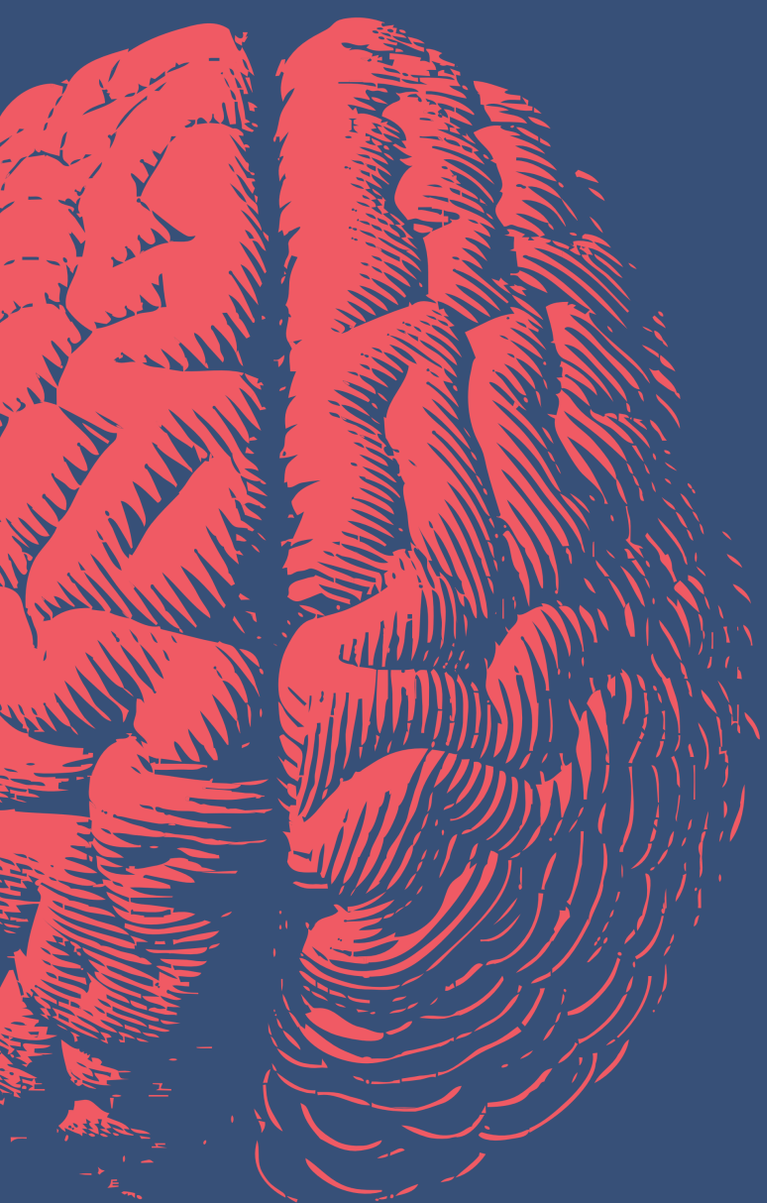
sano

Strukturierte ambulante
Nachsorge nach Schlaganfall



Studienhandbuch

Gefördert durch:

Gemeinsamer
Bundesausschuss
Innovationsausschuss

Herausgeber und Studienleitung

Prof. Dr. Armin Grau
Direktor der Neurologischen Klinik
Klinikum Ludwigshafen am Rhein
Bremserstraße 79
67063 Ludwigshafen

Leitung Evaluation

Prof. Dr. Peter U. Heuschmann
Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie
Universität Würzburg

Folgende Personen haben einzelne Kapitel des Studienhandbuchs verfasst bzw. waren an der Erstellung beteiligt (in alphabetischer Reihenfolge):

Prof. Dr. med. Heinrich Audebert, Charité - Universitätsmedizin Berlin

Anke Gritschnik, Klinikum Ludwigshafen

Prof. Dr. med. Gerd Hamann, Bezirkskrankenhaus Günzburg

Dr. med. Bettina Hartmann, Klinikum Ludwigshafen

Dr. med. Moritz Keller, Klinikum Ludwigshafen

Dr. med. Jakob Kluge, Klinikum Ludwigshafen

Prof. Dr. med. Dirk Sander, Bendictus Krankenhaus Tutzing

Dr. med. Jan Christopher Schwarzbach, Klinikum Ludwigshafen

Gestaltung und Satz: Dr. med. Moritz Keller, Klinikum Ludwigshafen

Dieses Studienhandbuch ist nur für den internen Gebrauch in SANO bestimmt.

Hinweis:
Alle Angaben zu Indikation, Applikation und Dosierung von Medikamenten im Studienhandbuch erfolgten nach dem aktuellen Wissensstand bei Fertigstellung.
Für die Richtigkeit der Angaben übernehmen die Autoren keine Gewähr.
Benutzer des Studienhandbuchs müssen die gegebenen Empfehlungen sorgfältig prüfen und sind verantwortlich für Dosierung und Applikation von Medikamenten.

Version 1.1
Stand 4.12.2018

Vorbemerkung

Dieses Handbuch stellt einen Anhang des Studienprotokolls dar. Die Kapitel des Handbuches beschreiben in knapper Form zu jedem Thema den wissenschaftlichen Hintergrund, sie stellen die aktuellen Leitlinien dar mit einem Schwerpunkt auf den maßgeblichen deutschen Leitlinien, sie definieren den Risikofaktor und erläutern die angestrebten Ziele, sie definieren die Hypothese(n) und den sekundären Endpunkt und geben Empfehlungen zur Zielerreichung.

Dabei ist es wichtig festzuhalten, dass in SANO im Gegensatz etwa zu randomisierten Studien nach Arzneimittelgesetz, den behandelnden Ärzten keine „Vorschriften“ zur Therapie gemacht werden. Für die jeweiligen Zentren besteht Therapiefreiheit.

Insbesondere ist darauf abzuheben, dass Zieldefinitionen und Therapieauswahl immer auch im Diskurs mit Patienten und Angehörigen erfolgen sollen und nicht einem starren Schema folgen.

Im Text wird an verschiedenen Stellen auf → **Zusatzmaterial** verwiesen, das Ihnen in elektronischer Form zur Verfügung gestellt wird.

Inhaltsverzeichnis

1 Aufbau der regionalen Netzwerke **6**

2 Zielvereinbarungen mit den Patienten und Motivational Interviewing **12**

3 Arterielle Hypertonie **14**

4 Diabetes mellitus **24**

5 Hyperlipidämie **37**

6 Thrombozytenaggregationshemmer **42**

7 Orale Antikoagulation bei kardioembolischen Hirninfarkten bzw. bei Vorhofflimmern **47**

8 Karotisstenosen und Ultraschallverlaufskontrollen **54**

9 Nikotinkonsum und Rauchentwöhnung **61**

10 Ernährung, Körpergewicht und Alkoholkonsum **68**

11 Körperliche Aktivität **78**

12 Depression (Post-Stroke depression, PSD) und Angst **85**

13 Kognitive Beeinträchtigungen und Demenz nach Schlaganfall **95**

14 Heil- und Hilfsmittelversorgung **103**

15 Sturzprävention **111**

16 OSAS, Grippeschutzimpfung und postmenopausale Hormonersatztherapie **118**

1 Aufbau der regionalen Netzwerke

1.1 Leitbild und Grundsätze

SANO basiert auf dem Leitbild einer sektorübergreifenden und berufsgruppenübergreifenden Zusammenarbeit in der Nachsorge nach einem Schlaganfall. Im Zentrum steht dabei die Zusammenarbeit zwischen dem Hausarzt und der akutversorgenden Klinik. Die Klinik wird repräsentiert durch einen Schlaganfallkoordinator (SK) und eine Schlaganfallpflegekraft (SP). Daneben werden weitere Fachärzte, Therapeuten und andere Berufsgruppe in einem zu bildenden regionalen Netzwerk eng einbezogen (s.u.).

