CI, 0,69–1,07) und bei CAS in 0,70% (95% CI 0,54–0,88) beobachtet. Das periprozedurale 30-Tages-Sterberisiko betrug nach CEA 0,92%; 95% CI 0,79–1,08, n=274765 Patienten), nach CAS 1,03% (95% CI 0,83–1,26, 83 Studien, n=39184). 35% und 24% aller Todesfälle nach CEA waren Schlaganfallbedingt bzw. Folgen eines MI (nach CAS 42% bzw. 18%). Folgende klinische Variablen waren mit einem höheren MI-Risiko assoziiert: zunehmendes Lebensalter, KHK und/oder pAVK in der Vorgeschichte, Rezidivstenose, weibliches Geschlecht (nur CAS). Insgesamt fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen CEA und CAS (523)<sup>182</sup>.

Im chirurgischen Arm der *NASCET Studie* betrug die kardiovaskuläre Komplikationsrate 8,1% (MI 0,8%, AP 1,3%, dekompensierte Herzinsuffizienz 1%, neu aufgetretene Arrhythmie 1,6%, Hypo- oder Hypertonie 2,9%, plötzlicher Tod 0,1%). Die große Mehrzahl dieser Komplikationen wurde als „mild“ oder „moderat“ eingestuft (524). Im *ECST Trial* betrug die Rate perioperativer MI/AP 0,6% (525) und in der *ACST Studie* 1% (526). In der *GALA Studie* wurden nach lokoregionärer Anästhesie nicht signifikant häufiger MIs (0,5%) als nach Allgemeinnarkose (0,2%) beobachtet (424).

In der *New York Carotid Artery Surgery (NYCAS) Studie* wurde anhand von 9.308 CEAs eine kardiale Komplikationsrate von 3,9% festgestellt. Eine kardiale Komplikation (transmurales MI, Q-wave MI und non-q-wave MI, AP, Lungenödem, ventrikuläre Tachykardie) war mit einem 4fach erhöhten Schlaganfallrisiko (OR 4,14; 95% CI 2,93-5,84) und einem 10fach erhöhten Todesfallrisiko (OR 10,4; 95% CI 6,68-16,2) assoziiert (600).

## Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Zusammenfassend schwankt die Rate perioperativer kardiovaskulärer Komplikationen in der Literatur z.T. erheblich. Tödliche kardiale Ereignisse betreffen 0,3-0,5% aller Patienten nach CEA. Die Behandlung kardiovaskulärer Komplikationen richtet sich nach den einschlägigen internistischen und intensivmedizinischen Standards sowie den entsprechenden kardiologischen Leitlinien (601) (**Empfehlung G**). Im Einzelfall sollten Therapie und Diagnostik in enger Absprache mit einem FA für Innere Medizin bzw. Kardiologie erfolgen. Vergleichende Studien zum Management kardialer Komplikationen nach CEA liegen nicht vor.

### 7.10.9 Pulmonale Komplikationen

#### Hintergrund

Pulmonale Komplikationen werden in der Literatur nur ausnahmsweise differenziert dargestellt. Unter Verwendung administrativer Dokumentationsdaten wurde in einer Studie aus New York eine Nachbeatmungsrate von 2,3% erfasst. Postoperative Pneumonien traten in 0,8% und Lungenembolien in 0,2% der Fälle auf (602). Im deutschen CEA-Register betrug im Jahr 2008 die Rate perioperativer Pneumonien und Lungenembolien 0,8% (BQS 2008). Auch im *NASCET Trial* war die kombinierte Rate perioperativer respiratorischer Komplikationen mit 0,8% sehr gering (524). In der Bundesauswertung zur CEA in Deutschland wurde für das Jahr 2016 bei 25.878 CEAs eine Rate an pulmonalen Komplikationen von 0,6% angegeben (566).

**Leitliniensynopse, Systematische Reviews, Studien:** Keine Angaben

## Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Die Behandlung pulmonaler Komplikationen richtet sich nach den einschlägigen internistischen Leitlinien (603, 604). (**Empfehlung G**). Im Einzelfall sollten Therapie und Diagnostik – insbesondere bei Vorliegen einer Lungenembolie – in enger Absprache mit einem FA für Innere Medizin oder einem Intensivmediziner erfolgen.

<sup>182</sup> KSRA484, Boulanger M, et al., 2015

### 7.10.10 Venöse Thromboembolie

#### Hintergrund

Perioperative tiefe Bein-Beckenvenenthrombosen mit oder ohne Lungenembolie werden nach CEA mit einer Inzidenz von 0-0,2% sehr selten beobachtet (524, 525, 602). In der Bundesauswertung zur CEA in Deutschland wurden für das Jahr 2016 bei 25.878 CEAs keine tiefen Becken-/Beinvenenthrombosen dokumentiert (566).

**Leitliniensynopsis, Systematische Reviews, Studien:** Keine Angaben

#### Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Die Behandlung der Phlebothrombose und der venösen Thromboembolie richtet sich nach den einschlägigen Leitlinien ([www.awmf.de](http://www.awmf.de)). Im Einzelfall sollten Therapie und Diagnostik – insbesondere bei Vorliegen einer Lungenembolie – in enger Absprache mit einem FA für Innere Medizin erfolgen. Die Prophylaxe einer Phlebothrombose mit/ohne Thromboembolie richtet sich nach der S3 AWMF-Leitlinie zur Prophylaxe der venösen Thromboembolie (553, 604).

### 7.10.11 Andere allgemeine Komplikationen

Weitere Komplikationen nach CEA sind selten. Ein postoperatives Nierenversagen wird nach einer CEA in 0-0,5% der Fälle beobachtet, gastrointestinale Blutungen in 0-0,2% (524, 602). Im Einzelfall sollten Therapie und Diagnostik in enger Absprache mit einem FA für Innere Medizin bzw. Nephrologie oder einem Intensivmediziner erfolgen.

### 7.10.12 Hirnnervenläsionen

#### Hintergrund

Topographisch sind bei der CEA folgende Nerven gefährdet: N. hypoglossus, N. laryngeus recurrens, N. glossopharyngeus, N. accessorius, R. mandibularis N. facialis und der Sympathicus. Die Rate perioperativer Nervenläsionen schwankt in der Literatur zwischen 5,1% und 11,5%. Am häufigsten sind der N. hypoglossus, der R. marginalis des N. facialis und der N. laryngeus recurrens betroffen, Läsionen des N. accessorius, des N. glossopharyngeus und des Sympathicus (Horner-Syndrom) stellen Raritäten dar. In der Bundesauswertung zur CEA in Deutschland wurde für das Jahr 2016 bei 25.878 CEAs eine Rate an Nervenläsionen von 1,24% angegeben (566).

#### Leitliniensynopsis, RCTs und Systematische Reviews

**NEU 2018:** In der *aktuellen ESVS LL* wird eine starke Empfehlung gegeben, die Freilegung der Carotisbifurkation (antegrad oder retrojugulär) dem individuellen Operateur zu überlassen (Class I, LoE B, <sup>183</sup>). Durch den retrojugulären Zugang sei eine leichtere Freilegung der weiter cranial verlaufenden A. carotis interna möglich.

**NEU 2017:** In einem aktuellen SR (26 Studien, 1975-2015) wurden passagere/permanente Läsionen des N. vagus in 4%/0,6%, des N. hypoglossus in 3,8%/0,15% und des N. facialis in 2%/0,2% beobachtet. Dringliche CEAs (OR 1,59; 95% CI 1,21–2,1) und Notfall-Revisionen (Schlaganfall, Nachblutung, OR 2,21; 95% CI 1,35-3,61) waren prädiktiv für ein erhöhtes Risiko einer Hirnnervenläsion. Die Art der Anästhesie, CEA mit Patchplastik, Rezidiv-OP und Shunting waren nicht mit einem erhöhten Risiko einer Hirnnervenläsion assoziiert. Insgesamt hat die Rate von Nervenläsionen von ca. 8% in den 70er Jahren auf zuletzt nur noch ca. 2% abgenommen (605) <sup>184</sup>.

**NEU 2014:** In einer Metaanalyse vergleichender Studien (ante- versus retrograder Zugang) fanden sich allerdings keine Unterschiede hinsichtlich der perioperativen Schlaganfallrate (0,6% versus 0,5%), der perioperativen Letalität (0,9% versus 0,7%) oder der Rate an Läsionen des N. hypoglossus (jeweils 1,3%). Allerdings war die Rate an Läsionen des N. laryngeus recurrens beim retrojugulären Zugang mit 8,1% versus 2,2% beinahe 4xmal so hoch (606-609) <sup>185</sup>.

<sup>183</sup> LL-Tabelle 14

<sup>184</sup> KSRA26995, Kakisis JD, et al., 2017

<sup>185</sup> KSRA101554, Antoniou GA, et al., 2014



## Ältere Studien

Im *ECST Trial* wurde unmittelbar postoperativ bei 5,1% der Patienten eine Nervenläsion diagnostiziert, bei Entlassung zeigte sich noch bei 3,7% eine residuale Läsion. Nach 4 Monaten wurden in 0,5% aller Fälle permanente Läsionen gefunden (54). Insgesamt beträgt die Rate permanenter Läsionen in der Literatur 0-0,7% (610).

In einem RCT konnte gezeigt werden, dass die präoperative i.v. Gabe von Dexamethason zu einer geringeren Rate passagerer Hirnnervenläsionen führt (2,3% vs. 5,6%), nicht aber zu einer Reduktion permanenter Läsionen (0,9% vs. 1,1%) (611).

## Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Die Behandlung postoperativer Nervenläsionen orientiert sich an dem betroffenen Nerven und der Schwere der jeweiligen Läsion. Eine Hirnnervenläsion war in *CREST* mit einer Beeinträchtigung der Lebensqualität innerhalb der ersten 4 Wochen, nicht aber nach 1 Jahr verbunden (Schluck- und Essstörungen) (612). Systematische Reviews zur Therapie persistierender Hirnnervenläsionen liegen nicht vor. Bei Verdacht auf das Vorliegen einer Hirnnervenläsion soll eine zentrale von einer peripheren Parese differenziert werden. Bei iatrogenen Nervenläsionen ohne klinische und neurophysiologische Anzeichen einer Reinnervation sollte nach 3-4 Monaten eine operative Freilegung und gegebenenfalls Rekonstruktion erfolgen (**Empfehlung H**). Üblicherweise wird ein logopädisch geführtes Schluck- und Stimmtraining empfohlen. Die aktuelle Metaanalyse von Kakisis zeigt, dass permanente Hirnnervenläsionen insgesamt selten auftreten (605).

### 7.10.13 Wundinfektionen

#### Hintergrund

Postoperative Wundinfektionen werden in 0,2% (*ECST*) bis 2,0% (*NASCET*) aller CEAs beobachtet. In *NASCET* hatten 1,3% der Patienten eine leichte Infektion ohne Revisionsbedürftigkeit und 0,7% eine moderate Infektion mit Verlängerung des Aufenthaltes, operativer Revision oder erneuter stationärer Behandlung. Schwerste Wundinfektionen mit persistierendem funktionellen Defizit oder tödlichem Ausgang wurden nicht beobachtet. In einem systematischen Review zur Frage des optimalen Patchmaterials waren Venen-Patches im Vergleich zu prothetischem Patchmaterial mit einer etwas häufigeren postoperativen Infektionsrate assoziiert (4,2% vs. 1,7%), diese Wundinfektionen traten allerdings zumeist in der Leiste nach Venen-Entnahme auf (613).

In der *New York Carotid Artery Surgery (NYCAS) Studie* wurde anhand von 9.308 CEAs eine Wundinfektionsrate von 0,2% festgestellt. Patienten mit Wundinfektionen hatten ein statistisch nicht signifikant erhöhtes Schlaganfall- und Todesfallrisiko (OR 2,48; 95% CI 0,56-10,94) (600). Im Rahmen der Qualitätssicherung „Carotis-TEA“ wurde für die Jahre 2007 und 2008 bei insgesamt >50.000 CEAs eine Infektionsrate von 0,2% angegeben, in 2/3 der Fälle handelte es sich dabei um oberflächliche Wundinfektionen ([www.bqs-outcome.de](http://www.bqs-outcome.de) 2008). In späteren Bundesauswertungen zu CEA und CAS wurde die Rate an Weichteilinfektionen nicht mehr dokumentiert.

In einem Review (2016, 130 Patienten) betrug die Rate von Prothesenpatch-Infektionen 0,4-1,8%, 1/3 der Fälle treten innerhalb der ersten 2 Monate, 2/3 später (zumeist erst nach dem 6. Monat) auf, in 90% lag eine Infektion mit Staphylokokken oder Streptokokken vor (614). Als prädisponierend werden postoperative Blutungskomplikationen und Wundinfektionen angegeben (401, 615-617). In ca. 50% der Fälle kommt es zur Ausbildung eines Aneurysma spurium, in Einzelfällen treten dabei schwere septische Arrosionsblutungen auf. Diese Patienten sind akut gefährdet und können innerhalb kürzester Zeit asphyktisch und intubationspflichtig werden. Operative Infekt-Revisionen stellen technisch komplexe risikoreiche Eingriffe dar.

## Leitliniensynopse, Systematische Reviews

**NEU 2018:** In der *aktuellen ESVS Leitlinie* wird empfohlen, umgehend eine DUS und eine CTA durchzuführen. Die Exzision des Prothesen-Patches und der Ersatz mit autologer Vene wird als Gold-Standard angesehen (Class I Empfehlung, LoE C). Bei sehr hohem OP-Risiko und vermutetem Patchinfekt darf im Einzelfall ein Stentgraft erwogen werden (Empfehlungsgrad IIb, LoE C). Eine Gefäßrekonstruktion mit erneut prothetischem Material wird nicht empfohlen (Empfehlungsgrad III, LoE C<sup>186</sup>) (11).

<sup>186</sup> LL-Tabelle 14



## Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Die Therapie früher und später oberflächlicher und tiefer Infektionen der Halsweichteile richtet sich nach den üblichen Standards. Putride Infektionen müssen frühzeitig eröffnet und drainiert werden, eine gezielte antibiotische Therapie muss entsprechend des Biogramms (Wundabstrich, Blutkultur) durchgeführt werden. Prothetisches Patchmaterial muss entfernt werden und durch autologes Material (körpereigene Vene) ersetzt werden (**Empfehlung J**).

### 7.10.14 Hämatome/Nachblutungen

#### Hintergrund

In der *Bundesauswertung zur CEA in Deutschland* wurde für das Jahr 2016 bei 25.878 CEAs eine Rate von 2,16% an OP-pflichtigen Nachblutungen angegeben (566). In *NASCET* wurden Wundhämatome nach CEA in 7,1% bei 1.415 Patienten beobachtet, hiervon wurden 3,9% als milde eingestuft (keine operative Revision, keine Verlängerung des Krankenhausaufenthalts), 3% als moderat (operative Revision erfolgt, erneute Aufnahme oder verlängerte Krankenhausbehandlung) und 0,3% als schwerste Komplikation mit bleibendem funktionellen Defizit oder tödlichem Ausgang. Das Auftreten eines Hämatoms war in der univarianten Analyse prädiktiv für ein erhöhtes Schlagfall-/Todesfallrisiko (14,9% bei Vorliegen eines Hämatoms vs. 5,9% bei fehlendem Hämatom,  $p < 0,001$ ) (610). In ECST betrug die Rate revisionsbedürftiger Hämatome 3,1% (252).

In einem *Cochrane Review* wurden Eversions-CEA und konventionelle CEA verglichen, die Rate OP-pflichtiger Hämatome betrug nach Eversions-CEA 4,2%, nach konventioneller CEA 5,5% (relatives Risiko 0,76; 95% CI 0,52-1,11) (618).

In der *New York Carotid Artery Surgery (NYCAS) Studie* wurde anhand von 9.308 CEAs eine Rate postoperativer Hämatome von 5,0% festgestellt, in 32% der Fälle wurde eine operative Revision durchgeführt. Patienten mit Wundinfektionen hatten ein signifikant erhöhtes Schlaganfall- und Todesfallrisiko (OR 3,69; 95% CI 2,72-5,00) (600). Dies betrifft insbesondere die operativ revidierten Patienten. Ursachen sind das ggfs. erneute Clamping der A. carotis, Kreislaufdepression bei Hypoxämie, RR-Schwankungen durch erneute Narkose und Blutverlust.

#### Leitliniensynopsis

**NEU 2018:** In der *aktuellen ESVS LL* wird eine starke Empfehlung gegeben, Patienten mit postoperativem Halshämatom und Stridor bzw. verlagerter Trachea umgehend operativ zu re-explorieren (Class I, LoE C, <sup>187</sup>) (11).

**Weitere Studien:** Keine

## Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Eine massive postoperative Weichteilblutung ist ein Notfall, der zu Atemnot und Schluckstörungen führen kann. Atemnot ist immer ein Alarmzeichen, da bei diesen Patienten häufig bereits eine Verlagerung der Trachea und ausgeprägte Stimmbandödeme vorliegen. In dieser Situation ist eine Intubation technisch schwierig und häufig nur fiberoptisch möglich. In Einzelfällen muss notfallmäßig eine Koniotomie veranlasst werden. Patienten mit postoperativer Nachblutung müssen sofort operativ revidiert werden (**Empfehlung K**). Patienten mit postoperativer Nachblutung sind einem zusätzlichen Schlaganfall- und Letalitätsrisiko ausgesetzt. Postoperative Hämatome ohne Atemnot und/oder Schluckstörungen können zumeist konservativ behandelt werden.

---

<sup>187</sup> LL-Tabelle 11

## 8 Endovaskuläre Therapie

### 8.1 Das Wichtigste in Kürze

- Für die endovaskuläre Behandlung von Carotisstenosen ist das primäre Stenting mit Verwendung selbst-expandierender Stents als Methode der Wahl anzusehen.
- Bezüglich des besten Stent-Designs und der Verwendung von Protektionssystemen zum Schutz vor embolischen Komplikationen gibt es widersprüchliche Studienergebnisse. Stents mit guter Plaque-Abdeckung, Filter oder endovaskuläre Abklemmsysteme können bei adäquater Handhabung die Sicherheit der Prozedur verbessern.
- Bei der CAS-Indikationsstellung sind mögliche Risiken wie symptomatischer Status, höheres Alter oder ein kurzes Zeitintervall zwischen Symptomen und Revaskularisation zu berücksichtigen. Ebenso gilt es, durch die Gefäßanatomie und Plaquemorphologie bedingte Risiken durch präinterventionelle Bildgebung zu antizipieren.
- Schwerwiegende Begleiterkrankungen sind bei der CAS-Indikationsstellung insbesondere bei asymptomatischen Patienten zu berücksichtigen, weil aufgrund der eingeschränkten Lebenserwartung u. U. kein Nutzen einer Revaskularisation zu erwarten ist.
- Bei Patienten mit akutem Schlaganfall und Tandemläsionen mit extracranieller Carotisstenose und nachgeschalteter intracranieller Embolie ist eine endovaskuläre Behandlung mit notfallmäßigem Stenting und Thrombektomie indiziert.
- Für CAS ist eine suffiziente doppelte Thrombozytenaggregationshemmung erforderlich.
- Peri- und postinterventionell ist ein Kreislaufmonitoring erforderlich, um Bradykardien, Hypotonie oder Blutdruckanstiege zu erkennen und ggf. zu behandeln.
- Kliniken, die CAS anbieten, müssen gewährleisten, dass Komplikationen wie intracranielle Embolien ohne Zeitverzug erkannt und adäquat behandelt werden.

### Inhaltsverzeichnis Kapitel 8 (Endovaskuläre Therapie)

<b>8</b>	<b>ENDOASKULÄRE THERAPIE.....</b>	<b>156</b>
<b>8.1</b>	<b>DAS WICHTIGSTE IN KÜRZE.....</b>	<b>156</b>
<b>8.2</b>	<b>IST BEI PATIENTEN MIT EINER HOCHGRADIGEN EXTRACRANIELLEN CAROTISSTENOSE DIE ALLEINIGE PTA IM VERGLEICH ZUR PTA MIT STENT MIT UNTERSCHIEDLICH HOHEN ERFOLGS-, KOMPLIKATIONS- UND REZIDIVRATEN ASSOZIIERT? .....</b>	<b>158</b>
8.2.1	EMPFEHLUNGEN.....	158
8.2.2	LEITLINIENSYNOPSE.....	158
8.2.3	RCTS UND SONSTIGE ORIGINALARBEITEN .....	158
8.2.4	BEWERTUNG DER EVIDENZ UND OFFENE FRAGEN.....	159
<b>8.3</b>	<b>WELCHE MATERIALIEN (KATHETER, STENTS, PROTEKTIONSSYSTEME) SIND BEI CAS ZU BEVORZUGEN? .....</b>	<b>160</b>
8.3.1	EMPFEHLUNGEN.....	160
8.3.2	LEITLINIENSYNOPSE.....	160
8.3.3	SYSTEMATISCHE REVIEWS, RCTS (SUBGRUPPEN) ZUM STENT-TYP.....	160
8.3.4	SYSTEMATISCHE REVIEWS, RCTS (SUBGRUPPEN) ZUM STELLENWERT VON NEUROPROTEKTIONSSYSTEMEN ..	161

8.3.5	ZUGANGSSYSTEME.....	162
8.3.6	BEWERTUNG DER EVIDENZ UND OFFENE FRAGEN.....	162
<b>8.4</b>	<b>EVIDENZBASIERTE EINSCHÄTZUNG DES PERIINTERVENTIONELLEN BEHANDLUNGSRISIKOS - WELCHE KLINISCHEN FAKTOREN SIND MIT EINEM ERHÖHTEN RISIKO ASSOZIIERT? .....</b>	<b>163</b>
8.4.1	EMPFEHLUNGEN.....	163
8.4.2	LEITLINIENSYNOPSE.....	163
8.4.3	SYSTEMATISCHE REVIEW, RCTs, STUDIEN ZUM EINFLUSS DER KLINISCHEN SYMPTOMATIK.....	163
8.4.4	SYSTEMATISCHE REVIEWS UND WEITERE STUDIEN ZUM EINFLUSS DES LEBENSALTERS.....	164
8.4.5	SYSTEMATISCHE REVIEWS UND WEITERE STUDIEN ZUM ZEITPUNKT DER INTERVENTION.....	165
8.4.6	SYSTEMATISCHE REVIEWS UND WEITERE STUDIEN ZUM EINFLUSS DER GESCHLECHTSZUGEHÖRIGKEIT .....	165
8.4.7	REGISTERSTUDIEN ZUM PERIOPERATIVEN SCHLAGANFALL-/LETALITÄTSRISIKO VON CAS .....	166
8.4.8	KARDIOVASKULÄRE RISIKEN VON CAS.....	167
8.4.9	BEWERTUNG DER EVIDENZ UND OFFENE FRAGEN.....	167
<b>8.5</b>	<b>EVIDENZBASIERTE EINSCHÄTZUNG DES PERIINTERVENTIONELLEN BEHANDLUNGSRISIKOS - WELCHE ANATOMISCH-MORPHOLOGISCHEN FAKTOREN SIND MIT EINEM ERHÖHTEN RISIKO ASSOZIIERT? .....</b>	<b>169</b>
8.5.1	EMPFEHLUNGEN.....	169
8.5.2	LEITLINIENSYNOPSE.....	169
8.5.3	SYSTEMATISCHE REVIEWS, RCTs UND SONSTIGE STUDIEN .....	169
8.5.4	BEWERTUNG DER EVIDENZ.....	172
8.5.5	PRÄINTERVENTIONELLE EINSCHÄTZUNG ZUM RISIKO LOKALER KOMPLIKATIONEN .....	172
<b>8.6</b>	<b>WAS IST ZU BEACHTEN FÜR EIN OPTIMALES PERIINTERVENTIONELLES MANAGEMENT?.....</b>	<b>174</b>
8.6.1	EMPFEHLUNGEN.....	174
8.6.2	LEITLINIENSYNOPSE.....	174
8.6.3	SYSTEMATISCHE REVIEWS, RCTs UND SONSTIGE STUDIEN .....	174
8.6.4	BEWERTUNG DER EVIDENZ UND OFFENE FRAGEN.....	176
<b>8.7</b>	<b>WIE SIEHT DAS OPTIMALE MANAGEMENT PERIINTERVENTIONELLER KOMPLIKATIONEN AUS? .....</b>	<b>177</b>
8.7.1	EMPFEHLUNGEN.....	177
8.7.2	LEITLINIENSYNOPSE.....	177
8.7.3	SYSTEMATISCHE REVIEWS, RCTs, SONSTIGE STUDIEN UND EXPERTENMEINUNGEN .....	178
8.7.3.1	Thrombembolien .....	178
8.7.3.2	Spasmen.....	179
8.7.3.3	Dissektion.....	179
8.7.3.4	Technische Probleme mit Stents oder Embolieschutzsystemen .....	180
8.7.3.5	Reperfusionsschaden.....	180
8.7.3.6	Blutungen aufgrund von Gefäßschäden .....	180
8.7.3.7	Bradykardie und Hypotonie.....	180
8.7.3.8	Nieren- und Schilddrüsenfunktionsstörungen.....	180
8.7.4	BEWERTUNG DER EVIDENZ UND OFFENE FRAGEN.....	180

## 8.2 Ist bei Patienten mit einer hochgradigen extracraniellen Carotisstenose die alleinige PTA im Vergleich zur PTA mit Stent mit unterschiedlich hohen Erfolgs-, Komplikations- und Rezidivraten assoziiert?

Autoren: Joachim Berkefeld (DGNR), Arnd Dörfler (DGNR)

### 8.2.1 Empfehlungen

Nr.	Empfehlung	Grad*	LoE°	Lit.
A	<b>UNVERÄNDERT:</b> Bei der endovaskulären Behandlung von Carotisstenosen soll eine primäre Stentimplantation angewandt werden	↑↑	2b	(11, 619)

\*Grad der Empfehlung: ↑↑ = starke Empfehlung („soll“), ↑ = Empfehlung („sollte“), ↔ = Empfehlung offen („kann“), EK=Expertenkonsens

° Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine (2009, s. Leitlinienreport zu dieser S3 LL)

### 8.2.2 Leitliniensynopse

Die aktuellen LL gehen klar von der Stentimplantation als Standardeingriff bei der interventionellen Therapie der Carotisstenose aus (11, 29). Die alleinige Ballonangioplastie wird nicht mehr diskutiert und war auch nicht Gegenstand der neueren RCTs<sup>188</sup>.

### 8.2.3 RCTs und sonstige Originalarbeiten

Die reine Ballondilatation konnte sich aufgrund der Risiken, zerebrale Embolien und inkonsistente, durch Dissekate und elastische Rückstellkräfte eingeschränkte Rekanalisationsergebnisse, zunächst nicht durchsetzen und blieb auf einige Pionierzentren beschränkt. Die primäre Stentimplantation wurde in den 90er Jahren mit dem Ziel einer zuverlässigen Aufweitung des Lumens und Fixierung des Plaquematerials durch die Maschen des Stents eingeführt (619). Daten aus Studien mit höherer wissenschaftlicher Evidenz fehlten in dieser Phase.

Die *CAVATAS-Studie* (620) war die erste große prospektive, randomisierte, multizentrische Studie, in der ein direkter Vergleich der Operation (n=253) mit der endovaskulären Behandlung (n=251) von Carotisstenosen durchgeführt wurde. Die endovaskulär behandelten Patienten wurden zu 74% (n=158) nur mit Ballondilatation und - erst nach Einführung der Stents im Studienverlauf - zu 26% (n=55) mit Stents behandelt. Der primäre Endpunkt der Studie, schwerer Schlaganfall und Tod im ersten Monat, trat nach Operation und Angioplastie gleich häufig auf (5,9% und 6,4%). Jeglicher ipsilateraler Schlaganfall (definiert als Symptombdauer mehr als sieben Tage, keine TIAs) oder Tod war ebenfalls gleich häufig (9,9% und 10%). Hirnblutungen traten innerhalb von zwei bis neun Tagen auf und waren bei beiden Eingriffen gleich häufig. Schwere Schlaganfälle und Tod nach drei Jahren (einschließlich der perioperativen Zeit) waren mit 14,2% und 14,3% fast identisch. Unterschiede gab es bzgl. der Hirnnerven-verletzungen (9% ausschließlich nach Operation), schwerwiegender Wundhämatome (7% nach Operation), und der Häufigkeit von Restenosen/Verschlüssen nach einem Jahr (18% nach endovaskulärer Behandlung, 5% nach OP). In der *CAVATAS*-Originalarbeit findet sich keine Subgruppenanalyse Stent vs. Angioplastie. In der Diskussion wird die primäre Stentimplantation als die Technik der Wahl beschrieben (sicherer, weniger Plaquerupturen, weniger Dissektionen).

McCabe (621) veröffentlichte 2005 eine *CAVATAS* Subgruppenanalyse zur Frage Ballonangioplastie versus Stenting: Nach einem Monat zeigten sich signifikant weniger Restenosen nach Stent als nach alleiniger PTA; nach einem Jahr bestand immer noch ein Unterschied, dieser war aber nicht mehr signifikant. Nach Analysen aus dem *ProCAS-Register* war eine PTA ohne Stent ein signifikanter Prädiktor für periinterventionelle Komplikationen (622).

Eine PTA ohne Stentimplantation wird in einigen Arbeiten für die Behandlung von Patienten mit akutem Schlaganfall und sog. Tandemläsionen (extracranielle Carotisstenose oder Carotisverschluss mit nachgeschaltetem intracranial-

<sup>188</sup> LL-Tabellen 11 und 12

len Gefäßverschluss) diskutiert (623, 624). Dadurch könnte eine beim Stenting notwendige Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern und damit einhergehende Risiken von Blutungskomplikationen vermieden werden. Nachteil dieser Vorgehensweise ist eine fehlende definitive Versorgung der dem Schlaganfallereignis zugrunde liegenden Carotisstenose. In Fallserien über Tandemläsionen wurden überwiegend akute Carotisstentimplantationen mit akzeptablen Ergebnissen durchgeführt. Die Rate an symptomatischen Blutungen lag dabei mit 7-9 % nicht wesentlich höher als für die i. v.-Thrombolyse beschrieben (625, 626).

**NEU 2018:** Aktuelle multizentrische Daten aus dem *TITAN-Register* zeigen, dass akutes Stenting bei n=395 Patienten mit Tandemstenosen kein signifikanter Risikofaktor für das Auftreten symptomatischer Blutungen ist (627). Im gleichen Patientenkollektiv konnte gezeigt werden, dass notfallmäßiges Stenting ein signifikanter Prädiktor für gutes klinisches Outcome ist (OR 1,63, p=0,030) (628). Die alleinige Ballonangioplastie bei Tandemläsionen ist in einer neueren Fallserie nur mit einer kleinen Fallzahl von n=9 repräsentiert, in der zwar keine symptomatischen Blutungen, jedoch drei Reverschlüsse der ACI im frühen Follow-up zu beobachten waren (629). Zwei größere aktuelle Fallserien deuten auf die Notwendigkeit einer offenen ACI für ein gutes klinisches Outcome hin. Die subakute Stent-Thrombose nach notfallmäßigem CAS war demnach ein signifikanter Prädiktor für ein schlechtes klinisches Behandlungsergebnis (630, 631).

#### 8.2.4 Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Die Überlegenheit der Stent-geschützten Carotisangioplastie gegenüber der alleinigen PTA ist nicht durch Studien mit hohem Evidenzniveau nachgewiesen. Dennoch hat sich - wie in anderen Gefäßterritorien - die primäre Carotisstentimplantation als Methode der Wahl entwickelt, die inzwischen auch nicht mehr in Frage gestellt wird (**Empfehlung A**). Valide Vergleichsstudien Stent vs. PTA sind auch für Interventionen beim akuten Schlaganfall in absehbarer Zeit nicht zu erwarten. Aktuelle Daten aus Fallserien und Registern bei Tandemläsionen betonen die Notwendigkeit einer zuverlässigen Rekanalisation der extracraniellen ACI-Stenose, die mit akutem Stenting eher erreicht werden kann als mit einer PTA. Welche antithrombotische Therapie bei notfallmäßigem CAS angemessen ist, muss durch weitere Studien geklärt werden.

### 8.3 Welche Materialien (Katheter, Stents, Protektionssysteme) sind bei CAS zu bevorzugen?

Autoren: Joachim Berkefeld (DGNR), Arnd Dörfler (DGNR)

#### 8.3.1 Empfehlungen

Nr.	Empfehlungen	Grad*	LoE°	Lit.
<b>A</b>	<b>UNVERÄNDERT:</b> Für die Carotisstentimplantation sollen selbst expandierende, für diese Indikation zugelassene Stents verwendet werden	↑↑	2a	(632)
<b>B</b>	<b>UNVERÄNDERT:</b> Eine bestmögliche Protektion gegen embolische Komplikationen sollte durch Verwendung von Stents mit guter Plaque-Abdeckung und ggf. Protektionssysteme angestrebt werden	↑	3	(633, 634)

\*Grad der Empfehlung: ↑↑ = starke Empfehlung („soll“), ↑ = Empfehlung („sollte“), ↔ = Empfehlung offen („kann“), EK=Expertenkonsens

° Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine (2009, s. Leitlinienreport zu dieser S3 LL)

#### 8.3.2 Leitliniensynopse

In der Mehrzahl der noch gültigen und seit 2012 in einzelnen Punkten überarbeiteten LL finden sich keine Details zu technischen Fragen der endovaskulären Behandlung.

**NEU 2018:** In der *aktualisierten LL der ESVS* (11) werden für den Zugang zur ACC die Verwendung von 0,035'' Drähten und für die Stentimplantation/Balloonangioplastie 0,0014'' Drähte angeraten. Außerdem sollten lange Carotisschleusen und selbstexpandierende Stents verwendet werden <sup>189</sup>.

**NEU 2018:** In den *aktuellen ESVS- und ESC Leitlinien* wird empfohlen, den Einsatz eines Protektionssystems zur Embolieprophylaxe zu erwägen (Class IIa, LoE B, ESC: LoE C) (11, 29). Beim Vorliegen einer fortgeschrittenen Arteriosklerose der ACC, der ACE (wenn ein Okklusionsballon in der ACE positioniert werden muss) oder beim Vorliegen eines kontralateralen Verschlusses mit insuffizientem Kollateralkreislauf werden keine proximalen Protektionssysteme empfohlen (nur ESVS, Class III, LoE C, <sup>190</sup>).

**NEU 2014:** In der *LL der italienischen Schlaganfallgesellschaft* wird die Empfehlung für CAS-Indikationen mit der Notwendigkeit, eine adäquate Protektion zu verwenden verknüpft (Empfehlungsstärke B, <sup>191</sup>) (47, 635).

#### 8.3.3 Systematische Reviews, RCTs (Subgruppen) zum Stent-Typ

Mit Ausnahme einer Studie mit kleiner Fallzahl (636) gibt es keine RCTs zum Vergleich verschiedener Carotisstent-Typen. Mit Veröffentlichung der ersten großen Fallserien Ende der 90er Jahre ergaben sich Hinweise darauf, dass ballonexpandierbare, durch Druck von außen deformierbare Stents für die oberflächlich gelegene Carotidbifurkation ungeeignet sind (632), so dass sich selbstexpandierende Stents als Standard durchgesetzt haben. Daher werden an der Carotidbifurkation nahezu ausschließlich selbstexpandierende Stents verwendet. Bei hochzervikalen und intracraniellen ACI-Stenosen sowie am ACC-Abgang sind auch ballon-expandierbare Stents möglich und aufgrund ihrer schnellen und exakten Platzierbarkeit vielfach zu bevorzugen.

Nach Subgruppenanalysen aus den europäischen RCTs waren Komplikationen bei Verwendung von Stents mit geschlossenem Zell-Design weniger häufig als bei der Verwendung von offenzelligen Nickel-Titan-Stents (521, 637, 638). Andere Studien konnten diesen Unterschied nicht bestätigen (639, 640). In großen Registern und Zulassungsstudien sind die Komplikationsraten mit verschiedenen Carotisstent-Typen ähnlich (641-643). Eine Arbeit weist auf u. U. erhöhte periinterventionelle Risiken im Falle einer Protrusion von Plaque-Material durch die Maschen des

<sup>189</sup> LL-Tabelle 11

<sup>190</sup> LL-Tabellen 11,12

<sup>191</sup> LL-Tabelle 13

Stents hin, was bei Stents mit offenem Zelldesign leichter möglich ist (644).

**NEU 2018:** Eine neuere Analyse gepoolter Daten aus den RCTs für symptomatische Stenosen zeigt eine signifikant höhere Rate von Schlaganfällen und Todesfällen bei der Verwendung von Stents mit offenen im Vergleich zu closed-cell-Stents (10,3% vs. 6,0%  $p=0,002$ ) (633)<sup>192</sup>. Eine andere Metaanalyse fand keine Unterschiede im klinischen Outcome zwischen beiden Stent-Typen, jedoch eine signifikant höhere Restenoserate bei der Verwendung von Closed-cell-Stents (645)<sup>193</sup>. Im Gegensatz dazu gibt es auch eine Publikation mit erhöhten Restenoseraten bei Verwendung von Nickel-Titan-Stents mit offenem Zell-Design (646).

Ob Stent-Materialien oder das Stent-Design einen Einfluss auf die Restenoserate haben, bleibt unklar. Daten, nach denen die Restenoserate bei der Verwendung konischer Nickel-Titan-Stents geringer sein soll als bei Stents mit einheitlichem Durchmesser (647), wurden nicht durch weitere Untersuchungen verfolgt.

**NEU 2017:** In den letzten Jahren neu entwickelte Stents mit doppellagig geflochtenem Maschenwerk oder Beschichtung mit einem feinporigen Polymer-Netz sollen die Plaque-Abdeckung verbessern und damit das Risiko zerebraler Embolien verringern (648). Erste Fallserien und eine Metaanalyse aus 10 Studien zeigten niedrige Komplikationsraten um 2% (649). Beim Einsatz von doppellagigen Stents beim notfallmäßigen CAS im Rahmen akuter Schlaganfallbehandlungen wurden erhöhte Stent-Thromboseraten von 45% berichtet (650). Einer der Gründe dafür kann die zum Zeitpunkt der Implantation noch nicht voll wirksame duale Thrombozytenaggregations-hemmung sein. Stentthrombosen bei elektivem CAS sind nur vereinzelt berichtet worden. Insgesamt ist die Datenlage gerade für die neu entwickelten Stents zu gering, um valide Aussagen zu machen.

Eine individualisierte Auswahl des Stent-Designs muss neben der Plaque-Abdeckung auch die bei verschiedenen Typen unterschiedliche Anpassung an die Gefäßgeometrie berücksichtigen.

#### 8.3.4 Systematische Reviews, RCTs (Subgruppen) zum Stellenwert von Neuroprotektionssystemen

Zur Frage, ob Protektionssysteme die Sicherheit von CAS-Eingriffen erhöhen, existieren immer noch keine Daten aus explizit dazu durchgeführten RCTs.

**NEU 2018:** Eine Metaanalyse von Fallserien zu diesem Thema zeigt eine signifikante Reduktion der Schlaganfallrisiken durch die Verwendung von Protektionssystemen. Für die wichtige Subgruppe der Patienten mit symptomatischen Stenosen konnte lediglich ein statistisch nicht signifikanter Trend zugunsten der Protektion festgestellt werden (634)<sup>194</sup>.

**NEU 2018:** Eine neuere Metaanalyse von Studien, die distale Filter mit proximalen Protektionssystemen vergleichen, zeigte bei Verwendung von endovaskulären Abklemmsystemen eine geringere Rate von Mikroembolien und Läsionen in der diffusionsgewichteten MRT-Bildgebung. Bezüglich klinischer Komplikationsraten fanden sich keine signifikanten Unterschiede (651)<sup>195</sup>.

**NEU 2015:** In eine ähnliche Richtung geht die Verwendung eines transcarotidal über eine Freilegung der A. carotis communis eingebrachten Zugangssystems, das eine temporäre endovaskuläre Okklusion der ACC und ACE sowie durch Verbindung mit der Femoralvene eine Flussumkehr in der ACI ermöglicht (*sog. Transcarotidales Stenting bzw. T-CAR*). Zusätzlich wird durch den transcarotidalen Zugang der Aortenbogen als mögliche Emboliequelle umgangen. Nach den Ergebnissen erster Fallserien zeichnet sich die transcarotidale arterielle Revaskularisation durch niedrige Schlaganfall- und Todesfallraten unter 3% sowie durch geringe Raten an zerebralen Mikroembolien - ähnlich wie bei einer CEA - aus (652-654). Nachteil des Verfahrens ist das große Kaliber des Flussumkehr-Systems, das ein perkutanes Einbringen derzeit unmöglich macht. Ein transfemorale anwendbarer Flussumkehr-Katheter wurde leider vom Markt genommen.

Ob endovaskuläre Abklemm- und Flussumkehrsysteme die Sicherheit von CAS-Prozeduren wirklich erhöhen, muss durch weitere multizentrische Studien und Register geklärt werden. Das gleiche gilt für neue Filtertypen oder Kombinationen von Dilatationsballons mit Filtern mit kleiner Porengröße (648) sowie für Kombinationen von proximalen Okklusionsballons und distalen Filtern.

**NEU 2017:** Analysen der *deutschen Carotis-Qualitätssicherungsdaten* zeigen, dass die Anwendung eines Protektionssystems das Risiko von CAS-Komplikationen im Vergleich zu CAS ohne Protektion signifikant reduzieren kann

<sup>192</sup> KSRA78784, Wodarg F, et al., 2018

<sup>193</sup> KSRA72933, Texakalidis P, et al., 2018

<sup>194</sup> KSRA67129, Cho, Y. D, et al., 2018

<sup>195</sup> KSRA56918, Texakalidis P, et al., 2018



(655). Die Studie berücksichtigt nicht alle möglichen Kofaktoren, die dieses bisherigen Studien widersprechende Ergebnis beeinflussen könnten. Eine explizit zu dieser Frage durchgeführte randomisierte Studie wäre wünschenswert.

### Ältere Studien (RCT Subgruppen und Registerstudien)

Registerdaten und Metaanalysen aus der Zeit vor Veröffentlichung der großen RCTs ergaben Hinweise auf eine mögliche Überlegenheit der Stentimplantation unter Verwendung von Protektionssystemen (656). Eine Subgruppenanalyse der *SPACE-1-Studie* konnte bei symptomatischen Patienten ebenfalls keinen signifikanten Vorteil der Anwendung von Embolieschutzsystemen gegenüber einer Stentimplantation ohne Protektion nachweisen (638). Ebenso gibt es Fallserien mit niedrigen Komplikationsraten und wenigen DWI-Läsionen bei CAS ohne Protektion (386, 638). Die CAS Patienten in der *EVA-3S und ICSS-Studie* hatten trotz weitgehender Verwendung von Protektionssystemen relativ hohe Komplikationsraten (284, 287). Die Daten aus DWI-Studien belegen, dass mikroembolische Ischämien trotz Protektion vorkommen, in der ICSS-Substudie sogar signifikant häufiger als nach CEA (657). In den für den Carotisstent relativ günstigen RCTs *SAPPHIRE, CREST und ACT-1* (187) war ein Protektionssystem vorgeschrieben, wobei in der CREST-Studie nur ein Filtertyp verwendet werden durfte. Ein signifikanter Unterschied der Rate zerebraler Komplikationen im Vergleich zu Studien ohne Protektionssystem (*SPACE*) besteht nicht. Daten aus Zulassungsstudien, Registern und nicht randomisierten Vergleichsstudien zeigen für die verschiedenen Protektionssysteme ähnliche Ergebnisse ohne Hinweise auf eine Überlegenheit einer bestimmten Technik (*BEACH* (642), *CARAT, SAPPHIRE* (643), *ARMOUR* (658)). Mit proximalen Protektionssystemen gewonnene Registerdaten und konzeptionelle Überlegungen deuten darauf hin, dass das sog. „endovascular clamping“ mit Ballonokklusion der ACC und ACE zu niedrigeren Komplikationsraten führen könnte (658-660).

### 8.3.5 Zugangssysteme

Mit Einführung spezieller langer Schleusen und Führungskatheter ist der interventionelle Zugang zur A. carotis einfacher und theoretisch auch komplikationsärmer möglich. In Einrichtung mit routinemäßig durchgeführten Thrombektomien beim akuten Schlaganfall besteht zudem mehr Übung im Platzieren großlumiger Zugangskatheter in elongierten und atherosklerotisch veränderten Arterien. Die auch für CAS-Prozeduren wichtigen Materialien und Techniken sind in Studien nur unzureichend evaluiert worden.

### 8.3.6 Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Bisher ist es nicht gelungen, valide RCTs mit ausreichenden Fallzahlen zum Vergleich verschiedener CAS-Techniken durchzuführen. Dementsprechend sind jenseits von praktischen Empfehlungen keine klaren Aussagen darüber möglich, welche Technik am besten und risikoärmsten ist. Daten aus Subgruppenanalysen und offenen Studien können allenfalls zur Hypothesenbildung beitragen, erlauben aber keine belastbaren Empfehlungen. Im Rahmen der klinischen Praxis haben sich selbstexpandierende Stents verbindlich durchgesetzt (**Empfehlung A**). Die Frage, ob die Komplikationsrate oder die Langzeitergebnisse vom Stent-Typ und Design abhängen, lässt sich nicht zuverlässig beantworten.

Die Empfehlung der ESVS-Leitlinie, die tendenziell besseren CAS-Ergebnisse der CREST- und ACT-1-Studie sowie die Analyse der deutschen QS-Daten legen es nahe, sich mit dem Thema Protektion weiterhin zu beschäftigen. Angesichts fehlender Daten mit hohem Evidenzniveau kann auch die Verwendung von Protektionssystemen zwar nicht uneingeschränkt empfohlen werden, Protektionssysteme können jedoch die Sicherheit des Eingriffs, insbesondere den Schutz vor Makroembolien bei entsprechender Erfahrung erhöhen. Die Verwendung erhöht die Komplexität des Eingriffs und erfordert ein entsprechendes Training und Erfahrung. Ob die Verwendung von Stents mit kleinerer Porengröße und damit verbesserter Plaque-Abdeckung oder die breite Verwendung endovaskulär und endovaskularchirurgisch eingebrachter Protektionssysteme Embolien zuverlässiger verhindert, kann anhand derzeit vorliegender Daten noch nicht ausreichend beurteilt werden.

Da RCTs zur Klärung dieser technischen Fragen nicht unmittelbar in Sicht sind, ist im Zweifel eine Entscheidung zugunsten der Protektion angebracht, damit alles getan wird, um zerebrale Embolien als häufigste CAS-Komplikation zu minimieren (**Empfehlung B**). Wenn Protektionssysteme zum Einsatz kommen, müssen diese standardisiert eingesetzt werden, um zusätzliche Komplikationen durch Unsicherheiten in der Anwendung zu vermeiden.

## 8.4 Evidenzbasierte Einschätzung des periinterventionellen Behandlungsrisikos - Welche klinischen Faktoren sind mit einem erhöhten Risiko assoziiert?

**Autor:** Joachim Berkefeld (DGNR)

### 8.4.1 Empfehlungen

Nr.	Empfehlungen	Grad*	LoE°	Lit.
A	<b>UNVERÄNDERT:</b> Bei der Indikationsstellung zur CAS sollte je nach Lebensalter und Begleiterkrankungen die Möglichkeit extrazerebraler Komplikationen oder eines begrenzten prophylaktischen Nutzens der Intervention berücksichtigt werden	EK		(661, 662)
B	<b>NEU:</b> Bei der CAS-Indikationsstellung und Patientenaufklärung soll berücksichtigt werden, dass das periinterventionelle Schlaganfall- und Todesfallrisiko bei symptomatischer Carotisstenose höher ist als bei asymptomatischer Stenose	↑↑	2	(266, 663)
C	<b>NEU:</b> Die CAS-Indikationsstellung sollte nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Eventuell erhöhte Risiken bei älteren, über 70 jährigen Patienten und in frühen Zeitfenstern nach zerebraler/okulärer Ischämie sollen dabei berücksichtigt werden. Ggf. ist alternativ die CEA zu erwägen	↑	2a	(304, 664)

\*Grad der Empfehlung: ↑↑ = starke Empfehlung („soll“), ↑ = Empfehlung („sollte“), ↔ = Empfehlung offen („kann“), EK=Expertenkonsens

° Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine (2009, s. Leitlinienreport zu dieser S3 LL)

### 8.4.2 Leitliniensynopse

**NEU 2018:** Die aktuelle *ESVS LL* empfiehlt bei 50-99%igen symptomatischen Stenosen, die aufgrund anatomischer und/oder medizinischer Begleiterkrankungen ein erhöhtes CEA-Risiko aufweisen, CAS als Alternative zur CEA zu erwägen, sofern die prozedurale Schlaganfall- und Letalitätsrate <6% liegt (Class IIa, LoE B) (11). Ausgehend von Subgruppenanalysen der RCTs zum Vergleich von CEA und CAS bei symptomatischen Stenosen (304) gibt die *ESVS-LL* eine starke Empfehlung, Patienten, die innerhalb der ersten 14 Tage nach Indikatorereignis behandelt werden sollen, eher einer CEA zuzuführen als mit CAS zu behandeln (Class I, LoE A, <sup>196</sup>).

Darüber hinaus finden sich in den rezenten nationalen und internationalen LL keine weiteren Empfehlungen, die das *Lebensalter*, die *Geschlechtszugehörigkeit*, das *Zeitintervall zwischen neurologischem Indikatorereignis und CAS* und *morphologische Variablen* als mögliche Risikofaktoren für CAS berücksichtigen. Hinsichtlich der medizinischen und anatomischen Hochrisiko-Kriterien wird auf die Angaben des Centre for Medicare and Medicaid Services (CMS) und verschiedene Registerstudien der SVS und der Vascular Study Group of New England verwiesen (317, 516, 517).

### 8.4.3 Systematische Review, RCTs, Studien zum Einfluss der klinischen Symptomatik

#### Systematische Reviews

Ähnlich wie bei der CEA ist auch bei CAS das Risiko eines periinterventionellen Schlaganfalls oder Todesfalls bei der Behandlung symptomatischer Stenosen höher als beim Carotis-Stenting einer asymptomatischen Stenose.

<sup>196</sup> LL-Tabelle 11

### Ältere Studien

In der Metaanalyse von Bangalore et al. (2010) wurden 13 RCTs zum Vergleich CEA vs. CAS mit insgesamt 7.477 Patienten analysiert. Hierbei zeigte sich im CAS-Arm für den Endpunkt „periprozeduraler Schlaganfall, Tod oder Myokardinfarkt“ bei asymptomatischen Stenosen ein Risiko von 3,6% versus 7,6% bei symptomatischen Stenosen. Für den Endpunkt „periprozeduraler Schlaganfall oder Tod“ betrug die Komplikationsrate 2,9% bzw. 7,4% (266).

In einem SR von 206 CAS-Studien (2009, 54.713 Patienten) konnte gezeigt werden, dass das 30-Tages-Schlaganfall-/Letalitätsrisiko seit 1993 schrittweise abgenommen hat (vor 1998 6,3%, 1998-2002 5,0%, 2003-2006 3,9%, insgesamt 4,7%). Symptomatische Stenosen waren im Vergleich zu asymptomatischen Stenosen mit einem insgesamt doppelt so hohen Risiko verbunden (7,6% versus 3,3%). Die Ergebnisse dieses SR legen nahe, dass auch beim Carotis-Stenting das Risiko nach einer zerebralen Ischämie höher ist als nach einer rein okulären Symptomatik (663).

### Randomisierte Studien (Subgruppen)

**NEU 2019:** Die Publikation von Ein-Jahres-Daten aus der vorzeitig wegen mangelnder Rekrutierung abgebrochenen *SPACE II-Studie* zeigt bezüglich der Endpunkte ipsilateraler Schlaganfall und Tod keine signifikanten Unterschiede zwischen CEA (2,5%) und CAS (3%). Bemerkenswert ist ein angesichts der kleinen Fallzahl nicht signifikanter Trend zugunsten einer niedrigen Ereignisrate von 0,9% im medikamentösen Arm (207).

**NEU 2016:** Das deutlich niedrigere Komplikationsniveau beim Stenting asymptomatischer Stenosen wird durch Daten der randomisierten *ACT I Studie* bestätigt. Die Schlaganfall- und Todesfallrate im CAS-Arm betrug hier 2,9% (187).

**Ältere Daten:** *CREST* ist der bisher größte RCT, in welchem symptomatische und asymptomatische Patienten eingeschlossen wurden. Das Risiko eines prozeduralen Schlaganfalls/Todes war mit 6,0% versus 2,5% bei symptomatischen Stenosen deutlich höher als bei asymptomatischen Stenosen. In der *SAPPHIRE-Studie* betrug die kombinierte Schlaganfallrate/Letalität/Myokardinfarktrate in der Gruppe der symptomatischen Carotisstenosen nach CAS 2,1% nach 30 Tagen und im asymptomatischen Arm 5,4%.