Ein weiterer wichtiger Grundsatz in SANO ist die Patientenzentriertheit. (Anmerkungen: Die Ausführungen beziehen sich, außer wenn speziell vermerkt immer auf beide Geschlechter; nur der Einfachheit halber wird im Allgemeinen die männliche Bezeichnung gewählt). Der Patient wird über das Krankheitsbild Schlaganfall im Allgemeinen und über die Mechanismen „seines“ Schlaganfalls im speziellen sowie über alle Risikofaktoren detailliert aufgeklärt. Alle Patientengespräche erfolgen in einer auf die Bedürfnisse und Fähigkeiten des Patienten zugeschnittenen Weise. Es steht ausreichend Zeit zur Verfügung, Patienten und Angehörige können ausreichend Fragen stellen. Informationsmaterial wird in didaktisch ansprechender Weise für die Gespräche zur Verfügung gestellt und kann von den Patienten mit nach Hause genommen werden.

Dort wo hohe wissenschaftliche Evidenz und klare Leitlinienempfehlungen bestehen (z. B. Antithrombotika/Antikoagulantien, Antihypertensiva bei arterieller Hypertonie, ...), werden diese den Patienten in verständlicher Weise erläutert. Immer dort wo Ziele weniger eindeutig sind bzw. die persönlichen Möglichkeiten und Präferenzen des Patienten eine wichtige Rolle spielen (z. B. körperliche Aktivität, Körpergewicht, Nikotinabstinenz), werden die Ziele mit dem Patienten besprochen und diskutiert und seine jeweilige Entscheidung akzeptiert und übernommen.

Die Ziele werden bei jedem Besuch in der Klinik auf ihre Erreichung hin überprüft und es wird mit dem Patienten und seinen Angehörigen besprochen, ob an dem Ziel festgehalten werden soll oder ob es (nach unten oder oben) modifiziert werden soll. Der Hausarzt als meist langjähriger Begleiter des Patienten wird dabei in die Zielfestlegung eng einbezogen. Im Einzelfall können auch andere Ärzte oder Therapeuten in die Zielfestlegung einbezogen werden.

Der Patient wird in Gesprächen mit dem SK und der SP dazu motiviert, die jeweils definierten Ziele zu erreichen. Dazu wird die Technik des *motivational interviewing* benutzt. SK und SP werden in dieser Technik ausgebildet (s.u.).

1.2 Zusammensetzung und Aufbau des Schlaganfallnetzwerkes

Der Schlaganfall ist ein komplexes Krankheitsbild, das in der Nachsorge einer Zusammenarbeit einer ganzen Reihe von Berufsgruppen bedarf. Der Schlaganfall erfüllt alle Kriterien einer chronischen Erkrankung. Einerseits entsteht er auf der Grundlage langfristig wirksamer Risikofaktoren, die nach dem akuten Ereignis intensiv (weiter) behandelt werden müssen, andererseits geht er häufig mit Behinderungen einher, die eine längerfristige Nachbetreuung erforderlich machen.

Die genaue Zusammensetzung und der Aufbau des regionalen Schlaganfallnetzwerkes am Studienzentrum sind dem Studienteam mit wenigen Ausnahmen überlassen. Das Netzwerk setzt sich aus den folgenden Akteuren zusammen:

1.2.1 Schlaganfallkoordinator (SK) und Schlaganfallpflegekraft (SP)

Der SK baut das Netzwerk auf (s. u.) und hält die erforderlichen Kontakte aufrecht.

SK und SP betreuen die Patienten bei den klinischen Visiten (1, 3, 6, 9 Monate; Abschlussuntersuchung nach einem Jahr) und bei Fragen des Patienten und besonderen Situationen auch zwischendurch.

Sie sind behilflich bei der Vermittlung von Therapien und Terminen, insofern das nicht durch den Hausarzt erfolgen kann.

Die SP bietet auch Hausbesuche (v.a. im Hinblick auf die Sturzprävention sowie behindertengerechte Wohnungsgestaltung) an, wenn dies vom Patienten gewünscht und vom Hausarzt bzw. Therapeuten nicht übernommen wird. Die SP führt die CRFs und führt die Untersuchung mittels Skalen bei den verschiedenen Visits durch.

Der SK legt zusammen mit dem Patienten und dem Hausarzt die Ziele der Sekundärprophylaxe fest und hält im Laufe des Jahres engen Kontakt mit dem Hausarzt. Er überprüft bei den Visiten das Auftreten von Komplikationen, die Medikation und die Zieleinhaltung bezüglich der vaskulären Risikofaktoren.

Wenn der Patient in eine Reha-Klinik geht oder eine teilstationäre Reha durchführt, nimmt der SK zu Beginn und am Ende der Reha Kontakt auf mit dem dort betreuenden Arzt und dokumentiert aus dem Gespräch bzw. dem Entlassbrief wichtige Daten zum Reha-Verlauf und den Reha-Inhalten.

1.2.2 Hausärzte

Der Hausarzt ist der permanente Ansprechpartner für den Patienten, der sich in der Regel mindestens einmal im Vierteljahr nach der Entlassung aus der Klinik bzw. der Reha-Klinik bei ihm vorstellt. Der Hausarzt legt gemeinsam mit dem Patienten und dem SK die sekundärprophylaktischen Ziele fest. Der Hausarzt überprüft routinemäßig die Medikation und die Einstellung der Risikofaktoren.

Er informiert den SK über wesentliche Abweichungen und Komplikationen bei dem Patienten. Zudem gibt er beim Einschluss und beim Abschluss der Studie wichtige Informationen über den Patienten (Laborwerte, Dokumente zu Komplikationen, z.B. Klinikentlassbriefe etc.) nach entsprechender Schweigepflichtsentbindung an den SK weiter.

Die Hausärzte werden zunächst schriftlich vor dem Studienstart durch den SK über das Projekt zur strukturierten ambulanten Nachsorge nach Schlaganfall (SANO) informiert und eine regionale fakultative Informationsveranstaltung wird angeboten.

Das entsprechende schriftliche Informationsmaterial ebenso wie das Material zur Informationsveranstaltung wird dem Studienzentrum vom Sponsor zur Verfügung gestellt. Es umfasst den wissenschaftlichen Hintergrund und Zielsetzung des Projekts SANO, Grundlagen zur Zusammensetzung des Schlaganfallnetzwerkes und zeigt die individuellen Verpflichtungen und Vorteile einer Beteiligung auf.

Der Hausarzt schließt nach Vermittlung durch den SK für jeden eingeschlossenen Patienten einen Standard-Vertrag mit Klinikum der Stadt Ludwigshafen als Sponsor der Studie und erhält für seine Leistungen eine pauschalierte Vergütung. Der entsprechende wissenschaftliche Kooperationsvertrag wird dem Studienzentrum zur Weiterleitung an den Hausarzt zur Verfügung gestellt.

1.2.3 Fachärzte

Klinikinterne Fachärzte beraten den SK nach Bedarf bei speziellen Fragestellungen zu Beginn der Behandlung wie z. B. bei der Festlegung der Behandlungsziele und Therapieoptimierung hinsichtlich etwaige begleitender vaskulären Risikofaktoren und kardialen Begleiterkrankungen sowie vor allem wenn der Patient (noch) keinen niedergelassenen Facharzt für die einzelnen Bereiche zur Weiterbetreuung hat, jedoch der Beratung bedarf.

Unabhängig davon übernehmen niedergelassene Fachärzte die Betreuung des Patienten im ambulanten Rahmen. Wenn ein Patient durch einen niedergelassenen Facharzt betreut wird, soll der SK diesen Facharzt sofern notwendig mit einbeziehen und nach Möglichkeit in das bestehende Netzwerk mit einbinden. Der Hausarzt besitzt zudem in aller Regel ein Netzwerk an Fachärzten, mit denen er kooperiert und wählt die geeigneten Kollegen für den Patienten wie üblich aus.

Der SK baut zunächst innerhalb der Klinik ein Netzwerk an Fachärzten auf, die er bei Fragen zu Rate ziehen kann. Hierzu gehören ein Diabetologe, ein Kardiologe, ein Psychiater, möglicherweise auch ein Spezialist für Fettstoffwechselstörungen bzw. arterielle Hypertonie.

Der Studienkoordinator verschafft sich zudem vorab einen Überblick über die einzubindenden niedergelassenen Fachärzte in der Region und informiert diese schriftlich und nach Bedarf auch telefonisch über das Projekt, um diese in das Schlaganfallnetzwerk mit einzubeziehen. Das schriftliche Informationsmaterial wird dabei vom Sponsor zur Verfügung gestellt. Wenn die Region zu groß und die Zahl der infrage kommenden Fachärzte zu umfangreich ist, trifft der SK eine Auswahl nach eigener Maßgabe. Dies kann ggf. unter Einbeziehung der jeweiligen Berufsverbände oder anderer Vereinigungen geschehen.

SK und SP halten mithin Listen geeigneter Fachärzte vor, die sie dem Patienten nennen und bei denen sie für den Patienten auch ggf. erste Termine vereinbaren können (SP). Bei der Auswahl soll unter den geeigneten Fachärzten das Prinzip der Nähe zum Wohnort des Patienten bestehen. Eine Bevorzugung einzelner Fachärzte nach anderen insbesondere intransparenten Kriterien darf nicht erfolgen.

1.2.4 Diätassistenten

In jedem Zentrum müssen mind. zwei Diätassistenten (n=2 für Urlaubs- und Krankheitsvertretungen) zur Verfügung stehen, die den Patienten bei Studieneinschluss beraten und die auch für spätere Beratungen abhängig vom Behandlungsverlauf zur Verfügung stehen.

Dem Studienzentrum wird eine 0,1 Vollkraftstelle für einen Diätberater (bzw. ersatzweise andere Beratungsaufgaben) entsprechend dem TVÖD E8 für 24 Monate finanziert. Die Diätassistenten sollten frühzeitig und aktiv in die Arbeit des Studienteams mit einbezogen werden.

1.2.5 Klinikinterne Therapeuten und Sozialarbeiter

Für Fragen der Patienten bei den Visiten in den Kliniken sollen als Ansprechpartner Sozialarbeiter, Physio-

therapeuten, Ergotherapeuten und Logopäden, ggf. auch Neuropsychologen zur Verfügung stehen und benannt sein. Diese Personen sollen keine Therapien, sondern kurze Beratungen durchführen und bei Bedarf Empfehlungen zur Weiterbehandlung aussprechen, welche anschließend über den Hausarzt oder den SK unter Einbeziehung des lokalen Schlaganfallnetzwerkes vermittelt wird.

Wir empfehlen die klinikinternen Beteiligten frühzeitig in das Netzwerk mit einzubeziehen. Ein Angebot zur Teilnahme an der lokalen Informationsveranstaltung kann helfen Vorbehalte abzubauen und eine motivierte Mitarbeit zu gewährleisten. Ziel ist es die Patientenbetreuung im Rahmen des SANO-Projektes in die bestehenden Versorgungsangebote zu implementieren und über das Studienzentrum zu koordinieren.

1.2.6 Therapeuten im ambulanten Bereich (Physiotherapeuten, Ergotherapeuten, Logopäden, Neuropsychologen, Psychotherapeuten)

Ambulante Therapieangebote sind ein bedeutsamer Teil der ambulanten Nachsorge nach Schlaganfall. Ziel ist es, für Patienten, die einzelne Therapien benötigen, rasch geeignete Therapeuten möglichst wohnortnah mit freien Terminen anbieten zu können. Grundsätzlich stellt der Hausarzt und nicht der SK hierfür die jeweiligen Rezepte aus. Im Einzelfall kann auch die Klinik dies im Rahmen des Entlassmanagements übernehmen.

Dies umfasst Angebote zur ambulanten Physiotherapie, Ergotherapie und Logopädie, aber fakultativ auch Angebote zur ambulanten neuropsychologischen oder psychotherapeutischen Betreuung, wo angemessen.

Der SK nimmt (schriftlich) Kontakt auf zu den Therapeuten seiner Region, informiert über das Projekt und bittet um Mitteilung bzgl. Therapieschwerpunkten und der Möglichkeit, kurzfristig Termine anbieten zu können für Patienten nach Schlaganfällen und sich im Bedarfsfall über den SK/SP oder den Hausarzt an die Praxis wenden zu dürfen.

Ein entsprechendes Informationsschreiben wird dem SK vom Sponsor zur Verfügung gestellt. Wenn die Region zu groß und die Zahl der infrage kommenden Therapeuten zu umfangreich ist, trifft der SK eine Auswahl nach eigener Maßgabe. Dies kann ggf. unter Einbeziehung der jeweiligen Berufsverbände oder anderer Vereinigungen geschehen.

SK und SP halten mithin Listen geeigneter Therapeuten vor, die sie dem Patienten nennen und bei denen sie für den Patienten auch ggf. erste Termine vereinbaren können (SP). Bei der Auswahl soll unter den geeigneten Therapeuten das Prinzip der Nähe zum Wohnort des Patienten bestehen. Eine Bevorzugung einzelner Therapeuten nach anderen insbesondere intransparenten Kriterien darf nicht erfolgen.

Wenn der Hausarzt erfolgreich mit Therapeuten zusammenarbeitet, die geeignet sind für die Behandlung von Schlaganfallpatienten und die kurzfristig in ausreichender Frequenz Termine anbieten können oder wenn der Patient bereits solche Therapeuten kennt und bevorzugt, soll dieser Wahl gefolgt werden. In diesem Fall sollte zudem die Einbindung des Therapeuten in das Schlaganfallnetzwerk geprüft werden, wenn dies sinnvoll erscheint.

1.2.7 Reha-Kliniken und ambulante Reha-Angebote in der Region

Die Empfehlungen zum Abschluss einer stationären oder ambulanten Rehabilitation beinhalten wichtige Aspekte der ambulanten Nachsorge und müssen bei der Behandlung Beachtung finden. Die Reha-Einrichtungen werden daher zu Beginn und/oder Ende der Behandlung durch den SK kontaktiert und die Übermittlung des Entlassbriefes auch an den SK erbeten, um die ausgesprochenen Empfehlungen in der nachfolgenden Therapie berücksichtigen zu können.

Der SK informiert die Reha-Kliniken und die Anbieter ambulanter und teilstationärer neurologischer Rehabilitationen in seiner Region schriftlich über SANO. In dem Schreiben, das den Zentren durch den Sponsor zur Verfügung gestellt wird, werden die Reha-Einrichtungen darüber informiert, dass eine Kontaktaufnahme des SK zu Beginn und/oder am Ende der Reha erfolgen wird und der Entlassbrief auch an den SK adressiert werden soll.

1.2.8 Sportvereine, Koronarsportgruppen

Die Einbeziehung von Sportvereinen und Koronarsportgruppen leistet einen wichtigen Beitrag zur Erfüllung der festgelegten Bewegungsziele. Bei Schlaganfallpatienten sind spezielle Risiken und Hindernisse für Art und Intensität der körperlichen Aktivität zu beachten, wie z. B. erhöhtes Risiko von Stürzen oder Verletzungen sowie begleitende Komorbiditäten (z. B. kardiale Erkrankungen). Schlaganfallpatienten bedürfen daher häufig individueller Bewegungsangebote spezialisierter Anbieter.