### Registerstudien

**NEU 2017:** In Übereinstimmung mit der Studienlage zeigen auch die Ergebnisse der verpflichtenden *deutschen Qualitätssicherung* stabil niedrigere CAS-Komplikationsraten bei Patienten mit asymptomatischen Stenosen (566).

### Ältere Studien

Die Daten mehrerer CAS-Registerstudien deuten ebenfalls darauf hin, dass symptomatische Carotisstenosen mit einem höheren prozeduralen Risiko assoziiert sind als asymptomatische Stenosen. So betrug in *CAPTURE-1* bei 3.500 Patienten die Schlaganfallrate (<30 Tage) 9,8% und 4,1% bei symptomatischen/asymptomatischen Stenosen (insgesamt 4,8%) (665, 666) und die 30-Tages-Letalität 4,8% bzw. 1,3% (insgesamt 1,8%). Dieser Zusammenhang wurde im *CAPTURE-2 Register* an 5.297 Patienten mit 4,6% bzw. 2,3% ( $p=0,0003$ ) bestätigt (667). Auch im deutschen *PRO-CAS Register* zeigte sich mit 2,7% bzw. 4,1% eine signifikant niedrigere Schlaganfallrate/Letalität bei asymptomatischen Patienten im Vergleich zu symptomatischen Stenosen ( $p=0,0019$ ) (622). In der multivariaten Analyse war eine symptomatische Stenose ein unabhängiger klinischer Prädiktor für ein erhöhtes prozedurales CAS-Risiko (neben „center-experience“ und „Lebensalter“).

#### 8.4.4 Systematische Reviews und weitere Studien zum Einfluss des Lebensalters

**NEU 2019:** Eine rezente Metaanalyse vorhandener Studiendaten bezüglich dieser Patientengruppe ergab jedoch eine signifikante Überlegenheit der CEA bezüglich des Endpunkts Schlaganfall nach 30 Tagen (668)<sup>197</sup>.

**NEU 2016:** Die Daten über die Altersabhängigkeit der CAS-Komplikationsrate bei symptomatischen Stenosen wird durch eine Metaanalyse der gepoolten Daten aus vier randomisierten Studien bestätigt. Die Überlegenheit der CEA bei über 70-jährigen Patienten ist demnach für die periinterventionelle Phase gegeben, im postinterventionellen

<sup>197</sup> KSRA101143, Texakalidis P, et al., 2019

Verlauf mit Nachbeobachtungszeiten von bis zu 5 Jahren ergaben sich keine altersabhängigen Unterschiede zwischen beiden Verfahren (289)<sup>198</sup>. In einzelnen Veröffentlichungen wird darauf hingewiesen, dass CAS in erfahrenen Zentren mit adäquater Technik auch bei über 80-Jährigen sicher durchführbar ist (664).

### Ältere Studien

Die in *CREST* und in der gepoolten Metaanalyse der europäischen RCTs (*CSTC 2010*) nachweisbare Altersabhängigkeit der CAS-Komplikationsraten deutet darauf hin, dass eine generalisierte Atherosklerose und im Alter gehäuft auftretende Gefäßelongationen als Risikofaktor für CAS zu betrachten sind. So betrug in der *CSTC*-Analyse die Schlaganfallrate/Letalität in der CAS-Gruppe ab dem 70. Lebensjahr 12% und bei <70-Jährigen 5,8% (zum Vergleich CEA 5,9% bzw. 5,7%) (254). Auch in *CREST* zeigte sich, dass mit dem Lebensalter das Risiko des Carotis-Stenting ansteigt (204). Die in dieser Patientengruppe schwierigeren und technisch anspruchsvolleren Katheterisierungen könnten erklären, warum bei CAS durch kleinere Embolien bedingte „minor strokes“ häufiger als bei der CEA auftreten (*ICSS*, *CREST*). Umgekehrt zeigten in *SPACE* (669) und *CREST* die unter 70-jährigen Patienten bei CAS tendenziell weniger Komplikationen als bei der CEA (185, 670).

#### 8.4.5 Systematische Reviews und weitere Studien zum Zeitpunkt der Intervention

**NEU 2018:** Eine rezente Metaanalyse beschäftigt sich mit ultrafrühen Carotisinterventionen während der ersten zwei Tage nach Symptombeginn (294)<sup>199</sup>. Dabei war das Schlaganfallrisiko mit 6,6% gegenüber 3,2% nach mindestens 48 Stunden Wartezeit signifikant erhöht. In der Untergruppe der CAS-Patienten traten im ultrafrühen Zeitfenster keine Schlaganfälle auf. CAS war in dieser Analyse mit 366 gegenüber 5.374 CEA-Fällen unterrepräsentiert, so dass der Unterschied nicht signifikant war und keine validen Aussagen erlaubt.

**NEU 2017:** Eine Analyse der gepoolten Daten aus vier RCTs zeigt bei symptomatischen Patienten eine Abhängigkeit der CAS-Komplikationsrate vom Zeitintervall zwischen Symptombeginn und Intervention (304)<sup>200</sup>. Bei frühzeitig innerhalb von 7 Tagen nach dem Indexereignis erfolgter Behandlung war die Rate an Schlaganfällen und Todesfällen nach CAS mit 8,3% höher als nach CEA (1,3%,  $p=0,002$ ). Die Studie macht keine detaillierten Angaben zum präinterventionellen Infarktausmaß und zur Art der Komplikationen.

**NEU 2015:** Eine zeitgleich publizierte Metaanalyse (303)<sup>201</sup> zeigte innerhalb der ersten 7 Tage mit 6,6% höhere CAS-Komplikationsraten im Vergleich zur CEA (3,6%). CAS-Fälle waren im Vergleich zur CEA unterrepräsentiert und eventuelle Unterschiede bezüglich der Indikationsstellung wurden nicht berücksichtigt.

Explizit zur Frage des Zeitintervalls durchgeführte RCTs existieren nicht. Es gibt in den letzten Jahren einen Trend zur Frühbehandlung von Patienten mit symptomatischen Carotisstenosen, da in der frühen Phase nach einer zerebralen Ischämie die Effektivität der Revaskularisation für die Schlaganfallvorbeugung am größten ist. Nach einer Subgruppenanalyse aus der *CREST-Studie* (671) gab es bei Frühbehandlung innerhalb der ersten 15 Tage keine signifikant erhöhten CAS-Komplikationsraten. Frühe Zeitfenster von unter 8 Tagen waren für CAS allerdings nur mit kleiner Fallzahl abgebildet.

Limitierend für die Aussagekraft dieser Subgruppenanalysen sind die kleine Fallzahl und die für CAS ungünstigen Primärdaten (304). Mittlerweile werden viele Patienten mit Schlaganfällen auf dem Boden einer Carotisstenose notfallmäßig mit Stents behandelt. In frühen Zeitfenstern innerhalb der ersten 24 Stunden lassen sich mögliche CAS-Komplikationen nur schwer vom Schlaganfallverlauf trennen. Zur Differenzialindikation CAS vs. CEA bei der Frühbehandlung symptomatischer Stenosen gibt es keine Daten aus explizit dafür geplanten RCT, so dass keine generellen Empfehlungen für die CAS-Indikationsstellung abgeleitet werden können.

#### 8.4.6 Systematische Reviews und weitere Studien zum Einfluss der Geschlechtszugehörigkeit

Ob das Geschlecht einen Einfluss auf die CAS-Komplikationsrate hat, ist noch nicht eindeutig belegt. In einer Analyse der *CREST-Daten* zeigte sich in der CAS-Gruppe für Frauen ein prozedurales Risiko für den Endpunkt „Schlaganfall,

<sup>198</sup> KSRA20704, Howard G, et al., 2016

<sup>199</sup> KSRA76783, Milgrom D, et al., 2018

<sup>200</sup> KSRA101549, Rantner B, et al., 2017

<sup>201</sup> KSRA10772, De Rango P, et al., 2015

Tod, Myokardinfarkt“ von 6,8% versus 3,8% bei der CEA (OR 1,84; 95% CI 1,01-3,37,  $p=0,047$ ). Bei Männern zeigt sich kein Unterschied (4,3% bzw. 4,9%) (672). Das in SPACE-1 andeutungsweise höhere CAS-Risiko für Frauen (8,2% versus 6,4% bei Männern,  $p=0,478$ ) konnte allerdings in der CSTC-Analyse aller europäischen RCTS nicht bestätigt werden (Schlaganfallrate/Letalität innerhalb von 120 Tagen bei Frauen 8,5%, bei Männern 9,0%).

#### 8.4.7 Registerstudien zum perioperativen Schlaganfall-/Letalitätsrisiko von CAS

**NEU 2019:** In Analysen der *deutschen Qualitätssicherungsdaten* wurde der Zusammenhang zwischen dem *Lebensalter und der Geschlechtszugehörigkeit* untersucht. Hierbei zeigte sich eine prozedurale Schlaganfallrate und Letalität bei Männern von 2,4% und bei Frauen von 2,5%. Ein zunehmendes Lebensalter war mit einer höheren Komplikationsrate assoziiert (adj. RR/10 Jahre 1,54; 95% CI 1,35-1,75). Das Lebensalter hatte einen nahezu identischen Einfluss auf das alleinige Sterberisiko (RR 1,62; 95% CI, 1,01-2,58) und das alleinige Schlaganfallrisiko (RR 1,47; 95% CI 1,26–1,72) (298).

**NEU 2018:** Der mögliche Einfluss des *Zeitintervalls* zwischen dem neurologischen Indikatorereignis und Stenting auf die Komplikationsrate wurde anhand von 4.717 elektiven CAS Prozeduren (2012 bis 2014) untersucht. Das perioperative Schlaganfall-/Letalitätsrisiko betrug insgesamt 3,7%, mit höheren Komplikationsraten bei kurzen Zeitintervallen zwischen dem Indikatorereignis und CAS: 0-2 Tage 6,0%, 3-7 Tage 4,4%, 8-14 Tage 2,4% und 14-180 Tage 3,0%. In der multivariablen Analyse war ein Zeitintervall von 8-14 Tagen mit einem signifikant niedrigeren Risiko assoziiert (adj. RR 0,36; 95% CI 0,20-0,67, im Vergleich zu einem Intervall von 0-2 Tagen) (305). Bei der Interpretation der deutschen Qualitätssicherungsdaten ist zu berücksichtigen, dass hier im Gegensatz zu den RCTS nur während des Krankenhausaufenthalts aufgetretene Komplikationen erfasst wurden und dass nicht alle Fälle durch einen Neurologen kontrolliert wurden. Die präinterventionelle Infarktlast und die Art der Komplikationen (ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall) wurden nicht berücksichtigt.

**NEU 2016-2018:** Dieses Ergebnis steht im Einklang mit einer 2016 publizierten Metaanalyse von Daten aus verschiedenen QS-Registern (673) und mit einer Metaanalyse zahlreicher CEA- und CAS-Studien seit Ende der 1990er Jahre (2018) (176). Eingehendere Analysen der MEDICARE-Daten (2018) zeigen, dass die erhöhten CAS-Komplikationsraten in erster Linie beim Stenting von sog. Hochrisiko-Patienten auftreten, während sich bei Patienten mit normalem OP-Risiko keine signifikanten Unterschiede zwischen interventioneller und operativer Behandlung nachweisen ließen (662). Komplementäre Indikationsstellungen für CAS und CEA, geringere CAS-Fallzahlen und ein Mangel an Standardisierung bei der Indikationsstellung und technischen Durchführung werden als Ursache für die insbesondere bei symptomatischen Stenosen immer noch höheren CAS-Komplikationsraten diskutiert.

**NEU 2017:** In einer rezenten Analyse aller *elektiven CAS in Deutschland* ( $n=13.086$ , 2012–2014) betrug die kombinierte Schlaganfallrate und Letalität während des stationären Aufenthalts 1,7% bei asymptomatischen und 3,7% bei symptomatischen Stenosen. Folgende klinisch nicht veränderbare Variablen waren mit einer Risikozunahme assoziiert: zunehmendes Lebensalter, ASA-Klassifikation und symptomatische versus asymptomatische Stenose (adj. Risk Ratio 1,61; 95% CI 1,48-1,76) (175). In der zugrundeliegenden verpflichtenden Qualitätssicherung wurden Begleiterkrankungen (KHK, COPD, Diabetes mellitus etc.) nicht systematisch erfasst.

**NEU 2017:** Die Frage, ob CAS im Lauf der letzten Jahre sicherer geworden ist, lässt sich mit Qualitätssicherungsdaten nicht sicher positiv beantworten: QS-Daten aus dem amerikanischen *MEDICARE-Programm* zeigen zwischen 1999 und 2014 einen signifikanten Rückgang der Schlaganfall- und Todesfall-Raten nach CEA, für CAS konnte dies hingegen nicht nachgewiesen werden (674).

Die Risiken des Carotis-Stenting sind von der Technik und Erfahrung des Untersuchers abhängig und nach wie vor zwischen verschiedenen Studien und Fallserien stark schwankend. So konnte gezeigt werden, dass erfahrene CAS-Zentren auch über 80-jährige Patienten mit schwerer generalisierter Atherosklerose risikoarm behandeln können (675). In dem in den RCTS abgebildeten multizentrischen Setting mit unterschiedlich versierten Behandlern oder einer Vielzahl von Techniken war diese Risikoarmut jedoch offenbar nicht in jedem Fall gewährleistet. Daten aus dem *ProCAS* (622) und *CAPTURE 2-Register* (667) zeigen, dass wahrscheinlich große Fallzahlen von 50 oder mehr CAS-Prozeduren erforderlich sind, bis ein konstant niedriges Komplikationsniveau unter 3% (Schlaganfall und Tod) erreicht wird.

### 8.4.8 Kardiovaskuläre Risiken von CAS

#### Leitliniensynopse

**NEU 2018:** Die *ESVS-Leitlinie* (11) erwähnt die hauptsächlich aus der *CREST-Studie* stammenden Daten bezüglich einer erhöhten periinterventionellen Myokardinfarktrate nach CEA im Vergleich zu CAS. Es wird insbesondere auf die schlechtere Langzeitprognose von Patienten mit einem periinterventionellen NSTEMI hingewiesen. Es wird auch dargestellt, dass weitere Metaanalysen die Unterschiede zwischen den beiden invasiven Therapieverfahren bezüglich des Herzinfarktrisikos relativieren.

#### Systematische Reviews, RCTs (Substudien) und sonstige Studien

**NEU 2016:** Daten aus der *amerikanischen Qualitätssicherung* bestätigen erhöhte Raten von meist kardial bedingten Todesfällen im Follow-up nach CAS bei sog. Hochrisikopatienten (661). Auch scheint die CAS-Komplikationsrate bei Patienten mit schweren Begleiterkrankungen im Vergleich zu Patienten mit normalem OP- und Interventionsrisiko erhöht zu sein. Auch CAS-Nischenindikationen mit für eine Operation ungünstiger Pathoanatomie können beim Stenting mit erhöhten Interventionsrisiken einhergehen (662). Der prophylaktische Nutzen von CAS gegenüber einer medikamentösen Behandlung sollte in diesen Fällen insbesondere bei Vorliegen einer asymptomatischen Stenose kritisch geprüft werden.

**NEU 2015:** Eine aktuellere Metaanalyse von Studiendaten bis 2014 zeigt keine signifikanten Unterschiede bezüglich des 30-Tage Myokardinfarkt-Risikos zwischen CEA (0,87%) und CAS (0,7%); ein niedrigeres Risiko bei CAS konnte nur für Männer nachgewiesen werden (523)<sup>202</sup>.

#### Ältere Studien

In den großen RCTs betrug die MI-Rate 0,4% (*EVA-3S*, *ICSS*) bis 1,1% (*CREST*), bei jedoch unterschiedlicher Definition. In einer Publikation der *CREST* wurden weitere allgemeine Komplikationen berichtet. So betrug die Häufigkeit eines periprozeduralen Blutdruckabfalls ( $\leq 80$ mmHg) 4,2% bzw. 1,9% nach CAS bzw. CEA und die Häufigkeit eines signifikanten RR-Anstiegs 1,3% bzw. 4,4%. Eine Bradykardie mit der Notwendigkeit eines Herzschrittmachers wurde bei CAS in 0,5% der Fälle beobachtet (676). In *EVA-3S* werden systemische Komplikationen in 1,9% bzw. 3,1% nach CAS (Bradykardie mit Herzschrittmacher-Indikation, Thrombopenie, tiefe Venenthrombose) bzw. CEA (pulmonale Infektionen, instabile Angina pectoris, gastrointestinale Blutung, subdurales Hämatom) angegeben (284). In SR der RCTs CAS vs. CEA wird ebenfalls ein MI-Risiko von bis zu 1% angegeben (269, 677).

Als weitere nicht-neurologische Komplikationen sind Kreislaufinstabilitäten (Hypotonie, Hypertonie) erwähnenswert, die als Ausdruck einer generalisierten Atherosklerose auch nach CAS auftreten können.

### 8.4.9 Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Für **CAS bei symptomatischen Stenosen** gibt es seit der Publikation der *CREST-Studie* im Jahr 2010 keine Daten mit hohem Evidenzniveau aus neuen RCTs. Zusätzliche Erkenntnisse wie die Abhängigkeit der CAS-Komplikationsraten vom Alter der Patienten oder vom Timing der Intervention wurden in erster Linie durch Subgruppenanalysen vorhandener RCT-Daten gewonnen. Die Befunde von im Alter und bei Frühbehandlung steigenden CAS-Komplikationsraten stehen im Widerspruch zu den auch durch die Qualitätssicherung bestätigten Erfahrungen in erfahrenen CAS-Zentren, dass risikoarmes Stenting bei über 80-jährigen Patienten oder in kurzen Zeitintervallen nach Auftreten der Symptomatik durchaus möglich ist.

Die im Vergleich zur CEA höheren CAS-Komplikationsraten werden auch durch Metaanalysen nicht randomisierter Studien und durch Qualitätssicherungsregister bestätigt. Dabei werden die Qualitätskriterien (niedriges periprozedurales Risiko für Schlaganfall oder Tod) in der verpflichtenden deutschen Qualitätssicherung und auch in den meisten anderen Registern eingehalten oder unterschritten. Die methodische Qualität der Qualitätssicherungs-Registerdaten ist durch die in Publikationen häufig unzureichende Trennung zwischen symptomatischen und asymptomatischen Stenosen, die im Vergleich zu RCTs fehlenden oder differierenden Endpunkten, der Erfassung der Komplikationsrate nur während des Krankenhausaufenthalts und der z. T. fehlenden neurologischen Kontrolle und fehlendem Monitoring eingeschränkt.

<sup>202</sup> KSRA484, Boulanger M, et al., 2015



Bei **asymptomatischen Stenosen** zeigt die *ACT-1-Studie* als bisher einziger RCT keine signifikanten Unterschiede mehr zwischen den CAS- und CEA-Komplikationsraten. Auch dieser Befund kann anhand von QS-Registerdaten in der Versorgungsrealität nachvollzogen werden. Ein methodischer Mangel der *ACT-1-Studie* ist das Fehlen eines medikamentösen Arms. Daten aus der noch laufenden *CREST II-Studie* (Revaskularisation mit CEA oder CAS vs. medikamentöse Therapie) oder der *ECST II-Studie* (CAS vs. CEA vs. medikamentöse Therapie bei asymptomatischen und symptomatischen Stenosen, bei denen es unsicher ist, ob sie von einer Revaskularisation profitieren) liegen derzeit noch nicht vor. Die mangels Rekrutierung vorzeitig abgebrochene deutsche *SPACE II-Studie* zeigte in einer Zwischenanalyse keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Therapieverfahren.

Für symptomatische Patienten stellt sich die Frage, ob die aus Subgruppenanalysen abgeleitete Evidenz für generelle Empfehlungen bezüglich der Behandlung älterer oder innerhalb der ersten 14 Tage nach Symptombeginn vorstelliger Patienten ausreichend ist. In beiden Punkten weicht die Versorgungsrealität (521, 639) vielfach von den in der ESVS-Leitlinie relativ apodiktisch formulierten Empfehlungen ab. Die konsequente Umsetzung der Empfehlung würde die Indikationsstellung für CAS bei symptomatischen Stenosen noch weiter auf chirurgische Hochrisikofälle beschränken, weil für die ausdrücklich empfohlene Frühbehandlung bei Patienten mit normalem OP-Risiko nur noch die CEA in Frage käme.

Die in der *ESVS-Leitlinie 2018* gegebene höchste Empfehlungsstärke Klasse I mit Evidenzniveau Level A ist für eine Subgruppenanalyse nicht nachvollziehbar. Die Autoren der zugrundeliegenden Studie diskutieren deren Limitierungen kritischer und fordern eine neue randomisierte Studie zum optimalen Timing der Carotisrevaskularisation (304). Diese könnte dann die Unzulänglichkeiten der bisherigen RCTs für symptomatische Stenosen wie Lernkurveneffekte und mangelnde technische und Qualitätsstandards vermeiden.

Da neue randomisierte Studien nicht einfach umzusetzen und zu finanzieren sind, ist es realistisch, dass die Differentialindikation CAS vs. CEA weiterhin am besten im interdisziplinären Konsensus unter Berücksichtigung des Erfahrungsstands der jeweils beteiligten Operateure gestellt wird. Insbesondere bei älteren Patienten und bei Frühbehandlungen sollten dabei eventuell erhöhte CAS Risiken berücksichtigt werden.

**Systemische/medizinische Komplikationen** von CAS werden nur in wenigen Publikationen differenziert berichtet. Bei der Indikationsstellung bei sog. Hochrisikopatienten mit schwerer kardialer Komorbidität ist zu bedenken, dass das Risiko eines kardialen Todesfalles im mittelfristigen Verlauf auch nach einer Carotis-Revaskularisation höher ist als das Schlaganfallrisiko, so dass der prophylaktische Nutzen von CAS und CEA, insbesondere bei asymptomatischen Stenosen für diese Patientengruppe nicht gesichert und im Einzelfall abzuwägen ist (**Empfehlungen A-C**) (63). Detaillierte Studien zu durch Begleiterkrankungen bedingten CAS-Risiken sind nur ganz vereinzelt zu finden. So korrelierten in einer Fallserie mit 152 Patienten chronische Niereninsuffizienz, KHK, pAVK und Hyperlipidämie signifikant mit dem Auftreten von periprozeduralen Komplikationen mit neurologischer Verschlechterung. KHK, pAVK und Hyperlipidämie waren auch mit Komplikationen im Langzeitverlauf assoziiert (678). Eine 2019 veröffentlichte Analyse gepoolter Daten aus vier randomisierten Studien ergab bei 28 % der Patienten mit einer KHK in der Vorgeschichte keine signifikante Modifikation der CAS-Behandlungsrisiken im Vergleich zur CEA. Die Studie ist auf die akute Komplikationsrate fokussiert und macht keine Aussagen zum Langzeitverlauf (679).



## 8.5 Evidenzbasierte Einschätzung des periinterventionellen Behandlungsrisikos - Welche anatomisch-morphologischen Faktoren sind mit einem erhöhten Risiko assoziiert?

Autor: Joachim Berkefeld (DGNR)

### 8.5.1 Empfehlungen

Nr.	Empfehlung	Grad*	LoE°	Lit.
A	<p><b>NEU:</b> Bei der Indikationsstellung zur CAS sollten anatomische und plaque-morphologische Faktoren berücksichtigt werden. Insbesondere sind folgende Variablen mit einem höheren CAS-Risiko assoziiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ausgeprägte Aortnelongation, (v. a. Typ III-Aortenbogen)</li> <li>▪ Stenoselokalisation auf der linken Seite</li> <li>▪ Angulation der Carotisbifurkation</li> <li>▪ Verkalkung des Aortenbogens</li> <li>▪ ausgeprägte (v. a. zirkumferente) Plaquerkalkung</li> <li>▪ langstreckige Stenose &gt; 10 mm</li> <li>▪ umspülter Thrombus</li> </ul>	↑	2b	(541, 680-684)

\*Grad der Empfehlung: ↑↑ = starke Empfehlung („soll“), ↑ = Empfehlung („sollte“), ↔ = Empfehlung offen („kann“), EK=Expertenkonsens

° Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine (2009, s. Leitlinienreport zu dieser S3 LL)

### 8.5.2 Leitliniensynopse

**NEU 2018:** In der *ESVS LL* (11) wird empfohlen, bei kürzlich symptomatischen 50-99%igen Carotisstenosen, die aufgrund anatomischer oder medizinischer Kriterien ein hohes CEA Risiko haben würden, CAS als Alternative in Erwägung zu ziehen, sofern die dokumentierte Schlaganfall-/Letalitätsrate <6% liegt (Class II A, LoE B, <sup>203</sup>).

### 8.5.3 Systematische Reviews, RCTs und sonstige Studien

#### Anatomische und morphologische Variablen

**NEU 2018:** Eine Analyse des Inhalts von Filtern nach Stenting asymptomatischer Stenosen zeigte trotz niedriger klinischer Ereignisraten von 1,8% regelmäßig Ablagerungen. Prädiktoren für eine hohe Last embolischer Partikel waren neben einem Alter von über 75 Jahren, ipsilaterale Hirninfarkte, echoarme Plaques und Plaque-Längen über 15 mm (685). Diese Ergebnisse konnten allerdings in anderen Studien nicht nachvollzogen werden. Reiter und Mitarbeiter fanden keinen Zusammenhang zwischen der Echogenität der Plaques und der CAS-Komplikationsrate (686). Forschungen zur Korrelation von CT, MR oder IVUS-Plaquemorphologie mit CAS-Komplikationsraten oder mit diffusionsgewichteter MRT detektierten Mikroembolien stecken noch in den Anfängen, und die aufwändigen Methoden haben sich in der klinischen Routine nicht durchgesetzt. Nach dem fehlenden Nachweis, dass einfache Parameter wie Plaque-Irregularitäten oder Ulzerationen das CAS-Risiko beeinflussen, geht der Trend der Bildgebung dahin, die Plaque-Zusammensetzung zu quantifizieren oder im Sinne einer virtuellen Histologie zu bestimmen (687, 688). Insgesamt lässt sich derzeit noch keine klare Korrelation zwischen der mit hochauflösenden bildgebenden Verfahren bestimmten Plaquemorphologie und CAS-Risiko ableiten, so dass ein genereller Einsatz dieser Verfahren nicht empfohlen werden kann. Am ehesten sind noch massive, zirkumferente Plaquerkalkungen als Kontraindikation anzusehen, weil dabei die Erweiterung des Gefäßlumens durch die Angioplastie eingeschränkt sein kann. Für den seltenen Fall angiographisch sichtbarer umflossener Thromben gibt es die Möglichkeit, eine derartige Situation mit endovaskulären Clamping-Techniken, Aspiration und Platzierung von Stents mit optimierter Plaque-

<sup>203</sup> LL-Tabelle 11

Abdeckung (689) zu beherrschen. Das chirurgische Abklemmen und die Entfernung des Plaques unter Sicht im Rahmen einer CEA bietet in dieser Situation jedoch unter Umständen einen besseren Schutz vor Embolisierungen in die Peripherie.

**NEU 2017:** Eine Subgruppenanalyse aus der *ICSS-Studie* zeigte eine signifikante Korrelation zwischen Elongationen des Aortenbogens und des Carotis-Verlaufs und dem vermehrten Auftreten von mehr als einer neuen Läsion in der diffusionsgewichteten Bildgebung (681). Diese Ergebnisse stehen teilweise im Widerspruch zu einer Veröffentlichung der gleichen Gruppe, die keinen signifikanten Zusammenhang zwischen anatomischen Faktoren und der Anzahl neuer DWI-Läsionen gesehen hatte (682).

**NEU 2016:** Subgruppenanalysen der *CREST-Daten* bezüglich der Plaquemorphologie ergaben erhöhte CAS-Risiken bei Plaquelängen >13 mm, insbesondere bei relativ hochsitzenden Stenosen oberhalb des Bulbus. Der überwiegende Teil der innerhalb der Studie aufgetretenen CAS-Komplikationen ging auf das Konto dieser offenbar besonders emboligenen Plaques (690). Die CREST-Ergebnisse bezüglich der *Plaquemorphologie* bestätigen ältere Daten aus kleineren Beobachtungsstudien, nach denen „weiche“, sonographisch echoarme Plaques bei CAS auch bei glatter Plaqueoberfläche vermehrt Emboli generieren können, wenn es bei der Nachdilatation zu einem Aufreißen der Plaqueoberfläche kommt (691).

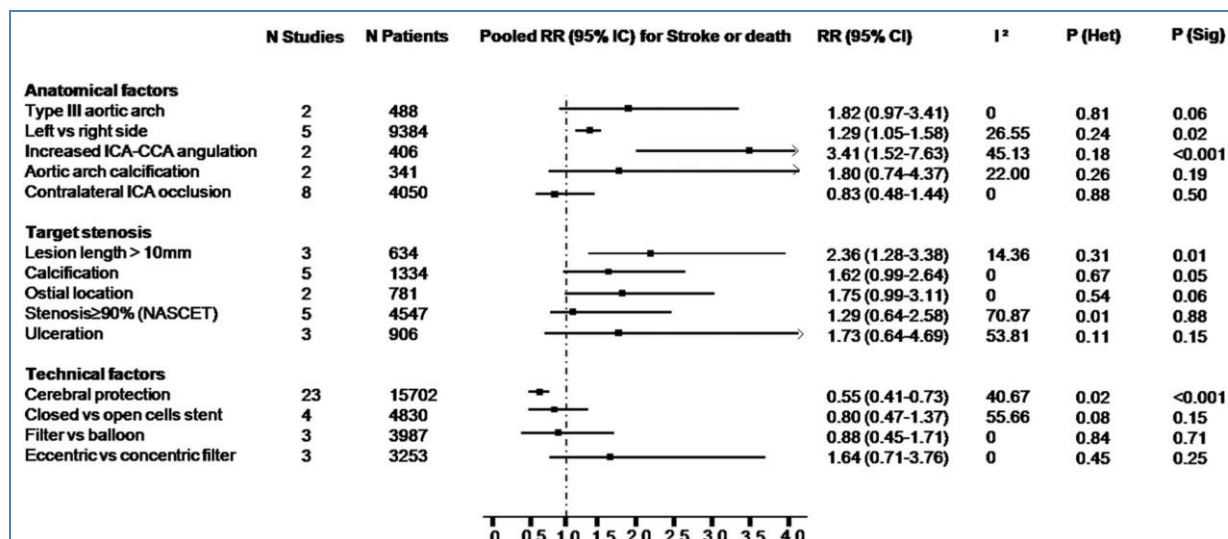
**NEU 2014:** In einer Subgruppenanalyse der *CAVATAS Studie* konnte gezeigt werden, dass eine Gesamtlänge der Carotisstenose von 0,65x Durchmesser der ACC sowohl für die CEA (OR 2,43; 95% CI 1,03-5,73) als auch für CAS (OR 2,79; 95% CI 1,17-6,65) mit einem höheren perioperativen Schlaganfall-Sterberisiko assoziiert war. Langstreckige Stenosen hatten nach CAS ein deutlich höheres Risiko einer Rezidivstenose (HR 1,68; 95% CI 1,12-2,53) (541).

### Ältere Studien

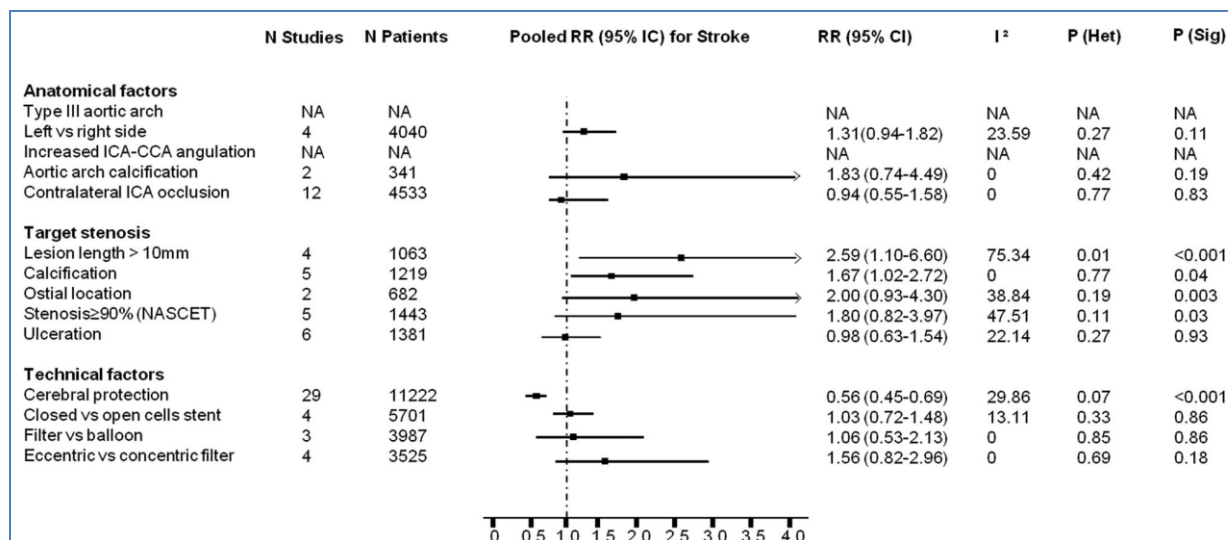
In einem älteren SR aller Studien zwischen 1990 und 2009 (56 Studien, 34.398 Patienten) war die CAS-Komplikationsrate (Schlaganfall und Tod) signifikant erhöht bei Behandlung der linken Seite (RR 1,29; 95% CI 1,05-1,58), einer Angulation zwischen ACC und ACI (RR 3,41; 95% CI 1,52-7,63) und einer Läsionslänge von >10mm (RR 2,36; 95% CI 1,28-3,38). Ein signifikant erhöhtes Schlaganfallrisiko fand sich außerdem bei kalzifizierten Carotisstenosen (RR 1,67; 95% CI 1,02-2,72). Beim Vorliegen eines Typ III Aortenbogens, eines verkalkten Aortenbogens, einer ostialen und/oder stark verkalkten oder ulzerierten Stenose sowie >90%igen Stenosen war das Risiko in dieser Studie statistisch nicht signifikant erhöht. Die Verwendung eines zerebralen Protektionssystems war mit einer signifikant niedrigeren Komplikationsrate assoziiert (RR 0,55; 95% CI 0,41-0,73), das jeweilige Stent- oder Protektionssystem hatte keinen Einfluss (680).

In einer Analyse des *CAS-Registers der Arbeitsgemeinschaft Leitender Kardiologischer Krankenhausärzte (ALKK)* in Deutschland war das Carotis-Stenting einer linksseitigen Carotisstenose mit einer signifikant höheren Komplikationsrate verbunden als auf der rechten Seite (Krankenhausletalität und Schlaganfallrate 4,1% versus 2,3%, p=0,005) (683).

Nach den vorliegenden klinischen Erfahrungen sind endovaskuläre Zugänge über nicht oder mäßig *elongierte Aortenbögen* und bei geradem Gefäßverlauf leichter und damit wahrscheinlich risikoärmer (684). Patienten mit extrem elongierten und stark atherosklerotisch veränderten Gefäßen sollten im Zweifelsfall einer CEA zugeführt werden, wenn technische Schwierigkeiten bei der Platzierung von Schleusen, Stents und Protektionssystemen nach dem individuellen Erfahrungsstand des interventionellen Behandlers vorhersehbar sind und eine Operation einfach und risikoarm möglich ist. Ob das transzervikale Einbringen von Stents nach Freilegung der A. carotis communis (652) für derartige Fälle eine risikoarme Alternative darstellt, muss nach ersten positiven Erfahrungen durch weitere Studien geklärt werden. Die CAS-Planung setzt eine suffiziente präinterventionelle Bildgebung, am besten nicht invasiv mit Kontrastmittel-unterstützter MRA oder CTA voraus, die den Gefäßverlauf vom Aortenbogen bis zum Circulus Willisii darstellt.



**Abbildung 8-1:** Pooled Risk Ratios für das 30-Tages-Risiko „Schlaganfall oder Tod“ nach CAS in Abhängigkeit verschiedener klinischer, technischer und stenose-assoziiertes Variablen (SR, 56 CAS-Studien und 34.398 Patienten, Naggara et al. 2011 (680))



**Abbildung 8-2:** Pooled Risk Ratios für das 30-Tages-Risiko „Schlaganfall“ nach CAS in Abhängigkeit verschiedener klinischer, technischer und stenose-assoziiertes Variablen (SR, 56 CAS-Studien und 34.398 Patienten, Naggara et al. 2011 (680))

### Höchstgradige Stenosen/Pseudookklusion und Mehrgefäßobstruktionen

Da CAS den Vorteil bietet, das partiell kollabierte Restlumen der ACI distal der Stenose angiographisch beurteilen zu können und ggfs. nachgeschalteten Pathologien wie umflossene Thromben oder Tandemstenosen ausschließen zu können, sind diese Pathologien in CAS-Fallserien nicht mit einer erhöhten Komplikationsrate verbunden (692). Das Risiko von relevanten hämodynamischen Problemen während des Eingriffs ist bei CAS aufgrund der fehlenden oder kurzen Verschlusszeiten und der klinischen Beurteilbarkeit unter Lokalanästhesie gering. Dementsprechend sind auch Patienten mit *Mehrgefäßobstruktionen* und eingeschränkter Kollateralversorgung ohne erhöhtes Risiko behandelbar. Nach Daten aus einer älteren Metaanalyse ergeben sich Hinweise darauf, dass Patienten mit kontralateraler ACI-Obstruktion besonders von CAS profitieren können (693). Valide Subgruppenanalysen aus neueren RCTs oder Registern stehen diesbezüglich noch aus.

## Reperfusionsschäden

Reperfusionsschäden mit Blutungen, Ödembildung, epileptischen Anfällen und neurologischen Defiziten kommen nach CAS in 1-4,5% der Fälle vor. Nach einer neueren Kohortenstudie liegt das Risiko einer intracraniellen Blutung nach CAS bei 0,85 % und ist damit signifikant höher als nach CEA (0,42%) (694). Gefährdet sind vor allem Patienten mit eingeschränkter Kollateralversorgung und vorbestehender hämodynamischer Ischämie, die in CAS Serien im Vergleich zu CEA-Studien unter Umständen überrepräsentiert sind. Ob die für CAS erforderliche kombinierte Thrombozytenfunktionshemmung einen Einfluss auf das Risiko von Reperusionsblutungen hat, ist bei der Seltenheit der Fälle aus den Daten nicht abzuleiten (597).

Das Risiko von symptomatischen intracraniellen Blutungen nach notfallmäßigem CAS beim akuten Schlaganfall wird mit 7-10 % angegeben, wobei es in erster Linie zu Einblutungen in Infarkte, meist im Stammgangliengebiet, kommt. Ein Zusammenhang mit der Art der antithrombotischen Behandlung ist nach den bisherigen Daten nicht klar ersichtlich (626). Diesbezüglich fehlen kontrollierte Studien mit größeren Fallzahlen.

### 8.5.4 Bewertung der Evidenz

Substudien der RCTs, einem SR sowie Beobachtungsstudien und Registerdaten legen nahe, dass anatomische und morphologische Faktoren (Plaques im Aortenbogen, Aortenelongation mit spitzwinkligen Abgängen entgegen der Katheterisierungsrichtung, Gefäßschleifen und angulierte ACI-Abgänge) technische Schwierigkeiten darstellen, die mit erhöhten Risiken assoziiert sein können (**Empfehlungen A und B**).

Neuere Daten mit hoher Evidenz liegen bezüglich der CAS-Risikofaktoren nicht vor. Subgruppenanalysen von RCTs stützten sich im Wesentlichen auf die seit 2010 bekannten Primärdaten. Ob für CAS schwierige Gefäßanatomien und Plaquemorphologien zu erhöhten Interventionsrisiken führen, dürfte auch von der Erfahrung des Behandlers abhängen. Bezüglich der für eine transfemorale Sondierung schwierigen Typ III-Aortenbögen gibt es zusätzlich zum bisherigen Repertoire die Möglichkeit des transzervikalen Stentings. Ob Double-Layer-Stents mit verbesserter Plaque-Abdeckung die Sicherheit der endovaskulären Behandlung bei emboligenen Plaques wirklich erhöhen, muss durch weitere Studien geklärt werden.

Anders als bei der CEA fehlen für CAS derzeit systematische Studien mit ausreichender Fallzahl für die Analyse von Patientensubgruppen mit medizinischen Komplikationen. Dementsprechend ist die Komorbidität bei der Indikationsstellung für CAS im Einzelfall zu berücksichtigen. Evidenz-basierte Empfehlungen zur Wertigkeit medizinischer Risikofaktoren sind derzeit nicht möglich.

Die notfallmäßige Stentimplantation bei Patienten mit akutem Schlaganfall hat höhere Risiken als elektive Eingriffe. Daher verbietet sich ein direkter Vergleich der Komplikationsraten. Anhand der Analysen aus den gepoolten Daten der Thrombektomie-Studien ist eine ausreichende Evidenz zur Durchführung derartiger Eingriffe gegeben. Die in den RCTs abgebildeten Fallzahlen sind jedoch relativ gering, so dass weitere Studien zur Optimierung des technischen Vorgehens und zum periinterventionellen Management erforderlich sind.

### 8.5.5 Präinterventionelle Einschätzung zum Risiko lokaler Komplikationen

Eine Empfehlung wurde nicht ausgesprochen

## Leitliniensynopse

In den aktuellen LL werden hierzu keine Empfehlungen ausgesprochen

## Systematische Reviews, RCTS und sonstige Studien

In einer Publikation der *CREST Daten* wurden nicht-hämorrhagische Komplikationen im Bereich der Femoralisbifurkation in 0,8% nach CAS angegeben. Blutungskomplikationen wurden in 3,6% vs. 2,4% (CAS bzw. CEA) berichtet. Nach CAS waren 9 von 45 Blutungskomplikationen eher geringfügig (3x nach CEA), 8x war eine operative Therapie notwendig (19x nach CEA), 4x kam es zu einer retroperitonealen Blutung (0x nach CEA) und 24 Blutungen erforderten eine Transfusion (12x nach CEA). In der CEA Gruppe kam es bei weiteren 20 Patienten zu einer nicht-hämorrhagischen Komplikation im Bereich der chirurgischen Wunde (676). In der Metaanalyse der europäischen RCTs betrug

das Risiko einer schweren Blutung 0,7% und 1,9% nach CAS bzw. CEA, das Risiko einer schweren Wundinfektion 0,1% und 0,2% (254). In einer weiteren Publikation wird die Häufigkeit von Leistenhämatomen nach CAS mit 3% angegeben (695). Neuere Studiendaten liegen diesbezüglich nicht vor.

### **Bewertung der Evidenz**

Die Häufigkeit von Leistenhämatomen nach CAS liegt bei ca. 3%. In seltenen Fällen können postinterventionelle Nachblutungen oder Extremitätenischämien operationsbedürftig werden. Bei Patienten mit schwerer pAVK und zu erwartenden Zugangsproblemen sollte daher die CEA erwogen werden, wenn diese risikoärmer scheint oder ein transradialer bzw. transbrachialer Zugangsweg erwogen wird. Insgesamt wurden in den bisherigen Studien Art und Ausmaß lokaler Komplikationen nicht immer systematisch erfasst, da sie - ähnlich wie lokale Komplikationen nach CEA - nicht als relevanter Endpunkt im Zusammenhang mit der Schlaganfallvorbeugung angesehen wurden. In künftigen Studien sollten lokale Komplikationen (Hämatom, a-v-Fistel, Extremitätenischämie), aber auch entfernte Blutungskomplikationen (retroperitoneal, gastrointestinal), besser dokumentiert werden.

## 8.6 Was ist zu beachten für ein optimales periinterventionelles Management?

Autoren: Joachim Berkefeld (DGNR), Arnd Dörfler (DGNR)

### 8.6.1 Empfehlungen

Nr.	Empfehlungen	Grad*	LoE°	Lit.
<b>A</b>	<b>UNVERÄNDERT:</b> Vor einer CAS sollte eine duale Plättchenhemmung mit ASS (100mg) und Clopidogrel (75mg) erfolgen	↑	3	(11, 29, 696)
<b>B</b>	<b>NEU:</b> Die Behandlung mit Clopidogrel sollte wenigstens drei Tage vor dem Eingriff mit 75mg/Tag oder mit 300mg am Tag vor dem Eingriff begonnen werden	EK		(696)
<b>C</b>	<b>UNVERÄNDERT:</b> Die duale Plättchenhemmung sollte für mindestens einen Monat beibehalten werden	EK		(697)
<b>D</b>	<b>NEU:</b> Zur Erkennung und medikamentösen Behandlung von Kreislauf-Reaktionen mit Bradykardie und Hypotonie oder Blutdruckanstiegen sollte bei CAS-Eingriffen ein peri- und postinterventionelles Monitoring erfolgen	EK		(698, 699)
<b>E</b>	<b>NEU:</b> Folgende Maßnahmen sollten dabei eingesetzt werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bradykardie-Prophylaxe mit Atropin-Gaben vor der Freisetzung und Nachdilatation des Stents</li> <li>▪ Gabe Kreislauf-aktiver Medikamente bei Hypotonie</li> <li>▪ Einstellung normotoner Blutdruckwerte zur Prävention von Reperfusionsschäden</li> </ul>	EK		(700) (701, 702)

\*Grad der Empfehlung: ↑↑ = starke Empfehlung („soll“), ↑ = Empfehlung („sollte“), ↔ = Empfehlung offen („kann“), EK=Expertenkonsens

° Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine (2009, s. Leitlinienreport zu dieser S3 LL)

### 8.6.2 Leitliniensynopse

**NEU 2018:** Die meisten aktuellen LL empfehlen periinterventionell eine kombinierte TFH mit Clopidogrel und ASS. Die Therapie sollte vor dem Eingriff beginnen und danach für mindestens 4 Wochen fortgesetzt werden. Diesem Vorgehen hat sich auch die *ESC 2018* angeschlossen (Class I, LoE B, <sup>204</sup>) (29).

### 8.6.3 Systematische Reviews, RCTs und sonstige Studien

**NEU 2017:** Eine Metaanalyse vorhandener Studiendaten bestätigt für CAS-Patienten die Überlegenheit einer dualen TFH gegenüber einer Monotherapie. Das Risiko einer periinterventionellen TIA sank signifikant, ohne dass vermehrt Blutungskomplikationen zu verzeichnen waren (703) <sup>205</sup>.

**NEU 2016:** Neuere Studien bestätigen die breite Anwendung der dualen TFH mit Clopidogrel und ASS bei CAS-Prozeduren für eine Dauer von mindestens 4 Wochen (697).

<sup>204</sup> LL-Tabelle 12

<sup>205</sup> KSRA34611, Barkat M, et al., 2017

Folgende Maßnahmen haben sich als Standard etabliert, wenngleich die zugrundeliegende Evidenz für die Behandlung von Carotisstenosen z.T. nicht sehr stark ist.

Die medikamentöse Behandlung von Patienten vor CAS erfolgt meist in Analogie zu den Erfahrungen auf koronarvaskulärem Gebiet mit einer dualen TFH aus ASS und Clopidogrel. Es gibt kaum RCTs zum Effekt einer solchen dualen TFH bei mit CAS behandelten Patienten (696). Die Studie von McKeivitt et al. wurde nach 50 der ursprünglich geplanten 120 Patienten abgebrochen. In dieser Studie wurden die Patienten randomisiert, unverblindet entweder mit 75mg ASS und Heparin oder 75mg ASS und Clopidogrel (300mg 6-12 Stunden vor der Behandlung, dann 75mg täglich) behandelt. In der Gruppe mit dualer TFH kam es zu keinen neurologischen Komplikationen, wohingegen es in der ASS+Heparin-Gruppe in 25% der Fälle eine Komplikation gegeben hatte.

In vielen Zentren ist es zwischenzeitlich üblich, mittels laborchemischer in-vivo Methoden die Thrombozyten-aggregationshemmende Effektivität der einzelnen Substanzen zu testen. Ob dadurch die Komplikationsrate beeinflusst werden kann, ist nicht ausreichend untersucht. Analog zur Praxis in der Kardiologie gibt es bei CAS-Anwendern einen Trend, Clopidogrel aufgrund der relativ zahlreichen Fälle mit vermindertem Ansprechen durch Ticagrelor zu ersetzen, bei dem Resistenzen sehr selten vorkommen (704). Für CAS gibt es hierzu keine gesonderten Studien mit suffizienten Fallzahlen. Theoretisch könnte die Gabe der stärker wirksamen Substanzen Ticagrelor oder Prasugrel zu einer höheren Rate von Blutungskomplikationen führen.

Bei akuten Stentimplantationen im Rahmen von interventionellen Schlaganfallbehandlungen ist eine suffiziente TFH mit möglichst rasch einsetzender Wirkung erforderlich. ASS ist nach einer i.v.-Gabe sofort wirksam, eine Loading-Dose mit 600 mg Clopidogrel benötigt ca. 4 h bis zum Wirkungseintritt. Ticagrelor in einer Dosis von 180 mg führt bereits nach einer Stunde zu einer TFH. Ein noch schnellerer Wirkungseintritt ist nach gewichtsadaptierter i.v.-Gabe eines GP IIb/IIIa-Hemmers (z. B. Tirofiban-Bolus 0,9µg/kg zusammen mit Heparin) oder mit dem neu zugelassenen Cangrelor gewährleistet. Ausreichende Studiendaten zu Nutzen und Risiken der antithrombotischen Therapie beim akuten CAS liegen nicht vor. Eine größere multizentrische Fallserie zeigte keine signifikante Abhängigkeit der Rate an symptomatischen Blutungen von der Art der antithrombotischen Therapie. Stent-Thrombosen kommen bei elektiven Fällen nur sehr selten vor und sind meist mit unzureichender Einnahme oder Wirkung von TFH assoziiert (705). Beim notfallmäßigen CAS könnte dementsprechend das Risiko höher sein, suffiziente Studiendaten liegen dazu noch nicht vor.

In der klinischen Praxis hat sich beim elektiven CAS eine Heparin-Gabe während der Intervention meist als Bolus (z. B. 100 I. E. /kg) etabliert (GCP). Einzelne Zentren haben die Heparinisierung auch danach mit einem NMH noch für einige Tage fortgesetzt. Studiendaten über Nutzen und Risiken der Heparin-Gabe oder zum Nutzen eines Monitorings mit ACT-Messung gibt es nicht.

Für CAS existieren auch keine Studien darüber, welche antithrombotische Therapie bei Patienten mit oraler Antikoagulation am besten ist. Analog zu kardiologischen Vorgehensweisen (706) wird für 4 Wochen eine Dreifach-Kombination aus ASS, Clopidogrel und Antikoagulation angewandt. Für die koronare Stentimplantation zeigen neue Studien, dass mit einer Zweifach-Kombination von Clopidogrel bzw. Ticagrelor und Antikoagulation mit Dabigatran oder Apixaban keine erhöhten Ereignis- und Stent-Thromboseraten bei gegenüber einer Dreifach-Behandlung deutlich reduzierten Blutungsraten auftreten (707, 708). Für CAS gibt es diesbezüglich bislang keine Daten aus dafür durchgeführten Studien. Zumindest für CAS-Patienten mit hohem Blutungsrisiko sind Zweifach-Behandlungen zu diskutieren.

Wenige Daten gibt es auch zum Statin-Effekt bei einer CAS. Gröschel et al. (709) identifizierten in einer retrospektiven Auswertung von 180 Patienten 53 Patienten, die mit einem Statin behandelt worden waren. Bei diesen Patienten war die periprozedurale Rate schwerwiegender vaskulärer Ereignisse (Schlaganfall, Herzinfarkt, Tod) signifikant niedriger (4% vs. 15%,  $p < 0,05$ ). Andere Studien haben diese Annahme inzwischen bestätigt (710).

Als Prophylaxe einer durch die Ballondilatation und durch Expansionskräfte des Stents in bis zu 48% der Fälle behandelten Bradykardie- und Hypotonie (698, 699) hat sich die Gabe von Atropin vor der Platzierung und Dilatation des Stents etabliert. Ggf. können ergänzend kreislaufaktive Medikamente gegeben werden (700). Schwere und anhaltende Bradykardien sind sehr selten, so dass die sofortige Bereitstellung eines temporären Schrittmachers (711) nicht zwingend vorgeschrieben werden kann.

Zur Frage, ob ein Anästhesist oder ein anderer entsprechend qualifizierter, vom Interventionsteam unabhängiger Arzt den Patienten während der Intervention überwachen sollte, gibt es keine Studiendaten. Die Überwachung durch einen unabhängigen Arzt hat sich als gute klinische Praxis etabliert. Ob die postinterventionelle Überwachung auf einer Intensiv- oder Intermediate-Care-Station sinnvoll ist, ist anhand von Studiendaten ebenfalls nicht zu klären.