Der SK nimmt schriftlich und bei Bedarf telefonisch Kontakt auf zu Sportvereinen, die Behindertensportgruppen oder Sportgruppen für Personen mit körperlichen Einschränkungen unterhalten und prüft, welche dieser Sportgruppen für Patienten nach Schlaganfällen mit unterschiedlichen Defiziten geeignet sind und inwiefern diese in das Schlaganfallnetzwerk eingebunden werden können. Ein entsprechendes Informationsschreiben wird vom Sponsor zur Verfügung gestellt. SK und SP informieren die Patienten anschlie-

ßend über jeweils für sie in Frage kommende Angebote.

1.2.9 Selbsthilfegruppen und Patientenvertreter

Die Einbeziehung von Selbsthilfegruppen und Patientenvertretern ist bedeutsam für die allgemeine Akzeptanz des Nachsorgeprogramms und kann wichtige Beiträge zur Problemerkennung und gemeinsamen Erarbeitung von Lösungsvorschlägen leisten. Weiterhin können Selbsthilfegruppen einen wichtigen Beitrag zum individuellen Wiedererhalt bzw. zur Bewahrung der Gesundheit leisten.

Der SK nimmt zu Beginn in einem Informationsschreiben Kontakt zu den lokalen Schlaganfall-Selbsthilfegruppen und Patientenvertretern auf und informiert über das Vorhaben. Bei Bedarf vertritt der SK das Projekt persönlich, auch in Form von Vorträgen. Im Verlauf des Projekts steht er im laufenden Kontakt mit den Schlaganfall-Selbsthilfegruppen seiner Region und empfiehlt den Patienten (wenn im Einzelfall angemessen) eine Kontaktaufnahme mit der Selbsthilfegruppe.

1.2.10 Raucherentwöhnungsprogramme

Die ärztliche Kurzintervention bei rauchenden Patienten sollte durch eine Vermittlung weiterführender Hilfsangebote wie Einzel- oder Gruppenbehandlung bzw. verhaltenstherapeutische Angebote ergänzt werden. Ein webbasiertes Ausstiegsprogramm mit einer Patientenbegleitung über 21 Tage bei der Entwöhnung bietet die Internetseite *www.rauchfrei-info.de*. Für eine Vermittlung weiterführender lokaler Angebote kann die Internetseite *www.anbieter-raucherberatung.de* der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) und des Deutschen Krebsforschungszentrums (dkfz) genutzt werden. Die BZgA bietet unter der Telefonnummer 0800 8313131 zudem eine kostenfreie Telefonberatung zur Raucherentwöhnung. Der SK stellt spezielle lokale Angebote zur Rauchentwöhnung zusammen, um sie Patienten im Einzelfall anbieten zu können.

1.2.11 Kochkurse und ambulante Diätberatung

Zur dauerhaften Umstellung der Ernährungsgewohnheiten sollte abhängig von den persönlichen Präferenzen des Studienteilnehmers die Diätberatung im Rahmen der Studienvisiten durch ambulante Angebote wie Kochkurse oder eine ambulante Fortführung der Diätberatung ergänzt werden.

Der SK informiert sich daher über das regionale Angebot an Kochkursen mit dem Ziel einer Gesundheitsförderung sowie ambulanten Angeboten zur Diätberatung und informiert über das Vorhaben.

1.3 Checkliste Aufbau des Schlaganfallnetzwerkes

1.3.1 Definition des Studienteams

Das Studienteam besteht im Kern aus mindestens einer Study nurse/Pflegekraft (Schlaganfallpflegekraft SP) und einem Studienkoordinator. Stellvertreter für beide Funktionen sollen benannt werden; alternativ kann auch ein Team aus je 2 SKs und 2 SPs gebildet werden. Im Einzelfall kann zusätzlich ein supervidierender Oberarzt benannt werden.

Bestandteil des Studienteams sind außerdem zwei Diätberater. Feste Ansprechpartner und Verantwortlichkeiten müssen definiert werden.

Alle Mitglieder des Studienteams müssen sich mit der Studie vertraut machen. Sie sollten wichtige Termine sowie den einzuhaltenden Zeitplan berücksichtigen und sicherstellen, dass bei einer anteiligen Beschäftigung feste Zeiträume zur Betreuung der Studie definiert werden. Das Studienteam sollte regelmäßige Treffen vereinbaren, um den Fortschritt der Studie zu monitorieren.

- ✓ Definition eines festgelegten Studienteams am Studienzentrum bestehend aus Studienkoordinator und Study nurse/Pflegekraft sowie Vertretern und ggf. eines supervidierenden Oberarztes
- ✓ Definition von mindestens zwei mit dem Studienteam assoziierten Diätberatern
- ✓ Definition fester Ansprechpartner und Verantwortlichkeiten
- ✓ Festlegung eindeutiger Zeiträume zur Betreuung der Studie sowie regelmäßiger Treffen des Studienteams

1.3.2 Übersicht über bestehende Versorgungsstrukturen

Der Aufbau des Schlaganfallnetzwerkes beginnt mit einer verlässlichen Übersicht über die bestehenden Versorgungsstrukturen einschließlich der im vorangehenden Abschnitt erfassten Akteure in der Region, welche in das Schlaganfallnetzwerk mit eingebunden werden sollen. Dies gilt sowohl für die klinikinternen Versorgungsangebote einschließlich Therapeuten und Fachärzte als auch eine Übersicht der in der Region tätigen Hausärzte, Fachärzte, Therapeuten sowie Sport- und Selbsthilfegruppen etc. Zur Erstellung einer entsprechenden Übersicht können allgemein zugängliche Informationsangebote wie das Branchenverzeichnis bis hin zu Auskünften der lokalen Berufsvertretungen oder Krankenkassen dienen. In die Erstellung der Übersicht sollten zudem alle in die Schlaganfallkomplexbehandlung vor Ort tätigen Fachbereiche aktiv mit eingebunden werden.

An jedem Studienzentrum sollte eine nach Berufsgruppen geordnete tabellarische Auflistung der am Schlaganfallnetzwerk beteiligten Akteure vorliegen und laufend aktualisiert werden. Diese sollte Kontaktdaten der betreffenden Akteure enthalten um bei Bedarf eine verzögerungsfreie Kontaktaufnahme zu gewährleisten.

- ✓ Auflistung der einzubeziehenden klinikinternen Fachärzte (jeweils mindestens ein Diabetologe, ein Kardiologe, ein Psychiater und möglicherweise ein Spezialist für Fettstoffwechselstörungen bzw. arterielle Hypertonie)
- ✓ Auflistung der einzubeziehenden Physiotherapeuten, Ergotherapeuten, Logopäden, Neuropsychologen und Sozialarbeitern (üblicherweise Teil des Teams zur Schlaganfallkomplexbehandlung vor Ort)
- ✓ Auflistung der Hausärzte der Region
- ✓ Auflistung der relevanten Fachärzte der Region einschließlich Diabetologen, Kardiologen, Psychiater und möglicherweise Spezialisten für Fettstoffwechselstörungen bzw. arterielle Hypertonie
- ✓ Informationen über die lokalen Therapieangebote zur ambulanten Nachsorge und Erstellung einer Liste ambulanter Angebote zur Physiotherapie, Ergotherapie, Logopädie, Psychotherapie und neuropsychologischen Betreuung.
- ✓ Auflistung der stationären, teilstationären und ambulanten Rehabilitationsangebote der Region
- ✓ Zusammenstellung von Informationen über regionale bewegungstherapeutische Angebote wie Koronarsportgruppen und Sportgruppen für körperlich eingeschränkte Menschen
- ✓ Auflistung der einzubeziehenden regionalen Selbsthilfegruppen
- ✓ Einholung von Informationen über lokale Angebote zur Raucherentwöhnung; hierbei kann das Vermittlungsangebot der BZgA unter www.anbieter-raucherberatung.de hilfreich sein.
- ✓ Informieren Sie sich zu lokalen Angeboten an gesundheitsfördernden Kochkursen sowie ambulanten Angeboten zur Diätberatung.

1.3.3 Regionale Informationsveranstaltung

Bereits vor Kontaktaufnahme mit den Hausärzten und den anderen Akteuren soll eine regionale Informationsveranstaltung durchgeführt werden. Den potenziellen Akteuren des Schlaganfallnetzwerkes sollte bereits zum Zeitpunkt der ersten Ansprache die Teilnahme angeboten werden. Das entsprechende Material zur Informationsveranstaltung wird vom Sponsor zur Verfügung gestellt. Bei der Terminierung der Informationsveranstaltung soll die antizipierte Dauer der Kontaktaufnahme mit allen Beteiligten sowie der geplante Beginn der Rekrutierungsphase der Studie an Ihrem Zentrum berücksichtigt werden (1.1.2019, spätestens 1.3.2019). Ggf. kann ein zweiter Termin der Informationsveranstaltung sinnvoll sein.

- ✓ Durchführung einer regionalen Informationsveranstaltung

1.3.4 Kontaktaufnahme zu den beteiligten Akteuren

Der Kontakt zu den beteiligten Akteuren kann, wo dies angemessen erscheint, in Form einer persönlichen Ansprache erfolgen. Ansonsten werden die vom Sponsor bereitgestellten Anschreiben verwendet, nachdem sie ggf. den lokalen Gegebenheiten angepasst wurden. Das vom Sponsor bereitgestellte Informationsmaterial sollte mitgereicht werden. Es ist sinnvoll, mit dem Aufbau des Netzwerks innerhalb des Studienzentrums zu beginnen. Dabei sollen Rückmeldungen und Reaktionen für die Ansprache weiterer Akteure berücksichtigt werden. Die Ansprechpartner sollten zu der regionalen Informationsveranstaltung eingeladen werden.

- ✓ Ansprache/Anschreiben der klinikinternen Fachärzte (jeweils mindestens ein Diabetologe, ein Kardiologe, ein Psychiater und möglicherweise ein Spezialist für Fettstoffwechselstörungen bzw. arterielle Hypertonie).
- ✓ Ansprache/Anschreiben der Physiotherapeuten, Ergotherapeuten, Logopäden, Neuropsychologen und Sozialarbeitern vor Ort (üblicherweise Teil des Teams zur Schlaganfallkomplexbehandlung).
- ✓ Schriftliche Information der Hausärzte der Region; Einladung zur Teilnahme an der regionalen Informationsveranstaltung.
- ✓ Schriftliche Information der relevanten Fachärzte der Region einschließlich Diabetologen, Kardiologen, Psychiatern und möglicherweise Spezialisten für Fettstoffwechselstörungen bzw. arterielle Hypertonie; Einladung zur Teilnahme an der regionalen Informationsveranstaltung. Anfrage der Möglichkeit einer Vermittlung zeitnaher Termine für Studienteilnehmer.
- ✓ Information der Anbieter lokaler Therapieangebote zur ambulanten Nachsorge (Physiotherapeuten, Ergotherapeuten, Logopäden, Psychotherapeuten und Neuropsychologen) und Anfrage der Möglichkeit einer Vermittlung zeitnaher Termine für Studienteilnehmer.
- ✓ Information der stationären, teilstationären und ambulanten Rehabilitationseinrichtungen der Region und Einladung zur Informationsveranstaltung.

- ✓ Kontaktaufnahme zu den bewegungstherapeutischen Angeboten der Region wie Koronarsportgruppen und Sportgruppen für körperlich eingeschränkte Menschen; Einholung von Informationen über das spezifische Angebot.
- ✓ Kontaktaufnahme zu den einzubeziehenden regionalen Selbsthilfegruppen. Angebot eines Vortrags des Studienkoordinators bei den Gruppentreffen an, um über das Projekt zu informieren.
- ✓ Kontaktaufnahme zu den regionalen Anbietern von Raucherentwöhnungsprogrammen; Einholung von Informationen und Erfragen der Möglichkeit einer Vermittlung von Plätzen für Studienteilnehmer.
- ✓ Kontaktaufnahme zu den lokalen Anbietern gesundheitsfördernder Kochkurse sowie einer ambulanter Diätberatung; Erfragen der Möglichkeit einer Vermittlung von Plätzen für Studienteilnehmer.

1.4 Aufrechterhaltung des Schlaganfallnetzwerkes

1.4.1 Rundbriefe und Rückfragen

Zur Aufrechterhaltung des Schlaganfallnetzwerkes informiert der SK die Akteure des Netzwerkes in dreimonatigen Abständen in einem Rundbrief über das Fortschreiten des Projektes. Die Vorlage eines entsprechenden Rundschreibens wird vom Sponsor zur Verfügung gestellt, soll jedoch entsprechend den örtlichen Bedürfnissen vom Studienkoordinator angepasst werden und eine persönliche Ansprache enthalten.

Das Studienteam steht den Akteuren des Schlaganfallnetzwerkes hierüber hinaus schriftlich und persönlich für medizinische (SK) und organisatorische Rückfragen (SP) zur Verfügung. Für Fragen die den Studienablauf betreffen steht der Sponsor dem Studienzentren zudem unterstützend zur Seite.

2 Zielvereinbarungen mit den Patienten und Motivational Interviewing

Die Gespräche mit dem Patienten und seinen Angehörigen sollen immer in einer Atmosphäre der Ruhe und mit ausreichend Zeit stattfinden. Raum für Fragen muss immer bestehen.

Die Beratung des Patienten im Erstgespräch nach Einschluss in die Studie und in den Folgevisiten beruht zunächst auf ausführlichen Informationen zum stattgehabten Schlaganfall und zu den Ursachen und Risikofaktoren des Schlaganfalls im Allgemeinen und im speziellen Fall des Patienten.

Die aktuelle Medikation wird im Einzelnen erläutert und begründet, auf Einnahmezeitpunkte, mögliche Nebenwirkungen und Verhaltensweisen bei Nebenwirkungen (v. a. ärztliche Rücksprache) wird hingewiesen. Die Notwendigkeit einer regelmäßigen Einnahme wird betont. Der Patient wird aufgefordert, die Medikamenteneinnahme nur in Rücksprache mit dem SK oder dem Hausarzt zu verändern. Ein Behandlungsbündnis mit dem Ziel einer hohen Medikamentenadhärenz wird aufgebaut.

Bei den Risikofaktoren arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie werden dem Patienten die leitliniengerechten Mindestziele (bzw. Normwerte) vermittelt (z. B. RR 120-140/70-90 mmHg; s. jeweilige Kapitel). Unter Einbeziehung des Hausarztes wird der ungefähre Zeitraum bis zur Zielerreichung festgelegt (z. B. 4 Wochen, bis die Blutdruckwerte ganz überwiegend < 140/90 mmHg liegen). Individuelle weitergehende Ziele (z. B. RR 120-139/70-84 mmHg; HbA1c-Ziel) werden im Einzelfall bereits beim Erstgespräch, ansonsten bei den Visiten nach 3 und 6 Monaten mit dem Patienten und dem Hausarzt abgesprochen.