Bei der Häufigkeit von Bradykardien und zur Verhütung von Blutdruckanstiegen mit erhöhtem Risiko von Reperfusionsschäden (597, 712) ist zumindest ein entsprechendes Monitoring zumindest in den ersten 24 Stunden günstig und hat sich in der klinischen Praxis weitgehend etabliert.

#### 8.6.4 Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Bis auf die weitgehend unstrittige duale Plättchenhemmung abgeleitet von der koronararteriellen Stentpraxis gibt es für die erwähnten periinterventionellen Maßnahmen keine Daten aus Studien mit hohem Evidenzniveau (**Empfehlungen A-C**). Fragen nach der Notwendigkeit von Thrombozytenfunktionsmessungen zur Identifikation von ASS- oder Clopidogrel-Nonrespondern oder zur verbesserten Wirksamkeit neuerer Thrombozytenaggregationshemmer wie Prasugrel oder Ticagralor beim CAS sind durch weitere Studien zu klären. Für Patienten, die gleichzeitig eine Antikoagulation benötigen, sind Studien wünschenswert, die klären, ob eine Zweifach-Kombination aus pY12-Inhibitor und einem NOAC auch für CAS ausreichend ist. Das gleiche gilt für die Frage, ob die in einer klinischen Praxis häufig verabreichten Statine einen günstigen Effekt auf CAS-Komplikationsraten haben. Weitere Studien sind auch für die medikamentöse Therapie im Umfeld notfallmäßiger CAS-Eingriffe bei Patienten mit akutem Schlaganfall erforderlich. Die klinische Praxis hat bezüglich der übrigen periinterventionellen Maßnahmen ausreichende Standards etabliert, die weitgehend eingehalten werden.

## 8.7 Wie sieht das optimale Management periinterventioneller Komplikationen aus?

Autoren: Joachim Berkefeld (DGNR), Arnd Dörfler (DGNR)

### 8.7.1 Empfehlungen

Nr.	Empfehlungen	Grad*	LoE°	Lit.
<b>A</b>	<b>NEU:</b> Bei Verdacht auf das Vorliegen einer intraprozeduralen zerebralen Ischämie soll umgehend eine Angiographie der A. carotis und der abhängigen intracraniellen Arterien erfolgen	↑↑	1	(625, 705)
<b>B</b>	<b>UNVERÄNDERT:</b> Nach CAS sollte abschließend eine angiographische Darstellung der intracraniellen Arterien erfolgen	EK		
<b>C</b>	<b>NEU:</b> Beim Vorliegen eines früh-postinterventionellen neurologischen Defizits sollte umgehend eine zerebrale und vaskuläre Bildgebung erfolgen	EK		(625, 705)
<b>D</b>	<b>NEU:</b> Beim Vorliegen einer intraprozeduralen intracraniellen Embolie kann eine medikamentöse Behandlung mit Bolusgabe eines GP IIb-IIIa-Hemmers oder - falls keine Kontraindikationen bestehen - eine Thrombolysie mit rTPA erwogen werden	EK		(706)
<b>E</b>	<b>NEU:</b> Bei periinterventionell aufgetretener Thrombembolie mit Verschluss eines funktionell relevanten intracraniellen Hauptastes sollte umgehend eine kathetergestützte Thrombektomie erfolgen	↑↑	1	(573)
<b>F</b>	<b>UNVERÄNDERT:</b> Bei Verdacht auf das Vorliegen eines postinterventionellen Hyperperfusionssyndroms (HPS) und/oder einer zerebralen Blutung, soll umgehend eine neurologische Untersuchung, eine Computertomographie (CCT) oder alternativ ein MRT des Gehirns erfolgen	↑↑	3	(701, 702)
<b>G</b>	<b>NEU:</b> Aufgrund des Risikos von Blutungskomplikationen oder Gefäßschäden im Bereich der arteriellen Punktionsstelle (z.B. Leistenhämatom, Pseudoaneurysma) sollen CAS-Patienten postinterventionell überwacht und bei relevanten Befunden mit Kompression oder ggf. operativ behandelt werden	EK		
<b>H</b>	<b>UNVERÄNDERT:</b> Kardiovaskuläre, pulmonale und sonstige allgemeine Komplikationen nach CAS sollen entsprechend internistischer und intensivmedizinischer Standards und Leitlinien unter Hinzuziehung entsprechender Fachexpertise behandelt werden. Hierfür soll die erforderliche personelle und technische Ausstattung vorgehalten werden	EK		

\*Grad der Empfehlung: ↑↑ = starke Empfehlung („soll“), ↑ = Empfehlung („sollte“), ↔ = Empfehlung offen („kann“), EK=Expertenkonsens

° Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine (2009, s. Leitlinienreport zu dieser S3 LL)

### 8.7.2 Leitliniensynopse

**NEU 2018:** Die *aktuelle ESVS LL* gibt folgende Empfehlungen <sup>206</sup> (11):

- Beim Vorliegen einer Hypotension nach CAS sollten i.v. Volumen (z.B. kristalloide Lösungen) verabreicht werden. Wenn unzureichend, sollten Vasopressoren (Dobutamin, Dopamin, Noradrenalin, Phenylephrin) erwogen werden, um einen systolischen Blutdruck >90mmHg sicherzustellen (Class IIA, LoE C).
- Es wird empfohlen, den i.a. Blutdruck innerhalb der ersten 3-6 Stunden nach CEA oder CAS zu messen, danach stündliche Messung für insgesamt 24 Stunden (Class I, LoE C).

<sup>206</sup> LL-Tabelle 11

- Es wird empfohlen, dass die behandelnden Kliniken/Abteilungen das Vorgehen für postinterventionelle Hypertension (nach CEA oder CAS) schriftlich hinterlegt haben (Class I, LoE C).

In der *ESVS LL* findet sich keine formale Empfehlung zur Therapie von CAS-assoziierten Schlaganfällen. Allerdings wird im Text darauf hingewiesen, dass die mechanische Thrombektomie (Stent-Retriever oder Thrombus-aspiration) von den meisten Interventionalisten derzeit befürwortet wird. Eine Thrombolyse wird kritischer gesehen, da bei CAS-assoziierten zerebralen Ischämien eher Plaqueanteile embolisiert werden, die sich durch alleinige Thrombolyse nur unzureichend behandeln lassen.

### 8.7.3 Systematische Reviews, RCTs, sonstige Studien und Expertenmeinungen

Größere Fallserien und nicht randomisierte Vergleichsstudien gibt es nur zur Frage der Bradykardie- und Hypotonie-Prophylaxe mit Atropin und Kreislauf-aktiven Medikamenten (68). Bezüglich des Komplikationsmanagements bei CAS gibt es derzeit keine Daten aus Studien mit einem hohen Evidenzniveau. Die folgenden Beschreibungen stammen aus Falldarstellungen und kleinen Fallserien oder stellen auf Kongressen oder Carotisstent-Kursen diskutierte Expertenmeinungen dar.

Folgende Komplikationen kommen typischerweise bei der CAS vor:

- Thrombembolien
- Spasmen
- Dissektionen der A. carotis oder im Bereich des endovaskulären Zugangs
- Technische Probleme mit Stents oder Embolieschutzsystemen
- Reperfusionsschäden
- Komplikationen bei Frühbehandlung symptomatischer Stenosen
- Blutungen aufgrund von Gefäßschäden
- Bradykardie und Hypotonie
- Nieren- und Schilddrüsenfunktionsstörungen
- Leistenhämatom
- Pseudoaneurysma

#### 8.7.3.1 Thrombembolien

**NEU 2016:** Entsprechend einer aktuellen Übersicht (705) sind akute Stentthrombosen bei elektiven CAS-Fällen extrem selten. Das Risiko kann unter Umständen durch vorherige Testung der CAS-Patienten auf Clopidogrel- und ASS-Resistenz weiter reduziert werden (713, 714). Über die generelle Notwendigkeit solcher Tests bei CAS besteht derzeit noch kein Konsensus. Das Risiko einer Stent-Thrombose kann bei notfallmäßigem CAS im Rahmen von interventionellen Schlaganfallbehandlungen erhöht sein, wenn TFH noch nicht ausreichend wirken oder sich Thromben im Stent-Lumen befinden. Im Fall einer akuten, während des Eingriffs aufgetretenen Stentthrombose wird ein Behandlungsversuch mit einem GP IIb-IIIa-Hemmer (z. B. Abciximab oder Tirofiban) oder einem Fibrinolytikum (z. B. rtPA) i.a. oder i.v. empfohlen (68) wenn keine Kontraindikationen vorliegen. Die gleiche Behandlung kann bei Nachweis von Thromben in einem Embolieschutzfilter erfolgen, wenn es nicht gelingt, den Filter so zu schließen und partiell in den Rückholkatheter hineinzuziehen, dass keine Thromben durch die Poren hindurchgepresst werden (68). Bei langstreckigen, über die Angioplastiestelle hinausreichenden Thrombosen oder fehlendem Ansprechen auf eine medikamentöse Behandlung kann eine zusätzliche Thrombusaspiration oder chirurgische Thrombektomie sinnvoll sein (715). Bei umflossenen Thromben ist auch eine Antikoagulation zu diskutieren.

**NEU 2016:** Bei lokaler Thrombenbildung und insbesondere bei peri- oder postinterventionellen zerebralen Embolien mit Verschluss größerer intracranieller Arterien sollten kathetergestützte Thrombektomie-Verfahren zur Extraktion, Aspiration oder Stent-Retriever-Behandlung bereitstehen und nach entsprechender Patientenselektion eingesetzt werden (324, 573).

Bei Thrombenbildung im Bereich der Angioplastiestelle oder Thrombembolien in zerebrale Arterien sollten medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten mit GP IIb-IIIa-Hemmern zur Verfügung stehen. Seltener wird heute die lokale Fibrinolyse mit rtPA oder Urokinase eingesetzt (**Empfehlung D**) (68). Bei der Indikationsstellung für die intraarterielle oder intravenöse Anwendung von GP IIb-IIIa-Hemmern oder fibrinolytischen Substanzen ist zu bedenken, dass diese

insbesondere bei Patienten mit akuten oder subakuten Infarkten Blutungskomplikationen begünstigen können (716).

Bei klinischem oder angiographischem Verdacht auf eine zerebrale Embolie ist eine detaillierte vaskuläre Bildgebung der intracraniellen Gefäße erforderlich, um nach der Lage des Gefäßverschlusses die möglichen klinischen Folgen und die Behandlungsindikation einschätzen zu können (**Empfehlung A**). Sicherheitshalber sollte nach jeder CAS-Prozedur eine routinemäßige angiographische Darstellung der abhängigen intracraniellen Arterien zur Detektion von neu aufgetretenen klinisch stummen Gefäßverschlüssen erfolgen (**Empfehlung B**). Diese können u. U. erst später im Verlauf symptomatisch werden, wenn die Kollateralversorgung aus benachbarten Gefäßen nicht ausreicht.

Nicht jeder Strömungsstillstand bei einer CAS-Prozedur entspricht einer Stent- oder Filterthrombose. Bei der Verwendung von Embolieschutzfiltern können deren Poren auch durch Mikropartikel verstopfen oder der Fluss kann durch Spasmen oder Führungsdraht-induzierte Knickstenosen sistieren. In diesen Fällen wird das Problem meist durch das Bergen des Filters, der dann meist kein makroskopisch sichtbares Material enthält, behoben (68). Makroembolien in die Hauptäste erster oder zweiter Ordnung der intracraniellen Arterien sind selten, können jedoch gravierende klinische Folgen mit ausgedehnten Ischämien und bleibenden Behinderungen nach sich ziehen. Ein Behandlungsversuch ist häufig auch bei asymptomatischen Patienten indiziert, wenn keine adäquate Kollateralversorgung nachweisbar ist.

Die am einfachsten handhabbare medikamentöse Behandlung mit GP IIB-IIIa-Hemmern oder Fibrinolytika führt nicht immer zum Erfolg, da es sich bei den Emboli um Plaquematerial oder organisierte Thromben handeln kann. Speziell bei distalen Verschlüssen der A. carotis interna, Carotis-T, M1-verschlüssen der A. cerebri media oder Basilarisverschlüssen ist ein Lyseerfolg bei Gabe von rtPA eher unwahrscheinlich, so dass frühzeitig mechanische kathetergestützte Verfahren zur Thrombusextraktion oder Thrombusaspiration eingesetzt werden sollten (**Empfehlung E**), auch wenn es für derartige Notfallsituationen keine Daten aus explizit dazu durchgeführten Studien gibt. Bei dem breiten, durch die randomisierten Thrombektomie-Studien gesicherten Indikationsspektrum (324) ist allerdings davon auszugehen, dass auch Patienten mit embolischen Komplikationen im Rahmen von CAS- Eingriffen von einer mechanischen Rekanalisation profitieren. Als Voraussetzung für deren Anwendung sind entsprechende Erfahrungen des interventionellen Behandlers zu fordern. Bei weiter peripher gelegenen Mikroembolien in kleinere Endäste oder klinischer Symptomatik ohne Nachweis angiographisch sichtbarer Astverschlüsse gibt es nach der ESVS-Leitlinie keine klaren Empfehlungen. Wenn keine ausgedehnten Infarkte bestehen, kann die Gabe eines GP IIB-IIIa-Hemmers oder eine Antikoagulation sinnvoll sein, um die Entstehung weiterer Thromben vor Ort zu verhindern (68). In jedem Fall sollte nach einer embolischen Komplikation oder einer neu aufgetretenen neurologischen Symptomatik eine zerebrale Bildgebung mit MRT oder CT erfolgen, um eine Blutung auszuschließen und das Ausmaß einer eventuellen Hirnschädigung festzustellen (**Empfehlung C**). Im Wesentlichen gilt es, symptomatische Mikroembolien durch eine geeignete Indikationsstellung, ausgefeilte Technik, Verwendung von Stents mit guter Plaque-Abdeckung und ggf. Protektionssystemen zu vermeiden.

### 8.7.3.2 Spasmen

Durch die Manipulationen oder Bewegungen von Führungsdrähten oder Filtern induzierte Spasmen sind meist vorübergehend und selten behandlungsbedürftig. Spasmen bis zum Strömungsstillstand können bei empfindlichen Patienten durch Filter oder Drähte induziert werden und sind nach Bergen der Materialien meist rasch rückläufig. Bei anhaltender Flussreduktion kann der Kalziumantagonist Nimodipin intraarteriell (bis zu 2mg in verdünnter Lösung) oder andere Vasodilantien die Gefäßerweiterung beschleunigen. Die Rückbildung sollte angiographisch dokumentiert werden, um eine differentialdiagnostisch manchmal nur schwer zu differenzierende Dissektion nicht zu übersehen. Einige Kliniken geben Nimodipin auch prophylaktisch in die Spüllösung in der Vorstellung, damit das Spasmusrisiko zu minimieren. Daten aus Studien mit höherer Evidenz liegen zu diesem Punkt nicht vor.

### 8.7.3.3 Dissektion

Dissekate als Komplikation des endovaskulären Eingriffs müssen erkannt und von den meist temporären Vasospasmen oder durch Führungsdrähte induzierten Knickstenosen unterschieden werden. Zur endovaskulären Behandlung flussrelevanter hochzervikaler oder intracranieller Dissektionen sind ggf. passende Stents vorrätig zu halten und ggf. einzusetzen. Dissektionen im Bereich des Zugangsweges können beispielweise an den Iliakalarterien vorkommen und sind notfalls mit passenden Stents zu behandeln.

#### 8.7.3.4 Technische Probleme mit Stents oder Embolieschutzsystemen

Fehlplatzierte oder dislozierte Stents erfordern unter Umständen den Einsatz eines zweiten Implantats. Bei Schwierigkeiten, temporäre Embolieschutzfilter oder –Ballons zu bergen sind unüberlegte Manipulationen zu vermeiden, damit sich die Materialien nicht in den Maschen des Stents verhaken oder abreißen. Die Bergung kann leichter sein, wenn es gelingt den Führungskatheter oder die Schleuse in den Stent hinein vorzuführen und so nahe wie möglich am Protektionssystem zu platzieren. Vor dem Bergen von Filtern sollte eine Angiographie-Serie durchgeführt werden, um größere Mengen von Thromben, die die Bergung erschweren können, nicht zu übersehen.

#### 8.7.3.5 Reperfusionsschaden

Reperfusionsschäden mit Krampfanfällen und neurologischen Ausfällen durch Ödembildung oder Einblutungen sind für etwa 1-3% der Komplikationen nach CAS verantwortlich (701, 702). Da es sich um relativ seltene Einzelfälle handelt gibt es keine klaren, auf hohem Evidenzniveau abgesicherten Prädiktoren. Insbesondere sind offenbar Patienten mit hämodynamisch relevanten Carotisstenosen ohne adäquate Kollateralversorgung gefährdet, wenn eine gestörte Autoregulation mit weitgestellten peripheren Arterien oder hämodynamisch bedingte Ischämien vorliegen (597). Postinterventionell wird in diesen Fällen ein striktes Blutdruckmonitoring mit Vermeidung hypertoner Werte empfohlen (**Empfehlung F**). Eine postinterventionelle Fortsetzung der Heparinisierung ist insbesondere bei Patienten mit relativ frischen Infarkten nicht sinnvoll.

#### 8.7.3.6 Blutungen aufgrund von Gefäßschäden

Blutungskomplikationen durch Gefäßschäden oder eine unzureichend abgedichtete Punktionsstelle treten am häufigsten in der Leiste auf. Eine postinterventionelle Überwachung ist unbedingt erforderlich (**Empfehlung G**). Die Anwendung von Verschlussystemen erleichtert den Verschluss der Punktionsstelle, eine Überwachung ist bei Versagerquoten um 2,5% dennoch erforderlich (717). Bei der Ausbildung von Pseudoaneurysmen sollten Techniken der sonographisch kontrollierten Kompression zur Verfügung stehen. Bei nicht beherrschbaren Leistenhämatomen sollte die Möglichkeit eines gefäßchirurgischen Eingreifens bestehen. Gefäßperforationen an der Carotis sind äußerst selten und können in Einzelfällen nach der Ballondilatation des Gefäßes auftreten. Es sollte die Möglichkeit zu einer notfallmäßigen Intubation bestehen. Ebenso ist es vorteilhaft, einen geeigneten Stent-Graft zu bevorraten, mit dem die Perforationsstelle endovaskulär abgedichtet werden kann. Temporär kann eine Blutstillung durch Reinflation des Dilatationsballons erreicht werden, der erst nach der Kontrolle des Ergebnisses zurückgezogen werden sollte.

#### 8.7.3.7 Bradykardie und Hypotonie

Die Expansionskräfte des Stents können insbesondere in den ersten 24 Stunden durch Reizung des Carotissinus Bradykardien und Hypotonien induzieren. Eine Überwachung und ggf. Behandlung mit Atropin oder medikamentöser Anhebung des Blutdrucks ist empfehlenswert (699).

#### 8.7.3.8 Nieren- und Schilddrüsenfunktionsstörungen

Patienten mit Nieren- und Schilddrüsenfunktionsstörung und dadurch bedingten erhöhten Risiken einer Kontrastmittelgabe sollten präinterventionell durch entsprechende Laboruntersuchungen identifiziert werden. Vor einem CAS-Eingriff ist hier eine besondere Risiko-Nutzen-Abwägung erforderlich. Ggf. ist eine CEA vorzuziehen.

#### 8.7.4 Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Angesichts der relativen Seltenheit von Komplikationen bewegt sich die wissenschaftliche Literatur auf dem Niveau von Falldarstellungen und Expertenmeinungen. Da CAS-Komplikationen zahlenmäßig relativ selten vorkommen, sind die empfohlenen Vorgehensweisen aus Kasuistiken und Expertenmeinungen abgeleitet. Darüber hinaus sind Studien zum Komplikationsmanagement nicht sinnvoll durchführbar. Kardiovaskuläre, pulmonale und sonstige allgemeine Komplikationen nach CAS sollen entsprechend internistischer und intensiv-medizinischer Standards und Leitlinien unter Hinzuziehung entsprechender Fachexpertise behandelt werden (**Empfehlung H**).

## 9 Versorgungsstruktur, Weiterbildung und Fallzahlen

Autoren: Martin Storck und Hans-Henning Eckstein (DGG), Joachim Berkefeld (DGNR), Arnd Dörfler (DGNR)

### 9.1 Das Wichtigste in Kürze

- CEA oder CAS sollen unter stationären Bedingungen erfolgen, da ca. 30% aller Komplikationen (Schlaganfall, MI, Nachblutungen) nicht am Behandlungstag auftreten.
- Die CEA soll durch qualifizierte Gefäßchirurgen durchgeführt werden.
- CAS soll durch klinisch und technisch qualifizierte Ärzte mit ausgewiesener Erfahrung in der angiographischen Diagnostik und Therapie hirnversorgender Gefäße durchgeführt werden.
- Die CEA soll nur in Krankenhäusern mit mindestens 20 OPs/Jahr durchgeführt werden. Für CAS wird eine Anzahl von mindestens 10 elektiven Prozeduren/Jahr gefordert.

## Inhaltsverzeichnis Kapitel 9 (Versorgungsstruktur etc)

<b>9</b>	<b>VERSORGUNGSSTRUKTUR, WEITERBILDUNG UND FALLZAHLEN .....</b>	<b>181</b>
<b>9.1</b>	<b>DAS WICHTIGSTE IN KÜRZE.....</b>	<b>181</b>
<b>9.3</b>	<b>EMPFEHLUNGEN .....</b>	<b>183</b>
<b>9.4</b>	<b>IST EINE AMBULANTE THERAPIE DER CAROTISSTENOSE MITTELS CEA ODER CAS MÖGLICH UND SINNVOLL? 184</b>	
9.4.1	LEITLINIENSYNOPSE UND SYSTEMATISCHE REVIEWS .....	184
9.4.2	RCTS UND SONSTIGE STUDIEN .....	184
9.4.3	BEWERTUNG DER EVIDENZ UND OFFENE FRAGEN.....	184
<b>9.5</b>	<b>ANFORDERUNGEN AN WEITERBILDUNG UND STRUKTURQUALITÄT BEI DER CEA.....</b>	<b>186</b>
9.5.1	LEITLINIENSYNOPSE .....	186
9.5.2	SYSTEMATISCHE REVIEWS .....	186
9.5.3	DATEN AUS RCTS .....	186
9.5.4	SONSTIGE STUDIEN .....	186
9.5.5	BEWERTUNG DER EVIDENZ UND OFFENE FRAGEN.....	187
<b>9.6</b>	<b>ANFORDERUNGEN AN WEITERBILDUNG UND STRUKTURQUALITÄT BEI CAS .....</b>	<b>188</b>
9.6.1	LEITLINIENSYNOPSE.....	188
9.6.2	SYSTEMATISCHE REVIEWS .....	188
9.6.3	DATEN AUS RCTS .....	188
9.6.4	SONSTIGE STUDIEN/KONSENSUS STATEMENTS .....	188
9.6.5	BEWERTUNG DER EVIDENZ UND OFFENE FRAGEN.....	189
<b>9.7</b>	<b>FALLZAHLEN (INDIVIDUELL, KLINIK) UND OUTCOME NACH CEA .....</b>	<b>190</b>
9.7.1	LEITLINIENSYNOPSE.....	190
9.7.2	REVIEWS.....	190
9.7.3	SONSTIGE STUDIEN .....	190
9.7.4	BEWERTUNG DER EVIDENZ UND OFFENE FRAGEN ZUR CEA .....	191
<b>9.8</b>	<b>FALLZAHLEN (INDIVIDUELL, KLINIK) UND OUTCOME BEI CAS.....</b>	<b>192</b>
9.8.1	LEITLINIENSYNOPSE.....	192
9.8.2	SYSTEMATISCHE REVIEWS ZUM EINFLUSS DER ERFAHRUNG DER BEHANDLER/DER EINRICHTUNG .....	192
9.8.3	DATEN AUS RCTS .....	192
9.8.4	SONSTIGE STUDIEN .....	192
9.8.5	BEWERTUNG DER EVIDENZ UND OFFENE FRAGEN.....	193



### 9.3 Empfehlungen

Nr.	Empfehlungen	Grad*	LoE°	Lit.
A	<b>UNVERÄNDERT:</b> Die operative und endovaskuläre Therapie einer extracraniellen Carotisstenose soll wegen der Möglichkeit einer erst nach 24h auftretenden neurologischen Symptomatik oder Nachblutung nicht unter ambulanten Bedingungen erfolgen	EK		(718-722)
<b>Empfehlungen zur CEA</b>				
B	<b>UNVERÄNDERT:</b> Die CEA soll aufgrund besserer postoperativer Ergebnisse immer von Fachärzten für Gefäßchirurgie durchgeführt werden	↑↑	2a	(723)
C	<p><b>Die folgenden Strukturvorgaben sollen bei der CEA erfüllt werden</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Möglichkeit zur intraoperativen Angiographie (auch intrazerebral) und/oder B-Bild-/Duplex-Sonographie</li> <li>▪ <b>MODIFIZIERT:</b> 24-h Verfügbarkeit eines Facharztes für Gefäßchirurgie</li> <li>▪ 24-h Verfügbarkeit von Duplexsonographie, Computertomographie oder MRT</li> <li>▪ 24-h-Verfügbarkeit eines in der Behandlung der zerebralen Ischämie erfahrenen neurologischen/gefäßmedizinischen Dienstes</li> <li>▪ 24-h-Verfügbarkeit eines endovaskulären Interventionsdienstes</li> <li>▪ Überwachungsmöglichkeit (Intermediate Care, Intensivstation, Stroke Unit)</li> <li>▪ <b>NEU:</b> 24-h-Verfügbarkeit der Versorgung einer komplikationsbedingten intracraniellen Raumforderung</li> </ul>	EK		
D	<b>NEU:</b> Da die perioperative Schlaganfallrate/Letalität bei hohen Fallzahlen/Krankenhaus/Jahr niedriger ist, soll die CEA nur in Krankenhäusern mit einer Fallzahl von >20 CEA/Jahr durchgeführt werden	↑↑	2a	(724, 725)
<b>Empfehlungen zu CAS</b>				
E	<b>MODIFIZIERT:</b> CAS-Eingriffe sollen durch einen klinisch und technisch qualifizierten Arzt, mit umfangreichen Erfahrungen mit rekanalisierenden Eingriffen an den hirnversorgenden Arterien durchgeführt werden. Als Voraussetzung für die verantwortliche Durchführung elektiver CAS-Eingriffe sind mindestens 10 unter Aufsicht durchgeführte interventionelle Behandlungen von Carotisstenosen erforderlich	EK		(726, 727)
F	<p><b>Die folgenden Strukturvorgaben sollen bei CAS erfüllt werden</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 24-h-Verfügbarkeit eines neuro-interventionellen Dienstes zur Durchführung einer selektiven intracraniellen Angiographie (selektive Mikrokatheternavigation) und ggfs. endovaskulären Therapie (lokale Thrombolyse, mechanische Rekanalisation)</li> <li>▪ 24-h Verfügbarkeit von Duplexsonographie, Computertomographie oder MRT</li> <li>▪ 24-h-Verfügbarkeit eines in der Behandlung der zerebralen Ischämie erfahrenen neurologischen/gefäßmedizinischen Dienstes</li> <li>▪ Überwachungsmöglichkeit (Intermediate Care, Intensivstation, Stroke Unit)</li> <li>▪ <b>NEU:</b> 24-h-Verfügbarkeit der Versorgung einer komplikationsbedingten intracraniellen Raumforderung</li> <li>▪ <b>NEU:</b> 24-h Verfügbarkeit eines Facharztes für Gefäßchirurgie</li> </ul>	EK		
G	<b>MODIFIZIERT:</b> Da die periprozedurale Schlaganfallrate/Letalität bei hohen Fallzahlen/Krankenhaus/Jahr niedriger ist, sollen elektive CAS-Eingriffe nur in Krankenhäusern mit einer Fallzahl von >10 elektiven CAS/Jahr durchgeführt werden	↑↑	2a	(724, 725)

\*Grad der Empfehlung: ↑↑ = starke Empfehlung („soll“), EK=Expertenkonsens,

° Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine (2009, s. Leitlinienreport zu dieser S3 LL)

## 9.4 Ist eine ambulante Therapie der Carotisstenose mittels CEA oder CAS möglich und sinnvoll?

### 9.4.1 Leitliniensynopse und Systematische Reviews

In den internationalen LL wird zu dieser Frage nicht Stellung genommen. Es liegen keine SR oder MA vor.

### 9.4.2 RCTs und sonstige Studien

#### Studien zum ambulanten Carotis-Stenting

Ein RCT zu diesem Thema existiert nicht. In einer Kohortenstudie, in welcher ausgewählte Patienten ambulant mit CAS versorgt wurden (n=92 Patienten, n=98 Prozeduren, 28% symptomatisch), konnte eine ambulante Therapie ohne Komplikationen dokumentiert werden (722). Die Studie weist allerdings einen Selektions-Bias auf, so dass keine generellen Schlussfolgerungen bzw. Empfehlungen aus diesen Ergebnissen generiert werden können.

Prinzipiell ist eine ambulante Therapie nur bei Patienten mit folgenden Kriterien durchgeführt worden:

1. Innerhalb der ersten vier Stunden sind keine neurologischen Ereignisse aufgetreten
2. Es bestehen keine Punktionskomplikationen und der Patient kann schmerzfrei gehen
3. Die Patienten sind aufgeklärt und in der Lage, die poststationären Maßgaben zu verstehen und durchzuführen
4. Es bestehe eine ausreichende häusliche Versorgung (entsprechend der gesetzlichen Vorgaben).

In einem Kommentar wird formuliert, dass dieses Vorgehen zwar bei einem Teil der Patienten möglich sei, aber nicht empfehlenswert sei (722). Ein weiterer Kommentar weist darauf hin, dass im gleichen Zeitraum ca. 70% der CAS Patienten stationär behandelt wurden, was impliziert, dass die Mehrheit der Patienten für eine ambulante Behandlung nicht geeignet waren (721).

#### Studien zur ambulanten CEA

Auch zur CEA liegen in der Literatur nur wenige Daten vor. In einer retrospektiven Analyse konnten von 37 geplanten Patienten lediglich 25 Patienten (65%) ambulant versorgt werden (718). Insbesondere Patienten nach Regionalanästhesie waren eher geeignet für eine Entlassung am gleichen Tag. In einer weiteren Fallserie wurden von 207 Patienten 186 für eine tageschirurgische Therapie vorgesehen. Tatsächlich wurden aber 34 Patienten aus organisatorischen Gründen (Operation zu spät beendet), aufgrund eines expliziten Patientenwunsches (n=13) oder aufgrund einer ärztlichen Empfehlung (n=11) doch stationär behandelt (719).

**NEU 2018:** In einer Meta-Analyse gepoolter Daten von vier RCT (*EVA-3S*, *SPACE*, *CREST* und *ICSS*) wurde das Risiko von Schlaganfall/Tod nach CEA und CAS am Tag des Eingriffs und dann bis zu 30 Tage danach ermittelt. Es wurden 2271 Patienten mit CEA und 2326 mit CAS eingeschlossen. Es zeigte sich, dass ungefähr zwei Drittel aller Todesfälle/Schlaganfälle nach CAS und die Hälfte nach CEA am Tag des Eingriffs eintraten, die restlichen Komplikationen erst jenseits des Behandlungstages. Im Vergleich zur CEA entwickelten Patienten nach CAS signifikant häufiger einen Schlaganfall oder starben am Tag des Eingriffs (4,7% vs. 1,9%), das galt aber nicht mehr für die Tage 1 bis 30 danach (Risiko 2,5% vs. 2,0%) (720).

### 9.4.3 Bewertung der Evidenz und offene Fragen

In der Literatur existieren nur ältere Fallserien, sowie keine kontrollierten Studien. In der Versorgungsroutine wird CEA oder CAS regelhaft stationär durchgeführt, ohne dass dies evidenzbelegt ist. Da beide Verfahren unter TFH durchgeführt werden, besteht prinzipiell eine Überwachungsnotwendigkeit bzgl. potenziell lebensbedrohlicher Nachblutungen, obwohl diese in den meisten Fällen (aber nicht ausschließlich) innerhalb der ersten 8 Stunden auftreten (728). Auch neurologische Ereignisse treten überwiegend (aber nicht ausschließlich) innerhalb der ersten 24 Stunden auf (719). Bei der Konsensus-Konferenz wurde **Empfehlung A** (stationäre Behandlung für CEA und CAS) mit großer Mehrheit angenommen.

Genauere Zahlen über die Häufigkeit ambulant durchgeführter Eingriffe existieren in Deutschland nicht, da keine gesetzliche Qualitätssicherung unter ambulanten Bedingungen besteht. Da eine neurologische Komplikation oder ein Aneurysma spurium an der Punktionsstelle auch noch nach 24 Stunden auftreten kann, ist eine ambulante Therapie einer stationären Therapie nicht überlegen, auch wenn am Folgetag eine ambulante Kontrolle durchgeführt wird.

**Methodenkritik:** Grundsätzlich ist ein RCT zu diesem Thema ethisch nicht vertretbar. Die perioperativen Komplikationsraten einer ambulant durchgeführten CAS werden derzeit nicht flächendeckend erfasst und sind daher unbekannt. Eine gesetzliche Regulierung existiert in Deutschland nicht, somit liegt die Verantwortung allein bei den behandelnden Ärzten. Die ambulante CEA wird dagegen nicht praktiziert.

## 9.5 Anforderungen an Weiterbildung und Strukturqualität bei der CEA

### 9.5.1 Leitliniensynopse

In den rezenten wissenschaftlichen Leitlinien werden für die CEA bezüglich der Weiterbildung/Qualifikation und Strukturqualität der behandelnden Klinik keine Empfehlungen gegeben.

### 9.5.2 Systematische Reviews

Die Frage der *chirurgischen Qualifikation/Spezialisierung* wurde in einem älteren systematischen Review (2007) aufgegriffen (729). Hierbei fand sich in 7 von 8 Studien ein signifikanter positiver Zusammenhang zugunsten besserer Ergebnisse der CEA, wenn diese von Gefäßchirurgen durchgeführt wurde. Dieser Effekt betraf besonders die Rate perioperativer Schlaganfälle. Chirurgen mit hoher Fallzahl hatten jedoch unabhängig von der jeweiligen Facharztspezialisierung niedrigere Komplikationsraten.

### 9.5.3 Daten aus RCTs

In den großen Multi-Center-RCTs zu CEA vs. CAS und CEA vs. BMT wurden strukturelle Voraussetzungen und Qualifikationen der Behandler (operativ, endovaskulär, BMT) zumeist anhand der individuellen Erfahrung (Fallzahl) und einer dokumentiert niedrigen Komplikationsrate gemessen. Die Einschlusskriterien für die Behandler variierten in den einzelnen RCTs z.T. erheblich.

**NEU 2013:** In *CREST-1* wurden 65% aller CEAS durch Gefäßchirurgen durchgeführt. Im Vergleich zu anderen chirurgischen Fächern (Allgemeinchirurgie, Neurochirurgie, Herzchirurgie) betrug die periprozedurale Schlaganfallrate/Letalität 1,2% versus 3,8% (HR 0,32; 95% CI 0,14-0,72) (730).

Weitere Analysen aus RCTs zum Einfluss der Qualifikation auf das Outcome bei der CEA liegen nicht vor.

### 9.5.4 Sonstige Studien

**NEU 2018:** In einer rezenten Studie wurden alle konsekutiv in *Ontario/Kanada* durchgeführten CEAs (n=14.301) und CAS Prozeduren (n=2.243) aus dem Zeitraum ausgewertet. Hierbei zeigte sich für die CEA ein höheres 30-Tages-Risiko für Schlaganfall/Tod, sofern die OP durch „Nicht-Gefäßchirurgen“ versus „Gefäßchirurgen“ durchgeführt worden war (4,0% vs. 2,9%, adj. OR 1,32; 95% CI 1,08-1,62). Dieses erhöhte Risiko wurde durch ein erhöhtes Schlaganfallrisiko (3,6% vs. 2,5%), weniger durch ein erhöhtes Sterberisiko (0,9% vs. 0,8%) verursacht (723). Innerhalb der chirurgischen Disziplinen betrug die Ereignisrate in der Gefäßchirurgie 2,9%, Neurochirurgie 4,1%, (OR 1,27; 95% CI 1,00-1,61) und in der Herzchirurgie 4,4% (OR 1,54; 95% CI 1,04-2,30). Das niedrigste Risiko für den Endpunkt Schlaganfall/Letalität hatten individuelle Gefäßchirurgen mit einer Anzahl von  $\geq 25$  CEA/Jahr (2,3%).

**NEU 2014:** In einer weiteren Analyse des *National Security Quality Improvement Programs (NSQIP/USA)* wurden 34.493 CEAs aus dem Zeitraum 2005-2010 ausgewertet. Hierbei betrug das perioperative Schlaganfallrisiko der CEA 2,4% vs. 1,6%, wenn diese durch Allgemein- oder Gefäßchirurgen durchgeführt worden war (risikoadj. OR 1,56; 95% CI 1,13-1,27). Das perioperative Sterberisiko betrug 1,1% vs. 0,7%, das MI-Risiko war hingegen in der Allgemeinchirurgie niedriger (0,2% vs. 0,7%). Die Aussagekraft dieser Studie wird durch den geringen Anteil der durch Allgemein-chirurgen operierten Patienten eingeschränkt (n=1645 vs. n= 32.848). Außerdem erfolgte keine Unterscheidung und Adjustierung für asymptomatische und symptomatische Stenosen (731).

### Ältere Studien

In einer Studie aus *Pennsylvania/USA (2010)* wurden die 5-Jahres-Ergebnisse aller CEAs der Jahre 1995-1997 analysiert. Hierbei zeigte sich, dass gefäßchirurgisch operierte Patienten ein niedrigeres 5-Jahres-Schlaganfall- und Reverschluss-Risiko hatten (5,7% und 4%) als Patienten, die durch Allgemein-, Herz/Thorax- oder Neurochirurgen operiert worden waren (6,6%/6,4%/7,2% und 5%/4,6%/5,3%). Hinsichtlich der 5-Jahres-Sterberate fanden sich keine Unterschiede (732).

In einer weiteren Studie (n>9.000 CEA, 2004) zeigte sich in der multivariaten Analyse eine signifikant niedrigere Komplikationsrate bei Gefäßchirurgen im Vergleich zu Neuro-, Herz- und Allgemeinchirurgen (OR 0,38, p<0,002)

(733). In einer vorherigen Studie an >35.000 Medicare-Patienten (2001) war eine niedrige Mortalität eher mit der jeweiligen Fallzahl als mit der fachlichen Spezialisierung assoziiert (734). In einer weiteren Studie an >12.000 CEAs war die Spezialisierung zum Gefäßchirurgen mit einer signifikant geringeren Rate kardialer Komplikationen verbunden (735). Ergebnisse weiterer, z.T. kleiner und auch älterer Studien deuten ebenfalls darauf hin, dass Gefäßchirurgen die CEA mit größerer Sicherheit durchführen als Allgemeinchirurgen, Neurochirurgen oder Herzchirurgen (736-738).

### 9.5.5 Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Carotisoperationen können in Deutschland haftungsrechtlich derzeit von einem FA für Chirurgie, Gefäßchirurgie, Herzchirurgie oder Neurochirurgie durchgeführt werden. Daten, die die Über- oder Unterlegenheit eines Fachs belegen würden, gibt es für Deutschland aktuell nicht. Internationale Daten weisen allerdings darauf hin, dass die Komplikationsraten der CEA geringer sind, wenn diese von spezialisierte Gefäßchirurgen durchgeführt worden sind (**Empfehlung B**). Hierbei ist auch zu berücksichtigen, dass in der deutschen Weiterbildungsordnung (WBO) zum/zur Facharzt/Fachärztin für Gefäßchirurgie 25 (2003) bzw. 20 (2018) operative Eingriffe an den extracraniellen hinversorgenden Gefäßen vorausgesetzt werden. Lediglich in der WBO zum/zur Facharzt/Fachärztin für Neurochirurgie werden unter „sonstige chirurgische Maßnahmen (z.B. Eingriffe an den extracraniellen Gefäßen, Tracheotomien, Wundrevision)“ aufgeführt (739). Hinzu kommt, dass in Deutschland die CEA in >80% der Fälle in gefäßchirurgischen oder ungeteilten chirurgischen Abteilungen durchgeführt wird, in denen in aller Regel die aufgeführten strukturellen Voraussetzungen gegeben sind (740).

#### Anmerkungen zur Empfehlung C (Kapitel 9.3)

Die 24-h Verfügbarkeit eines Facharztes für Gefäßchirurgie wurde von der Konsensus-Konferenz mit großer Mehrheit befürwortet, um jederzeit ein fachkompetentes Komplikationsmanagement zur Verfügung zu haben. Dies betrifft auch die 24-h Verfügbarkeit von Duplexsonographie und Computertomographie oder MRT, sowie die 24-h Verfügbarkeit einer Überwachungsmöglichkeit (Intermediate Care; Intensivstation, Stroke Unit) die für Kliniken, die die CEA anbieten, ebenfalls vorausgesetzt wird.

Die 24-h-Verfügbarkeit eines in der Behandlung der zerebralen Ischämie erfahrenen neurologischen bzw. gefäßmedizinischen Dienstes, die 24-h-Verfügbarkeit eines endovaskulären Interventionsdienstes, und die 24-h-Verfügbarkeit der Versorgung einer komplikationsbedingten intracraniellen Raumforderung können die einzelnen Krankenhäuser auch im Rahmen von Kooperationsvereinbarungen oder „standard operating procedures (SOP)“ mit z.B. nahegelegenen Nachbarkliniken (mit z.B. einer neuroradiologischen und/oder neurochirurgischen Abteilung) absichern. Hierfür wird nicht die persönliche Anwesenheit oder ein innerhalb der eigenen Klinik organisierter Notdienst gefordert.

Die **Empfehlung D** wurde aufgrund der international vorliegenden Daten im Konsens der LL-Gruppe erstellt.

## 9.6 Anforderungen an Weiterbildung und Strukturqualität bei CAS

### 9.6.1 Leitliniensynopse

In den rezenten wissenschaftlichen Leitlinien werden für das CAS bezüglich der Weiterbildung/Qualifikation und Strukturqualität der behandelnden Klinik keine Empfehlungen ausgesprochen.

### 9.6.2 Systematische Reviews

**NEU 2018:** Neuere Daten aus systematischen Reviews zeigen für CAS nur eine begrenzte Evidenz für eine sinkende Komplikationsrate mit steigender Fallzahl. Während in einem 2017 publizierten SR keine klare Assoziation nachweisbar war (741), fanden Kallmayer et al. eine inverse Beziehung zwischen der Fallzahl des einzelnen Interventionalisten und der Komplikationsrate (742). Für die Fallzahl auf Klinikebene war die Evidenz nicht eindeutig. Es ist wahrscheinlich, dass ähnlich wie für die CEA derartige Beziehungen auch für CAS gelten und dass die Unterschiede durch die geringere CAS-Fallzahl in den verwertbaren Studien bedingt sind. Ein aktueller SR weist dementsprechend auch einen signifikanten Einfluss sowohl der Fallzahl des einzelnen Interventionalisten als auch der Institution auf die CAS-Komplikationsrate nach (7).

### 9.6.3 Daten aus RCTs

Aus den Daten und Interpretationen der *CREST-Studie* und der Kritik an einigen europäischen Studien lässt sich die Notwendigkeit einer noch stärkeren Standardisierung der CAS-Prozeduren und der Anforderungen an die CAS-Anwender ableiten. So betonten die *CREST*-Autoren die sorgfältige Vorbereitungsphase und ein konsequentes Monitoring der Zentren, bis die Qualitätsstandards der CEA mindestens erreicht waren. Eine Subgruppenanalyse aus der *SPACE-1-Studie* zeigte, dass Zentren, die viele Patienten eingeschlossen hatten, im Durchschnitt weniger Komplikationen hatten als Kliniken mit wenigen eingeschlossenen Patienten (743). Die Analyse gepoolter Daten aus den europäischen RCTs für symptomatische Stenosen bestätigten diese Befunde mit innerhalb von 30 Tagen signifikant höheren Raten von Schlaganfällen und Todesfällen bei Operateuren, die innerhalb der Studien weniger als 6 Patienten pro Jahr mit CAS behandelt hatten (744). Analysen innerhalb der einzelnen Studien zeigten keinen derartigen Zusammenhang (284, 287, 730, 745).

**NEU 2013:** Innerhalb der *CREST* Studie wurden 65% aller CEAs und 21% aller CAS Prozeduren durch Gefäßchirurgen vorgenommen. Beim Vergleich der von Gefäßchirurgen versus durch andere Fächer durchgeführten Interventionen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (730).

### 9.6.4 Sonstige Studien/Konsensus Statements

Die *Intersocietal Commission for the Accreditation of Carotid Stenting Facilities (ICACSF 2011 (746))* wird unterstützt durch folgende Fachgesellschaften und Organisationen: American Academy of Neurology (AAN), American Association of Neurologic Surgeons and Congress of Neurologic Surgeons, American Society of Neuroradiology (ASNR), American Association of Physicists in Medicine (AAPM), Neurocritical Care Society, Society of Interventional Radiology (SIR), Society of NeuroInterventional Surgery, Society of Vascular and Interventional Neurology (SVIN), Society for Vascular Medicine and Biology (SVMB), Society for Vascular Surgery (SVS). In den aktuellen ICACSF Standards for the accreditation of carotid stenting facilities werden neben personellen (Ärzte, Schwestern, Techniker etc.) und strukturellen (Räume, technische Ausstattung inkl. Monitoring) Anforderungen auch die Kompetenz zur zerebralen Angiographie (s.o.) und eine Mindestanzahl von 25 CAS-Prozeduren/Institution oder mindestens 15 CAS-Prozeduren/Untersucher jeweils innerhalb der letzten 3 Jahre gefordert.

Eine aktuellere Zusammenfassung von Zertifizierungskriterien für an RCTs teilnehmende Interventionalisten zeigt zunehmende Anforderungen an die Qualität der Operateure: Für *CREST-2* werden z. B. 25 Prozeduren pro Operateur im Jahr vor der Studienteilnahme gefordert. Wenn dieser Schwellenwert nicht erreicht wird, müssen weitere dokumentierte Fälle nachgewiesen werden (726). Die aktuellen Richtlinien der *DeGIR/DGNER* für die Zertifizierung für Gefäß-rekanalisierende Eingriffe an hirnversorgenden Arterien fordern den Nachweis von 100 Eingriffen, davon mindestens 10 zur Behandlung extracranieller Stenosen (727).

### 9.6.5 Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Mangelnde Erfahrung der interventionellen Behandler ist immer wieder als Ursache für das schlechte Abschneiden von CAS in randomisierten Studien diskutiert worden. Die Analysen der RCTs symptomatischer Stenosen haben eine kritische Untergrenze von 6 CAS-Eingriffen pro Operateur ergeben, unterhalb derer die Rate an Schlaganfällen und Todesfällen signifikant ansteigt. Aktuelle Zertifizierungskriterien für RCT haben höhere Schwellenwerte von mindestens 25 dokumentierten CAS-Eingriffen. Es ist wahrscheinlich, dass mit höherer Fallzahl auch bei CAS das Risiko von Komplikationen sinkt. Angesichts der Fortschritte der medikamentösen Behandlung ist eine Durchführung von elektiven CAS-Prozeduren durch ausreichend geschulte Interventionalisten unerlässlich (**Empfehlung E**).

Es besteht nach wie vor das Dilemma zwischen einer nach der gegenwärtigen Studienlage recht restriktiven Indikationsstellung für CAS und der Anforderung, die Interventionen durch erfahrene Operateure in standardisiert arbeitenden „High-Volume-Zentren“ durchzuführen. Die Beschränkung auf weniger Zentren wird zwar gefordert, wird aber der Versorgungsrealität nicht gerecht. Mit der flächendeckenden Einführung der Thrombektomie beim akuten Schlaganfall wird die Zahl der zumindest notfallmäßige CAS-Prozeduren durchführenden Kliniken eher ansteigen. Der Anteil an Kleinzentren mit unter 10 Eingriffen pro Jahr ist dementsprechend hoch.

Die inzwischen umgesetzte verpflichtende Qualitätssicherung zeigt, dass die bisherigen Qualitätskriterien der CEA auch bei elektiven CAS-Eingriffen eingehalten werden. Die technischen Voraussetzungen – endovaskulärer Zugang zur A. carotis, standardisierte Verwendung von Stents mit guter Plaque-Abdeckung und Protektionssystemen – sind im Vergleich zur CAS-Pionierphase besser geworden. Gleichzeitig steigen die Anforderungen an die Qualität der Interventionen im Vergleich zur medikamentösen Therapie.

Im Hinblick auf die Versorgungsrealität wurde im derzeitigen DeGIR/DGNER-Zertifizierungsprogramm eine vorsichtige Untergrenze von mindestens 10 extracraniellen rekanalisierenden Eingriffen pro Operateur vorgesehen. Für elektive CAS-Eingriffe wird es notwendig sein, nicht nur für den einzelnen Operateur, sondern auch für die Institution Mindestmengen zu definieren, was angesichts der für CAS heterogenen Studiendaten derzeit schwierig ist. Angesichts der im Vergleich zur CEA geringeren CAS-Fallzahl bleibt die Forderung einer Mindestmenge von 10 Eingriffen pro Jahr und Krankenhaus realistisch. Dabei sollten jedoch in Zukunft die Notfalleingriffe im Rahmen akuter Schlaganfallbehandlungen, für die andere Qualitätskriterien gelten, nicht mit berücksichtigt werden. Eine Zentralisierung elektiver Eingriffe in entsprechend erfahrenen Zentren ist vertretbar (**Empfehlung G**). Die Empfehlung G wurde aufgrund der international vorliegenden Daten im Konsens der LL-Gruppe erstellt.

Die extern kontrollierte Qualitätssicherung ist beizubehalten und weiter zu entwickeln. Die derzeitige „Daten-Spar-samkeit“ führt dazu, dass die Art und Technik des Eingriffs und die Art von Komplikationen nicht spezifisch genug erfasst werden, so dass Faktoren, die mit erhöhten Komplikationsraten assoziiert sind, nur noch schwer erkannt werden können. Abgesehen von noch laufenden RCTs wird Versorgungsforschung im Rahmen des Qualitätssicherungsprogramms notwendig sein, um die Datenbasis für eine suffiziente CAS-Prozess- und Strukturqualität bereitzustellen und die Evidenz für Mindestanforderungen an Operateure und Zentren zu erhöhen.

#### Anmerkungen zur Empfehlung F (Kapitel 9.3)

Die 24-h Verfügbarkeit eines neuro-interventionellen Dienstes zur Durchführung einer selektiven intracraniellen Angiographie (selektive Mikrokatheternavigation) und ggfs. endovaskulären Therapie (lokale Thrombolyse, mechanische Rekanalisation) wurde von der Konsensus-Konferenz mit großer Mehrheit befürwortet, um jederzeit ein fachkompetentes Komplikationsmanagement zur Verfügung zu haben. Dies betrifft auch die 24-h Verfügbarkeit von Duplexsonographie und Computertomographie oder MRT, sowie die 24-h Verfügbarkeit einer Überwachungsmöglichkeit (Intermediate Care; Intensivstation, Stroke Unit) die für Kliniken, die CAS anbieten, ebenfalls vorausgesetzt wird.

Die 24-h-Verfügbarkeit der Versorgung einer komplikationsbedingten intracraniellen Raumforderung sowie die 24-h Verfügbarkeit eines Facharztes für Gefäßchirurgie können die einzelnen Krankenhäuser auch im Rahmen von Kooperationsvereinbarungen oder „standard operating procedures (SOP)“ mit z.B. nahegelegenen Nachbarkliniken (mit z.B. einer gefäßchirurgischen und/oder einer neurochirurgischen Abteilung) absichern. Hierfür wird nicht die persönliche Anwesenheit oder ein innerhalb der eigenen Klinik organisierter Notdienst gefordert.



## 9.7 Fallzahlen (individuell, Klinik) und Outcome nach CEA

### 9.7.1 Leitliniensynopse

In den rezenten LL werden diesbezüglich keine Angaben oder Empfehlungen gemacht

### 9.7.2 Reviews

**NEU 2018:** In einem aktuellen SR wurden 87 Studien (Zeitraum bis August 2017) ausgewertet (724)<sup>207</sup>. Die perioperative Schlaganfallrate/Letalität war niedriger bei „high-volume“ Chirurgen (adj. OR 0,50; 95% CI 0,28–0,87, gepoolte RR 0,59; 95% CI 0,21–0,76) und in „high-volume“ Kliniken (adj. RR 0,62; 95% CI 0,42–0,90, nicht adjustierte gepoolte RR 0,68; 95% CI 0,51–0,92). Die Schwellenwerte schwankten in den einzelnen Studien auf Ebene der Operateure zwischen >12 und ≥40 CEA/Jahr (risikoadjustierte Analysen) bzw. >12 und ≥60 CEA/Jahr (gepoolte Daten). Auf Ebene der Krankenhäuser variierten die Daten zwischen >40 und >123 CEA/Jahr (risikoadjustierte Analysen) und >50 und 80–734 CEA/Jahr (nicht-adjustierte Daten).