Bezüglich der Ernährung, der körperlichen Aktivität und einer Beendigung des Rauchens werden gemeinsam mit dem Patienten Ziele vereinbart.

Mithilfe der vier selbstregulierenden Techniken Zielsetzung, Planung, Eigenüberwachung (*self-monitoring*) und Rückmeldungen (*feedback technics*) wird das Erreichen der Ziele durch SK und SP erfasst.

Der Weg zur Zielvereinbarung beinhaltet folgende Schritte:

1) eine Beschlussfassung zur Verhaltensänderung durch den Patienten, auf die der Arzt zusammen mit dem Patienten hinwirkt,
2) das gemeinsame Setzen spezifischer Ziele,
3) das Überprüfen der Zielerreichung (spätestens bei der nächsten Visite, ggf. in Telefongesprächen dazwischen)
4) der Aufforderung durch den Arzt zur Selbstbeobachtung des Verhaltens (unterstützt durch Methoden wie Ernährungs- bzw. Bewegungstagebücher, Grünes Rezept auf Bewegung, ...),
5) der Bereitstellung von Feedback bezüglich des Verhaltens. Folgekontakte sind sehr wichtig bezüglich der Verstärkung und Aufrechterhaltung der Verhaltensänderung (adaptiert nach DEGAM-Leitlinie Primärprävention, [1]).

Um Lebensstiländerungen bei den Patienten mit höherer Wahrscheinlichkeit erreichen zu können, sollen Methoden des „motivational interviewing“ (MI) angewandt werden und SK und SP in diesem Verfahren vor Studienbeginn geschult werden. MI kommt ursprünglich aus der Suchtbehandlung, wo es in der 1980er Jahren in Behandlungsprogrammen erfolgreich angewandt wurde [2]. MI ist eine Strategie, die darauf abzielt, Menschen darin zu helfen, ihre Ambivalenz bezüglich eines Verhaltens zu äußern und zu überwinden und die intrinsische Motivation zu stärken, individuelle Lösungen zu finden. MI wurde definiert als ein auf Zusammenarbeit ausgerichteter und zielorientierter Kommunikationsstil, der auf Verhaltensänderungen abzielt. MI strebt an, die persönliche Motivation für und die Hinwendung auf ein Ziel zu stärken, indem die individuellen Beweggründe für Veränderungen erforscht werden in einer Atmosphäre der Akzeptanz und Empathie. MI ist ein direktives Beratungsverfahren und beinhaltet eine Reihe verschiedener kommunikativer Techniken, wie offene Fragen, mitdenkendes Zuhören, das Ausdrücken von Empathie und das Betonen der Autonomie des Patienten [3]. Die Motivation zur Veränderung kommt vom Patienten selbst. Der Patient muss sich dabei seiner eigenen ambivalenten Haltung stellen und sie überwinden. Das Verhältnis zum Patienten ist ein partnerschaftliches; das Vertrauen des Patienten in seine Fähigkeiten, sein Problem zu lösen wird gestärkt.

Erfolge der Methode konnten in Meta-Analysen und Reviews u.a. nachgewiesen werden bezüglich einer Beendigung des Rauchens [4,5], der *post-stroke depression* [6], der antihypertensiven medikamentösen Adhärenz [7], der medikamentösen Adhärenz bei chronischen Krankheiten generell [8], bei Lebensstiländerungen bei multimorbiden Patienten [9] und bezüglich Senkung von Blutdruck, Cholesterinwerten und Körpergewicht [10], wenngleich die Studien zum

Teil sehr heterogen waren und Schlussfolgerungen vorsichtig zu ziehen sind. MI kann angewandt werden von Ärzten, Psychologen, Pflegekräften, Therapeuten und anderem geschultem Personal.

MI wird in SANO v.a. angewandt, um Verhaltensänderungen bezüglich der Medikamentenadhärenz, der Einstellung des Blutdrucks, der Diabeteseinstellung, des Rauchens, der Ernährung und der körperlichen Aktivität zu unterstützen.

2.1 Literatur

1. DEGAM S3-Leitlinie Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention. *AWMF-Nr. 053-024, 2016*
2. Miller WR. Motivational Interviewing with Problem Drinkers. Behav Psychother 1983; 11**:** 147–72.
3. Miller WR RS. Motivational Interviewing: Helping People Change. The Guilford Press, 2013.
4. Lee WWM, Choi KC, Yum RWY, Yu DSF, Chair SY. Effectiveness of motivational interviewing on lifestyle modification and health outcomes of clients at risk or diagnosed with cardiovascular diseases: A systematic review. Int J Nurs Stud 2016; 53**:** 331–41.
5. Lindson-Hawley N, Thompson TP, Begh R. Motivational interviewing for smoking cessation. Cochrane database Syst Rev 2015; CD006936. doi:10.1002/14651858.CD006936.pub3
6. Hadidi NN, Huna Wagner RL, Lindquist R. Nonpharmacological Treatments for Post-Stroke Depression: An Integrative Review of the Literature. Res Gerontol Nurs 2017; 10**:** 182–195.
7. Conn VS, Ruppar TM, Chase J-AD, Enriquez M, Cooper PS. Interventions to Improve Medication Adherence in Hypertensive Patients: Systematic Review and Meta-analysis. Curr Hypertens Rep 2015; 17**:** 94.
8. Zomahoun HTV, Guénette L, Grégoire J-P, Lauzier S, Lawani AM, Ferdynus C, et al. Effectiveness of motivational interviewing interventions on medication adherence in adults with chronic diseases: a systematic review and meta-analysis. Int J Epidemiol 2017; 46**:** 589–602.
9. McKenzie KJ, Pierce D, Gunn JM. A systematic review of motivational interviewing in healthcare: the potential of motivational interviewing to address the lifestyle factors relevant to multimorbidity. J comorbidity 2015; 5**:** 162–174.
10. Rubak S, Sandbaek A, Lauritzen T, Christensen B. Motivational interviewing: a systematic review and meta-analysis. Br J Gen Pract 2005; 55**:** 305–12.

3 Arterielle Hypertonie

3.1 Hintergrund

3.1.1 Epidemiologie

Die arterielle Hypertonie stellt in allen Regionen der Welt den wichtigsten Risikofaktor für ischämische und hämorrhagische Schlaganfälle dar [1]. Die Prävalenz dieses Risikofaktors bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall beträgt rund 85 - 90%, das relative Risiko liegt in verschiedenen Studienpopulationen meist zwischen 2 und 4. Aufgrund der großen Häufigkeit des Faktors beträgt das attributable Risiko, das die Bedeutung in Populationen widerspiegelt, rund 45% [1,2]. Der Zusammenhang zwischen Blutdruck und Schlaganfall ist so stark und eng, dass die Mortalität am Schlaganfall als Surrogatparameter für den Hypertoniestatus in einer Bevölkerung gelten kann [3].

3.1.2 Blutdruck und Schlaganfallrisiko

Zwischen dem Schlaganfallrisiko und der Höhe sowohl des systolischen als auch des diastolischen Blutdrucks besteht ein exponentieller Zusammenhang [4]. In zahlreichen Metaanalysen fand sich eine hochsignifikante Risikoreduktion für die Endpunkte ischämischer und hämorrhagischer Schlaganfall durch eine blutdrucksenkende Therapie [5] (relative Risikoreduktion für Schlaganfall insgesamt 27%). Hierbei korreliert die Reduktion der Schlaganfälle mit dem Ausmaß der erreichten Blutdrucksenkung [5,6]. Eine Zunahme des Herzinfarktrisikos bei sehr niedrigen Blutdruckwerten (v. a. diastolische Werte < 70 mmHg) ist für den Schlaganfall weniger stark ausgeprägt. Hinweise für eine J-Kurve mit einem Anstieg des Risikos bei sehr niedrigen Werten bestehen jedoch in neuen Studien auch für den Schlaganfall [7], unter anderem auch in einer Post-hoc Analyse der PRoFESS-Studie [8].

In der Sekundärprophylaxe nach Schlaganfällen bewirkt eine antihypertensive Therapie eine signifikante Reduktion des Risikos für weitere Schlaganfälle. In einer Metaanalyse bei Patienten mit einem stattgehabten vaskulären Ereignis oder einem erhöhten Risikoprofil, aber ohne arterielle Hypertonie in der Vorgeschichte fand sich eine Reduktion des Risikos für Schlaganfälle (relative Risikoreduktion (RR) 23%; 95% KI 2-39%), für kombinierte vaskuläre Endpunkte (RR 15%; 10-20%) und vaskulären Tod (RR 17%; 31-1%); diese Metaanalyse weist jedoch methodische Mängel auf [9,10]. In einer weiteren Metaanalyse aus 10 Studien mit Patienten nach TIA oder Schlaganfall ergab eine antihypertensive Therapie eine signifikante Risikoreduktion für Rezidivschlaganfälle (relatives Risiko 0,78; 95% KI 0,68-0,90) mit einem Trend zu einer stärkeren Risikoreduktion bei stärkerer Reduktion des systolischen Blutdrucks [11].

3.1.3 Blutdruck-Zielwerte

3.1.3.1 Normaler Blutdruck und allgemeine Blutdruck-Zielwerte

Gemäß der Definition der ESC/ESH und der Deutschen Hochdruckliga ist ein normaler Blutdruck definiert durch Werte < 140/90 mmHg (Praxismessung) [12,13]. Für die Selbstmessung und die 24-Stunden-Blutdrucklangzeitmessung gelten abweichende Grenzwerte [12]. Bei Selbstmessung liegen die Blutdruckwerte meist niedriger als in der Arztpraxis. Für die Beurteilung des Blutdrucks aus Selbstmessungen sollen die Patienten mindestens eine Woche vor dem nächsten Arztbesuch täglich vier Messungen über sieben Tage zu Hause (zwei morgens, zwei abends) durchführen. Die zuverlässigsten Informationen über den Blutdruck liefert die 24-Stunden-Blutdrucklangzeitmessung. Hier gilt ein Zielwert von unter 130/80 mmHg. Tagsüber darf der Blutdruck in dieser Messung höher sein (unter 135/85 mmHg) als in der Nacht (unter 120/70 mmHg) [12].

Normwerte des Blutdrucks (nach [12]**)**	
Praxismessung	< 140 und < 90 mmHg
Selbstmessung des Blutdrucks	< 135 und < 85 mmHg
24-Stunden-Blutdrucklangzeitmessung (ABDM) Tagesmittelwert (Wachphase)	< 135 und < 85 mmHg
24-Stunden-Blutdrucklangzeitmessung (ABDM) Nachtmittelwert (Schlafphase)	< 120 und < 70 mmHg
24-Stunden-Blutdrucklangzeitmessung (ABDM) Gesamtwert über 24 Stunden	< 130 und < 80 mmHg

Aufgrund neuerer Studien (v.a. SPRINT; [14]) haben einzelne Leitlinien, z. B. die neueste Leitlinie der American Heart Association und des American College of Cardiology, die Norm- und Zielwerte zuletzt abgesenkt bzw. die Einleitung einer antihypertensiven Therapie bei niedrigeren Grenzwerten als bisher empfohlen [15]. Dort werden jetzt bereits Blutdruckwerte von 130 bis 139 mmHg systolisch und 80 bis 89 mmHg diastolisch als Hypertonie Grad 1 eingestuft. Auch Fachgesellschaften in Kanada, Australien und Österreich und die International Society of Hypertension (ISH) empfehlen seit der SPRINT-Studie eine intensivere Blutdrucksenkung.

Die 2018 publizierte Leitlinie der ESC/ESH enthält weniger strenge Grenzwerte und empfiehlt generell ein Blutdruckziel unter 140/90 mmHg, mit einer Indikation zur medikamentösen Behandlung oberhalb dieses Zielwertes [13]. Bei guter Verträglichkeit der Behandlung und bei Patienten < 65 Jahren soll ein systolisches Ziel von 120-129 mmHg angestrebt werden. Eine medikamentöse Behandlung kann bei erhöhtem kardiovaskulärem Risiko bereits ab hochnormalen Blutdruckwerten (130-139/85-89 mmHg) erwogen werden [13].

Die SPRINT-Studie hatte gezeigt, dass eine intensivere Blutdrucksenkung auf einen oberen systolischen Zielwert < 120 mmHg die Rate an Herzinfarkt, Schlaganfall und vaskulärem Tod stärker senkt als eine Orientierung an einem Zielblutdruckwert von < 140 mmHg. Patienten mit Diabetes mellitus, früheren Schlaganfällen oder orthostatischer Hypotonie waren in der Studie jedoch ausgeschlossen, so dass die Ergebnisse nicht auf diese Patientengruppen, u. a. also auf Schlaganfallpatienten übertragen werden können. In der SPRINT-Studie wurde der Blutdruck in einem separaten Raum nach fünfminütiger Ruhephase ohne Anwesenheit ärztlichen oder nichtärztlichen Personals gemessen, so dass die Messergebnisse sich nicht ohne Weiteres mit denen anderer Studien vergleichen lassen. Die prädiktive Wertigkeit dieser Messmethode ist darüber hinaus aktuell nicht klar [12].

3.1.3.2 Spezielle Zielwerte in der Sekundärprophylaxe des Schlaganfalls

Für die Sekundärprophylaxe nach Schlaganfällen insgesamt besteht bisher keine ausreichende Evidenz für niedrigere Zielwerte. Unterschiedliche Zielblutdruckwerte wurden bislang nicht systematisch an Schlaganfallpatienten gegeneinander getestet. Ein älteres Cochrane-Review konnte für keine Subgruppe eine günstige Wirkung einer Senkung unter einen systolischen Blutdruckwert von 140 mmHg feststellen [16].

In der SPS3-Studie wurden Patienten mit lakunären Infarkten zwischen systolischen Zielblutdruckwerten < 150 mmHg und < 130 mmHg randomisiert; für den primären Endpunkt Rezidivschlaganfall fand sich ein Trend zu einem Nutzen der intensiveren Blutdruckeinstellung (HR 0.81; 95% CI, 0.64–1.03) [17].

Die Leitlinie der ESC/ESH von 2018 enthält mit Verweis auch auf die SPS3-Studie nun die vorsichtige Empfehlung für ein systolisches Blutdruckziel von 120-130 mmHg in der Sekundärprophylaxe des Schlaganfalls (Empfehlungsgrad B) [13]. Zuvor war 2013 noch ein Ziel < 140 mmHg empfohlen worden [3].

Unabhängig von den durchschnittlich erreichten Blutdruckwerten konnte gezeigt werden, dass die Variabilität des Blutdrucks zwischen den verschiedenen Messungen einen signifikanten Einfluss auf das Schlaganfallrisiko besitzt [18,19].