**NEU 2017:** In einem rezenten SR wurden 11 CEA- und CAS-Studien ausgewählt, um einen möglichen *Volume-Outcome-Effekt* auf die Schlaganfall- und Todesfallrate in Europa zu untersuchen (741)<sup>208</sup>. Hierbei zeigte sich ebenfalls ein inverser Zusammenhang zwischen Volume/Jahr und Krankenhaus für den Endpunkt „perioperative Mortalität“ in zwei großen Studien (747, 748). Für den Endpunkt „perioperative Mortalität und Schlaganfallrate“ fand sich in zwei großen Studien aus UK (2014) und Deutschland (2016) ebenfalls ein inverser Zusammenhang zwischen Volume/Jahr und Krankenhaus (748, 749). In kleineren älteren Studien konnte kein Zusammenhang gezeigt werden (750, 751). Für die Analyse der Fallzahl/Jahr/Chirurg wurden weniger aussagekräftige Studien gefunden, in 2 von 3 kleineren Studien zeigte sich jedoch ein inverser Zusammenhang für die beiden o.g. Endpunkte (750–753). Die Länge des KH-Aufenthalts war in „high-volume-Kliniken“ in UK signifikant und in Deutschland tendenziell kürzer (747, 748). In der UK-Studie konnte kein Einfluss des Volumens/Jahr auf die Rate sonstiger Komplikationen (renal, kardial, Infektion etc.) gezeigt werden, in der deutschen Studie war dies nicht untersucht worden.

### Ältere Reviews

In einer älteren Metaanalyse aus dem Jahr 2007 wurden 25 Studien mit insgesamt 936.436 CEAs ausgewertet. Für alle Endpunkte (perioperativer Tod (OR 0,77; 95% CI 0,74–0,81), perioperativer Schlaganfall (OR 0,84, 95% CI 0,79–0,88), kombinierte perioperative Schlaganfallrate und Tod (OR 0,78; 95% CI 0,64–0,92)) fanden sich signifikante Vorteile zugunsten der Krankenhäuser mit hoher Fallzahl. Der gewichtete Schwellenwert für eine hohe vs. einer niedrigen jährlichen Fallzahl betrug n=79 (21–164) (754).

### 9.7.3 Sonstige Studien

**NEU 2016:** In einer Analyse der *deutschen Qualitätssicherungsdaten 2009–2014* konnte anhand von 161.448 CEAs gezeigt werden, dass das perioperative Schlaganfall- und Todesfallrisiko monoton mit steigender CEA-Fallzahl/Jahr/Krankenhaus abnimmt von 4.2% (95% CI 3.6%–4.9%) in KH mit einer Fallzahl von 1–10 CEAs/Jahr auf 2,1% (95% CI, 2,0–2,2%) in KH mit einer Fallzahl von ≥80 CEA/Jahr. Die risiko-adjustierte Analyse bestätigte diesen inversen Zusammenhang für die Endpunkte „jeder Schlaganfall und/oder Tod“ für eine KH-Fallzahl von <11 CEAs/Jahr und für den Endpunkt „jeder schwere Schlaganfall und/oder Tod“ für eine KH-Fallzahl von maximal 25 CEAs/Jahr. Für den Endpunkt „periprozeduraler Tod“ fanden sich keine signifikanten Zusammenhänge. Bei Verwendung des von Holt et al. ermittelten Schwellenwerts von 79 CEA/Jahr/KH fand sich eine OR von 0,81 (95% CI 0,76–0,87) zugunsten einer KH-Fallzahl von >79 CEA/Jahr/KH (748).

**NEU 2014:** In einer UK Studie aller zwischen Dezember 2012 und September 2012 durchgeführten CEA (n=15.751) betrug die perioperative Schlaganfallrate/Letalität insgesamt 2,7%. Kliniken (Trusts) mit mehr oder weniger als 50 CEAs/Jahr erzielten niedrigere Komplikationsraten (1,9% versus 3,0%). Kliniken (Trusts), die strukturelle Vorgaben des *National Health Service (NHS)* erfüllten (u.a. ≥50 CEA/Jahr, >60 AAA/Jahr, 6 Fachärzte für Gefäßchirurgie (755)), erzielten eine Komplikationsrate von 1,7% (749).

<sup>207</sup> KSRA77299, Poorthuis MHF, et al., 2018

<sup>208</sup> KSRA32480, Phillips P, et al., 2017

#### 9.7.4 Bewertung der Evidenz und offene Fragen zur CEA

Die wissenschaftliche Klärung der Mindestmenge auf das Klinische Ergebnis („outcome“) der Patienten ist sehr schwierig, da ein Volumeneffekt teilweise von anderen Faktoren überlagert wird, beispielsweise von der Zahl der Operateure, der speziellen Indikation sowie der Risikoadjustierung.

Die Mehrzahl der bisherigen Publikationen stammt aus den USA und basiert auf retrospektiv ermittelten administrativen Daten. Die Angemessenheit der Behandlung (korrekte Indikation) ist in diesem Zusammenhang kaum untersucht. Eine Erfassung der Fallzahl/Chirurgen ist in Deutschland aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht möglich. In Deutschland wurden im Jahr 2016 in 594 Krankenhäusern 25.878 operative Carotis-Rekonstruktionen durchgeführt. In 210 Kliniken/Abteilungen (34%) wurden dabei 1-19 CEAs/Jahr durchgeführt.

In Deutschland entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) als Untergesetzgebungs-Organ auf Basis des Sozialgesetzbuchs V (§ 137) über die Voraussetzung zur Abrechenbarkeit erbrachter Leistungen. Der GBA legt u.a. fest, welche Leistungen im Krankenhaus verpflichtend im Rahmen der externen Qualitätssicherung dokumentiert werden müssen. Die Sekundärdatenanalyse dieser Daten erbrachte nun deutliche Hinweise auf das Vorliegen eines inversen Zusammenhangs zwischen Anzahl der CEA/Jahr/Krankenhaus und der perioperativen Schlaganfallrate und Letalität der CEA (724, 748). Aus diesem Grund und aufgrund weiterer großer populationsbasierter Studien empfiehlt die LL-Gruppe, dass die CEA in Kliniken mit mindestens 20 CEA/Jahr und dokumentierten niedrigen Komplikationsraten durchgeführt werden soll (**Empfehlung D**).

Ogleich für die CEA derzeit keine Mindestmengenregelung geplant ist, sollte analog zur Qualitätssicherungsvereinbarung „Bauchaortenaneurysma“ die Einführung struktureller Vorgaben für die CEA überprüft werden (Krankenhausstruktur, Intensivbetten, Fachabteilung etc.).

In weitergehenden Untersuchungen sind Untersuchungen zu folgenden Fragestellungen notwendig:

1. Welchen Einfluss hat die Facharztspezialisierung in Kombination mit der jährlichen Fallzahl, der Anzahl Facharzt-Jahre und der Gesamtzahl durchgeführter CEAs („overall experience“) auf das perioperative Ergebnis der CEA?
2. Welche Auswirkungen hätte eine Regionalisierung/Zentralisierung der CEA in Deutschland auf das perioperative Ergebnis, sowie Warte- und Transportzeiten?
3. Welche Auswirkungen hätte eine Regionalisierung/Zentralisierung der CEA in Deutschland auf die ökonomischen Verhältnisse in Krankenhäusern, in denen bisher CEAs durchgeführt worden sind?

## 9.8 Fallzahlen (individuell, Klinik) und Outcome bei CAS

### 9.8.1 Leitliniensynopse

Keine Angaben

### 9.8.2 Systematische Reviews zum Einfluss der Erfahrung der Behandler/der Einrichtung

**NEU 2017:** Eine aktuelle Metaanalyse zeigt signifikant niedrigere CAS-Schlaganfall- und Todesfallraten in Abhängigkeit von der Fallzahl des Interventionalisten und der behandelnden Klinik. Schwellenwerte für erhöhte Komplikationsraten lassen sich nur aus wenigen Studien ableiten. Sie lagen bei <6/Jahr für den individuellen Behandler und bei <27/Jahr für das behandelnde Krankenhaus (724) und stammen im Wesentlichen aus einer Analyse der gepoolten RCT-Daten (744).

**NEU 2018:** Ein aktueller SR weist erstmals einen signifikanten inversen Zusammenhang zwischen der Fallzahl und Schlaganfall- und Todesfall-Rate bei CAS nach (725). Im Gegensatz zu den oben bereits zitierten Reviews gelang dieser Nachweis nicht nur für den einzelnen Operateur, sondern auch für die Institution. Im Vergleich zur CEA ist die Datenbasis mit deutlich weniger Studien geringer. Auch variieren die kritischen Schwellenwerte für schlechtes Outcome zwischen den Studien erheblich zwischen < 10 und < 40 (724)<sup>209</sup>.

**NEU 2017:** In einem rezenten SR wurden 11 CEA- und CAS-Studien ausgewählt, um einen möglichen *Volume-Outcome-Effekt* auf die Schlaganfall- und Todesfallrate in Europa zu untersuchen (741)<sup>210</sup>. Für CAS zeigte sich dabei – im Gegensatz zur CEA – ein eher schwacher Zusammenhang zwischen der Fallzahl/KH/Jahr und dem klinischen Outcome.

#### Ältere Reviews

In einem älteren SR (2010, 4 Fallserien, eine Registerstudie) wurde gezeigt, dass es beinahe 2 Jahre dauert, bis eine "akzeptable" (<5%) Komplikationsrate nach CAS erzielt wurde (756).

### 9.8.3 Daten aus RCTs

**NEU 2013:** Innerhalb der *CREST Studie* wurden 65% aller CEAs und 21% aller CAS Prozeduren durch Gefäßchirurgen vorgenommen. Beim Vergleich der von Gefäßchirurgen versus durch andere Fächer durchgeführten Interventionen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (730). Analysen aus CREST 2014, ICSS 2010 und EVA3-S 2006 konnten keine signifikante Beziehung zwischen Fallzahlen und klinischem Outcome nachweisen (284, 285, 287, 745).

Aus den Daten und Interpretationen der *CREST-Studie* und der Kritik an einigen europäischen Studien lässt sich die Notwendigkeit einer noch stärkeren Standardisierung der CAS-Prozeduren und der Anforderungen an die CAS-Anwender ableiten. So betonten die CREST-Autoren die sorgfältige Vorbereitungsphase und ein konsequentes Monitoring der Zentren, bis die Qualitätsstandards der CEA mindestens erreicht waren. Eine Subgruppenanalyse aus der SPACE-1-Studie zeigte, dass Zentren, die viele Patienten eingeschlossen hatten, im Durchschnitt weniger Komplikationen hatten als Kliniken mit wenigen eingeschlossenen Patienten (743). Die Subgruppenanalyse hatte nur exploratorischen Charakter. Die Analyse gepoolter Daten aus den europäischen RCTs für symptomatische Stenosen bestätigten diese Befunde mit innerhalb von 30 Tagen signifikant höheren Raten von Schlaganfällen und Todesfällen bei Operateuren, die innerhalb der Studien weniger als 6 Patienten pro Jahr mit CAS behandelt hatten (744).

### 9.8.4 Sonstige Studien

**NEU 2016:** In einer Analyse der *deutschen Qualitätssicherungsdaten 2009-2014* konnte anhand von 17.575 CAS Prozeduren kein statistisch signifikanter Einfluss der Fallzahl/KH/Jahr auf das periprozedurale Schlaganfall- und Todesfallrisiko gezeigt werden. Ein leichter Trend zeigte sich lediglich für eine Fallzahl von >110 CAS Prozeduren/Jahr. Allerdings ist dieses Ergebnis statistisch sehr unsicher, da <5% aller KH mehr als 53 CAS/Jahr durchgeführt hatten

<sup>209</sup> KSRA77299, Poorthuis MHF, et al., 2018

<sup>210</sup> KSRA32480, Phillips P, et al., 2017

(748).

**NEU 2015:** In einem weiteren großen Register (*CARE*, 188 KH, 19.381 CAS) zeigt sich in risiko-adjustierter Analyse ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Fallzahl/KH und der Fallzahl/Behandler (757).

**NEU 2015:** In einer Analyse von >22.000 CAS Prozeduren (2009-2011) in 927 amerikanischen KH betrug hingegen die Risiko-adjustierte 30-Tages-Mortalität in KH mit <8, 8-25 und 225 CAS Prozeduren/Jahr 2,0%, 1,5% und 1,0% ( $p<0.001$ ) (758).

**NEU 2015:** In einer weiteren Studie an *administrativen Daten aus den USA* (20.663 CAS Prozeduren) war eine steigende Anzahl von CAS Prozeduren/Jahr, nicht aber die Fachdisziplin (Interventionalisten oder Chirurgen), mit niedrigeren Komplikationsraten assoziiert (759).

**NEU 2014:** Im *CHOICE Register* (5.841 CAS Prozeduren, Firma Abbott) konnte für den klinischen Endpunkt (Schlaganfall, Tod, MI) in der multivariaten Analyse kein Unterschied zwischen den Fachdisziplinen (Kardiologie, Radiologie/Neuroradiologie, Gefäßchirurgie), der vorherigen Erfahrung der CAS Behandlung und der Anzahl von CAS Prozeduren innerhalb der Studie gefunden werden. Neben klinischen Variablen (symptomatische Stenose, KH, hohes Lebensalter und Niereninsuffizienz) war allerdings ein langes Intervall zwischen den individuell durchgeführten CAS Prozeduren mit einem signifikant schlechteren Outcome assoziiert (760).

**NEU 2014:** In einer Analyse von Daten aus dem „*Healthcare Cost and Utilization Project's Nationwide Inpatient Sample*“ (2006-2010) war ein größeres Volume der CAS-Behandler mit einer niedrigeren prozeduralen Mortalität, kürzerer Verweildauer und niedrigeren Krankenhauskosten assoziiert (761).

**NEU 2011:** In einer Medicare-Analyse war die 30-Tages-Mortalität signifikant höher, wenn die Behandler <6 CAS Prozeduren/Jahr durchgeführt hatten als Behandler mit >24 CAS-Prozeduren/Jahr (OR 1,9; 95% CI 1,4-2,7) (762).

### Ältere Studien

In einer weiteren großen italienischen Single-Center-Serie (2010,  $n=2.124$  CAS) war eine individuelle Anzahl von >100 CAS Prozeduren mit einem signifikant besseren Outcome verbunden (OR 0,81; 95% CI 0,67-0,95) als eine gesamte Erfahrung von <50 CAS Prozeduren (763).

Daten aus mehreren großen CAS Registern zeigen ebenfalls eine inverse Korrelation zwischen der Erfahrung der interventionellen Behandler und der Komplikationsrate. Interessant ist in diesem Zusammenhang auch eine Analyse der Capture-2-Daten (*Carotid ACCULINK/ACCUNET Post Approval Trial to Uncover Rare Events*) bei 3.388 <80-jährigen Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose) bzgl. dem Einfluss von untersucher- und zentrums-assoziierten Variablen auf das Outcome nach CAS. Hierbei zeigte sich ein inverser Zusammenhang zwischen der prozeduralen Komplikationsrate und der Fallzahl des Krankenhauses, aber auch des individuellen Interventionalisten. Eine Regressionsanalyse der Daten zeigt dabei als Mindestanzahl von 72 Patienten für das Erreichen einer prozeduralen Komplikationsrate von <3% (764).

In einer Metaanalyse von aus Fallserien stammenden Daten (2010) fanden Smout et al. ein Absinken der CAS-Komplikationsrate auf Werte <5% erst nach einer 2-jährigen Lernphase (765). Dort werden auch Analysen aus dem pro-CAS-Register zitiert, nach denen die für eine niedrige Komplikationsrate notwendigen Fallzahlen mit über 50 CAS-Prozeduren wesentlich höher liegt als die Eingangskriterien der RCTs (622). In der CREST-Vorbereitungsphase (766) wurden 10–30 CAS-Prozeduren für Gefäßchirurgen mit endovaskulären Vorerfahrungen für ausreichend erachtet. Es zeigte sich jedoch in der Vorbereitungsphase, dass Interventionalisten mit relativ geringer CAS-Erfahrung im Vergleich zu kardiologischen Zentren, die die meisten Fälle beigesteuert hatten, ein höheres Komplikationsrisiko hatten. Trotz relativ geringer Fallzahlen schnitten hier allerdings die Neuroradiologen am besten ab (767).

### 9.8.5 Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Zur Frage, welche Vorerfahrungen und welche Fallzahlen für eine sichere Durchführung von CAS-Prozeduren notwendig sind, gibt es nur Studiendaten mit begrenztem Evidenzniveau.

Nach Subgruppenanalysen der *SPACE-1-Studien*, und gepoolten Daten aus den europäischen Studien, Register-Daten und kontrollierten Daten aus der *CREST-Vorbereitungsphase* ist es dennoch wahrscheinlich, dass interventionelle Vorerfahrungen gemeinsam mit einer hohen Fallzahl mit einer niedrigen Komplikationsrate assoziiert sind. In einzelnen dieser Analysen zugrunde liegenden RCTs (EVA-3S, ICSS und CREST) ließ sich dieser Zusammenhang nicht nachweisen. Aktuelle SR der vorhandenen Studiendaten tendieren jedoch klar in diese Richtung. Mit der Evidenz

einer Subgruppenanalyse lässt sich eine Erfahrung von 6 CAS-Prozeduren pro Operateur als Untergrenze angeben. Evidenz-basierte und u. U. vergütungs-relevante Mindestmengen pro Operateur und pro Zentrum lassen sich noch nicht mit der gebotenen Zuverlässigkeit angeben. Im Vergleich zur Zeit der RCTs für symptomatische Stenosen sind die Anforderungen an die Qualität von CAS-Prozeduren durch die Verbesserung der medikamentösen Therapie eher gestiegen. Vor diesem Hintergrund hat die Leitlinienkommission konsentiert, eine Mindestmenge von 10 elektiven CAS-Prozeduren pro Jahr und Klinik zu empfehlen (**Empfehlung G**). Forderungen nach höheren Fallzahlen widersprechen der durch die Studienlage eingeschränkten CAS-Indikationen. Die Etablierung von High-Volume Zentren würde entweder eine der Versorgungsrealität widersprechende Zentralisierung oder eine Ausweitung der CAS-Indikation auf unselektierte Patienten mit asymptomatischen Stenosen erfordern, die durch die gegenwärtige Studienlage nicht gedeckt wird.

Weitere Studien, Qualitätssicherungsmaßnahmen und die Erprobung neuer Techniken sind erforderlich, um die Komplikationsraten von CAS im Vergleich zur CEA weiter zu verringern und damit ggf. die Rolle der endovaskulären Behandlung neu zu definieren.

## 10 Nachsorge, Rezidivtherapie und Lebensqualität

**Autoren:** Holger Lawall (DGA), Peter Ringleb (DGN), Dirk Sander (DGN), H.-H. Eckstein (DGG), A. Kühnl (DGG), J. Berkefeld (DGNR), Arnd Dörfler (DGNR), Ina Kopp (AWMF), Ralf Langhoff (DGA), Martin Storck (DGG)

### 10.1 Das Wichtigste in Kürze

- Bei unkompliziert verlaufenden Gefäßeingriffen an der A. carotis (CEA, CAS) ist nur die Früh- und Akutmobilisation in der Klinik indiziert. Eine medizinische Rehabilitation ist nur nach postoperativen/postinterventionellen Defektzuständen und Funktionseinschränkungen angezeigt. Für geriatrische Patienten sollte im Rahmen eines Basis-Assessments die Indikation zur geriatrischen Frührehabilitation geprüft werden. Unter Berücksichtigung der geriatrischen Multimorbidität hat das biologische Alter Vorrang vor dem chronologischen Alter.
- Nach Carotisrekonstruktion soll bei allen Patienten eine leitliniengerechte Kontrolle und Therapie der vaskulären Risikofaktoren (RF) erfolgen. Dies beinhaltet die langfristige Gabe von Thrombozytenfunktionshemmern. Nach CAS wird für einen Zeitraum von 4 Wochen die duale Plättchenhemmung mit ASS (81-325 mg) und Clopidogrel (75 mg) empfohlen. Darüber hinaus wird bei Vorhandensein entsprechender RF eine Blutdruckeinstellung mit einem Zielbereich <140/90 mmHg, eine Diabetesbehandlung und eine Therapie der Hyperlipidämie (vorzugsweise mit Statinen) empfohlen. Nikotinkarenz, Gewichtsreduktion und regelmäßige körperliche Aktivität sind Bausteine der nicht-medikamentösen Behandlung. Diese Behandlungsgrundsätze gelten auch für geriatrische Patienten.
- Nach Carotisrekonstruktion sollte intraoperativ oder vor Entlassung eine Duplex-Sonographie (DUS) erfolgen. Nach 6 Monaten sollte zum Ausschluss einer frühen Rezidivstenose eine DUS-Kontrolle durchgeführt werden. Anschließend werden jährliche Kontrollen bei fehlender Rezidivstenose empfohlen.
- Beim Vorliegen einer  $\geq 50\%$ igen ipsilateralen Rezidivstenose oder einer  $\geq 50\%$ igen kontralateralen Carotisstenose sowie bei erhöhtem Rezidivrisiko (Diabetes, Frauen, Raucher, Hyperlipoproteinämie) sollten halbjährliche DUS-Kontrollen erfolgen, bis in zwei aufeinanderfolgenden Untersuchungen ein gleichbleibender Befund vorliegt.
- Eine Rezidivstenose liegt ab einem Stenosegrad  $\geq 50\%$  mit und ohne klinische Symptomatik vor. Bei sonographischem Verdacht auf Vorliegen einer Rezidivstenose sollte zur Bestätigung eine weitere Bildgebung (vorzugsweise CTA) erfolgen. Bei Nachweis einer symptomatischen 50–99%igen Rezidivstenose ist eine erneute Carotisrekonstruktion indiziert. Bei Nachweis einer höhergradigen asymptomatischen Rezidivstenose kann nach interdisziplinärem Konsil eine erneute Rekonstruktion erwogen werden. Für die Ultraschall-diagnostik von CAS-Rezidivstenosen gelten gesonderte Kriterien.
- Nach CEA oder CAS liegt die Mortalität zwischen 2-5% innerhalb des ersten Jahres. Hinsichtlich der Langzeitmortalität finden sich keine Unterschiede zwischen CEA und CAS.

### Inhaltsverzeichnis Kapitel 10 (Nachsorge etc.)

<b>10</b>	<b>NACHSORGE, REZIDIVTHERAPIE UND LEBENSQUALITÄT .....</b>	<b>195</b>
<b>10.1</b>	<b>DAS WICHTIGSTE IN KÜRZE.....</b>	<b>195</b>
<b>10.2</b>	<b>WELCHE PATIENTEN PROFITIEREN NACH EINER CAROTIS-REVASKULARISATION VON EINER REHABILITATIONSMAßNAHME BZW. ANSCHLUSSHEILBEHANDLUNG (AHB)? .....</b>	<b>197</b>
10.2.1	EMPFEHLUNGEN.....	197
10.2.2	PRÄAMBEL ZUR REHABILITATION.....	197
10.2.3	LEITLINIENSYNOPSE UND SYSTEMATISCHE REVIEWS.....	198

10.2.4	RCTS UND SONSTIGE STUDIEN .....	198
10.2.5	BEWERTUNG DER EVIDENZ UND OFFENE FRAGEN.....	198
<b>10.3</b>	<b>WELCHE MEDIKAMENTÖSEN UND NICHT-MEDIKAMENTÖSEN MAßNAHMEN SOLLTEN WIE LANGE ZUR REZIDIVPROPHYLAXE EINER ZEREBROVASKULÄREN ISCHÄMIE UND/ODER EINER CAROTISSTENOSE EINGESETZT WERDEN UND IN WELCHEN INTERVALLEN IST EINE NACHUNTERSUCHUNG ANGEZEIGT?.....</b>	<b>200</b>
10.3.1	EMPFEHLUNGEN.....	200
10.3.2	LEITLINIENSYNOPSE.....	200
10.3.3	ANTITHROMBOTISCHE THERAPIE .....	200
10.3.4	BEHANDLUNG DER VASKULÄREN RISIKOFAKTOREN .....	201
10.3.5	BEWERTUNG DER EVIDENZ UND OFFENE FRAGEN.....	202
<b>10.4</b>	<b>IN WELCHEN INTERVALLEN IST EINE NACHUNTERSUCHUNG ANGEZEIGT?.....</b>	<b>204</b>
10.4.1	EMPFEHLUNGEN.....	204
10.4.2	LEITLINIENSYNOPSE.....	204
10.4.3	SYSTEMATISCHE REVIEWS .....	205
10.4.4	RCTS UND SONSTIGE STUDIEN .....	205
10.4.5	BEWERTUNG DER EVIDENZ UND OFFENE FRAGEN.....	206
<b>10.5</b>	<b>WIE WIRD EINE CAROTIS-REZIDIVSTENOSE KLINISCH UND MORPHOLOGISCH DEFINIERT UND WIE MUSS DANN DIAGNOSTISCH UND THERAPEUTISCH VORGEHEND WERDEN?.....</b>	<b>207</b>
10.5.1	EMPFEHLUNGEN.....	207
10.5.2	LEITLINIENSYNOPSE.....	207
10.5.3	SYSTEMATISCHE REVIEWS .....	208
10.5.4	DATEN AUS RCTS .....	208
10.5.5	BEWERTUNG DER EVIDENZ UND OFFENE FRAGEN.....	209
<b>10.6</b>	<b>GIBT ES EINE EINSCHRÄNKUNG DER LEBENSQUALITÄT NACH OPERATIVER ODER ENDOVASKULÄRE THERAPIE EINER CAROTISSTENOSE UND WIE WIRD DIESE ERFAST? .....</b>	<b>210</b>
10.6.1	EMPFEHLUNGEN.....	210
10.6.2	LEITLINIENSYNOPSE UND SYSTEMATISCHE REVIEWS.....	210
10.6.3	SONSTIGE STUDIEN .....	210
10.6.4	BEWERTUNG DER EVIDENZ UND OFFENE FRAGEN.....	210
<b>10.7</b>	<b>WIE OFT TRETEN IM ERSTEN JAHR NACH OPERATIVER ODER ENDOVASKULÄRE THERAPIE VON CAROTISSTENOSEN SCHWERE KARDIOVASKULÄRE EREIGNISSE AUF? .....</b>	<b>211</b>
10.7.1	EMPFEHLUNGEN.....	211
10.7.2	LEITLINIENSYNOPSE.....	211
10.7.3	SYSTEMATISCHE REVIEWS .....	211
10.7.4	WEITERE DATEN AUS RCTS.....	211
10.7.5	SONSTIGE STUDIEN .....	212
10.7.6	BEWERTUNG DER EVIDENZ UND OFFENE FRAGEN.....	212



## 10.2 Welche Patienten profitieren nach einer Carotis-Revaskularisation von einer Rehabilitationsmaßnahme bzw. Anschlussheilbehandlung (AHB)?

### 10.2.1 Empfehlungen

Nr.	Empfehlungen	Grad*	LoE°	Lit.
<b>A</b>	<b>MODIFIZIERT:</b> Für unkomplizierte Gefäßeingriffe (u.a. Carotis-OP ohne Komplikationen) soll nur die 1. Phase der Rehabilitation nach WHO-Einteilung, d.h. die Frühmobilisation, in der Akutklinik durchgeführt werden. Für geriatrische Patienten sollte die Indikation für eine geriatrische Frührehabilitation im Rahmen eines Basis-Assessments geprüft werden		EK	
<b>B</b>	<b>MODIFIZIERT:</b> Die Indikation zur medizinischen Rehabilitation sollte in Abhängigkeit von funktionellen Einbußen, Alltagsaktivitäten und Teilhabe gestellt und entsprechend durchgeführt werden		EK	

\*Grad der Empfehlung: ↑↑ = starke Empfehlung („soll“), ↑ = Empfehlung („sollte“), ↔ = Empfehlung offen („kann“), EK=Expertenkonsens

° Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine (2009, s. Leitlinienreport zu dieser S3 LL)

### 10.2.2 Präambel zur Rehabilitation

Patienten mit symptomatischer Carotisstenose und funktionellen Defiziten nebst Einschränkungen in Aktivitäten und Teilhabe sollten unabhängig von der Art der Carotis-Revaskularisation einer Rehabilitationsmaßnahme zugeführt werden. Die Art der Behandlung und der Zeitpunkt sollten frühzeitig durch ein funktionelles Assessment festgelegt werden. Bei geriatrischen Patienten sollten die Voraussetzungen für eine indikationsübergreifende geriatrisch-rehabilitative Maßnahme geprüft werden.

Ein geriatrischer Patient zeichnet sich durch eine typische Multimorbidität mit eingeschränktem Kompensationsvermögen aus. Diese Multimorbidität geht weit über das organspezifische Defizit hinaus und bedingt ein erhöhtes Komplikationsrisiko und eine verzögerte Rekonvaleszenz nach Eingriffen. Sie umfasst fakultativ Einschränkungen der Mobilität, Sturzneigung, affektive und kognitive Defizite (Depression, Demenz), Fehl- und Mangelernährung, Inkontinenz, Störungen des Sensoriums, Gebrechlichkeit sowie Medikationsprobleme. Die geriatrische Multimorbidität hat im Sinne des biologischen Alters Vorrang vor dem chronologischen Alter (768). Dabei zeigen die Ergebnisse einer retrospektiven konsekutiven Fall-Kontroll-Studie, dass bei elektiven Carotisoperationen bei symptomatischen Patienten über 80 Jahre zufriedenstellende periprozedurale Komplikationsraten von 2,4% und eine 30-Tage Mortalitätsrate von 2,4% erreicht werden konnte (769).

Bei geriatrischen Patienten kommt es häufig zu einer verlängerten Rekonvaleszenzphase mit initial nur bedingter Rehabilitationsfähigkeit durch akutmedizinische Komplikationen wie auch durch Probleme in der Wiedererlangung des gewohnten Grades von Selbstständigkeit (z.B. passagere Desorientiertheit, Inkontinenz, Frailty-Syndrom) (770).

Auf diese Patientengruppe zielt die geriatrische Frührehabilitation. Sie wird entweder (§ 39 Abs. 1 SGB V) in Fachkrankenhäusern oder Krankenhausfachabteilungen für Geriatrie mit vorgegebener rehabilitativ-geriatrischer Strukturqualität durchgeführt, alternativ in geriatrischen Rehabilitationseinrichtungen, sofern sie die notwendigen personellen und apparativen Voraussetzungen zur Durchführung einer geriatrischen Frührehabilitation mit akutmedizinischem Strukturstandard erfüllen (Bundesarbeitsgemeinschaft der Klinisch-Geriatrischen Einrichtungen e.V. 2004).

Die Einleitung einer indikationsübergreifenden geriatrischen Rehabilitation sollte erwogen werden, wenn Kreislaufstabilität und allgemeine Belastbarkeit eine mehrmals tägliche, aktive Teilnahme an rehabilitativen Maßnahmen erlauben.

Es ist erwiesen, dass die geriatrische Rehabilitation zu einer Senkung der Mortalität, Besserung des funktionellen Outcomes sowie einer Reduktion der Pflegeheim-Einweisungen führt (771). Die Ergotherapie kann hier neben der Physiotherapie einen Beitrag zur Wiedererlangung der Selbstständigkeit leisten, da der ergotherapeutische Fokus auf den Alltag und die Handlungsfähigkeit gerichtet ist und dabei gezielt die individuellen Lebensumstände (Umweltfaktoren) des Patienten berücksichtigt.

Diese Patientengruppe sollte durch ein geriatrisches Basis-Assessment identifiziert und bei Bedarf einer geriatrischen (früh-)rehabilitativen Behandlung zugeführt werden (772). Neben der umfassenden geriatrischen Rehabilitation besteht bei umschriebenen Problemen oder Fragestellungen auch die Möglichkeit einer ambulanten Heilmittelverordnung (Ergo-/Physiotherapie). Die Verordnung ambulanter Ergotherapie als Hausbesuch birgt den großen Vorteil, dass für den Patienten bedeutsame Alltagsaktivitäten im realen Umfeld durchgeführt und geübt werden können, ggf. bestehende Barrieren in der häuslichen Umgebung berücksichtigt bzw. beseitigt und gleichzeitig auch Angehörige eingebunden werden können.

Definierendes Kriterium der geriatrischen Rehabilitation ist der indikationsübergreifende Charakter, der der geriatrischen Multimorbidität Rechnung trägt.

### 10.2.3 Leitliniensynopse und Systematische Reviews

Angaben zu dieser Fragestellung liegen nicht vor.

### 10.2.4 RCTs und sonstige Studien

Angaben zu dieser Fragestellung liegen nicht vor.

### 10.2.5 Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Es liegt zu dieser Fragestellung keine SR oder RCTs vor. Aus den allgemeinen Empfehlungen zur Rehabilitation von Patienten mit Gefäßerkrankungen ist zu folgern, dass eine unkompliziert verlaufene Operation oder endovaskuläre Behandlung einer extracraniellen Carotisstenose keine Anschlussheilbehandlung (Phase 2 der medizinischen Rehabilitation) erfordert (**Empfehlung A**).

Die Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA) führt in ihren Empfehlungen zur Rehabilitation von Patienten mit Gefäßerkrankungen aus, dass eine Anschlussheilbehandlung (AHB) nur nach größeren operativen Gefäßeingriffen angezeigt ist. Die AHB ist eine stationäre medizinische Rehabilitationsleistung in einer dafür ausgerichteten Fach- oder Schwerpunktambulanz. Ziel dieser medizinischen Rehabilitationsmaßnahme ist die Behebung der funktionellen Auswirkungen eines eingetretenen Organ- bzw. Organsystemschadens nach Erkrankung bzw. einem medizinisch notwendigen Eingriff (§ 15 (1), SGB VI). Die Phase 1 der medizinischen Rehabilitation umfasst die Versorgung in der Akutambulanz, wo medizinische, medikamentöse und krankengymnastische sowie ergotherapeutische Behandlungsverfahren zum Einsatz kommen, um Kontrakturen, Schmerzen und postoperative Ödeme u.a. zu behandeln.

In der Frühphase nach operativer oder endovaskulärer Therapie einer Carotisstenose richten sich die physio- bzw. ergotherapeutischen Maßnahmen nach den Funktionsdefiziten und nach den Einschränkungen in der Alltagskompetenz, die aus dem Eingriff resultieren (ICF). Bei komplikationsfreiem Verlauf sollte sekundärprophylaktisch weitertherapiert werden. Hierbei ist ein drei- bis fünfmal pro Woche durchzuführendes moderates Ausdauertraining mit einer hohen Evidenz zur Vermeidung/Verzögerung von Rezidiven vorrangig zu empfehlen. Bevorzugt werden Bewegungsformen wie zügiges Gehen, Fahrrad- oder Ergometertraining bei aerober Einbeziehung großer Muskelgruppen. Aber auch regelmäßiges Schwimmen kann mit einbezogen werden. Gängige Praxis bei Gefäßerkrankungen ist die „Rehasportverordnung 2 Gefäßsport“, welche ein einmaliges Training/Woche über die Dauer von 90 Minuten vorsieht. Hierbei steht vor allem die Motivation zum Eigentaining im Vordergrund.

Die Phase 2 ist die lückenlose Fortsetzung der Behandlung in einer rehabilitativen Fachambulanz, soweit Funktionseinschränkungen bestehen (14 Tage Latenz möglich). Dies kann unter Umständen auch rehabilitative Therapieziele wie die Patientenschulung oder Behandlung von atheromatösen Risikoerkrankungen einschließen. Eine medizinische Rehabilitation nach Carotisrekonstruktion ist nur nach postoperativen/postinterventionellen Folgen mit Defektzuständen und Funktionseinschränkungen angezeigt (**Empfehlung B**). Dabei ist zu berücksichtigen, dass auch eine ambulante bzw. teilstationäre Rehabilitation sowie die ambulante Versorgung mit Heilmitteln (Ergo-/Physiotherapie) und Rehabilitationssport und Funktionstraining möglich ist. Bei Gefäßpatienten sollen die medizinischen Rehabilitationsmaßnahmen auch die Kontrolle und Therapie der kardiovaskulären Risikofaktoren beinhalten. Diese sind: Diabetes mellitus, art. Hypertonie, Hyperlipidämie, Bewegungsmangel, Adipositas, inhalativer Nikotinkonsum. Die Therapie umfasst dabei im rehabilitativen Bereich besonders die Patientenschulung und neben medikamentöser Behandlung auch die nicht-medikamentöse Behandlung wie körperliche Aktivität, Ernährung, Wiederherstellung und Erhalt zur Alltagsbewältigung benötigter Aktivitäten und Nichtraucherprogramme.

Eine Bewertung der Evidenz für Patienten nach Therapie von Carotisstenosen ist nicht möglich. Die oben angeführten Empfehlungen betreffen allgemein Patienten mit arteriellen Gefäßerkrankungen. Aufgrund der Allgemeinheit der Aussagen ist eine Übertragung, was die atheromatösen Risikofaktoren der Carotisstenose betrifft, jedoch sinnvoll (**Empfehlung A**). Nach funktionellen Defektzuständen nach Therapie von Carotisstenosen wird auf die speziellen Empfehlungen der DSG verwiesen (97).

Eine Indikation zur medizinischen Rehabilitation besteht jedoch immer dann, wenn die den operativen oder endovaskulären Carotiseingriff indizierende zerebrale Ischämie oder der Carotiseingriff selbst zu noch andauernden funktionellen Organeinbußen geführt haben. Dabei soll in Abhängigkeit des funktionellen neurologischen Defizits nach Interdisziplinärem rehabilitativem Assessment die Indikation und Art der Rehabilitation festgelegt werden (**Empfehlung B**) (97, 773-777).

### 10.3 Welche medikamentösen und nicht-medikamentösen Maßnahmen sollten wie lange zur Rezidivprophylaxe einer zerebrovaskulären Ischämie und/oder einer Carotisstenose eingesetzt werden und in welchen Intervallen ist eine Nachuntersuchung angezeigt?

#### 10.3.1 Empfehlungen

Nr.	Empfehlung	Grad*	LoE°	Lit.
A	<b>MODIFIZIERT:</b> Eine konsequente leitliniengerechte Kontrolle und Therapie vaskulärer Risikofaktoren soll bei allen Patienten mit extracraniellen Carotisstenosen erfolgen. Dies gilt auch für Patienten nach operativer oder endovaskulärer Behandlung einer Carotisstenose		EK	

\*Grad der Empfehlung: ↑↑ = starke Empfehlung („soll“), ↑ = Empfehlung („sollte“), ↔ = Empfehlung offen („kann“), EK=Expertenkonsens

° Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine (2009, s. Leitlinienreport zu dieser S3 LL)

#### 10.3.2 Leitliniensynopse

Für symptomatische Patienten mit Zustand nach zerebraler Ischämie liegen nationale und internationale LL-Empfehlungen vor, die auch auf Patienten mit symptomatischer Carotisstenose und Zustand nach CEA oder CAS anzuwenden sind (11, 29, 248, 249)<sup>211</sup>. Hinsichtlich der konservativen (Begleit-)Therapie symptomatischer und asymptomatischer Carotisstenosen wird auf die Kapitel 6.36.3.2 (asymptomatische Stenose) und 6.4.2 symptomatische Stenose), 7.9 (CEA) und 8.6 (CAS) 7.10 verwiesen.

#### 10.3.3 Antithrombotische Therapie

**NEU 2018:** Drei kürzlich publizierte große randomisierte Studien (ASPREE; ARRIVE, ASCEND) zeigen für Antithrombotika bei gesunden älteren Menschen, Patienten mit geringem und mittlerem kardiovaskulären Risiko ohne Diabetes mellitus und Patienten mit Diabetes mellitus keine Reduktion der Mortalität, nur eine minimale Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse bei einem erhöhten Blutungsrisiko (150, 778, 779)

**NEU 2014:** Eine Metaanalyse (7 Studien) einer US-amerikanischen Arbeitsgruppe konnte einen Nutzen von Cilostazol gegenüber anderen TFH in der Nachbehandlung von CAS zur hochsignifikanten Reduktion von In-Stent-Restenosen (ISR), OR 0,15; 95% CI 0,06-0,37 zeigen. Diese Arbeit wurde allerdings nur als Poster vorgestellt und bisher nicht publiziert (780).

#### Ältere Studien

Die *antithrombotische Behandlung* von Patienten nach einer CEA oder nach CAS als Folge einer zerebralen Ischämie (*symptomatische Carotisstenose*) entspricht prinzipiell derjenigen von Patienten nach einer zerebralen Ischämie ohne vorausgegangene Intervention. Bei diesen Patienten sind (TFH) zur Sekundärprophylaxe kardiovaskulärer Ereignisse wirksam. In Bezug auf zerebrale Ischämien gilt dies für ASS, Clopidogrel und die Kombination aus retardiertem Dipyridamol und ASS. Bei Patienten mit Kontraindikationen oder Unverträglichkeit gegenüber ASS wird Clopidogrel empfohlen. Obwohl die Reduktion von weiteren kardialen und zerebralen Ereignissen durch langfristige Gabe von ASS nach einem ischämischen Insult nur für die Dauer von 4 Jahren belegt ist, wird bei Fehlen von Kontraindikationen eine lebenslange Einnahme von ASS (100 mg/Tag) empfohlen.

<sup>211</sup> LL-Tabellen 11 und 12

Nach CAS wird von allen aktuellen LL eine Kombination von ASS und Clopidogrel für die Zeitdauer von 4 Wochen empfohlen (11, 29, 97)<sup>212</sup>.

Bereits 2001 hatte die interdisziplinären US-LL zur Behandlung der extracraniellen Carotisstenose eine starke Empfehlung gegeben, vor und für mindestens 30 Tage nach CAS eine doppelte TFH mit ASS (81-325 mg täglich) plus Clopidogrel (75 mg täglich) zu verabreichen. Für Patienten mit Clopidogrel-Intoleranz wurde alternativ Ticlopidin (250 mg 2x täglich) empfohlen. Diese Empfehlungen basieren allerdings auf einem geringen Evidenzlevel (Level C), da keinerlei Daten aus RCTs vorliegen (63). Initialdosis und Dauer der dualen TFH sind nach CAS in kontrollierten Studien nicht untersucht (781-784).

Die antithrombotische Behandlung von Patienten nach CEA oder CAS ohne vorangegangene zerebrale Ischämie (*asymptomatische Carotisstenose*) entspricht prinzipiell derjenigen von asymptomatischen zerebrovaskulären und kardiovaskulären Risikopatienten. Bei diesen operativ oder interventionell behandelten Patienten mit Carotisstenose sind TFH zur Primärprophylaxe zerebraler und kardialer ischämischer Ereignisse wirksam und werden empfohlen. Nach CAS wird, als Modifikation dieser Behandlung und in Analogie zu kardialen Studien, eine Kombination von ASS und Clopidogrel für die Zeitdauer von 4 Wochen empfohlen (781-784).

### 10.3.4 Behandlung der vaskulären Risikofaktoren

#### Symptomatische Carotisstenose:

Die *Risikofaktorbehandlung* von Patienten nach CEA oder CAS als Folge einer zerebraler Ischämie (*symptomatische Carotisstenose*) entspricht prinzipiell derjenigen von Patienten nach einer zerebralen Ischämie. Diese Patienten sollten grundsätzlich ein Statin erhalten.

Entsprechend der NVL zur chronischen KHK soll bei Patienten mit einer chronischen KHK der LDL-Cholesterinspiegel auf den Zielwert <70 mg/dl (<1,8 mmol/l) gesenkt werden oder – wenn der LDL-Cholesterin-Ausgangswert zwischen 70 und 135 mg/dl (1,8 und 3,5 mmol/l) liegt – eine mindestens 50%ige Reduktion erzielt werden (144).

Die Sekundärprävention umfasst bei Vorhandensein der entsprechenden Risikofaktoren die Behandlung von

- arterieller Hypertonie (Therapieziel < 140/90 mmHg)
- Diabetes mellitus (Kontrolle und Einstellung entsprechend der NVL Diabetes mellitus Typ 2) mit dem besonderen Therapieziel der Vermeidung von Hypoglykämien bei koronarkranken Diabetikern, AWMF Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ 2 Diabetes 2013 (556)
- Nikotinabusus (Nikotinkarenz, Raucherentwöhnungsprogramme)
- Hyperlipidämie (Gabe von Statinen, s.o.)
- Darüber hinaus werden eine Gewichtsreduktion bei Übergewicht/Adipositas, körperliche Aktivität und eine Ernährungsumstellung bei fetthaltiger tierischer Kost empfohlen (785).

**NEU 2015:** In einer Untersuchung konnte gezeigt werden, dass Fettleibigkeit (BMI >35 kg/m<sup>2</sup>) die 30 Tage Mortalität nach CEA signifikant erhöht (786). In Analogie ist anzunehmen, dass dieses Risiko auch für operative Rezidiveingriffe gilt. Fettleibige Patienten sollten daher nach stattgehabter CEA eine Gewichtsreduktion anstreben.

**NEU 2013:** Übergewicht ist auch einer der Risikofaktoren für ein obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom (OAS). In einer randomisierten Studie und in einem Review wird aufgezeigt, dass die Behandlung des OAS mittels CPAP die Progression einer Carotisstenose verzögern kann (787, 788). Eine Meta-Analyse von 36 Studien aus 2013 bestätigt den Zusammenhang von OAS und Verdickung des Intima-Media Komplexes der A. carotis sowie der Progression der Atherosklerose (789).

#### Ältere Studien

In einer großen standardisierten Fallkontrollstudie wurden die wichtigsten Risikofaktoren für das Auftreten von neuen Schlaganfällen gewichtet (790). Als wichtigster Risikofaktor wurde die arterielle Hypertonie identifiziert, gefolgt von Bewegungsmangel und Adipositas und falscher Ernährung. Arterielle Hypertonie, Adipositas und falsche Ernährung sind auch die führenden Risikofaktoren bei ischämischen und hämorrhagischen Insulten.

---

<sup>212</sup> LL-Tabellen 11 und 12

### Asymptomatische Carotisstenose:

Die Risikofaktorbehandlung von Patienten nach CEA oder CAS und ohne vorangegangene zerebrale Ischämie (*asymptomatische Carotisstenose*) entspricht prinzipiell derjenigen von asymptomatischen zerebrovaskulären und kardiovaskulären Risikopatienten. Es ist plausibel, die arteriosklerotische Carotisstenose als Manifestation der generalisierten Atheromatose zu betrachten und deshalb die LL-Empfehlungen zur Behandlung der übrigen degenerativen arteriosklerotischen Gefäßerkrankungen zu übernehmen (791). Diese beruhen in erster Linie auf den Studienergebnissen aus der Kardiologie zur Behandlung der koronaren Herzkrankheit (792). Wie bei der LL-Empfehlung zur Therapie der pAVK werden in Analogie diese Empfehlungen für die Sekundärprophylaxe der Behandlung von Carotisstenosen übertragen (97, 127).

**NEU 2018:** In der aktuellen europäischen ESC-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Dyslipidämien werden Patienten nach arterieller Revaskularisation (z.B. CEA, CAS), Schlaganfall oder TIA als Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko kategorisiert (793)<sup>213</sup>. Dabei wird ein LDL-Zielwert von <100 mg/dl für symptomatische atherosklerotische Gefäßerkrankungen und ein Zielwert <70 mg/dl für Hochrisikopatienten empfohlen. Evidenzbasierte Daten für eine solche Intervention liegen allerdings bei Patienten mit Carotisstenose nicht vor.

Die ESC-Empfehlung folgt den Behandlungsempfehlungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen. Bei Vorhandensein arteriosklerotischer Erkrankungen ist die lipidsenkende Therapie mit einem Statin indiziert, bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen und besonders hohem kardiovaskulären Risiko (z.B. Atherosklerose in mehreren Stromgebieten, Vorliegen von mehreren Hochrisikofaktoren) werden LDL-Cholesterinzielwerte von <100 mg/dl bzw. eine LDL-Senkung um 30-40% aufgeführt (794), letzter Zugriff 11.5.2019.

**NEU 2015-2018:** In den wesentlichen aktuellen internationalen Leitlinien zur Behandlung der Carotisstenose (11, 29, 97) werden die u.g. Therapieempfehlungen zur Kontrolle und Behandlung der vaskulären Risikofaktoren aufgeführt, wobei in einer aktuellen Studie auf die Unterbehandlung der Risikofaktoren bei Patienten auch bei Vorliegen einer Carotisstenose hingewiesen wird (795).

**NEU 2014:** Die ESC Working Group hat deshalb eine Stellungnahme verfasst, in welcher die mangelnde „awareness“ und die Unterbehandlung von Risikofaktoren bei Gefäßpatienten gegenüber koronarkranken Patienten problematisiert und deshalb ein interdisziplinäres Management für diese Patienten gefordert wird (796). Dies gilt ebenso für Patienten mit Carotisstenosen.

- Obwohl Daten zur Behandlung nach CEA oder CAS nicht vorliegen, sollen diese Empfehlungen der Risikofaktorbehandlung auf diese Patientengruppe übertragen werden.
- Gewichtsreduktion, Nikotinkarenz, körperliche Aktivität und Ernährungsumstellung bei fetthaltiger tierischer Kost werden aus allgemeinmedizinischen Empfehlungen für Patienten bei atheromatösen Gefäßerkrankungen bzw. nach Carotisbehandlung übernommen.
- Wichtig ist eine optimierte Sekundärprävention von atheromatösen Gefäßerkrankungen durch einen multifaktoriellen Ansatz unter Berücksichtigung der Lebensstiländerung (sofern erforderlich), der Gabe von TFH und der konsequenten Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren.

### 10.3.5 Bewertung der Evidenz und offene Fragen

#### Allgemeine Empfehlungen:

**Bluthochdruck:** Empfohlen werden Zielwerte von <140/90 mmHg, um die Rate von Schlaganfällen, kardialen Ereignissen und Nierenfunktionsstörungen zu reduzieren. Dies gilt auch für die Sekundärprävention (140)<sup>214</sup>.

**Diabetes:** In der *Cardiovascular Health Study* waren erhöhte Nüchtern-glucosespiegel mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko bei Patienten mit Carotisstenosen assoziiert.

Die *Insulin Resistance Atherosclerosis Study* (797) und die *Atherosclerosis Risk in the Community Study* zeigen eine Assoziation zwischen Diabetes und Verdickung des Intima-media Komplexes (IMK) in der Art. carotis sowie einer Progression der Intima-Media Dicke bei Diabetes. Die Intima-Media Dicke ist ein Prädiktor für das Auftreten von

<sup>213</sup> LL-Tabelle 12

<sup>214</sup> LL-Tabelle 17

jeglichen kardiovaskulären Ereignissen (798). Nach den Daten der *PROG-IMT Studie* erlaubt die Progression der Intima-Media-Dicke der Carotiden dagegen keine Rückschlüsse auf das Auftreten von vaskulären Endpunkten (799)

*Lipidtherapie:* In der *SPARCL-Studie* wurde die hochdosierte Gabe von Atorvastatin (80 mg) gegenüber Placebo bei Patienten mit Schlaganfall oder TIA untersucht. Dabei zeigte sich unter Atorvastatin eine 26%ige relative Risikoreduktion des primären Endpunktes nichttödlicher und tödlicher Schlaganfälle nach 5 Jahren. Bei den 1.007 Patienten mit Carotisstenosen war der Nutzen der Statinbehandlung noch größer (RR 33 %). Es ist weniger klar, ob eine intensivierte Lipidbehandlung zu einer Regression der Carotisstenosen oder -plaques führt. In einer Studie konnte eine Carotisplaqueregression unter Statingabe beobachtet werden (800). Eine Regression der Intima-Media Dicke der A. carotis ist unter Statinen bislang nicht belegt. In einer weiteren Studie konnte mittels intravaskulärem Ultraschall eine Plaqueregression in den Koronararterien unter Atorvastatin und Rosuvastatingabe festgestellt werden (801). Diese Daten aus klinischen und morphologischen Endpunktstudien legen den Nutzen einer Statingabe bei Carotispatienten nahe. In einem Review aus 2013 wird der Nutzen der Statinbehandlung zur Reduktion von Schlaganfällen und bei Patienten mit Carotisstenose betont (802). Eine retrospektive konsekutive Kohortenanalyse an 500 Patienten mit CEA konnte im postoperativen Verlauf von 1 Jahr nachweisen, dass Statine signifikant die Mortalität bei Diabetikern nach CEA reduzieren und im Trend die Schlaganfallrate bei Diabetikern und Patienten mit Hypercholesterinämie verringern. Die Restenose Rate nach 1 Jahr war davon unbeeinflusst (803).

US-amerikanische Empfehlungen der *National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III Guidelines* (804) führen bei Nachweis von atherosklerotischen Carotisstenosen neben einer Lebensstiländerung die medikamentöse Therapie mit einem Statin auf.

Nach einer Metaanalyse gelten diese Behandlungsgrundsätze auch für geriatrische Patienten mit arteriosklerotischen Gefäßerkrankungen. Dies schließt betagte Patienten mit Carotisstenosen und Zustand nach Carotiseingriffen ein. In den Schlußfolgerungen wurde ausgeführt: *Age should not be considered a barrier for the provision of optimal secondary prevention interventions. The available evidence supports similar and sometimes superior derived benefit from secondary preventive stroke measures in the elderly compared with that seen in younger patients* (805).

Allgemein sollte nach CEA und CAS ein konsequentes Risikofaktorenmanagement erfolgen. In Abhängigkeit vom Vorhandensein der einzelnen Risikofaktoren sollte individuell entsprechend der aktuellen Leitlinienempfehlungen therapiert werden<sup>215</sup> (11, 29, 112, 141, 249) Aufgrund der zahlreichen Empfehlungen zur Sekundärprävention von atheromatösen Gefäßerkrankungen und der hohen Koinzidenz von weiteren Gefäßerkrankungen (KHK, pAVK) ist eine konsequente Kontrolle und Therapie der vaskulären Risikofaktoren auch bei Patienten mit extracraniellen Carotisläsionen sinnvoll. Dies gilt auch für Patienten nach CEA oder CAS (**Empfehlung A**). Obwohl RCTs speziell zu diesen Patientengruppen nicht vorliegen, erscheint es plausibel, Ergebnisse aus anderen vaskulären Risikokollektiven auf diese Patientengruppe zu übertragen. Dies gilt insbesondere für Patienten mit stattgehabten zerebralen nicht-kardialen Ischämien.

---

<sup>215</sup> LL-Tabellen 1,2, 8, 11, 12



## 10.4 In welchen Intervallen ist eine Nachuntersuchung angezeigt?

### 10.4.1 Empfehlungen

Nr.	Empfehlungen	Grad*	LoE°	Lit.
A	<b>NEU:</b> Nach CEA und CAS sollte vor stationärer Entlassung eine DUS erfolgen, um die Offenheit der A. carotis zu dokumentieren und einen DUS-Ausgangsbefund festzulegen	EK	(806)	
B	<b>NEU:</b> Bei einwandfreiem frühen Kontroll-DUS-Befund sollte zum Ausschluss einer frühen Rezidivstenose eine erneute DUS-Kontrolle nach 6 Monaten erfolgen	EK	(806)	
C	<b>NEU:</b> Routinemäßige DUS-Kontrollen sollten nach CEA und CAS im Jahresabstand durchgeführt werden, sofern daraus eine therapeutische Konsequenz erwachsen könnte	EK	(806)	
D	<b>NEU:</b> Bei Patienten mit vermutetem erhöhten Risiko einer Rezidivstenose während des Follow-up (Frauen, Diabetes mellitus, Dyslipoproteinämie, Nikotinabusus) sollten DUS-Kontrollen nach CEA und nach CAS in halbjährlichen Abständen durchgeführt werden. Sobald ein gleichbleibender Befund in zwei aufeinanderfolgenden Untersuchungen vorliegt, können die Intervalle auf 12 Monate verlängert werden	EK	(806) (383) (807) (808)	

\*Grad der Empfehlung: ↑↑ = starke Empfehlung („soll“), ↑ = Empfehlung („sollte“), ↔ = Empfehlung offen („kann“), EK=Expertenkonsens

° Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine (2009, s. Leitlinienreport zu dieser S3 LL)

### 10.4.2 Leitliniensynopse

**NEU 2018:** *Society for Vascular Surgery (SVS)* (806): Die SVS hat in 2018 eine „Practical Guideline“ zum FU nach arteriellen vaskulären Eingriffen publiziert <sup>216</sup>. Für das Vorliegen einer CAS-Rezidivstenose von  $\geq 50/\geq 80\%$  werden PSV-Werte von  $>220\text{cm/sec}$  und  $>340\text{cm/sec}$  gefordert (CREST Studie bei  $\geq 70\%$ iger Rezidivstenose:  $>300\text{cm/sec}$ ). Zum FU nach CEA und CAS werden folgende Empfehlungen gegeben:

- After CEA or CAS, we recommend surveillance with DUS at baseline and every 6 months for 2 years and annually thereafter until stable (ie, until no restenosis or in-stent-restenosis (ISR) is observed in two consecutive annual scans). The first or baseline DUS should occur soon after the procedure, preferably within 3 months, with the goal of establishing a post-treatment baseline. Considering the small risk of delayed restenosis or ISR, some interval of regular surveillance (eg, every 2 years) should be maintained for the life of the patient (starke Empfehlung, moderate Evidenz).
- For patients undergoing CAS with diabetes, aggressive patterns of ISR (type IV), prior treatment for ISR, prior cervical radiation, or heavy calcification, in addition to the baseline DUS we recommend surveillance with DUS every 6 months until a stable clinical pattern is established and annually thereafter (starke Empfehlung, moderate Evidenz).
- We recommend that DUS after CAS include at least the following assessments (starke Empfehlung, schwache Evidenz).
  - Doppler measurement of PSV and EDV in the native CCA; in the proximal, mid, and distal stent; and in the distal native ICA. As discussed before, modified. Threshold velocity criteria should be used to interpret the significance of these velocity measurements after CAS.
  - B-mode imaging should be used to supplement and to enhance the accuracy of velocity criteria to estimate the severity of luminal narrowing.

**NEU 2018:** Die aktualisierte *ESVS LL* gibt keine formalen Empfehlungen zur *Definition von Carotis-Rezidivstenosen* und zu *Nachuntersuchungs-Intervallen* nach CEA oder CAS (11). Es wird auf eine Publikation aus 2009 verwiesen, in

<sup>216</sup> LL-Tabelle 16

welcher eine  $\geq 50\%$ ige/ $\geq 70\%$ ige Restenose nach CEA bei einer PSV von 213 cm/sec bzw. 274cm/sec vorliegt (374). Basierend auf zwei Publikationen (375, 376) werden für  $\geq 50\%$ ige/ $\geq 70\%$ ige CAS-Rezidivstenosen PSV-Werte von  $>220$ cm/sec und  $>300$  cm/sec angegeben. Es wird darauf hingewiesen, dass diese hohen Werte in einer aktuellen Auswertung von ICSS Daten nicht bestätigt werden konnten (377).

### 10.4.3 Systematische Reviews

**NEU 2014:** In einem SR wurden die unterschiedlichen Nachuntersuchungs-Intervalle innerhalb der RCTS zur CEA versus BMT und zur CEA versus CAS dokumentiert (809). In einer Literaturrecherche fanden sich weitere 7 Studien, in denen die Effekte von DUS-Nachuntersuchungen nach CEA untersucht worden waren. Die Mehrzahl dieser Studien konnten zeigen, dass routinemäßige engmaschige DUS Kontrollen nach CEA (nahezu) keine carotis-assoziierten postoperativen Schlaganfälle verhindern können und damit ineffektiv und/oder zu kostenintensiv sind (810-815). Beim Vorliegen einer kontralateralen Stenose kann DUS zur Kontrolle der Progression sinnvoll sein (811, 814). Insgesamt wurde festgestellt, dass aufgrund der niedrigen Rate an symptomatischen Rezidivstenosen keine Evidenz für Routine DUS-Kontrollen nach CEA und CAS vorliegt. Es wurden folgende pragmatische Empfehlungen gegeben:

- Das technische Ergebnis von CEA und CAS sollte immer durch eine intraprozedurale Bildgebung gesichert werden (Angiographie, DUS). Nach CAS sollte vor Entlassung mittels DUS die Offenheit des Stents bestätigt werden.
- Bei einwandfreiem intraoperativen Befund ist zum Ausschluss einer frühen (myointimal bedingten) Rezidivstenose eine erneute DUS-Kontrolle nach 12 Monaten angezeigt.
- Weitere jährliche DUS-Kontrollen nach CEA sind bei fehlendem Nachweis einer Rezidivstenose nach 12 Monaten unnötig.
- Unabhängig von der o.a. Feststellung werden weitere DUS-Kontrollen empfohlen beim Vorliegen einer  $>50\%$ igen ipsilateralen Rezidivstenose und beim Vorliegen einer kontralateralen  $>50\%$ igen Carotisstenose
- Weitere DUS Kontrollen können eventuell bei Patienten mit erhöhtem Risiko einer Rezidivstenose sinnvoll sein (Frauen, Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie, Raucher). Diese „Risikogruppen“ müssen allerdings in weiteren Studien noch besser untersucht werden
- Aufgrund inkonsistenter Langzeitdaten nach CAS sollen diese Patienten vor Entlassung aus der stationären Therapie, nach 6 Monaten und danach jährlich mittels DUS untersucht werden.
- Weitere apparative und klinische Nachuntersuchungen sind nicht notwendig, sobald der Patient für jedwede ipsi- oder kontralaterale Intervention ungeeignet ist.

**NEU 2012:** In einem narrativen Review von 3 RCTs (*CAVATAS*, *SPACE-1*, *EVA-3S*) und 13 single-center Studien wurde eine Inzidenz von CAS-In-Stent-Rezidivstenosen (ISR) von 2,7-33% während des FU angegeben. In der Mehrzahl der Studien wurden ISR innerhalb des ersten Jahres diagnostiziert. Es wird für alle CAS-Patienten eine lang andauernde regelmäßige DUS-Kontrolle empfohlen. Folgende klinische und prozedurale Merkmale sind in besonderem Maße mit einem erhöhten ISR Risiko assoziiert: höheres Lebensalter, radiogene Stenose als Behandlungsindikation, post-CEA-Stenose, Nikotinabusus, Diabetes mellitus, Dyslipoproteinämie, schmallumige und/oder lange Stents, insuffizientes Anliegen des Stents, multiple Stents (808).

### 10.4.4 RCTs und sonstige Studien

Es gibt keine RCTs, die verschiedene Strategien zur Verlaufskontrolle von Patienten mit Carotisstenose miteinander verglichen haben. In den großen RCTs zur CEA asymptomatischer Carotisstenosen gab es unterschiedliche Kontrollregime: In *ACAS* wurden die Patienten alle 3 Monate kontrolliert (53), in *ACST* wurden die Patienten 4 Monate und 12 Monate nach Randomisierung und dann jährlich kontrolliert (526) und in *ECST* wurden die Patienten alle 6 Monate untersucht (816).

**NEU 2012:** In einer Analyse aus *CREST* wurden nach CEA in 6,3% und nach CAS in 6,0% eine  $\geq 70\%$ ige Rezidivstenose (definiert als PSV  $>300$ cm/sec) oder ein Carotisverschluss diagnostiziert (HR 0,90; 95% CI 0,63–1,29). Weibliches Geschlecht (HR 1,79; 95% CI 1,25–2,56), Diabetes mellitus (HR 2,31; 95% CI 1,61–3,31) und Dyslipoproteinämie (HR 2,07; 95% CI 1,01–4,26) waren statistisch signifikant mit einem erhöhten Rezidivrisiko nach CEA und CAS assoziiert.

Rauchen war ein Risikofaktor für die CEA (HR 2,26; 95% CI 1,34–3,77), nicht für CAS (HR 0,77; 95% CI 0,41–1,42) (383).

Bereits 2007 hatten Lal et al. eine Klassifizierung von ISR nach CAS empfohlen (Typ I: fokale Läsion am Stentende, Typ II: fokale Läsion innerhalb des Stents, Typ III: diffuse Läsion innerhalb des Stents, Typ IV: diffuse Läsionen innerhalb und außerhalb des Stents). Unter 58 ISR (von insgesamt 255 CAS Prozeduren) war nur bei Typ III und Typ IV Läsionen in 27% und 58% der Fälle eine erneute Revaskularisierung indiziert worden. In der multivariaten Analyse waren eine Typ IV Läsion und das Vorliegen eines Diabetes mellitus unabhängige Prädiktoren für die Notwendigkeit einer erneuten Revaskularisierung (807).

In einer Studie aus dem Jahre 2004 war ebenfalls ein Diabetes mellitus als Risikofaktor für ein verstärktes Auftreten einer neointimalen Proliferation nach CAS identifiziert worden (817).

#### 10.4.5 Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Die Evidenz für bestimmte Nachuntersuchungs-Intervalle nach CEA oder CAS ist gering. Basierend auf den Erfahrungen der RCTs zum Vergleich CEA+BMT versus BMT allein und CEA versus CAS erscheint die Verlaufsbeobachtung mittels klinischer Untersuchung und farbkodierter Duplexsonographie (DUS) als apparative Untersuchungsmethode der ersten Wahl sinnvoll. Falls DUS keine Aussage ermöglicht, soll die ce-MRA der extra- und intracraniellen Hirngefäße eingesetzt werden. Nach CAS ist unter Abwägung möglicher Kontraindikationen alternativ ein Angio-CT der Karotiden indiziert. Die LL-Gruppe hat o.g. pragmatische Empfehlungen aufgrund der weithin geübten Praxis und in Anlehnung an aktuelle Empfehlungen der SVS (806) konsentiert (**Empfehlungen A-F**). Zu Behandlungsindikationen bei Rezidivstenosen s. Kapitel 10.6.

## 10.5 Wie wird eine Carotis-Rezidivstenose klinisch und morphologisch definiert und wie muss dann diagnostisch und therapeutisch vorgegangen werden?

### 10.5.1 Empfehlungen

Nr.	Empfehlungen	Grad*	LoE°	Lit.
A	Eine Carotis-Rezidivstenose liegt ab einem Stenosegrad von $\geq 50\%$ (NASCET-Kriterien) vor, mit und ohne klinischer Symptomatik im ipsi-lateralen Stromgebiet. Für die Diagnostik von Rezidivstenosen nach CAS gelten gesonderte Kriterien		EK	
B	<b>NEU:</b> Beim sonographischen Verdacht auf das Vorliegen einer 70-99%igen Carotis-Rezidivstenose nach CEA oder CAS sollte zur Bestätigung eine weitere Bildgebung (bevorzugt CTA) erfolgen, sofern daraus eine therapeutische Konsequenz zu erwarten ist		EK	
C	<b>NEU:</b> Beim Vorliegen einer symptomatischen 50-99%igen Carotis-Rezidivstenose soll eine erneute Revaskularisierung mittels CEA oder CAS erfolgen	EK		(11)
D	<b>NEU:</b> Beim Vorliegen einer symptomatischen $< 50\%$ igen Carotis-Rezidivstenose soll keine erneute Revaskularisierung mittels CEA oder CAS erfolgen, es sei denn, es kam trotz bestmöglicher medikamentöser Therapie zu wiederholten stenose-assoziierten Symptomen	EK		(11)
E	<b>NEU:</b> Beim Vorliegen einer asymptomatischen 70-99%igen Carotis-Rezidivstenose kann eine erneute Revaskularisierung mittels CEA oder CAS erwogen werden. Dies gilt insbesondere dann, wenn <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ eine unzureichende intracranielle kollaterale Blutversorgung in der Bildgebung vorliegt</li> <li>▪ bei der initialen CEA klinisch eine Clamping-Ischämie beobachtet wurde</li> <li>▪ bei der initialen CEA beim Clamping ipsilaterale Strömungsgeschwindigkeit der A. cerebri media (TCD) <math>&lt; 15\text{cm/sec}</math> betrug</li> <li>▪ bei der initialen CEA in Allgemeinanästhesie signifikante Veränderungen des neurophysiologischen Monitorings beobachtet wurden</li> <li>▪ beim initialen CAS bei der distalen oder proximalen Ballonokklusion neurologische Symptome auftraten</li> </ul>	EK		(11)
F	<b>NEU:</b> Die Indikation zu CEA oder CAS einer Carotis-Rezidivstenose soll interdisziplinär (Neurologie, Gefäßchirurgie, Endovaskuläre Therapie, Neuro-radiologie, Radiologie) gestellt werden	EK		(379)

\* Grad der Empfehlung:  $\uparrow\uparrow/\downarrow\downarrow$  = starke Empfehlung („soll“ / „soll nicht“),  $\uparrow/\downarrow$  = Empfehlung („sollte“),  $\leftrightarrow$  = Empfehlung offen („kann“), EK=Expertenkonsens

° Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine (2009, s. Leitlinienreport zu dieser S3 LL)

### 10.5.2 Leitliniensynopse

**NEU 2018:** Die aktualisierte *ESVS LL* gibt keine formale Empfehlungen zur *Definition von Carotis-Rezidivstenosen* nach CEA oder CAS (11). Es wird auf eine Publikation aus 2009 verwiesen, in welcher eine  $>50\%$ ige/ $70\%$ ige Restenose nach CEA bei einer PSV von  $213\text{ cm/sec}$  bzw.  $274\text{ cm/sec}$  vorliegt (374). Von mehreren Autoren werden für Rezidivs-

tenosen nach CAS höhere Werte gefordert (>220cm/sec und >300 cm/sec für >50%ige bzw. >70%ige Rezidivstenosen (375, 376). In einer aktuellen Auswertung von *ICSS Daten* wurden diese hohen Werte allerdings nicht bestätigt (377). Die *ESVS LL* gibt folgende Empfehlungen zur Behandlung von Carotis-Rezidivstenosen<sup>217</sup>:

- Patients suffering a late ipsilateral stroke/TIA in the presence of an ipsilateral 50-99% restenosis should undergo redo carotid endarterectomy or carotid artery stenting (Class I, LoE A)
- It is recommended that patients suffering a late ipsilateral stroke/transient ischaemic attack in the presence of an ipsilateral <50% restenosis should be treated medically (Class I, LoE A)
- Reintervention may be considered in carotid endarterectomy patients with an asymptomatic 70-99% restenosis, following multidisciplinary team review (Class IIb, LoE B)
- It is recommended that carotid stent patients who develop an asymptomatic restenosis >70% are treated medically (Class I, LoE A)
- Serial surveillance and reintervention for asymptomatic restenoses >70% is recommended in patients who developed neurological symptoms during carotid clamping under local anaesthesia, or during balloon inflation (or proximal flow reversal) during carotid stenting (Class I, LoE C)
- Serial surveillance and reintervention for asymptomatic restenoses >70% is recommended in carotid endarterectomy patients who developed significant electrophysiological changes during carotid clamping or whose mean middle cerebral artery velocities fell below 15 cm/s on transcranial Doppler monitoring during carotid clamping under general anaesthesia (Class I, LoE C)
- When a decision has been made to undertake revascularisation in patients with a restenosis, it is recommended that the choice of redo endarterectomy or stenting should be based on multidisciplinary team review, local surgeon/interventionist preference, and patient choice (Class I, LoE C)

### 10.5.3 Systematische Reviews

**NEU 2017:** In einem SR wurde die Häufigkeit und das klinische Outcome von Rezidivstenosen oder Carotisverschlüssen nach CEA oder CAS anhand von 11 RCTs analysiert (379)<sup>218</sup>. Die gewichtete Inzidenz von >70%igen Rezidivstenosen betrug nach CEA jeder Art 5,8% (Median 47 Monate, nach Patch-CEA 4,1%) und 10% nach CAS (Median 62 Monate). In vier RCTs erlitten 0,8% der Patienten mit einer Rezidivstenose einen späten Schlaganfall, im Vergleich zu 2% ohne Rezidivstenose (OR 0,87; 95% CI 0,24-3,21). In sieben RCTs erlitten 5,2% aller Patienten mit höhergradiger Rezidivstenose einen späten Schlaganfall (Median 37 Monate) im Vergleich zu 1,5% bei CEA-Patienten ohne höhergradige Rezidivstenose (OR 4,77; 95% CI 2,29-9,92). Die Autoren schlussfolgerten, dass >70%ige Rezidivstenosen nach CAS ein sehr niedriges Schlaganfallrisiko im weiteren Verlauf aufweisen, CEA-Rezidivstenosen allerdings mit einem höheren Risiko eines späteren Schlaganfalls assoziiert sind. Insgesamt treten 97% (nach CAS) und 85% (nach CEA) aller späteren Schlaganfälle bei Patienten ohne Anhalt für das Vorliegen einer Rezidivstenose auf.

### 10.5.4 Daten aus RCTs

**NEU 2019:** *SPACE-2* ist der einzige 3-armige RCT, in welchem CEA vs. CAS (jeweils + BMT) mit einem alleinigen BMT bei  $\geq 70\%$ igen<sup>ECST</sup> asymptomatischen Carotisstenosen bei 50 - 84-jährigen Patienten verglichen wurde. Für die Studie waren 3.550 Patienten vorgesehen (132). Im Jahr 2014 musste der weitere Einschluss von Patienten aufgrund einer zu langsamen Rekrutierung gestoppt werden. Bei den bis dahin eingeschlossenen 513 Patienten (CEA vs. BMT, n=203; CAS vs. BMT, n=197; BMT allein, n=113) wurden nach 12 Monaten nach CAS etwas häufiger Rezidivstenosen gefunden als nach CEA (CEA 2,0% vs. CAS 5,6%; p=0.068) (207).

**NEU 2014-2018:** In *ICSS* wurden ein höheres Lebensalter, weibliches Geschlecht, Nikotinabusus (aktuell oder früher), Diabetes mellitus (nicht-insulinpflichtig), kontralaterale Carotisstenose/-verschluss, hoher systolischer oder diastolischer Blutdruck, erhöhtes Cholesterin und Angina pectoris in der Anamnese als unabhängige Variablen aufgeführt, die mit einem erhöhten Risiko einer >50%igen Rezidivstenose assoziiert sind (382). Ähnliche Daten wurden aus *SPACE-1* und *CREST* berichtet. In den europäischen Studien wurden eine PSV >150cm/sec und 210 cm/sec als wichtigstes Kriterium einer >50%igen bzw. >70%igen Rezidivstenose verwendet, in *EVA-3S* wurde auch ein PSV von 300cm/sec evaluiert (278, 286, 372, 373, 382). In der *CREST Studie* wurde eine hochgradige Rezidivstenose ab einer PSV von >300cm/sec diagnostiziert (383). Insgesamt bestehen weiterhin uneinheitliche diagnostische DUS-Kriterien.

<sup>217</sup> LL-Tabelle 11

<sup>218</sup> KSRA27237, Kumar R, et al., 2017

In *SPACE-1* wurde eine Restenose als Endpunktereignis definiert, wenn eine nach Ultraschallkriterien vorliegende Lumeneinengung von mindestens 70% (ECST Kriterien) besteht. Die Diagnose einer  $\geq 70\%$ igen Rezidivstenose basierte in *SPACE* auf der individuellen Expertise der Untersuchers und betrug nach 2 Jahren nach den o.g. Kriterien 11,1% nach CAS und 4,6% nach CEA ( $p=0,0007$ , per-Protokoll-Analyse) (286, 288, 381)).

**NEU 2013:** Eine Übersicht nach systematischer Literaturrecherche empfiehlt eine PSV-Ratio von  $>2$  (PSV in-stent intrastenotic/PSV in-stent prestenotic) als Kriterium für eine  $>50\%$ ige In-Stent-Stenose (818).

### 10.5.5 Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Histologisch können frühe Rezidivstenosen (fibrös, thrombotisch, Akkumulation glatter Muskelzellen) von späten Rezidivstenosen (nach 2-5 Jahren, histologisch sehr ähnlich zu primären Stenosen) unterschieden werden (819).

In der Mehrzahl der bisherigen RCTs zur CEA versus CAS wurde eine höhergradige  $\geq 70\%$ ige Rezidivstenose (oder ein Carotisverschluss) als sekundäres Endpunktereignis gewertet. Die Ultraschall-Kriterien waren dabei uneinheitlich und reichten von 210 cm/sec bis zu 300 cm/sec (CREST). In einer älteren vergleichenden Studie (DUS, CTA, DSA) wurden für endovaskulär behandelte Patienten (CAS) folgende Schwellenwerte als optimal ermittelt: Residualstenose 20%: PSV  $>150$  cm/s und ICA/CCA Ratio von  $>2.15$ , In-Stent-Restenose  $>50\%$ : PSV  $>220$  cm/s und ICA/CCA Ratio  $>2.7$ , In-Stent-Restenose  $>80\%$  (PSV 340 cm/s and ICA/CCA ratio  $>4.15$ ) (375). In einer weiteren Studie korrelierten eine PSV  $>300$ cm/sec, eine EDV von  $>90$ cm/sec und eine ICA/CCA Ratio von  $>4$  gut mit einer  $\geq 70\%$ igen In-Stent-Stenose (820). In einer aktuellen Auswertung von ICSS Daten wurden diese hohen Werte für CAS-Rezidivstenosen allerdings nicht bestätigt (**Empfehlung A**) (377).

Als Therapieversagen nach CEA oder CAS gilt prinzipiell jedes kardiovaskuläre Ereignis, welches mit relevanten Funktionseinbußen oder Mortalität einhergeht. Hierzu gehört der klinisch manifeste ipsilaterale Schlaganfall (Majorkomplikation), aber auch die kardiovaskuläre Mortalität bzw. MACE (z.B. Myokardinfarkt bei CREST). Bei fehlender signifikanter Reduktion des Stenosegrades im Rahmen der Akutbehandlung liegt ebenfalls ein Therapieversagen vor. Als Rezidiv gilt die Stenose von  $\geq 50\%$ <sup>NASCET</sup> mit und ohne klinischer Symptomatik an dem ipsilateralen extracraniellen Hirngefäß. Inwieweit geringgradige Stenosen und Rezidivplaques nach stattgehabter CEA/CAS mit ipsilateraler klinischer Ischämie als Rezidiv zu bewerten sind, ist offen und wurde bislang noch nicht randomisiert im Verlauf untersucht. Unberücksichtigt bleibt davon der klinische Verlauf, wobei allerdings in allen Untersuchungen nach CEA oder CAS das Auftreten eines Rezidivs als Zielkriterium, in den meisten Fällen als sekundäres Studienziel definiert ist.

Zumindest scheinen sich Reinterventionen auf relativ seltene Einzelfälle zu beschränken, deren Rate die Nachbehandlungen nach CEA nicht übersteigt (821). Klare Prädiktoren für das Auftreten von In-Stent-Restenosen nach CAS sind nicht definiert. Besondere Risiken werden für Patienten mit postoperativen oder radiogenen Stenosen diskutiert (822, 823). Möglicherweise besteht auch ein Einfluss der verwendeten Stents. Materialbrüche scheinen nur in wenigen Einzelfällen für die Entstehung von Restenosen verantwortlich zu sein (824).

Für die Behandlung von Restenosen nach CEA gilt CAS als sicheres Verfahren mit einem im Vergleich zur erneuten CEA deutlich geringeren Risiko einer Hirnnervenschädigung, jedoch möglicherweise erhöhtem Risiko einer erneuten Restenose (822, 823). Bezüglich der Langzeiteffektivität der Stent-Behandlung von Restenosen nach CEA und CAS gibt es derzeit keine Daten aus Studien mit hohem Evidenzniveau. In seltenen Fällen mit mehrfachen Rezidivstenosen nach CAS scheint eine Dilatation mit medikamenten-beschichteten Ballons Erfolg versprechend (825).

Hinsichtlich der Diagnostik und der nachfolgenden Therapie hat die LL-Gruppe die o.g. Empfehlungen konsentiert, die sich weitgehend an den aktuellen Empfehlungen der ESVS (11) orientieren (**Empfehlung B-D**). Das Schlaganfall-Risiko einer asymptomatischen Rezidivstenose ist generell als gering einzuordnen. Unter bestimmten Umständen (z.B. Clamping-Ischämie bei der initialen CEA, neurologische Symptome bei initialer Ballon Okklusion) kann eine erneute OP oder CAS gerechtfertigt sein (**Empfehlung E**). Dies gilt auch für rasch progrediente Restenosen und beim Nachweis stummer Ischämien (MRT, CCT) oder unruhiger Plaque-Morphologie. In jedem Falle müssen eine Re-OP oder Re-CAS bei klinisch asymptomatischen Patienten sorgfältig in einem interdisziplinären Konsil abgewogen werden (**Empfehlung F**).

## 10.6 Gibt es eine Einschränkung der Lebensqualität nach operativer oder endovaskulärer Therapie einer Carotisstenose und wie wird diese erfasst?

### 10.6.1 Empfehlungen

Keine

### 10.6.2 Leitliniensynopse und Systematische Reviews

Es liegt ein SR/MA zur Lebensqualität nach CEA oder CAS vor (12 Studien, davon 2 RCTs, 10 Studien CEA; 2 Studien nach CAS, 4.224 Patienten). Die CEA zeigte in der frühen postoperativen Phase eine leichte Abnahme der Lebensqualität, CAS nicht. Nach 1 Jahr war die Lebensqualität nach CEA und CAS in den einzelnen Domains des SF36 identisch zur präoperativen Situation. Etwaige Unterschiede zwischen CEA und CAS sind sehr gering. Eine echte MA war aufgrund einer heterogenen Statistik und Methodik nur sehr eingeschränkt möglich (363)<sup>219</sup>.

### 10.6.3 Sonstige Studien

Im Rahmen der *CREST-Studie* wurde vor Therapie, nach 2 Wochen, 1 Monat und 1 Jahr nach CAS oder CEA mittels des SF-36 die Lebensqualität hinsichtlich mentaler und physischer Variablen analysiert. Hierbei zeigte sich, dass das Auftreten eines periprozeduralen Schlaganfalls (schwerer oder leichter Schlaganfall) nach CEA oder CAS mit einer signifikant schlechteren Lebensqualität nach einem Jahr assoziiert war (schwere Schlaganfälle nur physisch, keine Signifikanz bez. des Mental-Scores), das Auftreten eines Herzinfarktes die Lebensqualität nach einem Jahr hingegen weniger stark beeinträchtigt hat. Das Auftreten einer periprozeduralen Hirnnervenläsion (innerhalb von 30 Tagen 4,7% nach CEA, 0,3% nach CAS) zeigte nach einem Jahr keinen signifikanten Einfluss auf physische oder mentale Outcome-Variablen (physische Funktion, Schmerzen, „mental health“, Emotionalität, soziale Funktion, „general health“, Vitalität) (204).

### 10.6.4 Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Insgesamt ist die Lebensqualität in vergleichenden Untersuchungen nach CEA und CAS unzureichend untersucht. Es wird die Durchführung einer kontrollierten multizentrischen Studie zur Klärung dieser Fragestellung empfohlen. Dabei wäre im Vorfeld zu klären, welche Parameter wann zu welchen Zeitpunkten erfasst werden sollen (z.B. Schmerz-Score, allgemeine Gesundheitsfragen z.B. Physical Health Score, SF-36, etc.).

---

<sup>219</sup> KSRA4703, Shan L. et al., 2015



## 10.7 Wie oft treten im ersten Jahr nach operativer oder endovaskulärer Therapie von Carotisstenosen schwere kardiovaskuläre Ereignisse auf?

### 10.7.1 Empfehlungen

Keine

### 10.7.2 Leitliniensynopse

In den vorliegenden LL finden sich keine präzisen Angaben zur Häufigkeit und zum Risiko schwerer kardiovaskulärer Ereignisse (z.B. vaskulärer Tod, MI, neue Herzrhythmusstörungen, dekompensierte Herzinsuffizienz, sonstige vaskuläre Ereignisse wie z.B. neu aufgetretene PAD, periphere Interventionen etc.) innerhalb des ersten Jahres nach CAS oder CEA.

### 10.7.3 Systematische Reviews

In multiplen SR wurden die periprozeduralen („short-term“) und die mittel-langfristigen Ereignisraten nach CEA oder CAS verglichen, allerdings keine Daten zu kardiovaskulären Ereignisraten gegeben (174, 176, 265, 371, 826, 827). Zu den Schlaganfallraten im FU s. Kapitel 6.9.1.

**NEU 2018:** Ein SR zu verschiedenen Strategien bei der Behandlung asymptomatischer Carotisstenosen erbrachte beim Vergleich CEA+BMT versus BMT allein eine geringere *Mortalität im FU* nach operativer Therapie (OR 0,27; 95% CI 0,12-0,59). Diese Auswertung basiert allerdings auf 2 Studien aus den 90er Jahren (VA Trial, MACE Studie). Keine Unterschiede in der Langzeitmortalität fanden sich beim Vergleich zwischen CEA und CAS (183). In einer weiteren MA (symptomatische und asymptomatische Carotisstenosen) fand sich in 6 RCTs ebenfalls kein Unterschied in der Langzeitmortalität zwischen CEA und CAS (FU 4->10 Jahre, OR 1,09; 95% CI 0,95-1,26) (828) <sup>220</sup>.

**NEU 2015:** In einem weiteren SR (11.391 Patienten mit  $\geq 50\%$ iger asymptomatischer Carotisstenose, 17 Studien bis Oktober 2014) wurde eine durchschnittliche 5-Jahres-Sterberate von 23,6% (95% CI 20,5-26,8) ermittelt. Folgende klinische und morphologische Variablen waren mit einem höheren Sterberisiko assoziiert: Hohes Lebensalter, Diabetes mellitus, COPD, Herzerkrankungen (KHK), Nikotinabusus, kontralaterale Carotisstenosen, Niereninsuffizienz, vorheriger gefäßchirurgischer Eingriff und fehlende Einnahme von Statinen. Weibliches Geschlecht und die Einnahme von fettsenkenden Medikamenten waren mit einem geringeren Sterberisiko assoziiert.

**NEU 2015:** In 12 weiteren Studien (4072 Patienten) mit differenzierter Angabe der Todesursachen und einem FU von mindestens 2 Jahren fanden sich in durchschnittlich 62,8% aller Todesfälle kardiale Todesursachen. Das durchschnittliche kardiale Sterberisiko betrug bei Patienten mit  $\geq 50\%$ iger asymptomatischer Carotisstenose 2,9%/Jahr. Die Autoren forderten aufgrund dieser Daten eine konsequentere Behandlung dieser Patienten mit Statinen (113).

### 10.7.4 Weitere Daten aus RCTs

**NEU 2019:** In SPACE-2 (nur asymptomatische Patienten) wurden keine perioperativen Todesfälle beobachtet. Nach 12 Monaten kam es zu 4, 2 und 5 Todesfällen nach CEA, CAS und BMT allein (insgesamt 11 Todesfälle, 2,1%). Als Todesursachen fanden sich: kardial (0,4%), Malignom (0,2%), Infektionen (0,4%), Multiorganversagen, Nierenversagen, respiratorisch jeweils 0,2% und unbekannt (0,6%). Außerdem kam es zu keinen perioperativen Myokardinfarkten (MI) und nur zu einem MI im weiteren 12-Monats-FU (CEA-Arm) (207).

**NEU 2015:** In ICSS (nur symptomatische Stenosen) betrug die kumulative 1-Jahres- und 5-Jahres-Sterberate nach CEA 2,3% und 17,2%, nach CAS 4,9% und 17,4% (HR 1,17, 95%CI 0,92-1,48) (372).

**NEU 2014:** In EVA-3S (nur symptomatische Stenosen) betrug die prozedurale Sterberate nach CEA 1,1% und nach CAS 0,8%. Die Sterbewahrscheinlichkeit war im operativen Arm nach 5 und 10 Jahren mit 20,8% und 38,7% und im endovaskulären Arm mit 22,2% und 39% identisch. Diese Daten entsprechen einer jährlichen Sterberate von ca. 4%. In ca. 25% aller Todesfälle handelte es sich um nicht-schlaganfall-bedingte vaskuläre Todesfälle. In EVA-3S wurde auch eine MI-Rate im FU (7,1 Jahre) angegeben: nach CAS 4,9%, nach CEA 7,3% (373).

<sup>220</sup> KSRA37945, Li Y, et al., 2017

### Ältere Studien

In der *CREST-Studie* wurde bei 1.176 asymptomatischen und 1.326 symptomatischen Patienten mit hochgradiger Carotisstenose das klinische Frühergebnis und der Verlauf im Beobachtungszeitraum bis zu 4 Jahre nach CAS und CEA untersucht (204). Als primärer Endpunkt wurde die Kombination aus prozeduralem Tod, Apoplex und MI plus aller ipsilateralen Schlaganfälle im Beobachtungszeitraum von bis zu 4 Jahren (medianes FU 2,5 Jahre) definiert. Über den Beobachtungszeitraum betrug die Mortalität in der CAS-Gruppe 11,3% und in der CEA-Gruppe 12,6% (HR 1,12; 95% CI 0,83-1,51). Die Anzahl weiterer kardiovaskulärer Ereignisse (insbesondere MI) wurde weder für das 4-Jahres-FU noch für das 10-Jahres-FU angegeben (193, 204)

In der *CREST-Studie* waren perioperative MI und Schlaganfälle mit einer schlechteren Überlebensprognose assoziiert. So war ein perioperativer MI mit einer >3-fach erhöhten späten Mortalität assoziiert (HR 3,4; 95% CI 1,7-6,0) und Patienten mit erhöhten Biomarkern (Troponin) hatten ein beinahe 4-fach erhöhtes späteres Sterberisiko (HR 3,6; 95% CI 1,5-8,7) (369). Diese schlechtere Prognose betraf auch Patienten mit perioperativem Schlaganfall mit einem ebenfalls beinahe 3-fach erhöhten Sterberisiko im FU (HR 2,78; 95% CI 1,63-4,76) (370). In einer weiteren Metaanalyse zeigte sich ein um insgesamt 0,3% niedrigeres MI Risiko nach CAS, aber um 1,8% niedrigeres Schlaganfallrisiko nach CEA. Das postprozedurale Langzeitergebnis wird demnach durch perioperative MI und Schlaganfälle beeinträchtigt (371).

In *SPACE-1* (nur symptomatische Patienten) betrug die 2-Jahres-Letalität nach CEA 5% und nach CAS 6,3% (HR 1,11; 95% CI 0,77-1,57) (278).

In der *ACST-1 Studie* (nur asymptomatische Stenosen) betrug die perioperative Sterberate im operativen und konservativen Studienarm 17/1560 (1,1%) und 3/1560 (0,2%). Todesursachen waren nahezu ausschließlich perioperative Schlaganfälle und MI. Nach einem mittleren FU von 10 Jahren sind im operativen/konservativen Studienarm weitere 554 (35,9%) und 499 Patienten (32%) verstorben. Dies entspricht einer Sterberate von  $\geq 3\%$ /Jahr für das gesamte Kollektiv von Patienten mit höhergradiger asymptomatischer Carotisstenose. In >50% handelte es hierbei sich um vaskuläre Todesursachen (plus ca. 20% bösartige Neubildungen und ca. 25% unbekannte Ursachen) (145).

### 10.7.5 Sonstige Studien

Follow-up Daten zum postprozeduralen kardiovaskulären Risiko nach CEA oder CAS liegen nur vereinzelt vor. In einer Analyse aus dem *REACH Registry* wurden 3.412 Patienten mit stattgehabter CEA oder CAS (n=1.025) hinsichtlich ihres 2-Jahres-FU analysiert (387). In einem risikoadjustierten Vergleich CEA vs. CAS (jeweils n=836) zeigte sich nach 2 Jahren für CAS ein niedrigeres Risiko eines Myokardinfarkts (HR 0,51; 95% CI 0,29-0,91; p=0,02). Das Risiko „death and stroke“ (HR 0,85; 95% CI 0,57-1,26; p=0,41) war nach 2 Jahren bei beiden Verfahren identisch.

### 10.7.6 Bewertung der Evidenz und offene Fragen

Während die neurologischen Endpunkte der einzelnen RCTs zumeist gut dokumentiert und vergleichbar sind, wurden sonstige kardiovaskuläre Endpunkte im weiteren FU bisher nur marginal mitgeteilt. Dies trifft insbesondere für den MI als vermutlich wichtigsten kardiovaskulären Endpunkt zu. Daten aus *EVA-3S* und *SPACE-2* deuten auf eine geringe Rate an MI im FU von ca. 1%/Jahr hin. Diese Daten sind aber unsicher. Während in den europäischen RCTs nur klinisch apparente tödliche oder nicht-tödliche Myokardinfarkte gezählt wurden, wurde in *CREST* mittels serieller Biomarker-Bestimmungen und EKGs systematisch nach myokardialen Ischämien gefahndet. Zusammenfassend kann davon ausgegangen werden, dass CAS mit einer niedrigeren Anzahl periprozeduraler myokardialer Ischämien assoziiert ist als die CEA. Ob dies auch zutreffen würde, wenn auch bei der CEA eine periprozedurale doppelte Thrombozytenfunktionshemmung durchgeführt würde, ist ungeklärt (559).

Die Bedeutung perioperativer myokardialer Ischämien im Rahmen gefäßchirurgischer Eingriffe (gemessen anhand serieller Troponin I und T Bestimmungen) wurde in einem SR (2010, 13 Studien) analysiert (829). Hierbei zeigte sich eine Prävalenz perioperativer myokardialer Ischämien (erhöhte Biomarker allein) von 14-47% und perioperativer Myokardinfarkte (erhöhte Biomarker und EKG Veränderungen oder klinische Symptome) von 1-26%. Nur in 2 Studien wurden CEA Patienten untersucht. Hierbei betrug die Rate myokardialer Ischämien in einer Studie 10% (156 CEA) bzw. 5% (85 CAS). Zum Vergleich betrug die Rate perioperativer Myokardischämien im Rahmen einer Aortenaneurysma-OP 32% (offene OP) und 10% (EVAR). Ein erniedrigter ABI-Index <0,9 erhöht das Risiko einer periprozeduralen myokardialen Ischämie um das 2-3fache (830). In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass eine postoperative Erhöhung der CK-MB >5% die Sterberate innerhalb der nächsten 1-5 Jahre (durchschnittlich 32 Monate) signifikant erhöht (OR 2,14; p=0,018). Dies galt auch für eine Erhöhung des Troponin (Troponin I >0,6ng/ml

und/oder Troponin T  $>0,6$  ng/ml, OR 1,89;  $p=0,01$ ). Waren beide Biomarker erhöht, zeigte sich eine um 4,2fach erhöhte Mortalität im FU. Höhere Werte waren mit einer weiteren Verschlechterung der Prognose verbunden. Auch in dieser Studie war die Langzeitprognose nach einer Bypass-OP oder einer offenen Aneurysma-OP signifikant schlechter als nach einer CEA (831).

Diese Daten zeigen, dass periprozedurale myokardiale Ischämien die Prognose der Patienten beeinträchtigen. Da die Mehrzahl der Studien an gemischten gefäßchirurgischen Kollektiven durchgeführt worden sind, sind jedoch weitere vergleichende Untersuchungen nach Carotisrevaskularisation wünschenswert. Die tatsächliche Rate schwerer kardiovaskulärer Ereignisse nach CEA oder CAS ist insgesamt unzureichend untersucht.

Die postprozedurale Sterberate betrug in den RCTs zur asymptomatischen und zur symptomatischen Carotisstenose ca. 3%/Jahr und 4%/Jahr. In den aktuellen 1-Jahredaten von *SPACE-2* betrug die Sterberate nur 2,1%. Ob dies Ausdruck einer verbesserten BMT ist müssen weitere Langzeitanalysen ergeben.

## 11 Tabellenverzeichnis

Tabelle 4-1:	Klinische Variablen mit erhöhter Prävalenz einer >50%igen oder >70%igen Carotisstenose (1) ...	11
Tabelle 4-2:	Ereignisse nach symptomatischem Carotisverschluss und Häufigkeit von Carotisverschlüssen und Schlaganfallraten bei 50-99%igen Carotisstenosen .....	20
Tabelle 4-3:	Ereignisse nach asymptomatischem Carotisverschluss und Häufigkeit von Carotisverschlüssen und Schlaganfallraten bei 50-99%igen Carotisstenosen * .....	20
Tabelle 5-1:	Stenosegraduierung der A. carotis interna nach aktuellen DEGUM Kriterien (81) .....	31
Tabelle 6-1:	RCTs zum Vergleich von CEA+BMT vs. BMT allein bei asymptomatischen Carotisstenosen° .....	56
Tabelle 6-2:	RCTs zum Vergleich von CEA+BMT versus CAS+BMT bei asymptomatischen Carotisstenosen .....	58
Tabelle 6-3:	Zusammenhang zwischen Schlaganfallrisiko einer asymptomatischen 50-99%igen Carotisstenose im FU und klinischen/bildgebende Variablen (modifiziert nach ESVS 2018 (11) und ESC 2018 (29)) .....	62
Tabelle 6-4:	Perioperatives Risiko (Schlaganfall/Tod <30 Tagen) und absolute Risikoreduktion (ARR) eines ipsilateralen Schlaganfalls in 5 Jahren bei Patienten mit symptomatischer Carotisstenose (6.092 Patienten aus ECST, VA-Trial 309, NASCET) (250).....	72
Tabelle 6-5:	30-Tages Ergebnisse von RCTs zum Vergleich von CEA + BMT versus CAS + BMT bei symptomatischen Carotisstenosen (Intention-to-treat Analyse, ITT).....	73
Tabelle 6-6:	Schlaganfall und Tod (<120 Tage) in der gepoolten Analyse aus EVA-3S, SPACE und ICSS (254) ..	74
Tabelle 6-7:	Periprozedurales Risiko für Schlaganfall/Tod nach CEA oder CAS in verschiedenen Altersgruppen, CSTC Analyse von ICSS, SPACE-1, CREST-1, EVA3-S (289) .....	79
Tabelle 7-1:	Schlaganfall- (30 Tage) und Sterberisiko (1 Jahr) nach CEA einer asymptomatischen Carotisstenose, Modell der Vascular Quality Initiative 2017 (527) (s.a. web links, s.u.) .....	131
Tabelle 7-2:	Risikostratifizierung der perioperativen Thromboembolie.....	142

## 12 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 4-1:	Geschlechts- und altersspezifische Prävalenz einer >50%igen extracraniellen Carotisstenose (3)	10
Abbildung 4-2:	Geschlechts- und altersspezifische Prävalenz einer >70%igen extracraniellen Carotisstenose (3)	10
Abbildung 5-1:	Angiographische Verfahren zur Quantifizierung von Carotisstenosen (NASCET = $(1-\text{md}/\text{C}) \times 100\%$ und ECST = $(1-\text{md}/\text{B}) \times 100\%$ .....)	32
Abbildung 6-1:	Absolute Risikoreduktion für den Endpunkt „ipsilateraler Schlaganfall inkl. perioperativer Schlaganfall/Tod“ bei der CEA+BMT 70-99%iger symptomatischer Stenosen im Vergleich zum BMT allein BMT bei Männern und Frauen (292) .....	82
Abbildung 6-2:	Absolute Risikoreduktion für den Endpunkt „ipsilateraler Schlaganfall inkl. perioperativer Schlaganfall/Tod“ bei der CEA+BMT 50-69%iger symptomatischer Stenosen im Vergleich zum BMT allein BMT bei Männern und Frauen (292) .....	82
Abbildung 6-3:	Absolute Risikoreduktion der CEA+BMT 70-99%iger symptomatischer Stenosen im Vergleich zu BMT allein in klinischen und morphologischen Subgruppen (Daten aus ECST und NASCET), adaptiert nach Rothwell 2004 (30) .....	88
Abbildung 6-4:	Absolute Risikoreduktion der CEA+BMT 50-69%iger symptomatischer Stenosen im Vergleich zu BMT allein in klinischen und morphologischen Subgruppen (Daten aus ECST und NASCET), adaptiert nach Rothwell 2004 (30) .....	89
Abbildung 8-1:	Pooled Risk Ratios für das 30-Tages-Risiko „Schlaganfall oder Tod“ nach CAS in Abhängigkeit verschiedener klinischer, technischer und stenose-assoziiertes Variablen (SR, 56 CAS-Studien und 34.398 Patienten, Naggara et al. 2011 (680)) .....	171
Abbildung 8-2:	Pooled Risk Ratios für das 30-Tages-Risiko „Schlaganfall“ nach CAS in Abhängigkeit verschiedener klinischer, technischer und stenose-assoziiertes Variablen (SR, 56 CAS-Studien und 34.398 Patienten, Naggara et al. 2011 (680)) .....	171

## 13 Literatur

1. de Weerd M, Greving JP, Hedblad B, et al.: Prediction of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population: identification of high-risk groups. *Stroke* 2014; 45: 2366-71.
2. de Weerd M, Greving JP, de Jong AW, Buskens E, Bots ML: Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis according to age and sex: systematic review and metaregression analysis. *Stroke* 2009; 40: 1105-13.
3. de Weerd M, Greving JP, Hedblad B, et al.: Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population: an individual participant data meta-analysis. *Stroke* 2010; 41: 1294-7.
4. Greco G, Egorova NN, Moskowitz AJ, et al.: A model for predicting the risk of carotid artery disease. *Ann Surg* 2013; 257: 1168-73.
5. Jacobowitz GR, Rockman CB, Gagne PJ, et al.: A model for predicting occult carotid artery stenosis: screening is justified in a selected population. *J Vasc Surg* 2003; 38: 705-9.
6. Kiechl S, Willeit J, Rungger G, Egger G, Oberhollenzer F: Quantitative assessment of carotid atherosclerosis in a healthy population. *NEUROEPIDEMIOLOGY* 1994; 13: 314-7.
7. Willeit J, Kiechl S: Prevalence and risk factors of asymptomatic extracranial carotid artery atherosclerosis. A population-based study. *ArteriosclerThromb* 1993; 13: 661-8.
8. Hillen T, Nieczaj R, Munzberg H, Schaub R, Borchelt M, Steinhagen-Thiessen E: Carotid atherosclerosis, vascular risk profile and mortality in a population-based sample of functionally healthy elderly subjects: the Berlin ageing study. *JInternMed* 2000; 247: 679-88.
9. Hogberg D, Kragsteman B, Bjorck M, Tjarnstrom J, Wanhainen A: Carotid artery atherosclerosis among 65-year-old Swedish men - a population-based screening study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014; 48: 5-10.
10. Herder M, Johnsen SH, Arntzen KA, Mathiesen EB: Risk factors for progression of carotid intima-media thickness and total plaque area: a 13-year follow-up study: the Tromso Study. *Stroke* 2012; 43: 1818-23.
11. Naylor AR, Ricco JB, de Borst GJ, et al.: Editor's Choice - Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease: 2017 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2018; 55: 3-81.
12. Bogiatzi C, Hackam DG, McLeod AI, Spence JD: Secular trends in ischemic stroke subtypes and stroke risk factors. *Stroke* 2014; 45: 3208-13.
13. Flaherty ML, Kissela B, Khoury JC, et al.: Carotid artery stenosis as a cause of stroke. *Neuroepidemiology* 2013; 40: 36-41.
14. von Sarnowski B, Schminke U, Tatlisumak T, et al.: Prevalence of stenoses and occlusions of brain-supplying arteries in young stroke patients. *Neurology* 2013; 80: 1287-94.
15. Grau AJ, Weimar C, Buggle F, et al.: Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke* 2001; 32: 2559-66.
16. Weimar C, Goertler M, Harms L, Diener HC: Distribution and outcome of symptomatic stenoses and occlusions in patients with acute cerebral ischemia. *Arch Neurol* 2006; 63: 1287-91.
17. Palm F, Urbanek C, Wolf J, et al.: Etiology, risk factors and sex differences in ischemic stroke in the Ludwigshafen Stroke Study, a population-based stroke registry. *Cerebrovasc Dis* 2012; 33: 69-75.
18. Singh N, Moody AR, Gladstone DJ, et al.: Moderate carotid artery stenosis: MR imaging-depicted intraplaque hemorrhage predicts risk of cerebrovascular ischemic events in asymptomatic men. *Radiology* 2009; 252: 502-8.
19. Homburg PJ, Rozie S, van Gils MJ, et al.: Association between carotid artery plaque ulceration and plaque composition evaluated with multidetector CT angiography. *Stroke* 2011; 42: 367-72.
20. Pini R, Faggioli G, Vacirca A, et al.: The fate of asymptomatic severe carotid stenosis in the era of best medical therapy. *Brain Inj* 2017; 31: 1711-7.
21. Naylor AR, Gaines PA, Rothwell PM: Who benefits most from intervention for asymptomatic carotid stenosis: patients or professionals? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009; 37: 625-32.
22. Abbott AL: 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* 2009; 40: e573-83.
23. Hadar N, Raman G, Moorthy D, et al.: Asymptomatic carotid artery stenosis treated with medical therapy alone: temporal trends and implications for risk assessment and the design of future studies. *Cerebrovasc Dis* 2014; 38: 163-73.

24. Raman G, Moorthy D, Hadar N, et al.: Management strategies for asymptomatic carotid stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013; 158: 676-85.
25. Conrad MF, Boulom V, Mukhopadhyay S, Garg A, Patel VI, Cambria RP: Progression of asymptomatic carotid stenosis despite optimal medical therapy. *J Vasc Surg* 2013; 58: 128-35 e1.
26. Spence JD, Coates V, Li H, et al.: Effects of intensive medical therapy on microemboli and cardiovascular risk in asymptomatic carotid stenosis. *Arch Neurol* 2010; 67: 180-6.
27. Marquardt L, Geraghty OC, Mehta Z, Rothwell PM: Low risk of ipsilateral stroke in patients with asymptomatic carotid stenosis on best medical treatment: a prospective, population-based study. *Stroke* 2010; 41: e11-e7.
28. Shah Z, Masoomi R, Thapa R, et al.: Optimal Medical Management Reduces Risk of Disease Progression and Ischemic Events in Asymptomatic Carotid Stenosis Patients: A Long-Term Follow-Up Study. *Cerebrovasc Dis* 2017; 44: 150-9.
29. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al.: 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2018; 39: e35-e41.
30. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ, Carotid Endarterectomy Trialists C: Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004; 363: 915-24.
31. King A, Markus HS: Doppler embolic signals in cerebrovascular disease and prediction of stroke risk: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2009; 40: 3711-7.
32. Hosseini AA, Simpson RJ, Altaf N, Bath PM, MacSweeney ST, Auer DP: Magnetic Resonance Imaging Plaque Hemorrhage for Risk Stratification in Carotid Artery Disease With Moderate Risk Under Current Medical Therapy. *Stroke* 2017; 48: 678-85.
33. Marnane M, Merwick A, Sheehan OC, et al.: Carotid plaque inflammation on 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts early stroke recurrence. *Ann Neurol* 2012; 71: 709-18.
34. Altaf N, MacSweeney ST, Gladman J, Auer DP: Carotid intraplaque hemorrhage predicts recurrent symptoms in patients with high-grade carotid stenosis. *Stroke* 2007; 38: 1633-5.
35. Streifler JY, Eliasziw M, Benavente OR, et al.: Prognostic importance of leukoaraiosis in patients with symptomatic internal carotid artery stenosis. *Stroke* 2002; 33: 1651-5.
36. Hackam DG: Prognosis of Asymptomatic Carotid Artery Occlusion: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2016; 47: 1253-7.
37. den Hartog AG, Halliday AW, Hayter E, et al.: Risk of stroke from new carotid artery occlusion in the Asymptomatic Carotid Surgery Trial-1. *Stroke* 2013; 44: 1652-9.
38. Yang C, Bogiatzi C, Spence JD: Risk of Stroke at the Time of Carotid Occlusion. *JAMA Neurol* 2015; 72: 1261-7.
39. Kakkos SK, Nicolaidis AN, Charalambous I, et al.: Predictors and clinical significance of progression or regression of asymptomatic carotid stenosis. *J Vasc Surg* 2014; 59: 956-67 e1.
40. AbuRahma AF, Stone PA, bu-Halimah S, Welch CA: Natural history of carotid artery occlusion contralateral to carotid endarterectomy. *Journal of Vascular Surgery* 2006; 44: 62-6.
41. Klijn CJ, van Buren PA, Kappelle LJ, et al.: Outcome in patients with symptomatic occlusion of the internal carotid artery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000; 19: 579-86.
42. Powers WJ, Derdeyn CP, Fritsch SM, et al.: Benign prognosis of never-symptomatic carotid occlusion. *Neurology* 2000; 54: 878-82.
43. Paciaroni M, Caso V, Venti M, et al.: Outcome in patients with stroke associated with internal carotid artery occlusion. *Cerebrovasc Dis* 2005; 20: 108-13.
44. Persoon S, Klijn CJ, Algra A, Kappelle LJ: Bilateral carotid artery occlusion with transient or moderately disabling ischaemic stroke: clinical features and long-term outcome. *J Neurol* 2009; 256: 1728-35.
45. Morris-Stiff G, Teli M, Khan PY, et al.: Internal carotid artery occlusion: its natural history including recanalization and subsequent neurological events. *Vasc Endovascular Surg* 2013; 47: 603-7.
46. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, et al.: An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44: 2064-89.
47. Lanza G, Ricci S, Setacci C, et al.: An update on Italian Stroke Organization guidelines on carotid endarterectomy and stenting. *Int J Stroke* 2014; 9 Suppl A100: 14-9.



48. Cina CS, Clase CM, Haynes RB: Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *CochraneDatabaseSystRev* 2000; CD001081.
49. Orrapin S, Rerkasem K: Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 6: CD001081.
50. Chambers BR, Donnan GA: Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *CochraneDatabaseSystRev* 2005; CD001923.
51. Halliday A, Mansfield A, Marro J, et al.: Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 1491-502.
52. Hobson RW, 2nd, Weiss DG, Fields WS, et al.: Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. The Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 328: 221-7.
53. Toole JF, Baker WH, Castaldo JE, et al.: Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *Journal of the American Medical Association* 1995; 273: 1421-8.
54. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group: Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: Final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet (North American Edition)* 1998; 351: 1379-87.
55. Clinical alert: benefit of carotid endarterectomy for patients with high-grade stenosis of the internal carotid artery. National Institute of Neurological Disorders and Stroke Stroke and Trauma Division. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) investigators. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1991; 22: 816-7.
56. Mayberg MR, Wilson SE, Yatsu F, et al.: Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialist Group. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1991; 266: 3289-94.
57. Easton JD, Saver JL, Albers GW, et al.: Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2009; 40: 2276-93.
58. Brott T, Tomsick T, Feinberg W, et al.: Baseline silent cerebral infarction in the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1994; 25: 1122-9.
59. Kakkos SK, Sabetai M, Tegos T, et al.: Silent embolic infarcts on computed tomography brain scans and risk of ipsilateral hemispheric events in patients with asymptomatic internal carotid artery stenosis. *J Vasc Surg* 2009; 49: 902-9.
60. Fairhead JF, Mehta Z, Rothwell PM: Population-based study of delays in carotid imaging and surgery and the risk of recurrent stroke. *Neurology* 2005; 65: 371-5.
61. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ: Sex difference in the effect of time from symptoms to surgery on benefit from carotid endarterectomy for transient ischemic attack and nondisabling stroke. *Stroke* 2004; 35: 2855-61.
62. Hennerici M, Daffertshofer M, Jakobs L: Failure to identify cerebral infarct mechanisms from topography of vascular territory lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19: 1067-74.
63. 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. 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. *Circulation* 2011; 124: e54-130.
64. AbuRahma AF, Robinson PA: Prospective clinicopathophysiologic follow-up study of asymptomatic neck bruit. *Am Surg* 1990; 56: 108-13.
65. Wardlaw JM, Chappell FM, Best JJ, et al.: Non-invasive imaging compared with intra-arterial angiography in the diagnosis of symptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. *Lancet* 2006; 367: 1503-12.
66. Arning C, Widder B, von Reutern GM, Stiegler H, Gortler M: [Revision of DEGUM ultrasound criteria for grading internal carotid artery stenoses and transfer to NASCET measurement]. *Ultraschall Med* 2010; 31: 251-7.
67. Kappelle LJ, Eliasziw M, Fox AJ, Sharpe BL, Barnett HJ: Importance of intracranial atherosclerotic disease in patients with symptomatic stenosis of the internal carotid artery. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1999; 30: 282-6.

68. Liapis CD, Bell PR, Mikhailidis D, et al.: ESVS guidelines. Invasive treatment for carotid stenosis: indications, techniques. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009; 37: 1-19.
69. Wardlaw JM, Chappell FM, Stevenson M, et al.: Accurate, practical and cost-effective assessment of carotid stenosis in the UK. *Health technology assessment* 2006; 10: iii-iv, ix-x, 1-182.
70. Intercollegiate Stroke Working Party: National clinical guideline for stroke, 5th edition. London: Royal College of Physicians 2016.
71. Coutts SB, Wein TH, Lindsay MP, et al.: Canadian Stroke Best Practice Recommendations: secondary prevention of stroke guidelines, update 2014. *Int J Stroke* 2015; 10: 282-91.
72. Pickett CA, Jackson JL, Hemann BA, Atwood JE: Carotid bruits and cerebrovascular disease risk: a meta-analysis. *Stroke* 2010; 41: 2295-302.
73. Pickett CA, Jackson JL, Hemann BA, Atwood JE: Carotid bruits as a prognostic indicator of cardiovascular death and myocardial infarction: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371: 1587-94.
74. Jahromi AS, Cina CS, Liu Y, Clase CM: Sensitivity and specificity of color duplex ultrasound measurement in the estimation of internal carotid artery stenosis: a systematic review and meta-analysis. *J Vasc Surg* 2005; 41: 962-72.
75. Rouleau PA, Huston III, Gilbertson J, Brown RD, Jr., Meyer FB, Bower TC: Carotid artery tandem lesions: Frequency of angiographic detection and consequences for endarterectomy. *American Journal of Neuroradiology* 1999; 20: 621-5.
76. Rothwell PM, Slattery J, Warlow CP: Clinical and angiographic predictors of stroke and death from carotid endarterectomy: Systematic review. *British Medical Journal* 1997; 315: 1571-7.
77. Hankey GJ, Warlow CP: Symptomatic carotid ischaemic events: safest and most cost effective way of selecting patients for angiography, before carotid endarterectomy. *BMJ* 1990; 300: 1485-91.
78. Magyar MT, Nam EM, Csiba L, Ritter MA, Ringelstein EB, Droste DW: Carotid artery auscultation--anachronism or useful screening procedure? *Neurol Res* 2002; 24: 705-8.
79. Tegeler CH, Ratanakorn D, Kim J: Advances in Carotid Ultrasound. *Seminars in Cerebrovascular Diseases and Stroke* 2006; 5: 74-82.
80. Arning C: [Does cw Doppler ultrasound still have a value for cerebrovascular diagnosis today?]. *Der Nervenarzt* 2001; 72: 625-8.
81. Arning C, Widder B, von Reutern GM, Stiegler H, Gortler M: [Revision of DEGUM ultrasound criteria for grading internal carotid artery stenoses and transfer to NASCET measurement]. *Ultraschall Med* 2010; 31: 251-7.
82. Widder B, Goertler M: Doppler- und Duplexsonografie der hirnersorgenden Arterien. In: Springer, (ed.). Berlin 2004.
83. Nicolaides A, Sabetai M, Kakkos SK, et al.: The Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) study. Aims and results of quality control. *Int Angiol* 2003; 22: 263-72.
84. Steinvil A, Sadeh B, Arbel Y, et al.: Prevalence and predictors of concomitant carotid and coronary artery atherosclerotic disease. *JAmCollCardiol* 2011; 57: 779-83.
85. Liapis CD, Kakisis JD, Kostakis AG: Carotid stenosis: factors affecting symptomatology. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2001; 32: 2782-6.
86. Koelemay MJW, Nederkoorn PJ, Reitsma JB, Majoie CB: Systematic review of computed tomographic angiography for assessment of carotid artery disease. *Stroke* 2004; 35: 2306-12.
87. Blakeley DD, Oddone EZ, Hasselblad V, Simel DL, Matchar DB: Noninvasive carotid artery testing. A meta-analytic review. *Ann Intern Med* 1995; 122: 360-7.
88. Young GR, Humphrey PR, Shaw MD, Nixon TE, Smith ET: Comparison of magnetic resonance angiography, duplex ultrasound, and digital subtraction angiography in assessment of extracranial internal carotid artery stenosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 1466-78.
89. U-King-Im JM, Trivedi RA, Graves MJ, et al.: Contrast-enhanced MR angiography for carotid disease: diagnostic and potential clinical impact. *Neurology* 2004; 62: 1282-90.
90. Cosottini M, Pingitore A, Puglioli M, et al.: Contrast-enhanced three-dimensional magnetic resonance angiography of atherosclerotic internal carotid stenosis as the noninvasive imaging modality in revascularization decision making. *Stroke* 2003; 34: 660-4.
91. Hankey GJ, Warlow CP, Molyneux AJ: Complications of cerebral angiography for patients with mild carotid territory ischaemia being considered for carotid endarterectomy. *JNeurolNeurosurgPsychiatry* 1990; 53: 542-8.
92. Connors JJ, III, Sacks D, Furlan AJ, et al.: Training, competency, and credentialing standards for diagnostic cervicocerebral angiography, carotid stenting, and cerebrovascular intervention: a joint statement from the American Academy of

- Neurology, the American Association of Neurological Surgeons, the American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology, the American Society of Neuroradiology, the Congress of Neurological Surgeons, the AANS/CNS Cerebrovascular Section, and the Society of Interventional Radiology. *JVascIntervRadiol* 2009; 20: S292-S301.
93. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and ESO Writing Committee: Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovascular diseases* 2008; 25: 457-507.
  94. Mozzini C, Roscia G, Casadei A, Cominacini L: Searching the perfect ultrasonic classification in assessing carotid artery stenosis: comparison and remarks upon the existing ultrasound criteria. *J Ultrasound* 2016; 19: 83-90.
  95. Coutts SB, Wein TH, Lindsay MP, et al.: Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Secondary prevention of stroke guidelines, update 2014. *International Journal of Stroke* 2015; 10: 282-91.
  96. ISWP: National clinical guideline for stroke, 5th edition, Intercollegiate Stroke Working Party. 2016.
  97. Deutsche Gesellschaft für Neurologie: Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie. Gemeinsame Leitlinie der DGN und der Deutschen Schlaganfallgesellschaft. [http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/ll08kap\\_024pdf](http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/ll08kap_024pdf) 2008.
  98. Diener HC, Allenberg JR, Bode C, Busse O, Forsting F, Grau AJ: Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie. In: Diener HC, (ed.): Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Stuttgart: Thieme Verlag 2005.
  99. Aichner FT, Topakian R, Alberts MJ, et al.: High cardiovascular event rates in patients with asymptomatic carotid stenosis: the REACH Registry. *Eur J Neurol* 2009; 16: 902-8.
  100. Dick P, Sherif C, Sabeti S, Amighi J, Minar E, Schillinger M: Gender differences in outcome of conservatively treated patients with asymptomatic high grade carotid stenosis. 2005; 36: 1178-83.
  101. Kakkos SK, Nicolaidis A, Griffin M, et al.: Factors associated with mortality in patients with asymptomatic carotid stenosis: results from the ACSRS Study. *IntAngiol* 2005; 24: 221-30.
  102. Rother J, Alberts MJ, Touze E, et al.: Risk factor profile and management of cerebrovascular patients in the REACH Registry. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 366-74.
  103. Narins CR, Illig KA: Patient selection for carotid stenting versus endarterectomy: A systematic review. *Journal of Vascular Surgery* 2006; 44: 661-72.
  104. Jonas DE, Anderson DC: Review: Screening and treating asymptomatic adults with carotid artery stenosis lead to no net benefit. *Annals of Internal Medicine* 2014; 161: JC6.
  105. LeFevre ML: Screening for asymptomatic carotid artery stenosis: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014; 161: 356-62.
  106. Wolff T, Guirguis-Blake J, Miller T, Gillespie M, Harris R: Screening for carotid artery stenosis: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2007; 147: 860-70.
  107. Cina CS, Safar HA, Maggiano R, Bailey R, Clase CM: Prevalence and progression of internal carotid artery stenosis in patients with peripheral arterial occlusive disease. *JVascSurg* 2002; 36: 75-82.
  108. Jahromi AS, Clase CM, Maggiano R, Bailey R, Safar HA, Cina CS: Progression of internal carotid artery stenosis in patients with peripheral arterial occlusive disease. *J Vasc Surg* 2009; 50: 292-8.
  109. Authors/Task Force M, Piepoli MF, Hoes AW, et al.: 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* 2016; 252: 207-74.
  110. Barba A, Estallo L, Rodriguez L, Baquer M, Vega de Ceniga M: Detection of abdominal aortic aneurysm in patients with peripheral artery disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 30: 504-8.
  111. Giugliano G, Laurenzano E, Rengo C, et al.: Abdominal aortic aneurysm in patients affected by intermittent claudication: prevalence and clinical predictors. *BMC Surg* 2012; 12 Suppl 1: S17.
  112. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, et al.: Guidelines for the primary prevention of stroke: A statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke* 2014; 45: 3754-832.
  113. Giannopoulos A, Kakkos S, Abbott A, et al.: Long-term Mortality in Patients with Asymptomatic Carotid Stenosis: Implications for Statin Therapy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015; 50: 573-82.
  114. Jonas DE, Feltner C, Amick HR, et al.: Screening for asymptomatic carotid artery stenosis: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force (Structured abstract). 2014.
  115. Baber U, Mehran R, Sartori S, et al.: Prevalence, impact, and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid atherosclerosis in asymptomatic adults: the BiImage study. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 1065-74.

116. Wannarong T, Parraga G, Buchanan D, et al.: Progression of carotid plaque volume predicts cardiovascular events. *Stroke* 2013; 44: 1859-65.
117. Kuk M, Wannarong T, Beletsky V, Parraga G, Fenster A, Spence JD: Volume of carotid artery ulceration as a predictor of cardiovascular events. *Stroke* 2014; 45: 1437-41.
118. van Engelen A, Wannarong T, Parraga G, et al.: Three-dimensional carotid ultrasound plaque texture predicts vascular events. *Stroke* 2014; 45: 2695-701.
119. Belcaro G, Nicolaidis AN, Ramaswami G, et al.: Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low risk subjects: a 10-year follow-up study (the CAFES-CAVE study(1)). *Atherosclerosis* 2001; 156: 379-87.
120. Johnsen SH, Mathiesen EB, Joakimsen O, et al.: Carotid atherosclerosis is a stronger predictor of myocardial infarction in women than in men: a 6-year follow-up study of 6226 persons: the Tromso Study. *Stroke* 2007; 38: 2873-80.
121. Spence JD, Eliasziw M, DiCicco M, Hackam DG, Galil R, Lohmann T: Carotid plaque area: a tool for targeting and evaluating vascular preventive therapy. *Stroke* 2002; 33: 2916-22.
122. Yin DP, Carpenter JP: Cost-effectiveness of screening for asymptomatic carotid stenosis. *Journal of Vascular Surgery* 1998; 27: 245-55.
123. Lacroix P, Aboyans V, Criqui MH, et al.: Type-2 diabetes and carotid stenosis: a proposal for a screening strategy in asymptomatic patients. *Vascular Medicine* 2006; 11: 93-9.
124. Aboyans V, Lacroix P: Indications for carotid screening in patients with coronary artery disease. *Presse Med* 2009; 38: 977-86.
125. Ahmed B, Al-Khaffaf H: Prevalence of significant asymptomatic carotid artery disease in patients with peripheral vascular disease: a meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009; 37: 262-71.
126. National Health and Medical Research Council Australia: Prevention of stroke: Clinical practice guidelines: the role of Anticoagulants, Antiplatelet Agents and Carotid Endarterectomy. *Clinical Practice Guidelines* 1997; <http://www.nhmrc.gov.au/files/nhmrc/publications/attachments/cp45.pdf>.
127. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, et al.: Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 517-84.
128. Pandya A, Gupta A: Improving imaging to optimize screening strategies for carotid artery stenosis. *Clin Imaging* 2016; 40: 276-8.
129. Nicolaidis A, Panayiotou AG: Screening for Atherosclerotic Cardiovascular Risk Using Ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1275-7.
130. Giannoukas AD, Chabok M, Spanos K, Nicolaidis A: Screening for Asymptomatic Carotid Plaques with Ultrasound. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016; 52: 309-12.
131. Sillesen H, Amarenco P, Hennerici MG, et al.: 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* 2008; 39: 3297-302.
132. Reiff T, Stingele R, Eckstein HH, et al.: Stent-protected angioplasty in asymptomatic carotid artery stenosis vs. endarterectomy: SPACE2 - a three-arm randomised-controlled clinical trial. *IntJStroke* 2009; 4: 294-9.
133. Eckstein HH, Reiff T, Ringleb P, et al.: SPACE-2: A Missed Opportunity to Compare Carotid Endarterectomy, Carotid Stenting, and Best Medical Treatment in Patients with Asymptomatic Carotid Stenoses. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2016; 51: 761-5.
134. Bundesärztekammer (BÄK) KBK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): Nationale Versorgungs Leitlinie Chronische KHK – Langfassung, 4. Auflage (last accessed on April 5 2019).
135. Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie e.V. (DG-Sucht f: Tabakkonsum (Rauchen), abhängiger und schädlicher: Screening, Diagnostik und Behandlung, Registrierungsnummer: 076-006, Entwicklungsstufe: S3 awmf.org (last accessed on April 5 2019).
136. Mahmoud AN, Gad MM, Elgendy AY, Elgendy IY, Bavry AA: Efficacy and safety of aspirin for primary prevention of cardiovascular events: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2019; 40: 607-17.
137. Murphy SJX, Naylor AR, Ricco JB, et al.: Optimal Antiplatelet Therapy in Moderate to Severe Asymptomatic and Symptomatic Carotid Stenosis: A Comprehensive Review of the Literature. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2019; 57: 199-211.
138. Guirguis-Blake JM, Evans CV, Senger CA, O'Connor EA, Whitlock EP: Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2016; 164: 804-13.

139. Bundesärztekammer (BÄK) KBK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): Nationale Versorgungs Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes AWMF.org (last accessed on April 5 2019).
140. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al.: 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39: 3021-104.
141. (DGN) DS-GDuDGf: Schlaganfall: Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke awmf.org (last accessed on April 5 2019).
142. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al.: Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013: CD004816.
143. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al.: 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal* 2016; 37: 2999-3058l.
144. Bundesärztekammer (BÄK) KBK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): Nationale Versorgungs-Leitlinie Chronische KHK – Langfassung, 5. Auflage <http://www.khk.versorgungsleitlinien.de> (last accessed on 2019-07-07).
145. Halliday A, Harrison M, Hayter E, et al.: 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 1074-84.
146. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, et al.: Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 517-84.
147. Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, et al.: Guidelines for the prevention of stroke in women: A statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke* 2014; 45: 1545-88.
148. Raman G, Kitsios GD, Moorthy D, et al.: Management of asymptomatic carotid stenosis (Structured abstract). 2012.
149. Naylor AR: Time to rethink management strategies in asymptomatic carotid artery disease. *Nat Rev Cardiol* 2012; 9: 116-24.
150. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, et al.: Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392: 1036-46.
151. Bowman L, Mafham M, Stevens W, et al.: ASCEND: A Study of Cardiovascular Events in Diabetes: Characteristics of a randomized trial of aspirin and of omega-3 fatty acid supplementation in 15,480 people with diabetes. *Am Heart J* 2018; 198: 135-44.
152. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, et al.: Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. *N Engl J Med* 2018; 379: 1509-18.
153. Cote R, Battista RN, Abrahamowicz M, Langlois Y, Bourque F, Mackey A: Lack of effect of aspirin in asymptomatic patients with carotid bruits and substantial carotid narrowing. The Asymptomatic Cervical Bruit Study Group. *Ann Intern Med* 1995; 123: 649-55.
154. Taylor DW, Barnett HJ, Haynes RB, et al.: Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomised controlled trial. ASA and Carotid Endarterectomy (ACE) Trial Collaborators. *Lancet* 1999; 353: 2179-84.
155. Rothwell PM, Cook NR, Gaziano JM, et al.: Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to bodyweight and dose: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2018; 392: 387-99.
156. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al.: Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 377: 1319-30.
157. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al.: Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 391: 219-29.
158. Sharma M, Hart RG, Connolly SJ, et al.: Stroke Outcomes in the COMPASS Trial. *Circulation* 2019; 139: 1134-45.
159. King A, Shipley M, Markus H: The effect of medical treatments on stroke risk in asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 2013; 44: 542-6.
160. Antithrombotic Trialists C, Baigent C, Blackwell L, et al.: Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849-60.
161. Brinjikji W, Lehman VT, Kallmes DF, et al.: The effects of statin therapy on carotid plaque composition and volume: A systematic review and meta-analysis. *J Neuroradiol* 2017; 44: 234-40.
162. Cholesterol Treatment Trialists C, Emberson JR, Kearney PM, et al.: Lack of effect of lowering LDL cholesterol on cancer: meta-analysis of individual data from 175,000 people in 27 randomised trials of statin therapy. *PLoS One* 2012; 7: e29849.

163. Cholesterol Treatment Trialists C, Mihaylova B, Emberson J, et al.: The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012; 380: 581-90.
164. McKinney JS, Kostis WJ: Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke* 2012; 43: 2149-56.
165. Pandit AK, Kumar P, Kumar A, Chakravarty K, Misra S, Prasad K: High-dose statin therapy and risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis. *Acta Neurol Scand* 2016; 134: 22-8.
166. Judge C, Ruttledge S, Costello M, et al.: Lipid Lowering Therapy, Low-Density Lipoprotein Level and Risk of Intracerebral Hemorrhage - A Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2019.
167. Strazzullo P, D'Elia L, Cairella G, Garbagnati F, Cappuccio FP, Scalfi L: Excess body weight and incidence of stroke: meta-analysis of prospective studies with 2 million participants. *Stroke* 2010; 41: e418-26.
168. Lee CD, Folsom AR, Blair SN: Physical activity and stroke risk: a meta-analysis. *Stroke* 2003; 34: 2475-81.
169. Kyu HH, Bachman VF, Alexander LT, et al.: Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *BMJ* 2016; 354: i3857.
170. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, et al.: A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345: 1444-51.
171. Halliday AW, Thomas D, Mansfield A: The Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST). Rationale and design. Steering Committee. *Eur J Vasc Surg* 1994; 8: 703-10.
172. Moresoli P, Habib B, Reynier P, Secrest MH, Eisenberg MJ, Filion KB: Carotid Stenting Versus Endarterectomy for Asymptomatic Carotid Artery Stenosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2017; 48: 2150-7.
173. Kakkos SK, Kakisis I, Tsolakis IA, Geroulakos G: Endarterectomy achieves lower stroke and death rates compared with stenting in patients with asymptomatic carotid stenosis. *J Vasc Surg* 2017; 66: 607-17.
174. Cui L, Han Y, Zhang S, Liu X, Zhang J: Safety of Stenting and Endarterectomy for Asymptomatic Carotid Artery Stenosis: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2018; 55: 614-24.
175. Eckstein HH, Tsantilas P, Kuhn A, et al.: Surgical and Endovascular Treatment of Extracranial Carotid Stenosis. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114: 729-36.
176. Lokuge K, de Waard DD, Halliday A, Gray A, Bulbulia R, Mihaylova B: Meta-analysis of the procedural risks of carotid endarterectomy and carotid artery stenting over time. *Br J Surg* 2018; 105: 26-36.
177. Kallmayer MA, Tsantilas P, Knappich C, et al.: Patient characteristics and outcomes of carotid endarterectomy and carotid artery stenting: analysis of the German mandatory national quality assurance registry - 2003 to 2014. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2015; 56: 827-36.
178. Deutsch L, Haller B, Söllner H, Storck M, Eckstein HH: Trends und Ergebnisse der Karotischirurgie in Deutschland 2003-2011. Teil 1: klinische Studien, perioperative Morbidität und Letalität sowie Bewertung der Qualitätsindikatoren. *Gefäßchirurgie* 2013; 18: 558-67.
179. Lanza G, Setacci C, Ricci S, et al.: An update of the Italian Stroke Organization-Stroke Prevention Awareness Diffusion Group guidelines on carotid endarterectomy and stenting: A personalized medicine approach. *Int J Stroke* 2017; 12: 560-7.
180. Hobson RW, 2nd, Weiss DG, Fields WS, et al.: Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. The Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 328: 221-7.
181. Results of a randomized controlled trial of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. Mayo Asymptomatic Carotid Endarterectomy Study Group. *Mayo Clin Proc* 1992; 67: 513-8.
182. Kolos I, Troitskiy A, Balakhonova T, et al.: Modern medical treatment with or without carotid endarterectomy for severe asymptomatic carotid atherosclerosis. *Journal of Vascular Surgery* 2015; 62: 914-22.
183. Barkat M, Roy I, Antoniou SA, Torella F, Antoniou GA: Systematic review and network meta-analysis of treatment strategies for asymptomatic carotid disease. *Sci Rep* 2018; 8: 4458.
184. Carotid surgery versus medical therapy in asymptomatic carotid stenosis. The CASANOVA Study Group. *Stroke* 1991; 22: 1229-35.
185. Brott TG, Hobson RW, 2nd, Howard G, et al.: Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2010; 363: 11-23.

186. Brooks WH, McClure RR, Jones MR, Coleman TL, Breathitt L: Carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy for treatment of asymptomatic carotid stenosis: a randomized trial in a community hospital. *Neurosurgery* 2004; 54: 318-24.
187. Rosenfield K, Matsumura JS, Chaturvedi S: Randomized Trial of Stent Versus Surgery for Asymptomatic Carotid Stenosis. *J Vasc Surg* 2016; 64: 536.
188. Mannheim D, Falah B, Karmeli R: Endarterectomy or Stenting in Severe Asymptomatic Carotid Stenosis. *Isr Med Assoc J* 2017; 19: 289-92.
189. Kougias P, Collins R, Pastorek N, et al.: Comparison of domain-specific cognitive function after carotid endarterectomy and stenting. *J Vasc Surg* 2015; 62: 355-61.
190. Mannheim D, Karmeli R: A prospective randomized trial comparing endarterectomy to stenting in severe asymptomatic carotid stenosis. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2017; 58: 814-7.
191. Gurm HS, Yadav JS, Fayad P, et al.: Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *NEngl J Med* 2008; 358: 1572-9.
192. Silver FL, Mackey A, Clark WM, et al.: Safety of stenting and endarterectomy by symptomatic status in the Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial (CREST). *Stroke* 2011; 42: 675-80.
193. Brott TG, Howard G, Roubin GS, et al.: Long-Term Results of Stenting versus Endarterectomy for Carotid-Artery Stenosis. *N Engl J Med* 2016; 374: 1021-31.
194. Howard VJ, Lutsep HL, Mackey A, et al.: Influence of sex on outcomes of stenting versus endarterectomy: a subgroup analysis of the Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST). *Lancet Neurol* 2011; 10: 530-7.
195. Mantese VA, Timaran CH, Chiu D, Begg RJ, Brott TG, Investigators C: The Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST): stenting versus carotid endarterectomy for carotid disease. *Stroke* 2010; 41: S31-4.
196. Sheffet AJ, Roubin G, Howard G, et al.: Design of the Carotid Revascularization Endarterectomy vs. Stenting Trial (CREST). *Int J Stroke* 2010; 5: 40-6.
197. Rosenfield K, Matsumura JS, Chaturvedi S, et al.: Randomized Trial of Stent versus Surgery for Asymptomatic Carotid Stenosis. *N Engl J Med* 2016; 374: 1011-20.
198. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, et al.: Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE* 2004; 351: 1493-501.
199. Brooks WH, Jones MR, Gisler P, et al.: Carotid angioplasty with stenting versus endarterectomy: 10-year randomized trial in a community hospital. *JACC Cardiovasc Interv* 2014; 7: 163-8.
200. Brooks WH, McClure RR, Jones MR, Coleman TC, Breathitt L: Carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy: randomized trial in a community hospital. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1589-95.
201. Kuliha M, Roubec M, Prochazka V, et al.: Randomized clinical trial comparing neurological outcomes after carotid endarterectomy or stenting. *Br J Surg* 2015; 102: 194-201.
202. Li FM, Zhong JX, Jiang X, Wang QZ, Guo Y: Therapeutic effect of carotid artery stenting versus endarterectomy for patients with high-risk carotid stenosis. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7: 2895-900.
203. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1729-37.
204. Brott TG, Hobson RW, Howard G, et al.: Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *NEngl J Med* 2010; 363: 11-23.
205. LoGerfo FW: Carotid stents: unleashed, unproven. *Circulation* 2007; 116: 1596-601; discussion 601.
206. Reiff T, Amiri H, Ringleb PA, et al.: [Treatment of asymptomatic carotid artery stenosis: improvement of evidence with new SPACE-2 design necessary]. *Nervenarzt* 2013; 84: 1504-7.
207. Reiff T, Eckstein HH, Mansmann U, et al.: Angioplasty in asymptomatic carotid artery stenosis vs. endarterectomy compared to best medical treatment: One-year interim results of SPACE-2. *Int J Stroke* 2019: 1747493019833017.
208. Rothwell PM: ACST: which subgroups will benefit most from carotid endarterectomy? *Lancet* 2004; 364: 1122-3; author reply 5-6.
209. Nicolaides AN, Kakkos SK, Griffin M, et al.: Severity of asymptomatic carotid stenosis and risk of ipsilateral hemispheric ischaemic events: results from the ACSRS study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 30: 275-84.
210. Finn C, Giambone AE, Gialdini G, et al.: The Association between Carotid Artery Atherosclerosis and Silent Brain Infarction: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2017; 26: 1594-601.



211. Baradaran H, Mtui EE, Richardson JE, Delgado D, Gupta A: Hemispheric Differences in Leukoaraiosis in Patients with Carotid Artery Stenosis: A Systematic Review. *Clin Neuroradiol* 2017; 27: 7-13.
212. Liao SQ, Li JC, Zhang M, et al.: The association between leukoaraiosis and carotid atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neurosci* 2015; 125: 493-500.
213. Baradaran H, Mtui EE, Richardson JE, et al.: White Matter Diffusion Abnormalities in Carotid Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Neuroimaging* 2016; 26: 481-8.
214. Hirt LS: Progression rate and ipsilateral neurological events in asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 2014; 45: 702-6.
215. Gupta A, Kesavabhotla K, Baradaran H, et al.: Plaque echolucency and stroke risk in asymptomatic carotid stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2015; 46: 91-7.
216. Brinjikji W, Nasr DM, Rabinstein AA, Lanzino G, Williamson EE, Huston J: Ultrasound characteristics of symptomatic carotid plaques: A systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2015; 46: no pagination.
217. Baradaran H, Al-Dasuqi K, Knight-Greenfield A, et al.: Association between Carotid Plaque Features on CTA and Cerebrovascular Ischemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2017.
218. Kakkos SK, Griffin MB, Nicolaides AN, et al.: The size of juxtaluminal hypoechoic area in ultrasound images of asymptomatic carotid plaques predicts the occurrence of stroke. *J Vasc Surg* 2013; 57: 609-18 e1; discussion 17-8.
219. Nicolaides AN, Kakkos SK, Kyriacou E, et al.: Asymptomatic internal carotid artery stenosis and cerebrovascular risk stratification. *J Vasc Surg* 2010; 52: 1486-96 e1-5.
220. Abbott AL, Chambers BR, Stork JL, Levi CR, Bladin CF, Donnan GA: Embolic signals and prediction of ipsilateral stroke or transient ischemic attack in asymptomatic carotid stenosis: A multicenter prospective cohort study. 2005; 36: 1128-33.
221. Droste DW, Dittrich R, Kemeny V, Schulte-Altedorneburg G, Ringelstein EB: Prevalence and frequency of microembolic signals in 105 patients with extracranial carotid artery occlusive disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 525-8.
222. Georgiadis D, Schwab S, Baumgartner RW: [Clinical relevance of detection of microembolism signals with transcranial Doppler ultrasound diagnosis]. *NERVENARZT* 2002; 73: 125-32.
223. Redgrave JN, Coutts SB, Schulz UG, Briley D, Rothwell PM: Systematic review of associations between the presence of acute ischemic lesions on diffusion-weighted imaging and clinical predictors of early stroke risk after transient ischemic attack. *Stroke* 2007; 38: 1482-8.
224. Spence JD, Tamayo A, Lownie SP, Ng WP, Ferguson GG: Absence of microemboli on transcranial Doppler identifies low-risk patients with asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 2005; 36: 2373-8.
225. Best LM, Webb AC, Gurusamy KS, Cheng SF, Richards T: Transcranial Doppler Ultrasound Detection of Microemboli as a Predictor of Cerebral Events in Patients with Symptomatic and Asymptomatic Carotid Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016.
226. Markus HS, King A, Shipley M, et al.: Asymptomatic embolisation for prediction of stroke in the Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2010; 9: 663-71.
227. Eastcott HH: The beginning of stroke prevention by surgery. *Cardiovasc Surg* 1994; 2: 164-9.
228. Hartkamp NS, Petersen ET, Chappell MA, et al.: Relationship between haemodynamic impairment and collateral blood flow in carotid artery disease. *J Cereb Blood Flow Metab* 2018; 38: 2021-32.
229. Gottler J, Kaczmarz S, Kallmayer M, et al.: Flow-metabolism uncoupling in patients with asymptomatic unilateral carotid artery stenosis assessed by multi-modal magnetic resonance imaging. *J Cereb Blood Flow Metab* 2019; 39: 2132-43.
230. Kaczmarz S, Griese V, Preibisch C, et al.: Increased variability of watershed areas in patients with high-grade carotid stenosis. *Neuroradiology* 2018; 60: 311-23.
231. Hendrikse J, Eikelboom BC, van der Grond J: Magnetic resonance angiography of collateral compensation in asymptomatic and symptomatic internal carotid artery stenosis. *J Vasc Surg* 2002; 36: 799-805.
232. Badacz R, Przewlocki T, Karch I, et al.: Low prevalence of collateral cerebral circulation in the circle of Willis in patients with severe carotid artery stenosis and recent ischemic stroke. *Postepy Kardiol Interwencyjnej* 2015; 11: 312-7.
233. Hoksbergen AW, Legemate DA, Csiba L, Csati G, Siro P, Fulesdi B: Absent collateral function of the circle of Willis as risk factor for ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16: 191-8.
234. Mead GE, Wardlaw JM, Lewis SC, Dennis MS, Lothian Stroke Registry Study G: No evidence that severity of stroke in internal carotid occlusion is related to collateral arteries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 729-33.
235. Ye H, Wu X, Yan J, Wang J, Qiu J, Wang Y: Completeness of circle of Willis and white matter hyperintensities in patients with severe internal carotid artery stenosis. *Neurol Sci* 2019; 40: 509-14.

236. Hendrikse J, Hartkamp MJ, Hillen B, Mali WP, van der Grond J: Collateral ability of the circle of Willis in patients with unilateral internal carotid artery occlusion: border zone infarcts and clinical symptoms. *Stroke* 2001; 32: 2768-73.
237. Banga PV, Varga A, Csobay-Novak C, et al.: Incomplete circle of Willis is associated with a higher incidence of neurologic events during carotid eversion endarterectomy without shunting. *J Vasc Surg* 2018; 68: 1764-71.
238. Attigah N, Demirel S, Ringleb P, Hinz U, Hyhlik-Durr A, Bockler D: Cross-flow determination by transcranial Doppler predicts clamping ischemia in patients undergoing carotid endarterectomy. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2015; 56: 417-22.
239. Henderson RD, Eliasziw M, Fox AJ, Rothwell PM, Barnett HJ: Angiographically defined collateral circulation and risk of stroke in patients with severe carotid artery stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Group. *Stroke* 2000; 31: 128-32.
240. Gupta A, Baradaran H, Schweitzer AD, et al.: Carotid plaque MRI and stroke risk: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2013; 44: 3071-7.
241. Topakian R, King A, Kwon SU, et al.: Ultrasonic plaque echolucency and emboli signals predict stroke in asymptomatic carotid stenosis. *Neurology* 2011; 77: 751-8.
242. King A, Serena J, Bornstein NM, Markus HS: Does impaired cerebrovascular reactivity predict stroke risk in asymptomatic carotid stenosis?: A prospective substudy of the asymptomatic carotid emboli study. *Stroke* 2011; 42: 1550-5.
243. Spence JD, Coates V, Li H, et al.: Effects of intensive medical therapy on microemboli and cardiovascular risk in asymptomatic carotid stenosis. *ArchNeurol* 2010; 67: 180-6.
244. Abbott AL: 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* 2009; 40: e573-e83.
245. Naylor AR, Sillesen H, Schroeder TV: Clinical and imaging features associated with an increased risk of early and late stroke in patients with symptomatic carotid disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015; 49: 513-23.
246. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al.: Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *N Engl J Med* 2018; 379: 215-25.
247. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, et al.: Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003; 361: 107-16.
248. 030-133 A-RN: S3-Leitlinie Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und TIA – Teil 1. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-133.html>: AWMF 2015.
249. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al.: Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45: 2160-236.
250. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, et al.: Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003; 361: 107-16.
251. Eckstein HH, Ringleb P, Dorfler A, et al.: The Carotid Surgery for Ischemic Stroke trial: a prospective observational study on carotid endarterectomy in the early period after ischemic stroke. *Journal of vascular surgery : official publication, the Society for Vascular Surgery [and] International Society for Cardiovascular Surgery, North American Chapter* 2002; 36: 997-1004.
252. Naylor AR, Rothwell PM, Bell PR: Overview of the principal results and secondary analyses from the European and North American randomised trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *EurJVascEndovascSurg* 2003; 26: 115-29.
253. Ouyang YA, Jiang Y, Yu M, Zhang Y, Huang H: Efficacy and safety of stenting for elderly patients with severe and symptomatic carotid artery stenosis: A critical meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Interventions in Aging* 2015; 10: 1733-42.
254. Bonati LH, Dobson J, Algra A, et al.: Short-term outcome after stenting versus endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a preplanned meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2010; 376: 1062-73.
255. Bonati LH, Lyrer P, Ederle J, et al.: Percutaneous transluminal balloon angioplasty and stenting for carotid artery stenosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012: 000515.
256. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1991; 337: 1235-43.
257. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998; 351: 1379-87.
258. Rothwell PM, Gutnikov SA, Warlow CP, European Carotid Surgery Trialist's C: Reanalysis of the final results of the European Carotid Surgery Trial. *Stroke* 2003; 34: 514-23.

259. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial C, Barnett HJM, Taylor DW, et al.: Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991; 325: 445-53.
260. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, et al.: Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 1998; 339: 1415-25.
261. Mayberg MR, Wilson SE, Yatsu F, et al.: Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialist Group. *JAMA* 1991; 266: 3289-94.
262. Ederle J, Featherstone RL, Brown MM, collaborators C: Long-term outcome of endovascular treatment versus medical care for carotid artery stenosis in patients not suitable for surgery and randomised in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty study (CAVATAS). *Cerebrovasc Dis* 2009; 28: 1-7.
263. Ringleb PA, Chatellier G, Hacke W, et al.: Safety of endovascular treatment of carotid artery stenosis compared with surgical treatment: a meta-analysis. *J Vasc Surg* 2008; 47: 350-5.
264. Roffi M, Mukherjee D, Clair DG: Carotid artery stenting vs. endarterectomy. *EurHeart J* 2009; 30: 2693-704.
265. Meier P, Knapp G, Tamhane U, Chaturvedi S, Gurm HS: 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* 2010; 340: c467.
266. Bangalore S, Kumar S, Wetterslev J, et al.: Carotid Artery Stenting vs Carotid Endarterectomy: Meta-analysis and Diversity-Adjusted Trial Sequential Analysis of Randomized Trials. *ArchNeurol* 2010.
267. Bangalore S, Kumar S, Wetterslev J, et al.: Carotid artery stenting vs carotid endarterectomy: Meta-analysis and diversity-adjusted trial sequential analysis of randomized trials. *Archives of Neurology* 2011; 68: 172-84.
268. Murad MH, Shahrour A, Shah ND, Montori VM, Ricotta JJ: A systematic review and meta-analysis of randomized trials of carotid endarterectomy vs stenting. *J Vasc Surg* 2011; 53: 792-7.
269. Economopoulos KP, Sergentanis TN, Tsvigoulis G, Mariolis AD, Stefanadis C: Carotid artery stenting versus carotid endarterectomy: a comprehensive meta-analysis of short-term and long-term outcomes. *Stroke* 2011; 42: 687-92.
270. Yavin D, Roberts DJ, Tso M, Sutherland GR, Eliasziw M, Wong JH: Carotid endarterectomy versus stenting: A meta-analysis of randomized trials. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 2011; 38: 230-5.
271. Kastrup A, Schnaudigel S, Wasser K, Groschel K: Carotid artery disease: stenting versus endarterectomy. *Curr Atheroscler Rep* 2008; 10: 391-7.
272. Ederle J, Featherstone RL, Brown MM: Randomized controlled trials comparing endarterectomy and endovascular treatment for carotid artery stenosis: a Cochrane systematic review. *Stroke* 2009; 40: 1373-80.
273. Bakoyiannis C, Economopoulos KP, Georgopoulos S, Bastounis E, Papalambros E: Carotid endarterectomy versus carotid angioplasty with or without stenting for treatment of carotid artery stenosis: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *IntAngiol* 2010; 29: 205-15.
274. Naylor AR, Bolia A, Abbott RJ, et al.: Randomized study of carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy: a stopped trial. *J Vasc Surg* 1998; 28: 326-34.
275. MJ A: Results of a multicenter prospective randomized trial of carotid artery stenting vs. Carotid endarterectomy (Abstract). *Stroke* 2001; 32.
276. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, et al.: Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med* 2006; 355: 1660-71.
277. Space Collaborative Group, Ringleb PA, Allenberg J, et al.: 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006; 368: 1239-47.
278. Eckstein HH, Ringleb P, Allenberg JR, et al.: 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* 2008; 7: 893-902.
279. Hoffmann A ES, Taschner C: Carotid artery stenting versus carotid endarterectomy. A prospective, randomised trial with long term follow up (BACASS). *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie* 2008; 159.
280. Steinbauer MG, Pfister K, Greindl M, et al.: 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* 2008; 48: 93-8.
281. Liu CWL, B.; Ye, W.; et al: Carotid endarterectomy versus carotid stenting: a prospective randomized trial. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2009; 47: 267-70.

282. Carotid Stenting Trialists' Collaboration (CSTC), Bonati LH, Dobson J, et al.: Short-term outcome after stenting versus endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a preplanned meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2010; 376: 1062-73.
283. Liu ZJ, Fu WG, Guo ZY, Shen LG, Shi ZY, Li JH: Updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials comparing carotid artery stenting and carotid endarterectomy in the treatment of carotid stenosis. *Ann Vasc Surg* 2012; 26: 576-90.
284. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, et al.: Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med* 2006; 355: 1660-71.
285. Mas JL, Trinquart L, Leys D, et al.: 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* 2008; 7: 885-92.
286. Ringleb PA, Allenberg J, Bruckmann H, et al.: 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006; 368: 1239-47.
287. Ederle J, Dobson J, Featherstone RL, et al.: 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* 2010; 375: 985-97.
288. Eckstein HH, Ringleb P, Allenberg JR, et al.: 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* 2008; 7: 893-902.
289. Howard G, Roubin GS, Jansen O, et al.: Association between age and risk of stroke or death from carotid endarterectomy and carotid stenting: A meta-analysis of pooled patient data from four randomised trials. *The Lancet* 2016; 387: 1305-11.
290. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al.: 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* 2011; 42: 227-76.
291. National Stroke Foundation Melbourne Australia: Clinical guidelines for stroke management. 2010.
292. Naylor AR: Delay may reduce procedural risk, but at what price to the patient? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008; 35: 383-91.
293. Tsantilas P, Kuehnl A, Konig T, et al.: Short Time Interval Between Neurologic Event and Carotid Surgery Is Not Associated With an Increased Procedural Risk. *Stroke* 2016; 47: 2783-90.
294. Milgrom D, Hajibandeh S, Hajibandeh S, Antoniou SA, Torella F, Antoniou GA: Editor's Choice - Systematic Review and Meta-Analysis of Very Urgent Carotid Intervention for Symptomatic Carotid Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2018; 56: 622-31.
295. Niaz A, Steiner T, Caso V, Wahlgren NftE-Ksp: Recommendations from the ESO-Karolinska Stroke Update Conference, Stockholm 13–15 November 2016 *European Stroke Journal* 2017; 2: 95 - 102.
296. Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, et al.: Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45: 1545-88.
297. Schmid ST, P.; Knappich, C.; Kallmayer, M.; König, T.; Breitzkreuz, T.; Zimmermann, A.; Kuehnl, A.; Eckstein, H.-H. : Risk of inhospital stroke or death is associated with age but not with sex in patients treated with carotid endarterectomy for asymptomatic or symptomatic stenosis in routine practise: secondary data analysis of the nationwide german statutory quality assurance database from 2009 to 2014. *Journal of the American Heart Association* 2017.
298. Schmid S, Tsantilas P, Knappich C, et al.: Age but not sex is associated with higher risk of in-hospital stroke or death after carotid artery stenting in symptomatic and asymptomatic carotid stenosis. *J Vasc Surg* 2019; 69: 1090-101 e3.
299. Gasecki AP, Ferguson GG, Eliasziw M, et al.: Early endarterectomy for severe carotid artery stenosis after a nondisabling stroke: Results from the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. *Journal of Vascular Surgery* 1994; 20: 288-95.
300. Brinjikji W, Rabinstein AA, Meyer FB, Piepgras DG, Lanzino G: Risk of early carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Stroke* 2010; 41: 2186-90.
301. Rantner B, Eckstein HH, Ringleb P, et al.: American Society of Anesthesiology and Rankin as Predictive Parameters for the Outcome of Carotid Endarterectomy Within 28 Days After an Ischemic Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2006; 15: 114-20.
302. Rerkasem K, Rothwell PM: Systematic review of the operative risks of carotid endarterectomy for recently symptomatic stenosis in relation to the timing of surgery. *Stroke* 2009; 40: e564-e72.
303. De Rango P, Brown MM, Chaturvedi S, et al.: Summary of Evidence on Early Carotid Intervention for Recently Symptomatic Stenosis Based on Meta-Analysis of Current Risks. *Stroke* 2015; 46: 3423-36.

304. Rantner B, Kollerits B, Roubin GS, et al.: Early Endarterectomy Carries a Lower Procedural Risk Than Early Stenting in Patients With Symptomatic Stenosis of the Internal Carotid Artery: Results From 4 Randomized Controlled Trials. *Stroke* 2017; 48: 1580-7.
305. Tsantilas P, Kuehnl A, Kallmayer M, et al.: Risk of Stroke or Death Is Associated With the Timing of Carotid Artery Stenting for Symptomatic Carotid Stenosis: A Secondary Data Analysis of the German Statutory Quality Assurance Database. *J Am Heart Assoc* 2018; 7.
306. Tanious A, Pothof AB, Boitano LT, et al.: Timing of Carotid Endarterectomy After Stroke: Retrospective Review of Prospectively Collected National Database. *Ann Surg* 2018; 268: 449-56.
307. Nordanstig A, Rosengren L, Stromberg S, et al.: Editor's Choice - Very Urgent Carotid Endarterectomy is Associated with an Increased Procedural Risk: The Carotid Alarm Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2017; 54: 278-86.
308. Loftus IM, Paraskevas KI, Johal A, et al.: Editor's Choice - Delays to Surgery and Procedural Risks Following Carotid Endarterectomy in the UK National Vascular Registry. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016; 52: 438-43.
309. Lanza G, Ricci S, Speziale F, et al.: SPREAD-STACI study: a protocol for a randomized multicenter clinical trial comparing urgent with delayed endarterectomy in symptomatic carotid artery stenosis. *Int J Stroke* 2012; 7: 81-5.
310. Texakalidis P, Giannopoulos S, Kokkinidis DG, Karasavvidis T, Rangel-Castilla L, Reavey-Cantwell J: Carotid Artery Endarterectomy Versus Carotid Artery Stenting for Patients with Contralateral Carotid Occlusion: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg* 2018; 120: 563-71 e3.
311. Naylor AR: An update on the randomised trials of interventions for symptomatic and asymptomatic carotid artery disease. *Ital J Vas Endovasc Surg* 2006; 13: 111-20.
312. Touze E, Trinquart L, Felgueiras R, et al.: A clinical rule (sex, contralateral occlusion, age, and restenosis) to select patients for stenting versus carotid endarterectomy: systematic review of observational studies with validation in randomized trials. *Stroke* 2013; 44: 3394-400.
313. Ferguson GG, Eliasziw M, Barr HW, et al.: The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial : surgical results in 1415 patients. *Stroke* 1999; 30: 1751-8.
314. Nejm B, Dakour Aridi H, Locham S, Arhuidese I, Hicks C, Malas MB: Carotid artery revascularization in patients with contralateral carotid artery occlusion: Stent or endarterectomy? *J Vasc Surg* 2017; 66: 1735-48 e1.
315. Ricotta JJ, 2nd, Upchurch GR, Jr., Landis GS, et al.: The influence of contralateral occlusion on results of carotid interventions from the Society for Vascular Surgery Vascular Registry. *J Vasc Surg* 2014; 60: 958-64; discussion 64-5.
316. Giugliano G, Stabile E, Biamino G, et al.: Predictors of carotid occlusion intolerance during proximal protected carotid artery stenting. *JACC Cardiovasc Interv* 2014; 7: 1237-44.
317. Schermerhorn ML, Fokkema M, Goodney P, et al.: The impact of Centers for Medicare and Medicaid Services high-risk criteria on outcome after carotid endarterectomy and carotid artery stenting in the SVS Vascular Registry. *J Vasc Surg* 2013; 57: 1318-24.
318. Paddock-Eliasziw LM, Eliasziw M, Barr HW, Barnett HJ: Long-term prognosis and the effect of carotid endarterectomy in patients with recurrent ipsilateral ischemic events. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Group. *Neurology* 1996; 47: 1158-62.
319. Henderson RD, Eliasziw M, Fox AJ, Rothwell PM, Barnett HJ: Angiographically defined collateral circulation and risk of stroke in patients with severe carotid artery stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Group. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2000; 31: 128-32.
320. Inzitari D, Eliasziw M, Sharpe BL, Fox AJ, Barnett HJ: Risk factors and outcome of patients with carotid artery stenosis presenting with lacunar stroke. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Group. *Neurology* 2000; 54: 660-6.
321. Barnett HJ, Meldrum HE, Eliasziw M: The appropriate use of carotid endarterectomy. *Cmaj* 2002; 166: 1169-79.
322. Kappelle LJ, Eliasziw M, Fox AJ, Barnett HJ: Small, unruptured intracranial aneurysms and management of symptomatic carotid artery stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Group. *Neurology* 2000; 55: 307-9.
323. Streifler JY, Eliasziw M, Benavente OR, Hachinski VC, Fox AJ, Barnett HJ: Lack of relationship between leukoaraiosis and carotid artery disease. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. *ArchNeurol* 1995; 52: 21-4.
324. Goyal M, Menon BK, Van Zwam WH, et al.: Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *The Lancet* 2016; 387: 1723-31.
325. Turc G, Bhogal P, Fischer U, et al.: European Stroke Organisation (ESO) - European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guidelines on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke. *J Neurointerv Surg* 2019.

326. Knappich C, Kuehnl A, Tsantilas P, et al.: Patient characteristics and in-hospital outcomes of emergency carotid endarterectomy and carotid stenting after stroke in evolution. *J Vasc Surg* 2018; 68: 436-44 e6.
327. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al.: Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 2296-306.
328. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al.: Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 1019-30.
329. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al.: Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 2285-95.
330. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al.: A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 11-20.
331. Greenhalgh RM, Cuming R, Perkin GD, McCollum CN: Urgent carotid surgery for high risk patients. *EurJVascSurg* 1993; 7 Suppl A: 25-32.
332. Karkos CD, Hernandez-Lahoz I, Naylor AR: Urgent carotid surgery in patients with crescendo transient ischaemic attacks and stroke-in-evolution: a systematic review. *EurJVascEndovascSurg* 2009; 37: 279-88.
333. Weis-Muller BT, Huber R, Spivak-Dats A, Turowski B, Siebler M, Sandmann W: Symptomatic acute occlusion of the internal carotid artery: reappraisal of urgent vascular reconstruction based on current stroke imaging. *JVascSurg* 2008; 47: 752-9.
334. Wilson SE, Mayberg MR, Yatsu F, Weiss DG: Crescendo transient ischemic attacks: a surgical imperative. *Veterans Affairs trialists. JVascSurg* 1993; 17: 249-55.
335. Gertler JP, Blankensteijn JD, Brewster DC, et al.: Carotid endarterectomy for unstable and compelling neurologic conditions: do results justify an aggressive approach? *Journal of vascular surgery : official publication, the Society for Vascular Surgery [and] International Society for Cardiovascular Surgery, North American Chapter* 1994; 19: 32-40; discussion -2.
336. Eckstein HH, Schumacher H, Klemm K, et al.: Emergency carotid endarterectomy. *CerebrovascDis* 1999; 9: 270-81.
337. Capoccia L, Sbarigia E, Speziale F, et al.: The need for emergency surgical treatment in carotid-related stroke in evolution and crescendo transient ischemic attack. *J Vasc Surg* 2012; 55: 1611-7.
338. Ferrero E, Ferri M, Viazzo A, et al.: A retrospective study on early carotid endarterectomy within 48 hours after transient ischemic attack and stroke in evolution. *Ann Vasc Surg* 2014; 28: 227-38.
339. Barbetta I, Carmo M, Mercandalli G, et al.: Outcomes of urgent carotid endarterectomy for stable and unstable acute neurologic deficits. *J Vasc Surg* 2014; 59: 440-6.
340. Leseche G, Alsac JM, Castier Y, et al.: Carotid endarterectomy in the acute phase of crescendo cerebral transient ischemic attacks is safe and effective. *J Vasc Surg* 2011; 53: 637-42.
341. Meyer FB, Sundt TM, Jr., Piepgras DG, Sandok BA, Forbes G: Emergency carotid endarterectomy for patients with acute carotid occlusion and profound neurological deficits. *AnnSurg* 1986; 203: 82-9.
342. Eckstein HH, Hupp T, Allenberg JR, Hacke W, Forsting M: Carotid endarterectomy and local intraarterial thrombolysis: simultaneous procedure in acute occlusion of the internal carotid artery and middle cerebral artery embolism. *Journal of vascular surgery : official publication, the Society for Vascular Surgery [and] International Society for Cardiovascular Surgery, North American Chapter* 1995; 22: 196-8.
343. Lin JC, Kabbani LS, Peterson EL, et al.: Clinical utility of carotid duplex ultrasound prior to cardiac surgery. *J Vasc Surg* 2016; 63: 710-4.
344. Naylor AR, Cuffe RL, Rothwell PM, Bell PR: A systematic review of outcomes following staged and synchronous carotid endarterectomy and coronary artery bypass. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 25: 380-9.
345. Naylor R, Cuffe RL, Rothwell PM, Loftus IM, Bell PR: A systematic review of outcome following synchronous carotid endarterectomy and coronary artery bypass: influence of surgical and patient variables. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 26: 230-41.
346. Timaran CH, Rosero EB, Smith ST, Valentine RJ, Modrall JG, Clagett GP: Trends and outcomes of concurrent carotid revascularization and coronary bypass. *J Vasc Surg* 2008; 48: 355-60; discussion 60-1.
347. Naylor AR, Bown MJ: Stroke after cardiac surgery and its association with asymptomatic carotid disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011; 41: 607-24.
348. Paraskevas KI, Nduwayo S, Saratzis AN, Naylor AR: Carotid Stenting Prior to Coronary Bypass Surgery: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2017; 53: 309-19.
349. Naylor AR, Bown MJ: Stroke after cardiac surgery and its association with asymptomatic carotid disease: an updated systematic review and meta-analysis. *EurJVascEndovascSurg* 2011; 41: 607-24.

350. Weimar C, Bilbilis K, Rekowski J, et al.: Safety of Simultaneous Coronary Artery Bypass Grafting and Carotid Endarterectomy Versus Isolated Coronary Artery Bypass Grafting: A Randomized Clinical Trial. *Stroke* 2017; 48: 2769-75.
351. Illuminati G, Ricco JB, Calio F, et al.: Short-term results of a randomized trial examining timing of carotid endarterectomy in patients with severe asymptomatic unilateral carotid stenosis undergoing coronary artery bypass grafting. *J Vasc Surg* 2011; 54: 993-9; discussion 8-9.
352. Schoof J, Lubahn W, Baeumer M, et al.: Impaired cerebral autoregulation distal to carotid stenosis/occlusion is associated with increased risk of stroke at cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *JThoracCardiovascSurg* 2007; 134: 690-6.
353. Scottish Intercollegiate Guidelines Network: Management of patients with stroke or TIA: assessment, investigation, immediate management and secondary prevention. 2008.
354. Hoffmann T, Russell T, McKenna K: Producing computer-generated tailored written information for stroke patients and their carers: system development and preliminary evaluation. *IntJ Med Inform* 2004; 73: 751-8.
355. Smith J, Forster A, Young J: Cochrane review: information provision for stroke patients and their caregivers. *ClinRehabil* 2009; 23: 195-206.
356. Gibson J: Use of qualitative research to analyze patient and clinician decision making in carotid endarterectomy. *J Vasc Nurs* 2002; 20: 60-5; quiz 6-7.
357. Gibson J, Watkins C: People's experiences of the impact of transient ischaemic attack and its consequences: qualitative study. *J Adv Nurs* 2012; 68: 1707-15.
358. Gibson JM, Watkins CL: The use of formal and informal knowledge sources in patients' treatment decisions in secondary stroke prevention: qualitative study. *Health Expect* 2013; 16: e13-23.
359. Hallin A, Bergqvist D, Fugl-Meyer K, Holmberg L: Areas of concern, quality of life and life satisfaction in patients with peripheral vascular disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; 24: 255-63.
360. Aber A, Howard A, Woods HB, Jones G, Michaels J: Impact of Carotid Artery Stenosis on Quality of Life: A Systematic Review. *Patient* 2018.
361. Essat M, Aber A, Phillips P, et al.: Patient-Reported Outcome Measures in Carotid Artery Revascularization: Systematic Review and Psychometric Analysis. *Ann Vasc Surg* 2018; 50: 275-83.
362. Chabowski M, Grzebien A, Ziomek A, Dorobisz K, Lesniak M, Janczak D: Quality of life after carotid endarterectomy: a review of the literature. *Acta Neurol Belg* 2017; 117: 829-35.
363. Shan L, Shan J, Saxena A, Robinson D: Quality of life and functional status after carotid revascularisation: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015; 49: 634-45.
364. Cohen DJ, Stolker JM, Wang K, et al.: Health-related quality of life after carotid stenting versus carotid endarterectomy: results from CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial). *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1557-65.
365. Stolker JM, Mahoney EM, Safley DM, et al.: Health-related quality of life following carotid stenting versus endarterectomy: results from the SAPHIRE (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy) trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3: 515-23.
366. Warren JA, Jordan WD, Jr., Heudebert GR, Whitley D, Wirthlin DJ: Determining patient preference for treatment of extracranial carotid artery stenosis: carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy. *AnnVascSurg* 2003; 17: 15-21.
367. Jayasooriya GS, Shalhoub J, Thapar A, Davies AH: Patient preference survey in the management of asymptomatic carotid stenosis. *J Vasc Surg* 2011; 53: 1466-72.
368. Maruthappu M, Shalhoub J, Thapar A, Jayasooriya G, Franklin IJ, Davies AH: The patients' perspective of carotid endarterectomy. *Vasc Endovascular Surg* 2010; 44: 529-34.
369. Blackshear JL, Cutlip DE, Roubin GS, et al.: Myocardial infarction after carotid stenting and endarterectomy: results from the carotid revascularization endarterectomy versus stenting trial. *Circulation* 2011; 123: 2571-8.
370. Hill MD, Brooks W, Mackey A, et al.: Stroke after carotid stenting and endarterectomy in the Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST). *Circulation* 2012; 126: 3054-61.
371. Vincent S, Eberg M, Eisenberg MJ, Filion KB: Meta-analysis of randomized controlled trials comparing the long-term outcomes of carotid artery stenting versus endarterectomy. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes* 2015; 8: S99-S108.
372. Bonati LH, Dobson J, Featherstone RL, et al.: Long-term outcomes after stenting versus endarterectomy for treatment of symptomatic carotid stenosis: the International Carotid Stenting Study (ICSS) randomised trial. *Lancet* 2015; 385: 529-38.



373. Mas JL, Arquizan C, Calvet D, et al.: Long-term follow-up study of endarterectomy versus angioplasty in patients with symptomatic severe carotid stenosis trial. *Stroke* 2014; 45: 2750-6.
374. AbuRahma AF, Stone P, Deem S, Dean LS, Keiffer T, Deem E: Proposed duplex velocity criteria for carotid restenosis following carotid endarterectomy with patch closure. *J Vasc Surg* 2009; 50: 286-91, 91 e1-2; discussion 91.
375. Lal BK, Hobson RW, 2nd, Tofighi B, Kapadia I, Cuadra S, Jamil Z: Duplex ultrasound velocity criteria for the stented carotid artery. *J Vasc Surg* 2008; 47: 63-73.
376. Stanziale SF, Wholey MH, Boules TN, Selzer F, Makaroun MS: Determining in-stent stenosis of carotid arteries by duplex ultrasound criteria. *J Endovasc Ther* 2005; 12: 346-53.
377. Bosch FTM HJ, Davagnanam I, Bonati L, van der Lugt A vdWH, et al. : Optimal cutoff for duplex ultrasound compared with computed tomography for the diagnosis of restenosis in stented carotid arteries in the International Carotid Stenting Study. *Eur Heart J* 2016; 2: 37-45.
378. Texakalidis P, Giannopoulos S, Jonnalagadda AK, et al.: Carotid Artery Endarterectomy versus Carotid Artery Stenting for Restenosis After Carotid Artery Endarterectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg* 2018; 115: 421-9 e1.
379. Kumar R, Batchelder A, Saratzis A, et al.: Restenosis after Carotid Interventions and Its Relationship with Recurrent Ipsilateral Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2017; 53: 766-75.
380. Fokkema M, Vrijenhoek JEP, Ruijter HMD, et al.: Stenting versus endarterectomy for restenosis following prior ipsilateral carotid endarterectomy: An individual patient data meta-analysis. *Annals of Surgery* 2015; 261: 598-604.
381. Ringleb PA, Kunze A, Allenberg JR, et al.: The Stent-Supported Percutaneous Angioplasty of the Carotid Artery vs. Endarterectomy Trial. *Cerebrovascular diseases* 2004; 18: 66-8.
382. Bonati LH, Gregson J, Dobson J, et al.: Restenosis and risk of stroke after stenting or endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in the International Carotid Stenting Study (ICSS): secondary analysis of a randomised trial. *Lancet Neurol* 2018; 17: 587-96.
383. Lal BK, Beach KW, Roubin GS, et al.: Restenosis after carotid artery stenting and endarterectomy: a secondary analysis of CREST, a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012; 11: 755-63.
384. Nederkoorn PJ, Brown MM: Optimal cut-off criteria for duplex ultrasound for the diagnosis of restenosis in stented carotid arteries: review and protocol for a diagnostic study. *BMCNeurol* 2009; 9: 36.
385. Eskandari MK, Usman AA, Garcia-Toca M, et al.: Eight-year institutional review of carotid artery stenting. *JVascSurg* 2010.
386. Tietke MW, Kerby T, Alfke K, et al.: Complication rate in unprotected carotid artery stenting with closed-cell stents. *Neuroradiology* 2010; 52: 611-8.
387. Bangalore S, Bhatt DL, Rother J, et al.: Late outcomes after carotid artery stenting versus carotid endarterectomy: insights from a propensity-matched analysis of the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Circulation* 2010; 122: 1091-100.
388. Antonopoulos CN, Kakisis JD, Sergentanis TN, Liapis CD: Eversion versus conventional carotid endarterectomy: A meta-analysis of randomised and non-randomised studies. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2011; 42: 751-65.
389. Paraskevas KI, Robertson V, Saratzis AN, Naylor AR: Editor's Choice - An Updated Systematic Review and Meta-analysis of Outcomes Following Eversion vs. Conventional Carotid Endarterectomy in Randomised Controlled Trials and Observational Studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2018; 55: 465-73.
390. Rerkasem K, Rothwell PM: Systematic review of randomized controlled trials of patch angioplasty versus primary closure and different types of patch materials during carotid endarterectomy. *Asian J Surg* 2011; 34: 32-40.
391. Texakalidis P, Giannopoulos S, Charisis N, et al.: A meta-analysis of randomized trials comparing bovine pericardium and other patch materials for carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2018; 68: 1241-56 e1.
392. Ren S, Li X, Wen J, Zhang W, Liu P: Systematic Review of Randomized Controlled Trials of Different Types of Patch Materials during Carotid Endarterectomy. *PLoS ONE* 2013; 8: no pagination.
393. Demirel S, Goossen K, Bruijnen H, Probst P, Bockler D: Systematic review and meta-analysis of postcarotid endarterectomy hypertension after eversion versus conventional carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2017; 65: 868-82.
394. Rerkasem K, Rothwell PM: Patch angioplasty versus primary closure for carotid endarterectomy. *CochraneDatabaseSystRev* 2009: CD000160.
395. Marien BJ, Raffetto JD, Seidman CS, LaMorte WW, Menzoian JO: Bovine pericardium vs dacron for patch angioplasty after carotid endarterectomy: a prospective randomized study. *Arch Surg* 2002; 137: 785-8.

396. Knappich C, Kuehnl A, Tsantilas P, et al.: Intraoperative Completion Studies, Local Anesthesia, and Antiplatelet Medication Are Associated With Lower Risk in Carotid Endarterectomy. *Stroke* 2017; 48: 955-62.
397. Schneider JR, Helenowski IB, Jackson CR, et al.: A comparison of results with eversion versus conventional carotid endarterectomy from the Vascular Quality Initiative and the Mid-America Vascular Study Group. *J Vasc Surg* 2015; 61: 1216-22.
398. Archie JP: Carotid endarterectomy saphenous vein patch rupture revisited: selective use on the basis of vein diameter. *JVascSurg* 1996; 24: 346-51.
399. Knight BC, Tait WF: Dacron patch infection following carotid endarterectomy: a systematic review of the literature. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery* 2009; 37: 140-8.
400. Muto A, Nishibe T, Dardik H, Dardik A: Patches for carotid artery endarterectomy: current materials and prospects. *JVascSurg* 2009; 50: 206-13.
401. Naylor AR, Payne D, London NJM, et al.: Prosthetic patch infection after carotid endarterectomy. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2002; 23: 11-6.
402. Cikrit DF, Larson DM, Sawchuk AP, et al.: Discretionary carotid patch angioplasty leads to good results. *Am J Surg* 2006; 192: e46-50.
403. Chongruksut W, Vaniyapong T, Rerkasem K: Routine or selective carotid artery shunting for carotid endarterectomy (and different methods of monitoring in selective shunting). *Cochrane Database Syst Rev* 2014: CD000190.
404. Aburahma AF, Mousa AY, Stone PA: Shunting during carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2011; 54: 1502-10.
405. Jaffer U, Normahani P, Harrop-Griffiths W, Standfield NJ: Pre-operative methods to predict need for shunting during carotid endarterectomy. *Int J Surg* 2015; 23: 5-11.
406. Setacci C, Argentero A, Cremonesi A, et al.: Guidelines on the diagnosis and treatment of extracranial carotid artery stenosis from the Italian Society for Vascular and Endovascular Surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2014; 55: 119-31.
407. Bennett KM, Scarborough JE, Cox MW, Shortell CK: The impact of intraoperative shunting on early neurologic outcomes after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2015; 61: 96-102.
408. Goodney PP, Wallaert JB, Scali ST, et al.: Impact of practice patterns in shunt use during carotid endarterectomy with contralateral carotid occlusion. *J Vasc Surg* 2012; 55: 61-71 e1.
409. Ben Ahmed S, Daniel G, Benezit M, Ribal JP, Rosset E: Eversion carotid endarterectomy without shunt: concerning 1385 consecutive cases. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2017; 58: 543-50.
410. Perini P, Bonifati DM, Tasselli S, Sogaro F: Routine Shunting During Carotid Endarterectomy in Patients With Acute Watershed Stroke. *Vasc Endovascular Surg* 2017; 51: 288-94.
411. Samson RH, Cline JL, Showalter DP, Lepore MR, Nair DG: Contralateral carotid artery occlusion is not a contraindication to carotid endarterectomy even if shunts are not routinely used. *J Vasc Surg* 2013; 58: 935-40.
412. Kong J, Li J, Ye Z, et al.: Carotid Endarterectomy with Routine Shunt for Patients with Contralateral Carotid Occlusion. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2017; 23: 227-32.
413. Woodworth GF, McGirt MJ, Than KD, Huang J, Perler BA, Tamargo RJ: Selective versus routine intraoperative shunting during carotid endarterectomy: a multivariate outcome analysis. *Neurosurgery* 2007; 61: 1170-6; discussion 6-7.
414. Kalra M, al-Khaffaf H, Farrell A, Wallbank WA, Charlesworth D: Comparison of measurement of stump pressure and transcranial measurement of flow velocity in the middle cerebral artery in carotid surgery. *Annals of vascular surgery* 1994; 8: 225-31.
415. Gigli GL, Caramia M, Marciani MG, Zarola F, Lavaroni F, Rossini PM: Monitoring of subcortical and cortical somatosensory evoked potentials during carotid endarterectomy: comparison with stump pressure levels. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1987; 68: 424-32.
416. Haupt WF, Horsch S: Evoked potential monitoring in carotid surgery: a review of 994 cases. *Neurology* 1992; 42: 835-8.
417. Horsch S, De Vleschauwer P, Ktenidis K: Intraoperative assessment of cerebral ischemia during carotid surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1990; 31: 599-602.
418. Lam AM, Nicholls SC: Concurrent monitoring of brainstem auditory and somatosensory evoked potentials during carotid endarterectomy. *J Neurosurg Anesthesiol* 1990; 2: 36-41.
419. Tiberio G, Floriani M, Giulini SM, et al.: Monitoring of somatosensory evoked potentials during carotid endarterectomy: relationship with different haemodynamic parameters and clinical outcome. *Eur J Vasc Surg* 1991; 5: 647-53.

420. Amantini A, Bartelli M, de Scisciolo G, et al.: Monitoring of somatosensory evoked potentials during carotid endarterectomy. *J Neurol* 1992; 239: 241-7.
421. Kearse LA, Jr., Brown EN, McPeck K: Somatosensory evoked potentials sensitivity relative to electroencephalography for cerebral ischemia during carotid endarterectomy. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1992; 23: 498-505.
422. Toleikis JR: Intraoperative monitoring using somatosensory evoked potentials. A position statement by the American Society of Neurophysiological Monitoring. *J Clin Monit Comput* 2005; 19: 241-58.
423. Isley MR, Edmonds HL, Jr., Stecker M: Guidelines for intraoperative neuromonitoring using raw (analog or digital waveforms) and quantitative electroencephalography: a position statement by the American Society of Neurophysiological Monitoring. *J Clin Monit Comput* 2009; 23: 369-90.
424. Group GTC, Lewis SC, Warlow CP, et al.: General anaesthesia versus local anaesthesia for carotid surgery (GALA): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 2132-42.
425. Udesch R, Natarajan P, Thiagarajan K, et al.: Transcranial Doppler Monitoring in Carotid Endarterectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Ultrasound Med* 2017; 36: 621-30.
426. Thirumala PD, Thiagarajan K, Gedela S, Crammond DJ, Balzer JR: Diagnostic accuracy of EEG changes during carotid endarterectomy in predicting perioperative strokes. *J Clin Neurosci* 2016; 25: 1-9.
427. Guay J, Kopp S: Cerebral monitors versus regional anesthesia to detect cerebral ischemia in patients undergoing carotid endarterectomy: A meta-analysis. *Canadian Journal of Anesthesia* 2013; 60: 266-79.
428. Nwachuku EL, Balzer JR, Yabes JG, Habeych ME, Crammond DJ, Thirumala PD: Diagnostic value of somatosensory evoked potential changes during carotid endarterectomy: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol* 2015; 72: 73-80.
429. Pennekamp CW, Moll FL, De Borst GJ: Role of transcranial Doppler in cerebral hyperperfusion syndrome. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2012; 53: 765-71.
430. Pennekamp CW, Bots ML, Kappelle LJ, Moll FL, de Borst GJ: The value of near-infrared spectroscopy measured cerebral oximetry during carotid endarterectomy in perioperative stroke prevention. A review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009; 38: 539-45.
431. Pennekamp CW, Immink RV, den Ruijter HM, et al.: Near-infrared spectroscopy to indicate selective shunt use during carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013; 46: 397-403.
432. Sridharan D TP, Chaer R, Balzer J, Long B, Crammond D, Makaroun M, Avgerinos E: Predictors of cross-clamp-induced intraoperative monitoring changes during carotid endarterectomy using both electroencephalography and somatosensory evoked potentials. *J Vasc Surg* 2018; 67: 191-8.
433. Domenick Sridharan N, Chaer RA, Thirumala PD, et al.: Somatosensory Evoked Potentials and Electroencephalography during Carotid Endarterectomy Predict Late Stroke but not Death. *Ann Vasc Surg* 2017; 38: 105-12.
434. Hrbac T, Netuka D, Benes V, et al.: SONOLysis in prevention of Brain Infarctions During Internal carotid Endarterectomy (SONOBIRDIE) trial - study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2017; 18: 25.
435. Russell DA, Gough MJ: Intracerebral haemorrhage following carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 28: 115-23.
436. Rockman CB, Halm EA: Intraoperative imaging: does it really improve perioperative outcomes of carotid endarterectomy? *Semin Vasc Surg* 2007; 20: 236-43.
437. Ricco JB, Schneider F, Illuminati G: Part one: for the motion. Completion angiography should be used routinely following carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013; 45: 416-9.
438. Samson RH: Part two: against the motion. Completion angiography is unnecessary following carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013; 45: 420-2.
439. Courbier R, Jausseran JM, Reggi M, Bergeron P, Formichi M, Ferdani M: Routine intraoperative carotid angiography: its impact on operative morbidity and carotid restenosis. *Journal of vascular surgery* 1986; 3: 343-50.
440. Donaldson MC, Ivarsson BL, Mannick JA, Whittemore AD: Impact of completion angiography on operative conduct and results of carotid endarterectomy. *Annals of surgery* 1993; 217: 682-7.
441. Westerband A, Mills JL, Berman SS, Hunter GC: The influence of routine completion arteriography on outcome following carotid endarterectomy. *Annals of vascular surgery* 1997; 11: 14-9.
442. Zannetti S, Cao P, De Rango P, et al.: Intraoperative assessment of technical perfection in carotid endarterectomy: a prospective analysis of 1305 completion procedures. Collaborators of the EVEREST study group. Eversion versus standard carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999; 18: 52-8.
443. Valenti D, Gaggiano A, Berardi G, et al.: Intra-operative assessment of technical defects after carotid endarterectomy: a comparison between angiography and colour duplex scan. *Cardiovasc Surg* 2003; 11: 26-9.

444. Pratesi C, Dorigo W, Troisi N, et al.: Routine completion angiography during carotid endarterectomy is not mandatory. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 32: 369-73; discussion 74.
445. Winkler GA, Calligaro KD, Kolakowski S, et al.: Comparison of intraoperative completion flowmeter versus duplex ultrasonography and contrast arteriography for carotid endarterectomy. *Vasc Endovascular Surg* 2006; 40: 482-6.
446. Lancelevee J, Maurel B, Gaudin M, et al.: Is it mandatory to carry out completion arteriography after carotid endarterectomy with patch angioplasty? *Ann Vasc Surg* 2013; 27: 719-26.
447. Ricco JB, Regnault de la Mothe G, Fujita S, Page O, Valagier A, Marchand C: Impact of routine completion angiography on the results of primary carotid endarterectomy: a prospective study in a teaching hospital. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery* 2011; 41: 579-88.
448. Woelfle KD, Bruijnen H, Neu J, Campbell P, Wack C, Loeprecht H: The role of intraoperative digital subtraction angiography for quality control of standard carotid endarterectomy using patch angioplasty. *Cardiovasc Surg* 2002; 10: 116-22.
449. Schwartz RA, Peterson GJ, Noland KA, Hower JF, Jr., Naunheim KS: Intraoperative duplex scanning after carotid artery reconstruction: a valuable tool. *Journal of vascular surgery* 1988; 7: 620-4.
450. Sawchuk AP, Flanigan DP, Machi J, Schuler JJ, Sigel B: The fate of unrepaired minor technical defects detected by intraoperative ultrasonography during carotid endarterectomy. *Journal of vascular surgery* 1989; 9: 671-5; discussion 5-6.
451. Kinney EV, Seabrook GR, Kinney LY, Bandyk DF, Towne JB: The importance of intraoperative detection of residual flow abnormalities after carotid artery endarterectomy. *J Vasc Surg* 1993; 17: 912-22; discussion 22-3.
452. Hoff C, de Gier P, Buth J: Intraoperative duplex monitoring of the carotid bifurcation for the detection of technical defects. *Eur J Vasc Surg* 1994; 8: 441-7.
453. Lingenfelter KA, Fuller BC, Sullivan TM: Intraoperative assessment of carotid endarterectomy: a comparison of techniques. *Ann Vasc Surg* 1995; 9: 235-40.
454. Yu A, Gregory D, Morrison L, Morgan S: The role of intra-operative duplex imaging in arterial reconstructions. *American journal of surgery* 1996; 171: 500-1.
455. Papanicolaou G, Toms C, Yellin AE, Weaver FA: Relationship between intraoperative color-flow duplex findings and early restenosis after carotid endarterectomy: a preliminary report. *Journal of vascular surgery* 1996; 24: 588-95; discussion 95-6.
456. Lipski DA, Bergamini TM, Garrison RN, Fulton RL: Intraoperative duplex scanning reduces the incidence of residual stenosis after carotid endarterectomy. *The Journal of surgical research* 1996; 60: 317-20.
457. Walker RA, Fox AD, Magee TR, Horrocks M: Intraoperative duplex scanning as a means of quality control during carotid endarterectomy. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery* 1996; 11: 364-7.
458. Steinmetz OK, MacKenzie K, Nault P, Singher F, Dumaine J: Intraoperative duplex scanning for carotid endarterectomy. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery* 1998; 16: 153-8.
459. Padayachee TS, Brooks MD, Modaresi KB, Arnold AJ, Self GW, Taylor PR: Intraoperative high resolution duplex imaging during carotid endarterectomy: which abnormalities require surgical correction? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998; 15: 387-93.
460. Mays BW, Towne JB, Seabrook GR, Cambria RA, Jean-Claude J: Intraoperative carotid evaluation. *Arch Surg* 2000; 135: 525-8; discussion 8-9.
461. Ascher E, Markevich N, Hingorani AP, Kallakuri S, Gunduz Y: Internal carotid artery flow volume measurement and other intraoperative duplex scanning parameters as predictors of stroke after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2002; 35: 439-44.
462. Mullenix PS, Tollefson DF, Olsen SB, Hadro NC, Andersen CA: Intraoperative duplex ultrasonography as an adjunct to technical excellence in 100 consecutive carotid endarterectomies. *American journal of surgery* 2003; 185: 445-9.
463. Padayachee TS, Arnold JA, Thomas N, Aukett M, Colchester AC, Taylor PR: Correlation of intra-operative duplex findings during carotid endarterectomy with neurological events and recurrent stenosis at one year. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; 24: 435-9.
464. Ascher E, Markevich N, Kallakuri S, Schutzer RW, Hingorani AP: Intraoperative carotid artery duplex scanning in a modern series of 650 consecutive primary endarterectomy procedures. *J Vasc Surg* 2004; 39: 416-20.
465. Schanzer A, Hoel A, Owens CD, et al.: Restenosis after carotid endarterectomy performed with routine intraoperative duplex ultrasonography and arterial patch closure: a contemporary series. *Vascular and endovascular surgery* 2007; 41: 200-5.

466. Ott C, Heller G, Odermatt M, Furrer M: Intraoperative duplex ultrasonography in carotid endarterectomy: the impact on indication for immediate revision and intermediate-term outcome. *Vasa* 2008; 37: 151-6.
467. Yuan JY, Durward QJ, Pary JK, Vasgaard JE, Coggins PK: Use of intraoperative duplex ultrasonography for identification and patch repair of kinking stenosis after carotid endarterectomy: a single-surgeon retrospective experience. *World Neurosurg* 2014; 81: 334-43.
468. Krug RT, Calligaro KD, Dougherty MJ, Raviola CA: Comparison of intraoperative and postoperative duplex ultrasound for carotid endarterectomy. *Ann Vasc Surg* 2001; 15: 666-8.
469. Yuan JY, Durward QJ, Pary JK, Vasgaard JE, Coggins PK: Use of intraoperative duplex ultrasonography for identification and patch repair of kinking stenosis after carotid endarterectomy: A single-surgeon retrospective experience. *World Neurosurgery* 2014; 81: 334-43.
470. Bandyk DF, Kaebnick HW, Adams MB, Towne JB: Turbulence occurring after carotid bifurcation endarterectomy: a harbinger of residual and recurrent carotid stenosis. *J Vasc Surg* 1988; 7: 261-74.
471. Lennard N, Smith JL, Gaunt ME, et al.: A policy of quality control assessment helps to reduce the risk of intraoperative stroke during carotid endarterectomy. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery* 1999; 17: 234-40.
472. Sharpe R, Sayers RD, McCarthy MJ, et al.: The war against error: a 15 year experience of completion angiography following carotid endarterectomy. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery* 2012; 43: 139-45.
473. Branchereau A, Ede B, Magnan PE, Rosset E: Value of angiography for intraoperative assessment of carotid endarterectomy. *Ann Vasc Surg* 1995; 9 Suppl: S67-75.
474. Gaunt ME, Smith JL, Ratliff DA, Bell PR, Naylor AR: A comparison of quality control methods applied to carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 11: 4-11.
475. Wallaert JB, Goodney PP, Vignati JJ, et al.: Completion imaging after carotid endarterectomy in the Vascular Study Group of New England. *J Vasc Surg* 2011; 54: 376-85, 85 e1-3.
476. Weinstein S, Mabray MC, Aslam R, Hope T, Yee J, Owens C: Intraoperative sonography during carotid endarterectomy: normal appearance and spectrum of complications. *J Ultrasound Med* 2015; 34: 885-94.
477. Panneton JM, Berger MW, Lewis BD, et al.: Intraoperative duplex ultrasound during carotid endarterectomy. *Vasc Surg* 2001; 35: 1-9.
478. Vaniyapong T, Chongruksut W, Rerkasem K, Chiang Mai University DoSFoMCMUCfASRIoHSCMTTTH: Local versus general anaesthesia for carotid endarterectomy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013: 000126.
479. Hye RJ, Voeks JH, Malas MB, et al.: Anesthetic type and risk of myocardial infarction after carotid endarterectomy in the Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST). *J Vasc Surg* 2016; 64: 3-8 e1.
480. Kfoury E, Dort J, Trickey A, et al.: Carotid endarterectomy under local and/or regional anesthesia has less risk of myocardial infarction compared to general anesthesia: An analysis of national surgical quality improvement program database. *Vascular* 2015; 23: 113-9.
481. Dakour Aridi H, Paracha N, Nejim B, Locham S, Malas MB: Anesthetic type and hospital outcomes after carotid endarterectomy from the Vascular Quality Initiative database. *J Vasc Surg* 2017.
482. Knappich C, Kuehnl A, Tsantilas, P; Schmid, S; Breikreuz T, Kallmayer, M; Zimmermann, A; Eckstein, HH: Intraoperative imaging, local anesthesia, and antiplatelet medication are associated with low risks of carotid surgery in routine practise. *Stroke* 2017; accepted for publication.
483. Pandit JJ, Satya-Krishna R, Gratton P: Superficial or deep cervical plexus block for carotid endarterectomy: a systematic review of complications. *British journal of anaesthesia* 2007; 99: 159-69.
484. Hoefler J, Pierer E, Rantner B, et al.: Ultrasound-guided regional anesthesia for carotid endarterectomy induces early hemodynamic and stress hormone changes. *J Vasc Surg* 2015; 62: 57-67.
485. Madro P, Dabrowska A, Jarecki J, Garba P: Anaesthesia for carotid endarterectomy. Ultrasound-guided superficial/intermediate cervical plexus block combined with carotid sheath infiltration. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2016; 48: 234-8.
486. Knappich C, Kuehnl A, Haller B, et al.: Associations of Perioperative Variables With the 30-Day Risk of Stroke or Death in Carotid Endarterectomy for Symptomatic Carotid Stenosis. *Stroke* 2019; 50: 3439-48.
487. Hussain AS, Mullard A, Oppat WF, Nolan KD: Increased resource utilization and overall morbidity are associated with general versus regional anesthesia for carotid endarterectomy in data collected by the Michigan Surgical Quality Collaborative. *J Vasc Surg* 2017; 66: 802-9.

488. Schechter MA, Shortell CK, Scarborough JE: Regional versus general anesthesia for carotid endarterectomy: The American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program perspective. *Surgery (United States)* 2012; 152: 309-14.
489. Leichtle SW, Mouawad NJ, Welch K, Lampman R, Whitehouse WM, Jr., Heidenreich M: Outcomes of carotid endarterectomy under general and regional anesthesia from the American College of Surgeons' National Surgical Quality Improvement Program. *J Vasc Surg* 2012; 56: 81-8 e3.
490. Seidel R, Zukowski K, Wree A, Schulze M: Ultrasound-guided intermediate cervical plexus block and perivascular local anesthetic infiltration for carotid endarterectomy : A randomized controlled trial. *Anaesthesist* 2016; 65: 917-24.
491. Buehrer TW, Rosenthal R, Stierli P, Gurke L: Patients' Views on Regional Anesthesia for Elective Unilateral Carotid Endarterectomy - A Prospective Cohort Study. *Annals of Vascular Surgery* 2015; 29: 1392-9.
492. Kokofer A, Nawratil J, Opperer M: [Regional anesthesia for carotid surgery : An overview of anatomy, techniques and their clinical relevance]. *Anaesthesist* 2017; 66: 283-90.
493. Gupta PK, Pipinos II, Miller WJ, et al.: A population-based study of risk factors for stroke after carotid endarterectomy using the ACS NSQIP database. *J Surg Res* 2011; 167: 182-91.
494. Bekelis K, Bakhoun SF, Desai A, Mackenzie TA, Goodney P, Labropoulos N: A risk factor-based predictive model of outcomes in carotid endarterectomy: the National Surgical Quality Improvement Program 2005-2010. *Stroke* 2013; 44: 1085-90.
495. Gupta PK, Ramanan B, Mactaggart JN, et al.: Risk index for predicting perioperative stroke, myocardial infarction, or death risk in asymptomatic patients undergoing carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2013; 57: 318-26.
496. Bertges DJ, Neal D, Schanzer A, et al.: The Vascular Quality Initiative Cardiac Risk Index for prediction of myocardial infarction after vascular surgery. *J Vasc Surg* 2016; 64: 1411-21 e4.
497. Bond R, Rerkasem K, Rothwell PM: Systematic review of the risks of carotid endarterectomy in relation to the clinical indication for and timing of surgery. *Stroke* 2003; 34: 2290-301.
498. Rerkasem K, Rothwell PM: Temporal trends in the risks of stroke and death due to endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: an updated systematic review. *EurJVascEndovascSurg* 2009; 37: 504-11.
499. Bond R, Rerkasem K, Cuffe R, Rothwell PM: A systematic review of the associations between age and sex and the operative risks of carotid endarterectomy. *Cerebrovasc Dis* 2005; 20: 69-77.
500. Schmid S, Tsantilas P, Knappich C, et al.: Risk of Inhospital Stroke or Death Is Associated With Age But Not Sex in Patients Treated With Carotid Endarterectomy for Asymptomatic or Symptomatic Stenosis in Routine Practice: Secondary Data Analysis of the Nationwide German Statutory Quality Assurance Database From 2009 to 2014. *Journal of the American Heart Association* 2017; 6.
501. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al.: 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur J Anaesthesiol* 2014; 31: 517-73.
502. Illuminati G, Ricco JB, Greco C, et al.: Systematic preoperative coronary angiography and stenting improves postoperative results of carotid endarterectomy in patients with asymptomatic coronary artery disease: a randomised controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010; 39: 139-45.
503. Illuminati G, Schneider F, Greco C, et al.: Long-term results of a randomized controlled trial analyzing the role of systematic pre-operative coronary angiography before elective carotid endarterectomy in patients with asymptomatic coronary artery disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015; 49: 366-74.
504. (NSQIP) ACoSNSQIP: <https://www.facs.org/quality-programs/acs-nsqip> (last accessed on 4. Februar 2018).
505. Wu TY, Akopian G, Katz SG: Patients at elevated risk of major adverse events following endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Am J Surg* 2015; 209: 1069-73.
506. Makary MA, Segev DL, Pronovost PJ, et al.: Frailty as a predictor of surgical outcomes in older patients. *J Am Coll Surg* 2010; 210: 901-8.
507. (AGS) ACoSAGS: ACS NSQIP®/AGS BEST PRACTICE GUIDELINES: Optimal Preoperative Assessment of the Geriatric Surgical Patient <https://www.facs.org/quality-programs/acs-nsqip/downloads> (last accessed on 5. Februar 2018).
508. Lin HS, Watts JN, Peel NM, Hubbard RE: Frailty and post-operative outcomes in older surgical patients: a systematic review. *BMC Geriatr* 2016; 16: 157.
509. KSR-Evidence: <https://ksrevidence.com/frailty-syndrome-and-pre-operative-risk-evaluation-a-systematic-review/> (last accessed on 8 April 2018).

510. Kolh P, De Hert S, De Rango P: The Concept of Risk Assessment and Being Unfit for Surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016; 51: 857-66.
511. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al.: 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 130: e278-333.
512. Gupta PK, Gupta H, Sundaram A, et al.: Development and validation of a risk calculator for prediction of cardiac risk after surgery. *Circulation* 2011; 124: 381-7.
513. <http://www.surgicalriskcalculator.com/miorcardiacarrest> (last accessed on 3. Februar 2018).
514. Duceppe E, Parlow J, MacDonald P, et al.: Canadian Cardiovascular Society Guidelines on Perioperative Cardiac Risk Assessment and Management for Patients Who Undergo Noncardiac Surgery. *Can J Cardiol* 2017; 33: 17-32.
515. Devereaux PJ, Mrkobrada M, Sessler DI, et al.: Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med* 2014; 370: 1494-503.
516. (CMS) CfMaMS: <https://www.cms.gov/Regulations-and-Guidance/Guidance/Transmittals/downloads/R115NCD.pdf> (last accessed on 14 April 2018).
517. Gates L, Botta R, Schlosser F, et al.: Characteristics that define high risk in carotid endarterectomy from the Vascular Study Group of New England. *J Vasc Surg* 2015; 62: 929-36.
518. Luebke T, Brunkwall J: Meta- analysis and meta-regression analysis of the associations between sex and the operative outcomes of carotid endarterectomy. *BMC Cardiovascular Disorders* 2015; 15: no pagination.
519. Rothwell PM: Making the most of secondary prevention. *Stroke* 2007; 38: 1726.
520. de Waard DD, de Borst GJ, Bulbulia R, Huibers A, Halliday A, Asymptomatic Carotid Surgery Trial-1 Collaborative G: Diastolic Blood Pressure is a Risk Factor for Peri-procedural Stroke Following Carotid Endarterectomy in Asymptomatic Patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2017; 53: 626-31.
521. Doig D, Turner EL, Dobson J, et al.: Risk Factors For Stroke, Myocardial Infarction, or Death Following Carotid Endarterectomy: Results From the International Carotid Stenting Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015; 50: 688-94.
522. Halm EA, Tuhim S, Wang JJ, Rockman C, Riles TS, Chassin MR: Risk factors for perioperative death and stroke after carotid endarterectomy: results of the new york carotid artery surgery study. *Stroke* 2009; 40: 221-9.
523. Boulanger M, Cameliere L, Felgueiras R, et al.: Periprocedural Myocardial Infarction After Carotid Endarterectomy and Stenting: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2015; 46: 2843-8.
524. Paciaroni M, Eliasziw M, Kappelle LJ, Finan JW, Ferguson GG, Barnett HJ: Medical complications associated with carotid endarterectomy. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET). *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1999; 30: 1759-63.
525. Bond R, Narayan SK, Rothwell PM, Warlow CP: Clinical and radiographic risk factors for operative stroke and death in the European carotid surgery trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; 23: 108-16.
526. Halliday A, Mansfield A, Marro J, Menken M: Immediate carotid endarterectomy reduced non-perioperative stroke in severe asymptomatic carotid artery stenosis. 2004; 9: 145.
527. DeMartino RR, Brooke BS, Neal D, et al.: Development of a validated model to predict 30-day stroke and 1-year survival after carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis using the Vascular Quality Initiative. *J Vasc Surg* 2017; 66: 433-44 e2.
528. Stulp E, Baird C, Gray WA, et al.: An evidence-based review of the impact of periprocedural myocardial infarction in carotid revascularization. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013; 82: 709-14.
529. Simons JP, Goodney PP, Baril DT, et al.: The effect of postoperative stroke and myocardial infarction on long-term survival after carotid revascularization. *J Vasc Surg* 2013; 57: 1581-8.
530. Wallaert JB, Cronenwett JL, Bertges DJ, et al.: Optimal selection of asymptomatic patients for carotid endarterectomy based on predicted 5-year survival. *J Vasc Surg* 2013; 58: 112-8.
531. VQI: Estimate Peri-Operative Risk Around the Time of Vascular Surgery using Vascular Quality Initiative Risk Calculators (last accessed on 15 April 2018).
532. Dayama A, Pimple P, Badrinathan B, Lee R, Reeves JG: Activities of daily living is a critical factor in predicting outcome after carotid endarterectomy in asymptomatic patients. *Stroke* 2014; 45: 1703-8.
533. Galyfos G, Tsioufis C, Theodorou D, Katsaragakis S, Zografos G, Filis K: Cardiac troponin I after carotid endarterectomy in different cardiac risk patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015; 24: 711-7.



534. Galyfos G, Tsioufis C, Theodorou D, Katsaragakis S, Zografos G, Filis K: Predictive role of stress echocardiography before carotid endarterectomy in patients with coronary artery disease. *Echocardiography* 2015; 32: 1087-93.
535. Writing Committee for the VSI, Devereaux PJ, Biccard BM, et al.: Association of Postoperative High-Sensitivity Troponin Levels With Myocardial Injury and 30-Day Mortality Among Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *JAMA* 2017; 317: 1642-51.
536. Biccard BM, Scott DJA, Chan MTV, et al.: Myocardial Injury After Noncardiac Surgery (MINS) in Vascular Surgical Patients: A Prospective Observational Cohort Study. *Ann Surg* 2017.
537. Biccard BM, Devereaux PJ, Rodseth RN: Cardiac biomarkers in the prediction of risk in the non-cardiac surgery setting. *Anaesthesia* 2014; 69: 484-93.
538. Khan J, Alonso-Coello P, Devereaux PJ: Myocardial injury after noncardiac surgery. *Curr Opin Cardiol* 2014; 29: 307-11.
539. Fokkema M, den Hartog AG, Bots ML, van der Tweel I, Moll FL, de Borst GJ: Stenting versus surgery in patients with carotid stenosis after previous cervical radiation therapy: systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2012; 43: 793-801.
540. Tu J, Wang S, Huo Z, Wu R, Yao C, Wang S: Repeated carotid endarterectomy versus carotid artery stenting for patients with carotid restenosis after carotid endarterectomy: Systematic review and meta-analysis. *Surgery* 2015; 157: 1166-73.
541. Bonati LH, Ederle J, Dobson J, et al.: Length of carotid stenosis predicts peri-procedural stroke or death and restenosis in patients randomized to endovascular treatment or endarterectomy. *Int J Stroke* 2014; 9: 297-305.
542. Giannopoulos S, Texakalidis P, Jonnalagadda AK, Karasavvidis T, Giannopoulos S, Kokkinidis DG: Revascularization of radiation-induced carotid artery stenosis with carotid endarterectomy vs. carotid artery stenting: A systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Revasc Med* 2018.
543. Tallarita T, Oderich GS, Lanzino G, et al.: Outcomes of carotid artery stenting versus historical surgical controls for radiation-induced carotid stenosis. *JVascSurg* 2011; 53: 629-36.
544. Mozes G, Sullivan TM, Torres-Russotto DR, et al.: Carotid endarterectomy in SAPHIRE-eligible high-risk patients: Implications for selecting patients for carotid angioplasty and stenting. *Journal of Vascular Surgery* 2004; 39: 958-66.
545. Arhuidese I, Obeid T, Nejim B, Locham S, Hicks CW, Malas MB: Stenting versus endarterectomy after prior ipsilateral carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2017; 65: 1-11.
546. Engelter S, Lyrer P: Antiplatelet therapy for preventing stroke and other vascular events after carotid endarterectomy. *CochraneDatabaseSystRev* 2003: CD001458.
547. Batchelder A, Hunter J, Cairns V, Sandford R, Munshi A, Naylor AR: Dual Antiplatelet Therapy Prior to Expedited Carotid Surgery Reduces Recurrent Events Prior to Surgery without Significantly Increasing Peri-operative Bleeding Complications. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015; 50: 412-9.
548. Naylor AR: Medical treatment strategies to reduce perioperative morbidity and mortality after carotid surgery. *Semin Vasc Surg* 2017; 30: 17-24.
549. Payne DA, Jones CI, Hayes PD, et al.: Beneficial effects of clopidogrel combined with aspirin in reducing cerebral emboli in patients undergoing carotid endarterectomy. *Circulation* 2004; 109: 1476-81.
550. Barkat M, Hajibandeh S, Hajibandeh S, Torella F, Antoniou GA: Systematic Review and Meta-analysis of Dual Versus Single Antiplatelet Therapy in Carotid Interventions. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2017; 53: 53-67.
551. Jones DW, Goodney PP, Conrad MF, et al.: Dual antiplatelet therapy reduces stroke but increases bleeding at the time of carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2016; 63: 1262-70 e3.
552. Zimmermann A, Knappich C, Tsantilas P, et al.: Different perioperative antiplatelet therapies for patients treated with carotid endarterectomy in routine practice. *J Vasc Surg* 2018.
553. Encke A HS, Kopp I: S3-Leitlinie: Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE), 2. komplett überarbeitete Auflage, Stand: 15.10.2015 <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/003-001.html>.
554. Doherty JU, Gluckman TJ, Hucker WJ, et al.: 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Periprocedural Management of Anticoagulation in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 871-98.
555. Schellong SM, Riess H, Spannagl M, et al.: [Bridging anticoagulation in patients receiving vitamin K antagonists : Current status]. *Internist (Berl)* 2018; 59: 744-52.
556. Bundesärztekammer (BÄK) KBK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen, (AWMF) MF: Nationale Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes 1. Auflage [http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2\\_Therapie](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_Therapie) (last accessed on 6 Januar 2019 2019).
557. Hamish M, Gohel MS, Shepherd A, Howes NJ, Davies AH: Variations in the pharmacological management of patients treated with carotid endarterectomy: a survey of European vascular surgeons. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009; 38: 402-7.

558. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, et al.: Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45: 3754-832.
559. Sharpe RY, Dennis MJ, Nasim A, et al.: 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* 2010; 40: 162-7.
560. Fearn SJ, Parry AD, Picton AJ, Mortimer AJ, McCollum CN: Should heparin be reversed after carotid endarterectomy? A randomised prospective trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 13: 394-7.
561. Kakisis JD, Antonopoulos CN, Moulakakis KG, Schneider F, Geroulakos G, Ricco JB: Protamine Reduces Bleeding Complications without Increasing the Risk of Stroke after Carotid Endarterectomy: A Meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016; 52: 296-307.
562. Newhall KA, Saunders EC, Larson RJ, Stone DH, Goodney PP: Use of Protamine for Anticoagulation During Carotid Endarterectomy: A Meta-analysis. *JAMA Surg* 2016; 151: 247-55.
563. Patel RB, Beaulieu P, Homa K, et al.: Shared quality data are associated with increased protamine use and reduced bleeding complications after carotid endarterectomy in the Vascular Study Group of New England. *J Vasc Surg* 2013; 58: 1518-24 e1.
564. Dellagrammaticas D, Lewis SC, Gough MJ, Collaborators GT: Is heparin reversal with protamine after carotid endarterectomy dangerous? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008; 36: 41-4.
565. Krabbe B, Bauersachs RM: [Bridging in patients with long-term oral anticoagulation - new recommendations]. *Dtsch Med Wochenschr* 2016; 141: 157-60.
566. Gesundheitswesen IfrQtuTi: Bundesauswertung Karotisrevaskularisation zum Erfassungsjahr 2016 [https://www.iqtig.org/downloads/ergebnisse/bundesauswertung/2016/indirekte\\_verfahren/QSKH\\_10n2-KAROT\\_2016\\_BUAW\\_V02\\_2017-07-12.pdf](https://www.iqtig.org/downloads/ergebnisse/bundesauswertung/2016/indirekte_verfahren/QSKH_10n2-KAROT_2016_BUAW_V02_2017-07-12.pdf).
567. Texakalidis P, Giannopoulos S, Kokkinidis DG, Jabbour P, Reavey-Cantwell J, Rangel-Castilla L: Outcome of Carotid Artery Endarterectomy in Statin Users versus Statin-Naive Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg* 2018.
568. Hussain MA, Saposnik G, Raju S, et al.: Association Between Statin Use and Cardiovascular Events After Carotid Artery Revascularization. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e009745.
569. McGirt MJ, Perler BA, Brooke BS, et al.: 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors reduce the risk of perioperative stroke and mortality after carotid endarterectomy. *JVascSurg* 2005; 42: 829-36.
570. Kennedy J, Quan H, Buchan AM, Ghali WA, Feasby TE: Statins are associated with better outcomes after carotid endarterectomy in symptomatic patients. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2005; 36: 2072-6.
571. Meesters MI BC: A critical note on protamine use in carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2017.
572. Chongruksut W, Vaniyapong T, Rerkasem K, Chiang Mai University DoSFoMCMUCfASRIoHSCMTCMTTH: Routine or selective carotid artery shunting for carotid endarterectomy (and different methods of monitoring in selective shunting). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014: 000190.
573. Wahlgren N, Moreira T, Michel P, et al.: Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: Consensus statement by ESO-Karolinska Stroke Update 2014/2015, supported by ESO, ESMINT, ESNR and EAN. *Int J Stroke* 2016; 11: 134-47.
574. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al.: 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018; 49: e46-e110.
575. Galyfos G, Sianou A, Filis K: Cerebral hyperperfusion syndrome and intracranial hemorrhage after carotid endarterectomy or carotid stenting: A meta-analysis. *J Neurol Sci* 2017; 381: 74-82.
576. Abreu P, Nogueira J, Rodrigues FB, et al.: Intracerebral hemorrhage as a manifestation of cerebral hyperperfusion syndrome after carotid revascularization: systematic review and meta-analysis. *Acta Neurochir (Wien)* 2017; 159: 2089-97.
577. Riles TS, Imparato AM, Jacobowitz GR, et al.: The cause of perioperative stroke after carotid endarterectomy. *JVascSurg* 1994; 19: 206-14.
578. Naylor AR, Sayers RD, McCarthy MJ, et al.: Closing the loop: a 21-year audit of strategies for preventing stroke and death following carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013; 46: 161-70.
579. Radak D, Popovic AD, Radicevic S, Neskovic AN, Bojic M: Immediate reoperation for perioperative stroke after 2250 carotid endarterectomies: differences between intraoperative and early postoperative stroke. *JVascSurg* 1999; 30: 245-51.

580. Rockman CB, Jacobowitz GR, Lamparello PJ, et al.: Immediate reexploration for the perioperative neurologic event after carotid endarterectomy: is it worthwhile? *JVascSurg* 2000; 32: 1062-70.
581. Stewart AH, McGrath CM, Cole SE, Smith FC, Baird RN, Lamont PM: Reoperation for neurological complications following carotid endarterectomy. *BrJSurg* 2003; 90: 832-7.
582. Jacobowitz GR, Rockman CB, Lamparello PJ, et al.: Causes of perioperative stroke after carotid endarterectomy: special considerations in symptomatic patients. *Ann Vasc Surg* 2001; 15: 19-24.
583. Huibers A, Calvet D, Kennedy F, et al.: Mechanism of Procedural Stroke Following Carotid Endarterectomy or Carotid Artery Stenting Within the International Carotid Stenting Study (ICSS) Randomised Trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015; 50: 281-8.
584. Gargiulo G, Sannino A, Stabile E, Perrino C, Trimarco B, Esposito G: New cerebral lesions at magnetic resonance imaging after carotid artery stenting versus endarterectomy: An updated meta-analysis. *PLoS ONE* 2015; 10: no pagination.
585. Schnaudigel S, Groschel K, Pilgram SM, Kastrup A: New brain lesions after carotid stenting versus carotid endarterectomy: a systematic review of the literature. *Stroke* 2008; 39: 1911-9.
586. Perler BA, Murphy K, Sternbach Y, Gailloud P, Shake JG: Immediate postoperative thrombolytic therapy: an aggressive strategy for neurologic salvage when cerebral thromboembolism complicates carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2000; 31: 1033-7.
587. Comerota AJ, Eze AR: Intraoperative high-dose regional urokinase infusion for cerebrovascular occlusion after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 1996; 24: 1008-16.
588. Barr JD, Horowitz MB, Mathis JM, Sclabassi RJ, Yonas H: Intraoperative urokinase infusion for embolic stroke during carotid endarterectomy. *Neurosurgery* 1995; 36: 606-11.
589. Chalela JA, Katzan I, Liebeskind DS, et al.: Safety of intra-arterial thrombolysis in the postoperative period. *Stroke* 2001; 32: 1365-9.
590. Eckstein HH, Schumacher H, Dorfler A, et al.: Carotid endarterectomy and intracranial thrombolysis: simultaneous and staged procedures in ischemic stroke. *Journal of vascular surgery : official publication, the Society for Vascular Surgery [and] International Society for Cardiovascular Surgery, North American Chapter* 1999; 29: 459-71.
591. Rockman CB, Jacobowitz GR, Lamparello PJ, et al.: Immediate reexploration for the perioperative neurologic event after carotid endarterectomy: is it worthwhile? *J Vasc Surg* 2000; 32: 1062-70.
592. AbuRahma AF, Robinson PA, Short YS: Management options for post carotid endarterectomy stroke. *JCardiovascSurg(Torino)* 1996; 37: 331-6.
593. Pomposelli FB, Lamparello PJ, Riles TS, Craighead CC, Giangola G, Imparato AM: Intracranial hemorrhage after carotid endarterectomy. *JVascSurg* 1988; 7: 248-55.
594. Ascher E, Markevich N, Schutzer RW, Kallakuri S, Jacob T, Hingorani AP: Cerebral hyperperfusion syndrome after carotid endarterectomy: predictive factors and hemodynamic changes. *JVascSurg* 2003; 37: 769-77.
595. van Mook WN, Rennenberg RJ, Schurink GW, et al.: Cerebral hyperperfusion syndrome. *Lancet Neurology* 2005; 4: 877-88.
596. Biller J, Feinberg WM, Castaldo JE, et al.: Guidelines for carotid endarterectomy: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1998; 29: 554-62.
597. Moulakakis KG, Mylonas SN, Sfyroeras GS, Andrikopoulos V: Hyperperfusion syndrome after carotid revascularization. *JVascSurg* 2009; 49: 1060-8.
598. Komoribayashi N, Ogasawara K, Kobayashi M, et al.: Cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy is associated with preoperative hemodynamic impairment and intraoperative cerebral ischemia. *JCerebBlood Flow Metab* 2006; 26: 878-84.
599. Abou-Chebl A, Reginelli J, Bajzer CT, Yadav JS: Intensive treatment of hypertension decreases the risk of hyperperfusion and intracerebral hemorrhage following carotid artery stenting. *CatheterCardiovascInterv* 2007; 69: 690-6.
600. Greenstein AJ, Chassin MR, Wang J, et al.: Association between minor and major surgical complications after carotid endarterectomy: results of the New York Carotid Artery Surgery study. *J Vasc Surg* 2007; 46: 1138-44; discussion 45-6.
601. DKG: <http://leitlinien.dgk.org> (last accessed on 7. April 2018).
602. Press MJ, Chassin MR, Wang J, Tuhim S, Halm EA: Predicting medical and surgical complications of carotid endarterectomy: comparing the risk indexes. *Archives of Internal Medicine* 2006; 166: 914-20.
603. Dalhoff K, Abele-Horn M, Andreas S, et al.: [Epidemiology, Diagnosis and Treatment of Adult Patients with Nosocomial Pneumonia - Update 2017 - S3 Guideline of the German Society for Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, the

- German Society for Infectious Diseases, the German Society for Hygiene and Microbiology, the German Respiratory Society and the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy, the German Radiological Society and the Society for Virology]. *Pneumologie* 2018; 72: 15-63.
604. Hach-Wunderle V GH, Konstantinides S, Noppene T, Riess H, Schellong S, Wildberger JE: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/065-002.html>.
605. Kakisis JD, Antonopoulos CN, Mantas G, Moulakakis KG, Sfyroeras G, Geroulakos G: Cranial Nerve Injury After Carotid Endarterectomy: Incidence, Risk Factors, and Time Trends. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2017; 53: 320-35.
606. Cao P, Giordano G, De Rango P, et al.: Eversion versus conventional carotid endarterectomy: late results of a prospective multicenter randomized trial. *Journal of vascular surgery : official publication, the Society for Vascular Surgery [and] International Society for Cardiovascular Surgery, North American Chapter* 2000; 31: 19-30.
607. Assadian A, Senekowitsch C, Pfaffelmeyer N, Assadian O, Ptakovsky H, Hagemuller GW: Incidence of cranial nerve injuries after carotid eversion endarterectomy with a transverse skin incision under regional anaesthesia. *EurJVascEndovascSurg* 2004; 28: 421-4.
608. Stehr A, Scodacek D, Wustrack H, et al.: Retrojugular versus ventrojugular approach to carotid bifurcation for eversion endarterectomy: a prospective randomized trial. *Eur J Vasc EndovascSurg* 2008; 35: 190-5.
609. Antoniou GA, Murray D, Antoniou SA, Kuhan G, Serracino-Inglott F: Meta-analysis of retrojugular versus antejugular approach for carotid endarterectomy. *Ann R Coll Surg Engl* 2014; 96: 184-9.
610. Ferguson GG, Eliasziw M, Barr HW, et al.: The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial : surgical results in 1415 patients. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1999; 30: 1751-8.
611. Regina G, Angiletta D, Impedovo G, De Robertis G, Fiorella M, Carratu MR: Dexamethasone minimizes the risk of cranial nerve injury during CEA. *JVascSurg* 2009; 49: 99-102.
612. Hye RJ, Mackey A, Hill MD, et al.: Incidence, outcomes, and effect on quality of life of cranial nerve injury in the Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial. *J Vasc Surg* 2015; 61: 1208-14.
613. Bond R, Rerkasem K, Naylor R, Rothwell PM: Patches of different types for carotid patch angioplasty. *Cochrane Database Syst Rev* 2004: CD000071.
614. Naylor R: Management of prosthetic patch infection after CEA. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2016; 57: 137-44.
615. Ascitto G, Geier B, Marpe B, Hummel T, Mumme A: A case of contained ruptured aortitis due to Clostridium septicum infection in a patient with a colon malignancy. *Chir Ital* 2007; 59: 743-6.
616. Borazjani BH, Wilson SE, Fujitani RM, Gordon I, Mueller M, Williams RA: Postoperative complications of carotid patching: pseudoaneurysm and infection. *AnnVascSurg* 2003; 17: 156-61.
617. Bond R, Rerkasem K, Naylor R, Rothwell PM: Patches of different types for carotid patch angioplasty. *The Cochrane database of systematic reviews (electronic resource)* 2004: CD000071.
618. Cao PG, De Rango P, Zannetti S, Giordano G, Ricci S, Celani MG: Eversion versus conventional carotid endarterectomy for preventing stroke. *CochraneDatabaseSystRev* 2001: CD001921.
619. Mathias K: Part II: Stent placement in arteriosclerotic disease of the internal carotid artery. *Journal of Interventional Cardiology* 1997; 10: 469-77.
620. Cavatas i: 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)* 2001; 357: 1729-37.
621. McCabe DJH, Pereira AC, Clifton A, Bland JM, Brown MM: Restenosis after carotid angioplasty, stenting, or endarterectomy in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS). 2005; 36: 281-6.
622. Theiss W, Hermanek P, Mathias K, et al.: Predictors of death and stroke after carotid angioplasty and stenting: a subgroup analysis of the Pro-CAS data. *Stroke* 2008; 39: 2325-30.
623. Akpınar CK, Gurkas E, Aytac E: Carotid angioplasty-assisted mechanical thrombectomy without urgent stenting may be a better option in acute tandem occlusions. *Interv Neuroradiol* 2017; 23: 405-11.
624. Mbabuie N, Gassie K, Brown B, Miller DA, Tawk RG: Revascularization of tandem occlusions in acute ischemic stroke: review of the literature and illustrative case. *Neurosurg Focus* 2017; 42: E15.
625. Sivan-Hoffmann R, Gory B, Armoiry X, et al.: Stent-Retriever Thrombectomy for Acute Anterior Ischemic Stroke with Tandem Occlusion: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Radiol* 2017; 27: 247-54.
626. Behme D, Mpotsaris A, Zeyen P, et al.: Emergency Stenting of the Extracranial Internal Carotid Artery in Combination with Anterior Circulation Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke: A Retrospective Multicenter Study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015; 36: 2340-5.

627. Zhu F, Labreuche J, Haussen DC, et al.: Hemorrhagic Transformation After Thrombectomy for Tandem Occlusions. *Stroke* 2019; 50: 516-9.
628. Gory B, Haussen DC, Piotin M, et al.: Impact of intravenous thrombolysis and emergent carotid stenting on reperfusion and clinical outcomes in patients with acute stroke with tandem lesion treated with thrombectomy: a collaborative pooled analysis. *Eur J Neurol* 2018; 25: 1115-20.
629. Eker OF, Buhlmann M, Dargazanli C, et al.: Endovascular Treatment of Atherosclerotic Tandem Occlusions in Anterior Circulation Stroke: Technical Aspects and Complications Compared to Isolated Intracranial Occlusions. *Front Neurol* 2018; 9: 1046.
630. Bricout N, Personnic T, Ferrigno M, et al.: Day 1 Extracranial Internal Carotid Artery Patency Is Associated With Good Outcome After Mechanical Thrombectomy for Tandem Occlusion. *Stroke* 2018; 49: 2520-2.
631. Pop R, Zinchenko I, Quenardelle V, et al.: Predictors and Clinical Impact of Delayed Stent Thrombosis after Thrombectomy for Acute Stroke with Tandem Lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* 2019; 40: 533-9.
632. Yadav JS, Roubin GS, Iyer S, et al.: Elective stenting of the extracranial carotid arteries. *Circulation* 1997; 95: 376-81.
633. Wodarg F, Turner EL, Dobson J, et al.: Influence of stent design and use of protection devices on outcome of carotid artery stenting: a pooled analysis of individual patient data. *J Neurointerv Surg* 2018; 10: 1149-54.
634. Cho YD, Kim SE, Lim JW, Choi HJ, Cho YJ, Jeon JP: Protected versus Unprotected Carotid Artery Stenting : Meta-Analysis of the Current Literature. *J Korean Neurosurg Soc* 2018; 61: 458-66.
635. Lanza G, Setacci C, Cremonesi A, et al.: Carotid artery stenting: second consensus document of the ICCS/ISO-SPREAD joint committee. *Cerebrovasc Dis* 2014; 38: 77-93.
636. Timaran CH, Rosero EB, Higuera A, Illaraza A, Modrall JG, Clagett GP: Randomized clinical trial of open-cell vs closed-cell stents for carotid stenting and effects of stent design on cerebral embolization. *J Vasc Surg* 2011; 54: 1310-6 e1; discussion 6.
637. Hart JP, Bosiers M, Deloose K, Uflacker R, Schonholz CJ: Impact of stent design on the outcome of intervention for carotid bifurcation stenosis. *JCardiovascSurg(Torino)* 2010; 51: 799-806.
638. Jansen O, Fiehler J, Hartmann M, Bruckmann H: Protection or nonprotection in carotid stent angioplasty: the influence of interventional techniques on outcome data from the SPACE Trial. *Stroke* 2009; 40: 841-6.
639. Jim J, Rubin BG, Landis GS, Kenwood CT, Siami FS, Sicard GA: Society for Vascular Surgery Vascular Registry evaluation of stent cell design on carotid artery stenting outcomes. *JVascSurg* 2011; 54: 71-9.
640. Kouvelos GN, Patelis N, Antoniou GA, Lazaris A, Matsagkas MI: Meta-analysis of the Effect of Stent Design on 30-Day Outcome After Carotid Artery Stenting. *J Endovasc Ther* 2015; 22: 789-97.
641. Gray WA, Yadav JS, Verta P, et al.: The CAPTURE registry: results of carotid stenting with embolic protection in the post approval setting. *CatheterCardiovascInterv* 2007; 69: 341-8.
642. White CJ, Iyer SS, Hopkins LN, Katzen BT, Russell ME: Carotid stenting with distal protection in high surgical risk patients: The BEACH trial 30 day results. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2006; 67: 503-12.
643. Massop D, Dave R, Metzger C, et al.: Stenting and angioplasty with protection in patients at high-risk for endarterectomy: SAPHIRE Worldwide Registry first 2,001 patients. *CatheterCardiovascInterv* 2009; 73: 129-36.
644. Kotsugi M, Takayama K, Myouchin K, et al.: Carotid Artery Stenting: Investigation of Plaque Protrusion Incidence and Prognosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2017; 10: 824-31.
645. Texakalidis P, Giannopoulos S, Kokkinidis DG, Lanzino G: Effect of Open- vs Closed-Cell Stent Design on Periprocedural Outcomes and Restenosis After Carotid Artery Stenting: A Systematic Review and Comprehensive Meta-analysis. *J Endovasc Ther* 2018: 1526602818783505.
646. Alparslan B, Nas OF, Eritmen UT, Duran S, Ozkaya G, Hakyemez B: The Effect of Stent Cell Geometry on Carotid Stenting Outcomes. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2016; 39: 507-13.
647. Brown KE, Usman A, Kibbe MR, et al.: Carotid stenting using tapered and nontapered stents: associated neurological complications and restenosis rates. *AnnVascSurg* 2009; 23: 439-45.
648. Langhoff R, Buttner F: [Carotid Artery Stenting]. *Dtsch Med Wochenschr* 2017; 142: 152-6.
649. Sannino A, Giugliano G, Toscano E, et al.: Double layered stents for carotid angioplasty: A meta-analysis of available clinical data. *Catheter Cardiovasc Interv* 2018; 91: 751-7.
650. Yilmaz U, Korner H, Muhl-Benninghaus R, et al.: Acute Occlusions of Dual-Layer Carotid Stents After Endovascular Emergency Treatment of Tandem Lesions. *Stroke* 2017; 48: 2171-5.

651. Texakalidis P, Letsos A, Kokkinidis DG, et al.: Proximal embolic protection versus distal filter protection versus combined protection in carotid artery stenting: A systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Revasc Med* 2018; 19: 545-52.
652. Kwolek CJ, Jaff MR, Leal JI, et al.: Results of the ROADSTER multicenter trial of transcrotid stenting with dynamic flow reversal. *J Vasc Surg* 2015; 62: 1227-34.
653. Plessers M, Van Herzele I, Hemelsoet D, et al.: Transcervical Carotid Stenting With Dynamic Flow Reversal Demonstrates Embolization Rates Comparable to Carotid Endarterectomy. *J Endovasc Ther* 2016; 23: 249-54.
654. Alpaslan A, Wintermark M, Pinter L, Macdonald S, Ruedy R, Kolvenbach R: Transcarotid Artery Revascularization With Flow Reversal. *J Endovasc Ther* 2017; 24: 265-70.
655. Knappich C, Kuehn A, Tsantilas P, et al.: The Use of Embolic Protection Devices Is Associated With a Lower Stroke and Death Rate After Carotid Stenting. *JACC Cardiovascular interventions* 2017; 10: 1257-65.
656. Kastrup A, Nagele T, Groschel K, et al.: Incidence of new brain lesions after carotid stenting with and without cerebral protection. *Stroke* 2006; 37: 2312-6.
657. Bonati LH, Jongen LM, Haller S, et al.: 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* 2010; 9: 353-62.
658. Ansel GM, Hopkins LN, Jaff MR, et al.: Safety and effectiveness of the INVATEC MO.MA proximal cerebral protection device during carotid artery stenting: results from the ARMOUR pivotal trial. *CatheterCardiovascInterv* 2010; 76: 1-8.
659. Micari A, Stabile E, Cremonesi A, et al.: Carotid artery stenting in octogenarians using a proximal endovascular occlusion cerebral protection device: a multicenter registry. *CatheterCardiovascInterv* 2010; 76: 9-15.
660. Stabile E, Sannino A, Schiattarella GG, et al.: Cerebral embolic lesions detected with diffusion-weighted magnetic resonance imaging following carotid artery stenting: a meta-analysis of 8 studies comparing filter cerebral protection and proximal balloon occlusion. *JACC Cardiovasc Interv* 2014; 7: 1177-83.
661. Jalbert JJ, Nguyen LL, Gerhard-Herman MD, et al.: Comparative Effectiveness of Carotid Artery Stenting Versus Carotid Endarterectomy Among Medicare Beneficiaries. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2016; 9: 275-85.
662. Hicks CW, Nejim B, Locham S, Aridi HD, Schermerhorn ML, Malas MB: Association between Medicare high-risk criteria and outcomes after carotid revascularization procedures. *J Vasc Surg* 2018; 67: 1752-61 e2.
663. Touze E, Trinquart L, Chatellier G, Mas JL: Systematic review of the perioperative risks of stroke or death after carotid angioplasty and stenting. *Stroke* 2009; 40: e683-e93.
664. Fantozzi C, Taurino M, Rizzo L, Stella N, Persiani F: Carotid Endarterectomy or Stenting in Octogenarians in a Monocentric Experience. *Ann Vasc Surg* 2016; 33: 132-7.
665. Fairman R, Gray WA, Scicli AP, et al.: The CAPTURE registry: analysis of strokes resulting from carotid artery stenting in the post approval setting: timing, location, severity, and type. *AnnSurg* 2007; 246: 551-6.
666. Gray WA, Yadav JS, Verta P, et al.: The CAPTURE registry: predictors of outcomes in carotid artery stenting with embolic protection for high surgical risk patients in the early post-approval setting. *CatheterCardiovascInterv* 2007; 70: 1025-33.
667. Matsumura JS, Gray W, Chaturvedi S, Gao X, Cheng J, Verta P: CAPTURE 2 risk-adjusted stroke outcome benchmarks for carotid artery stenting with distal embolic protection. *JVascSurg* 2010; 52: 576-83, 83.
668. Texakalidis P, Chaitidis N, Giannopoulos S, et al.: Carotid Revascularization in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg* 2019.
669. Stingele R, Berger J, Alfke K, et al.: Clinical and angiographic risk factors for stroke and death within 30 days after carotid endarterectomy and stent-protected angioplasty: a subanalysis of the SPACE study. *Lancet Neurol* 2008; 7: 216-22.
670. Voeks JH, Howard G, Roubin GS, et al.: Age and outcomes after carotid stenting and endarterectomy: the carotid revascularization endarterectomy versus stenting trial. *Stroke* 2011; 42: 3484-90.
671. Meschia JF, Hopkins LN, Altafullah I, et al.: Time from symptoms to carotid endarterectomy or stenting and perioperative risk. *Stroke* 2015; 46: 3540-2.
672. Howard VJ, Lutsep HL, Mackey A, et al.: Influence of sex on outcomes of stenting versus endarterectomy: a subgroup analysis of the Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST). *Lancet Neurol* 2011.
673. Paraskevas KI, Kalmykov EL, Naylor AR: Stroke/Death Rates Following Carotid Artery Stenting and Carotid Endarterectomy in Contemporary Administrative Dataset Registries: A Systematic Review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016; 51: 3-12.
674. Lichtman JH, Jones MR, Leifheit EC, et al.: Carotid Endarterectomy and Carotid Artery Stenting in the US Medicare Population, 1999-2014. *JAMA* 2017; 318: 1035-46.

675. Grant A, White C, Ansel G, Bacharach M, Metzger C, Velez C: Safety and efficacy of carotid stenting in the very elderly. *CatheterCardiovasInterv* 2010; 75: 651-5.
676. Silver FL, Mackey A, Clark WM, et al.: Safety of stenting and endarterectomy by symptomatic status in the Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial (CREST). *Stroke* 2011; 42: 675-80.
677. Yavin D, Roberts DJ, Tso M, Sutherland GR, Eliasziw M, Wong JH: Carotid endarterectomy versus stenting: a meta-analysis of randomized trials. *CanJNeuroSci* 2011; 38: 230-5.
678. Dinculescu V, Ritter AC, dos Santos MP, et al.: Factors Determining Periprocedural and Long-term Complications of High Risk Carotid Artery Stenting. *Can J Neurol Sci* 2015; 42: 48-54.
679. Volkers EJ, Algra A, Kappelle LJ, et al.: Safety of Carotid Revascularization in Patients With a History of Coronary Heart Disease. *Stroke* 2019; 50: 413-8.
680. Naggara O, Touze E, Beyssen B, et al.: Anatomical and technical factors associated with stroke or death during carotid angioplasty and stenting: results from the endarterectomy versus angioplasty in patients with symptomatic severe carotid stenosis (EVA-3S) trial and systematic review. *Stroke* 2011; 42: 380-8.
681. Muller MD, Ahlhelm FJ, von Hessling A, et al.: Vascular Anatomy Predicts the Risk of Cerebral Ischemia in Patients Randomized to Carotid Stenting Versus Endarterectomy. *Stroke* 2017; 48: 1285-92.
682. Doig D, Hobson BM, Muller M, et al.: Carotid Anatomy Does Not Predict the Risk of New Ischaemic Brain Lesions on Diffusion-Weighted Imaging after Carotid Artery Stenting in the ICSS-MRI Substudy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016; 51: 14-20.
683. Zahn R, Ischinger T, Hochadel M, et al.: Carotid artery stenting: do procedural complications relate to the side intervened upon?: results from the Carotid Artery Stent (CAS)-Registry of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte (ALKK). *CatheterCardiovasInterv* 2009; 74: 1-8.
684. Faggioli G, Ferri M, Rapezzi C, Tonon C, Manzoli L, Stella A: Atherosclerotic aortic lesions increase the risk of cerebral embolism during carotid stenting in patients with complex aortic arch anatomy. *JVascSurg* 2009; 49: 80-5.
685. Piazza M, Squizzato F, Chincari C, et al.: Quantitative analysis and predictors of embolic filter debris load during carotid artery stenting in asymptomatic patients. *J Vasc Surg* 2018; 68: 109-17.
686. Reiter M, Bucek RA, Effenberger I, et al.: Plaque echolucency is not associated with the risk of stroke in carotid stenting. *Stroke* 2006; 37: 2378-80.
687. Timaran CH, Rosero EB, Martinez AE, Illaraza A, Modrall JG, Clagett GP: Atherosclerotic plaque composition assessed by virtual histology intravascular ultrasound and cerebral embolization after carotid stenting. *JVascSurg* 2010; 52: 1188-94.
688. Yamada K, Yoshimura S, Kawasaki M, et al.: Embolic complications after carotid artery stenting or carotid endarterectomy are associated with tissue characteristics of carotid plaques evaluated by magnetic resonance imaging. *Atherosclerosis* 2011; 215: 399-404.
689. Wissgott C, Schmidt W, Brandt-Wunderlich C, Behrens P, Andresen R: Clinical Results and Mechanical Properties of the Carotid CGUARD Double-Layered Embolic Prevention Stent. *J Endovasc Ther* 2017; 24: 130-7.
690. Moore WS, Popma JJ, Roubin GS, et al.: Carotid angiographic characteristics in the CREST trial were major contributors to periprocedural stroke and death differences between carotid artery stenting and carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2016; 63: 851-7, 8 e1.
691. Ohki T, Marin ML, Lyon RT, et al.: Ex vivo human carotid artery bifurcation stenting: correlation of lesion characteristics with embolic potential. *JVascSurg* 1998; 27: 463-71.
692. Gonzalez A, Gil-Peralta A, Mayol A, et al.: Internal carotid artery stenting in patients with near occlusion: 30-day and long-term outcome. *AJNR AmJNeuroradiol* 2011; 32: 252-8.
693. Kastrup A, Groschel K: Carotid endarterectomy versus carotid stenting: an updated review of randomized trials and subgroup analyses. *Acta Chir Belg* 2007; 107: 119-28.
694. Hussain MA, Alali AS, Mamdani M, et al.: Risk of intracranial hemorrhage after carotid artery stenting versus endarterectomy: a population-based study. *J Neurosurg* 2018: 1-8.
695. Taha MM, Sakaida H, Asakura F, et al.: Access site complications with carotid angioplasty and stenting. *SurgNeurol* 2007; 68: 431-7.
696. McKeivitt FM, Randall MS, Cleveland TJ, Gaines PA, Tan KT, Venables GS: The benefits of combined anti-platelet treatment in carotid artery stenting. 2005; 29: 522-7.
697. Huibers A, Halliday A, Bulbulia R, Coppi G, de Borst GJ, Group A-C: Antiplatelet Therapy in Carotid Artery Stenting and Carotid Endarterectomy in the Asymptomatic Carotid Surgery Trial-2. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016; 51: 336-42.



698. Qureshi AI, Luft AR, Sharma M, et al.: Frequency and determinants of postprocedural hemodynamic instability after carotid angioplasty and stenting. *Stroke* 1999; 30: 2086-93.
699. Lavoie P, Rutledge J, Dawoud MA, Mazumdar M, Riina H, Gobin YP: Predictors and timing of hypotension and bradycardia after carotid artery stenting. *AJNR AmJNeuroradiol* 2008; 29: 1942-7.
700. Bussiere M, Lownie SP, Lee D, Gulka I, Leung A, Pelz DM: Hemodynamic instability during carotid artery stenting: the relative contribution of stent deployment versus balloon dilation. *JNeurosurg* 2009; 110: 905-12.
701. Medel R, Crowley RW, Dumont AS: Hyperperfusion syndrome following endovascular cerebral revascularization. *NeurosurgFocus* 2009; 26: E4.
702. Tan GS, Phatouros CC: Cerebral hyperperfusion syndrome post-carotid artery stenting. *JMed Imaging RadiatOncol* 2009; 53: 81-6.
703. Barkat M, Hajibandeh S, Hajibandeh S, Torella F, Antoniou GA: Systematic Review and Meta-analysis of Dual Versus Single Antiplatelet Therapy in Carotid Interventions. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016.
704. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al.: [2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC)]. *G Ital Cardiol (Rome)* 2016; 17: 831-72.
705. Moulakakis KG, Mylonas SN, Lazaris A, et al.: Acute Carotid Stent Thrombosis: A Comprehensive Review. *Vascular and Endovascular Surgery* 2016; 50: 511-21.
706. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al.: Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation* 2018; 138: e618-e51.
707. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al.: Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2017; 377: 1513-24.
708. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al.: Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2019; 380: 1509-24.
709. Groschel K, Ernemann U, Schulz JB, Nagele T, Terborg C, Kastrup A: Statin therapy at carotid angioplasty and stent placement: Effect on procedure-related stroke, myocardial infarction, and death. *Radiology* 2006; 240: 145-51.
710. Reiff T, Amiri H, Rohde S, Hacke W, Ringleb PA: Statins reduce peri-procedural complications in carotid stenting. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014; 48: 626-32.
711. Im SH, Han MH, Kim SH, Kwon BJ: Transcutaneous temporary cardiac pacing in carotid stenting: noninvasive prevention of angioplasty-induced bradycardia and hypotension. *JEndovascTher* 2008; 15: 110-6.
712. Lieb M, Shah U, Hines GL: Cerebral hyperperfusion syndrome after carotid intervention: a review. *Cardiol Rev* 2012; 20: 84-9.
713. Muller-Schunk S, Linn J, Peters N, et al.: Monitoring of clopidogrel-related platelet inhibition: correlation of nonresponse with clinical outcome in supra-aortic stenting. *AJNR AmJNeuroradiol* 2008; 29: 786-91.
714. Prabhakaran S, Warrior L, Wells KR, Jhaveri MD, Chen M, Lopes DK: The utility of quantitative magnetic resonance angiography in the assessment of intracranial in-stent stenosis. *Stroke* 2009; 40: 991-3.
715. Taschner CA, Treier M, Schumacher M, Berlis A, Weber J, Niesen W: Mechanical thrombectomy with the Penumbra recanalization device in acute ischemic stroke. *JNeuroradiol* 2011; 38: 47-52.
716. Adams RJ, Albers G, Alberts MJ, et al.: Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2008; 39: 1647-52.
717. Allen DS, Marso SP, Lindsey JB, Kennedy KF, Safley DM: Comparison of bleeding complications using arterial closure device versus manual compression by propensity matching in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *AmJCardiol* 2011; 107: 1619-23.
718. Doberstein CE, Goldman MA, Grossberg JA, Spader HS: The safety and feasibility of outpatient carotid endarterectomy. *Clin Neurol Neurosurg* 2012; 114: 108-11.
719. Sheehan MK, Baker WH, Littooy FN, Mansour MA, Kang SS: Timing of postcarotid complications: a guide to safe discharge planning. *J Vasc Surg* 2001; 34: 13-6.
720. Muller MD, von Felten S, Algra A, et al.: Immediate and Delayed Procedural Stroke or Death in Stenting Versus Endarterectomy for Symptomatic Carotid Stenosis. *Stroke* 2018; 49: 2715-22.
721. Masuhr F, Busch M: Ambulatory carotid stenting in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. *Stroke* 2002; 33: 1168-9.

722. Al-Mubarak N, Roubin GS, Vitek JJ, New G, Iyer SS: Procedural safety and short-term outcome of ambulatory carotid stenting. *Stroke* 2001; 32: 2305-9.
723. Hussain MA, Mamdani M, Tu JV, et al.: Association between operator specialty and outcomes after carotid artery revascularization. *J Vasc Surg* 2018; 67: 478-89 e6.
724. Poorthuis MHF, Brand EC, Halliday A, Bulbulia R, Bots ML, de Borst GJ: High Operator and Hospital Volume are Associated With a Decreased Risk of Death and Stroke Following Carotid Revascularization: A Systematic Review and Meta-analysis: Authors' Reply. *Ann Surg* 2018.
725. Poorthuis MHF, Brand EC, Halliday A, Bulbulia R, Bots ML, de Borst GJ: High Operator and Hospital Volume Are Associated With a Decreased Risk of Death and Stroke After Carotid Revascularization: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg* 2019; 269: 631-41.
726. Aronow HD, Collins TJ, Gray WA, et al.: SCAI/SVM expert consensus statement on carotid stenting: Training and credentialing for carotid stenting. *Catheter Cardiovasc Interv* 2016; 87: 188-99.
727. (DEGIR) DGfIR: Prüfungsordnung für die DeGIR-/DGNR-Zertifizierungen Stufe 2 <https://www.degir.de/de-DE/5080/stufe-2/> (last accessed on May 11 2019).
728. Bischof G, Pratschner T, Kail M, et al.: Anticoagulants, antiaggregants or nothing following carotid endarterectomy? *EurJvascSurg* 1993; 7: 364-9.
729. Killeen SD, Andrews EJ, Redmond HP, Fulton GJ: Provider volume and outcomes for abdominal aortic aneurysm repair, carotid endarterectomy, and lower extremity revascularization procedures. *J Vasc Surg* 2007; 45: 615-26.
730. Timaran CH, Mantese VA, Malas M, et al.: Differential outcomes of carotid stenting and endarterectomy performed exclusively by vascular surgeons in the Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST). *J Vasc Surg* 2013; 57: 303-8.
731. Enomoto LM, Hill DC, Dillon PW, Han DC, Hollenbeak CS: Surgical specialty and outcomes for carotid endarterectomy: evidence from the National Surgical Quality Improvement Program. *J Surg Res* 2014; 188: 339-48.
732. Hollenbeak CS, Bowman AR, Harbaugh RE, Casale PN, Han D: The impact of surgical specialty on outcomes for carotid endarterectomy. *J Surg Res* 2010; 159: 595-602.
733. Shah DM, Darling RC, 3rd, Chang BB, et al.: Analysis of factors contributing to improved outcome for carotid endarterectomy. *Semin Vasc Surg* 2004; 17: 257-9.
734. Huber TS, Seeger JM: Dartmouth Atlas of Vascular Health Care review: impact of hospital volume, surgeon volume, and training on outcome. *J Vasc Surg* 2001; 34: 751-6.
735. Teso D, Frattini JC, Dardik A: Improved outcomes of carotid endarterectomy: The critical role of vascular surgeons. *Seminars in vascular surgery* 2004; 17: 214-8.
736. AbuRahma AF, Stone PA, Srivastava M, et al.: The effect of surgeon's specialty and volume on the perioperative outcome of carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2013; 58: 666-72.
737. Feasby TE, Quan H, Ghali WA: Hospital and surgeon determinants of carotid endarterectomy outcomes. *Arch Neurol* 2002; 59: 1877-81.
738. Hannan EL, Popp AJ, Feustel P, et al.: Association of surgical specialty and processes of care with patient outcomes for carotid endarterectomy. *Stroke* 2001; 32: 2890-7.
739. <https://www.bundesärztekammer.de/aerzte/aus-weiter-fortbildung/weiterbildung/muster-weiterbildungsordnung/>: (last accessed on 18. März 2019).
740. Kuhn A, Sollner H, Eckstein HH: Epidemiology and inpatient treatment of vascular diseases in Germany: English Version. *Gefasschirurgie* 2016; 21: 14-23.
741. Phillips P, Poku E, Essat M, et al.: Systematic review of carotid artery procedures and the volume-outcome relationship in Europe. *Br J Surg* 2017; 104: 1273-83.
742. Kallmayer MA, Salvermoser M, Knappich C, et al.: Quality appraisal of systematic reviews, and meta-analysis of the hospital/surgeon-linked volume-outcome relationship of carotid revascularization procedures. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2019.
743. Fiehler J, Jansen O, Berger J, Eckstein HH, Ringleb PA, Stinge R: Differences in complication rates among the centres in the SPACE study. *Neuroradiology* 2008; 50: 1049-53.
744. Calvet D, Mas JL, Algra A, et al.: Carotid stenting: is there an operator effect? A pooled analysis from the carotid stenting trialists' collaboration. *Stroke* 2014; 45: 527-32.

745. Gonzales NR, Demaerschalk BM, Voeks JH, et al.: Complication rates and center enrollment volume in the carotid revascularization endarterectomy versus stenting trial. *Stroke* 2014; 45: 3320-4.
746. ICACSF: ICACSF Standards for the Accreditation of Carotid Stenting Facilities. [www.icacsfg.org](http://www.icacsfg.org) 2011.
747. Holt PJ, Poloniecki JD, Loftus IM, Thompson MM: The relationship between hospital case volume and outcome from carotid endarterectomy in England from 2000 to 2005. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 34: 646-54.
748. Kuehnl A, Tsantilas P, Knappich C, et al.: Significant Association of Annual Hospital Volume With the Risk of Inhospital Stroke or Death Following Carotid Endarterectomy but Likely Not After Carotid Stenting: Secondary Data Analysis of the Statutory German Carotid Quality Assurance Database. *Circ Cardiovasc Interv* 2016; 9.
749. Sidloff DA, Gokani VJ, Stather PW, Choke E, Bown MJ, Sayers RD: National Vascular Registry Report on surgical outcomes and implications for vascular centres. *Br J Surg* 2014; 101: 637-42.
750. Kantonen I, Lepantalo M, Salenius JP, Matzke S, Luther M, Ylonen K: Influence of surgical experience on the results of carotid surgery. The Finnvasc Study Group. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998; 15: 155-60.
751. Kragsterman B, Logason K, Ahari A, Troeng T, Parsson H, Bergqvist D: Risk factors for complications after carotid endarterectomy--a population-based study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 28: 98-103.
752. Kuhan G, Gardiner ED, Abidia AF, et al.: Risk modelling study for carotid endarterectomy. *Br J Surg* 2001; 88: 1590-4.
753. Kuhan G, Marshall EC, Abidia AF, Chetter IC, McCollum PT: A Bayesian hierarchical approach to comparative audit for carotid surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; 24: 505-10.
754. Holt PJ, Poloniecki JD, Loftus IM, Thompson MM: Meta-analysis and systematic review of the relationship between hospital volume and outcome following carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33: 645-51.
755. NHS: <https://www.england.nhs.uk/commissioning/spec-services/npc-crg/group-a/a04/> (last accessed on December 28, 2018).
756. Smout J, Macdonald S, Weir G, Stansby G: Carotid artery stenting: relationship between experience and complication rate. *Int J Stroke* 2010; 5: 477-82.
757. Hawkins BM, Kennedy KF, Aronow HD, et al.: Hospital variation in carotid stenting outcomes. *JACC Cardiovasc Interv* 2015; 8: 858-63.
758. Epstein AJ, Yang L, Yang F, Groeneveld PW: A comparison of clinical outcomes from carotid artery stenting among US hospitals. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014; 7: 574-80.
759. Sgroi MD, Darby GC, Kabutey NK, Barleben AR, Lane JS, 3rd, Fujitani RM: Experience matters more than specialty for carotid stenting outcomes. *J Vasc Surg* 2015; 61: 933-8.
760. Shishehbor MH, Venkatachalam S, Gray WA, et al.: Experience and outcomes with carotid artery stenting: an analysis of the CHOICE study (Carotid Stenting for High Surgical-Risk Patients; Evaluating Outcomes Through the Collection of Clinical Evidence). *JACC Cardiovasc Interv* 2014; 7: 1307-17.
761. Badheka AO, Chothani A, Panaich SS, et al.: Impact of symptoms, gender, co-morbidities, and operator volume on outcome of carotid artery stenting (from the Nationwide Inpatient Sample [2006 to 2010]). *Am J Cardiol* 2014; 114: 933-41.
762. Nallamothu BK, Gurm HS, Ting HH, et al.: Operator experience and carotid stenting outcomes in Medicare beneficiaries. *JAMA* 2011; 306: 1338-43.
763. Setacci C, Chisci E, Setacci F, Iacoponi F, de Donato G, Rossi A: Siena carotid artery stenting score: a risk modelling study for individual patients. *Stroke* 2010; 41: 1259-65.
764. Gray WA, Rosenfield KA, Jaff MR, Chaturvedi S, Peng L, Verta P: Influence of site and operator characteristics on carotid artery stent outcomes: analysis of the CAPTURE 2 (Carotid ACCULINK/ACCUNET Post Approval Trial to Uncover Rare Events) clinical study. *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 4: 235-46.
765. Smout J, Macdonald S, Weir G, Stansby G: Carotid artery stenting: relationship between experience and complication rate. *Int J Stroke* 2010; 5: 477-82.
766. Hobson RW, Howard VJ, Roubin GS, et al.: Carotid artery stenting is associated with increased complications in octogenarians: 30-day stroke and death rates in the CREST lead-in phase. *J Vasc Surg* 2004; 40: 1106-11.
767. Hopkins LN, Roubin GS, Chakhtoura EY, et al.: The Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial: credentialing of interventionalists and final results of lead-in phase. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2010; 19: 153-62.
768. Borchelt M, Pientka L, Wrobel N, Arbeitsgruppe der Bundesarbeitsgemeinschaft der klinisch-geriatrischen Einrichtungen e.V. der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie und der Deutschen Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie: Abgrenzungskriterien der Geriatrie. Version 1.3. 2004.

769. Teufelsbauer H, Polterauer P, Prusa A: Der geriatrische Patient aus chirurgischer Sicht: Infrarenales Aortenaneurysma und Carotisstenose. *Acta Chir Austriaca* 2001; 33: 223-7.
770. McRae PJ, Peel NM, Walker PJ, de Looze JW, Mudge AM: Geriatric syndromes in individuals admitted to vascular and urology surgical units. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62: 1105-9.
771. Bachmann S, Finger C, Huss A, Egger M, Stuck AE, Clough-Gorr KM: Inpatient rehabilitation specifically designed for geriatric patients: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2010; 340: c1718.
772. Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation: Arbeitshilfe zur geriatrischen Rehabilitation. Schriftenreihe der Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation 2008; Heft 6.
773. Bjarnason-Wehrens B: Deutsche Leitlinie zur Rehabilitation von Patienten mit Herz-Kreislaufkrankungen. *Clin Res Cardiol* 2007; p. 1-54.
774. Bjarnason-Wehrens B, Bott D, Benesch L, et al.: Long-term results of a three-week intensive cardiac out-patient rehabilitation program in motivated patients with low social status. *ClinResCardiol* 2007; 96: 77-85.
775. Bjarnason-Wehrens B, Grande G, Loewel H, Voller H, Mittag O: Gender-specific issues in cardiac rehabilitation: do women with ischaemic heart disease need specially tailored programmes? *EurJCardiovascPrevRehabil* 2007; 14: 163-71.
776. Rieger H: Medizinische Rehabilitation. Rieger H ed., *Klinische Angiologie*. Heidelberg-Berlin-New York: Springer 1999.1999.
777. Fahrig C, Baitsch G, Prokein R, et al.: Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Angiologie zur Rehabilitation von Patienten mit Gefäßerkrankungen. [http://www.dga-gefaessmedizinde/uploads/media/reha\\_gefaesserkrpdf](http://www.dga-gefaessmedizinde/uploads/media/reha_gefaesserkrpdf) 2005.
778. McNeil JJ, Woods RL, Nelson MR, et al.: Effect of Aspirin on Disability-free Survival in the Healthy Elderly. *N Engl J Med* 2018; 379: 1499-508.
779. Group ASC, Bowman L, Mafham M, et al.: Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2018; 379: 1529-39.
780. Garcia D, Ansari M, Benjo A, et al.: Should cilostazol be included into the treatment post carotid stenting? : A meta-analysis. *Cardiology (Switzerland)* 2014; 128: 363.
781. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al.: 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines. *Circulation* 2009; 120: e169-e276.
782. Sobel M, Verhaeghe R: Antithrombotic therapy for peripheral artery occlusive disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 815S-43S.
783. 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* 2011; 57: 1002-44.
784. Bates ER, Babb JD, Casey DE, Jr., et al.: ACCF/SCAI/SVMB/SIR/ASITN 2007 Clinical Expert Consensus Document on carotid stenting. *VascMed* 2007; 12: 35-83.
785. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al.: European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) : the fifth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Int J Behav Med* 2012; 19: 403-88.
786. Jackson RS, Sidawy AN, Amdur RL, MacSata RA: Obesity is an independent risk factor for death and cardiac complications after carotid endarterectomy. *Journal of the American College of Surgeons* 2012; 214: 148-55.
787. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi GF: Effects of continuous positive airway pressure on early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 706-12.
788. Drager LF, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G: Obstructive sleep apnea: an emerging risk factor for atherosclerosis. *Chest* 2011; 140: 534-42.

789. Harvey MJ, Nadeem R, Khan A, et al.: Patients with obstructive sleep apnea display increased intima media thickness suggestive of atherosclerotic processes: A meta-analysis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2013; 187: no pagination.
790. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al.: Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010; 376: 112-23.
791. Sander D, Etgen T: [Secondary prevention of stroke according to PROFESS and SPARCL]. *Internist (Berl)* 2009; 50: 1227-38.
792. Schneider CA, Erdmann E: [Secondary prevention of cardiovascular diseases]. *Internist (Berl)* 2004; 45 Suppl 1: S23-S30.
793. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al.: [2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias]. *Kardiol Pol* 2016; 74: 1234-318.
794. Ärzteschaft AdD: Arzneiverordnung in der Praxis: Fellstoffwechselstörungen (last accessed on 1 39).
795. Chen DC, Armstrong EJ, Singh GD, Amsterdam EA, Laird JR: Adherence to guideline-recommended therapies among patients with diverse manifestations of vascular disease. *Vasc Health Risk Manag* 2015; 11: 185-92.
796. Gallino A, Aboyans V, Diehm C, et al.: Non-coronary atherosclerosis. *Eur Heart J* 2014; 35: 1112-9.
797. Santos IS, Bittencourt MS, Goulart AC, et al.: Insulin resistance is associated with carotid intima-media thickness in non-diabetic subjects. A cross-sectional analysis of the ELSA-Brasil cohort baseline. *Atherosclerosis* 2017; 260: 34-40.
798. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, et al.: Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA* 2012; 308: 796-803.
799. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, et al.: Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2012; 379: 2053-62.
800. Spence JD, Hackam DG: Treating arteries instead of risk factors: a paradigm change in management of atherosclerosis. *Stroke* 2010; 41: 1193-9.
801. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, et al.: Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med* 2011; 365: 2078-87.
802. Laloux P: Risk and benefit of statins in stroke secondary prevention. *Curr Vasc Pharmacol* 2013; 11: 812-6.
803. AbuRahma AF, Srivastava M, Stone PA, et al.: Effect of statins on early and late clinical outcomes of carotid endarterectomy and the rate of post-carotid endarterectomy restenosis. *J Am Coll Surg* 2015; 220: 481-7.
804. Lipsy RJ: The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *J Manag Care Pharm* 2003; 9: 2-5.
805. Alhusban A, Fagan SC: Secondary prevention of stroke in the elderly: a review of the evidence. *Am J Geriatr Pharmacother* 2011; 9: 143-52.
806. Zierler RE, Jordan WD, Lal BK, et al.: The Society for Vascular Surgery practice guidelines on follow-up after vascular surgery arterial procedures. *J Vasc Surg* 2018; 68: 256-84.
807. Lal BK, Kaperonis EA, Cuadra S, Kapadia I, Hobson RW, 2nd: Patterns of in-stent restenosis after carotid artery stenting: classification and implications for long-term outcome. *J Vasc Surg* 2007; 46: 833-40.
808. Wasser K, Groschel S, Wohlfahrt J, Groschel K: Predictors of carotid artery in-stent restenosis. *Perspectives in Medicine* 2012; 1-12: 122-8.
809. Kallmayer M, Tsantilas P, Zieger C, et al.: Ultrasound surveillance after CAS and CEA: what's the evidence? *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2014; 55: 33-41.
810. Golledge J, Cuming R, Ellis M, Beattie DK, Davies AH, Greenhalgh RM: Clinical follow-up rather than duplex surveillance after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 1997; 25: 55-63.
811. Roth SM, Back MR, Bandyk DF, Avino AJ, Riley V, Johnson BL: A rational algorithm for duplex scan surveillance after carotid endarterectomy. *JVascSurg* 1999; 30: 453-60.
812. Naylor AR, John T, Howlett J, Gillespie I, Allan P, Ruckley CV: Surveillance imaging of the operated artery does not alter clinical outcome following carotid endarterectomy. *Br J Surg* 1996; 83: 522-6.
813. Ricco JB, Camiade C, Roumy J, Neau JP: Modalities of surveillance after carotid endarterectomy: impact of surgical technique. *Ann Vasc Surg* 2003; 17: 386-92.
814. Ballotta E, Da Giau G, Meneghetti G, Barbon B, Militello C, Baracchini C: Progression of atherosclerosis in asymptomatic carotid arteries after contralateral endarterectomy: a 10-year prospective study. *J Vasc Surg* 2007; 45: 516-22.

815. Cull DL, Cole T, Miller B, et al.: The value of a carotid duplex surveillance program for stroke prevention. *Annals of Vascular Surgery* 2011; 25: 887-94.
816. Nicolaidis AN, Kakkos SK, Griffin M, et al.: Severity of asymptomatic carotid stenosis and risk of ipsilateral hemispheric ischaemic events: results from the ACSRS study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 30: 275-84.
817. Willfort-Ehringer A, Ahmadi R, Gessl A, et al.: Neointimal proliferation within carotid stents is more pronounced in diabetic patients with initial poor glycaemic state. *Diabetologia* 2004; 47: 400-6.
818. Schaberle W, Heim GR, Leyerer L: Sonographic surveillance after carotid artery stent implantation (CAS): Grading of recurrent stenoses and stent displacement: Aspects of measurement methods and review of the literature. *Gefasschirurgie* 2013; 18: 394-9.
819. Hellings WE, Moll FL, de Vries JP, de Bruin P, de Kleijn DP, Pasterkamp G: Histological characterization of restenotic carotid plaques in relation to recurrence interval and clinical presentation: a cohort study. *Stroke* 2008; 39: 1029-32.
820. Zhou W, Felkai DD, Evans M, et al.: Ultrasound criteria for severe in-stent restenosis following carotid artery stenting. *J Vasc Surg* 2008; 47: 74-80.
821. De Donato G, Setacci C, Deloose K, Peeters P, Cremonesi A, Bosiers M: Long-term results of carotid artery stenting. *JVascSurg* 2008; 48: 1431-40.
822. AbuRahma AF, Abu-Halimah S, Bensenhaver J, et al.: Primary carotid artery stenting versus carotid artery stenting for postcarotid endarterectomy stenosis. *JVascSurg* 2009; 50: 1031-9.
823. AbuRahma AF, Stone P, Deem S, Dean LS, Keiffer T, Deem E: Proposed duplex velocity criteria for carotid restenosis following carotid endarterectomy with patch closure. *JVascSurg* 2009; 50: 286-91, 91.
824. Garcia-Toca M, Rodriguez HE, Naughton PA, et al.: Are Carotid Stent Fractures Clinically Significant? *CardiovascInterventRadiol* 2011.
825. Pourier VE, de Borst GJ: Technical options for treatment of in-stent restenosis after carotid artery stenting. *J Vasc Surg* 2016; 64: 1486-96.
826. Yuan G, Zhou S, Wu W, Zhang Y, Lei J, Huang B: Carotid Artery Stenting Versus Carotid Endarterectomy for Treatment of Asymptomatic Carotid Artery Stenosis. *Int Heart J* 2018; 59: 550-8.
827. Galyfos G, Sachsamanis G, Anastasiadou C, et al.: Carotid endarterectomy versus carotid stenting or best medical treatment in asymptomatic patients with significant carotid stenosis: A meta-analysis. *Cardiovasc Revasc Med* 2018.
828. Li Y, Yang JJ, Zhu SH, Xu B, Wang L: Long-term efficacy and safety of carotid artery stenting versus endarterectomy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2017; 12: e0180804.
829. Flu WJ, Schouten O, van Kuijk JP, Poldermans D: Perioperative cardiac damage in vascular surgery patients. *Eur J Vasc EndovascSurg* 2010; 40: 1-8.
830. Flu WJ, van Kuijk JP, Voute MT, et al.: Asymptomatic low ankle-brachial index in vascular surgery patients: a predictor of perioperative myocardial damage. *EurJVascEndovascSurg* 2010; 39: 62-9.
831. Landesberg G, Shatz V, Akopnik I, et al.: Association of cardiac troponin, CK-MB, and postoperative myocardial ischemia with long-term survival after major vascular surgery. *J AmCollCardiol* 2003; 42: 1547-54.

Erstveröffentlichung 08/2012

Überarbeitung von 02/2020

Nächste Überprüfung geplant 02/2025

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!

Autorisiert für elektronische Publikation

AWMF online