3.1.4 Medikamentöse Differentialtherapie des Blutdrucks

Metaanalysen vornehmlich primärprophylaktischer Studien legen nahe, dass einzelne Substanzklassen sich unterschiedlich auf das Risiko von Rezidivschlaganfällen und anderen kardiovaskulären Endpunkten auswirken. Langwirksame Calciumantagonisten bewirken dabei eine deutlichere Risikoreduktion für Schlaganfälle, Betablocker eine geringere [5,20]. Langwirksame Calciumantagonisten (z. B. vom Amlodipin-Typ) zeigen dabei eine besonders deutliche Reduktion der Blutdruckvariabiltät [21]. Für die Sekundärprophylaxe nach Schlaganfällen liegen jedoch bislang keine ausreichend belastbaren Aussagen zur differentiellen Wirksamkeit der Substanzklassen vor. Langwirksame Thiaziddiurektika haben sowohl in der Primärprävention (Chlortalidon in der ALLHAT-Studie [22], Indapamid in der HYVET-Studie [23]) als auch in der Sekundärprävention (Indapamid in einem großen chinesischen Trial [11] und PROGRESS-Studie [24]) eine sehr gute Wirksamkeit gezeigt und waren auch erste Empfehlung in der SPRINT-Studie. Neben der Reduktion von Schlaganfällen oder Herzinfarkten zeigte sich in der HYVET- und SPRINT-Studie insbesondere eine Mortalitätssenkung durch Reduktion der Herzinsuffizienz.

3.1.5 Antihypertensiva und Malignome

In einer Kohortenstudie aus 2018 im Vereinigten Königreich traten bei Einnahme von ACE-Hemmern im Vergleich zu Angiotensin-Rezeptor-Blockern (ARB) geringfügig aber signifikant mehr Bronchialkarzinome auf [25]. Unter ACE-Hemmern war in der Vergangenheit bereits die pulmonale Nebenwirkung „Reizhusten“ bekannt. In der Kohorte von fast 1 Mio. Patienten, die zwischen 1995 und 2015 erstmals ein Antihypertensivum erhielten, traten in der Gruppe mit ACE-Hemmern 1,6 Bronchialkarzinome pro 1.000 Patientenjahre auf gegenüber 1,2 bei ARB (HR 1,14, 95%-KI 1,01 – 1,29).

Auch Hydrochlorthiazid (HCT) wurde mit der Entstehung von Malignomen in Verbindung gebracht: In einer dänischem Kohortenstudie wurde ein dosisabhängiger Zusammenhang zwischen der kumulativen Dosis von HCT und dem Auftreten von kutanen Plattenepithelkarzinomen und Basalzellkarzinomen festgestellt [26]. Der Entstehungsmechanismus könnte auf einer Fotosensibilisierung der Haut durch HCT beruhen. Für andere Antihypertensiva wurde kein Zusammenhang gefunden.

Es erscheint aufgrund dieser neuen Daten sinnvoll, statt ACE-Hemmer bevorzugt ARB zu verwenden, die ohnehin bzgl. des Reizhustens ein günstigeres Nebenwirkungsprofil haben. Anstelle von HCT kann z. B. Indapamid oder eine andere Substanzklasse (z. B. Calciumantagonisten) eingesetzt werden.

3.1.6 Ursachen und Ursachenabklärung einer arteriellen Hypertonie

Rund 90% der Patienten mit arterieller Hypertonie leiden unter einer essentiellen Hypertonie ohne bekannte Ursache. Bei den übrigen Patienten bestehen als mögliche Ursachen ein obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom, Nierenparenchymerkrankungen, Nierenarterienstenosen, eine endokrine Hypertonie oder andere Ursachen (medikamentös: Ovulationshemmer, Steroide, Erythropoeitin, NSAR, Ciclosporin, Bevacizumab, Sunitinib, Sorafenib, Drogen).

Bei Hinweisen auf eine sekundäre Hypertonie (junge Patienten, therapierefraktäre Hypertonie (kein Ansprechen bei 3 und mehr Antihypertensiva), Non-Dipper, Reversed Dipper, Nierenerkrankungen, attackenartige Blutdruckerhöhungen, Hinweise auf ein Schlaf-Apnoe-Syndrom) und bisher nicht erfolgter Abklärung muss eine weitergehende Diagnostik in Absprache mit Hausarzt und Internisten erfolgen. Die Empfehlungen und Aussagen in diesem Kapitel beziehen sich auf eine essentielle Hypertonie.

3.2 Leitlinienempfehlungen

Die deutsche S3-Leitlinie zur Sekundärprävention des Schlaganfalls enthält folgende Empfehlungen bzw. Statements [9]**:**

Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA mit arterieller Hypertonie sollen langfristig antihypertensiv behandelt werden.

Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ia

Grundsätzlich soll der Blutdruck unter 140/90 mmHg gesenkt werden.

Good clinical practice

Da der Blutdruck nicht auf einen exakten Wert titriert werden kann, wird ein Zielkorridor empfohlen: der Therapiekorridor des Zielblutdrucks sollte dabei zwischen 120/70 mmHg und 140/90 mmHg unter Berücksichtigung der Komorbiditäten und unerwünschten Wirkungen liegen.

Good clinical practice

Werte <120/70 mmHg sollen nicht angestrebt werden.

Good clinical practice

Grundsätzlich sollen bei der Festlegung der Zielblutdruckwerte die individuellen Gegebenheiten und Beschwerden des Patienten sowie die Begleiterkrankungen in die Entscheidung einbezogen werden. eine Festlegung des Zielblutdrucks ist deshalb immer individuell vorzunehmen.

Good clinical practice

Bei Patienten mit Diabetes, die einen ischämischen Schlaganfall oder eine TIA erlitten haben, sollten als Zielkorridor für eine antihypertensive Therapie systolische Werte von 120 bis < 140 mmHg und diastolische Werte von 70 bis < 90 mmHg angestrebt werden.

Good clinical practice

Bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA mit intrakraniellen Stenosen ≥ 50% sind höhere Blutdruckwerte mit einem größeren Schlaganfallrezidivrisiko assoziiert als niedrige Blutdruckwerte.

Evidenzebene IIa

Die Leitlinie der European Society of Cardiology / European Society of Hypertension von 2018 [13] **empfiehlt:**

It is recommended that the first objective of treatment should be to lower BP to < 140/90 mmHg in all patients and, provided that the treatment is well tolerated, treated BP values should be targeted to 130/80 mmHg or lower in most patients.

In patients <65 years it is recommended that SBP should be lowered to a BP range of 120–129 mmHg in most patients.

In all hypertensive patients with ischaemic stroke or TIA, an SBP target range of 120–130 mmHg should be considered (IIa/B).

Highnormal BP (130–139/85–89 mmHg): Drug treatment may be considered when cardiovascular risk is very high due to established cardiovascular disease, especially coronary artery diseasy (IIb).

Zusätzliche Empfehlungen/Aussagen der Leitlinie zur Sekundärprävention nach Schlaganfällen der American Heart Association [27]**:**

Initiation of therapy for patients with BP <140 mm Hg systolic and <90 mm Hg diastolic is of uncertain benefit.

Class IIb; Level of Evidence C

Goals for target BP level or reduction from pretreatment baseline are uncertain and should be individualized, but it is reasonable to achieve a systolic pressure

<140 mm Hg and a diastolic pressure <90 mm Hg (Class IIa; Level of Evidence B). For patients with a recent lacunar stroke, it might be reasonable to target a systolic BP of <130 mm Hg.

Class IIb; Level of Evidence B

In Abweichung von diesen Zielen hat die neue Leitlinie der American Heart Association und des American College of Cardiology zum Hypertonus [15] in der Sekundärprävention nach Schlaganfall die Interventionsgrenze zwar bei Werten ≥ 140/90 mmHg belassen, die Zielwerte jedoch auf < 130/80 mmHg festgelegt. Für lakunäre Infarkte wird eine Interventionsgrenze von ≥ 130/80 mmHg festgelegt, die Zielwerte liegen bei < 130/80 mmHg. Gleichzeitig wird eingeräumt, dass es für den Beginn einer antihypertensiven Therapie bei Werten < 140/90 mmHg keine ausreichende Evidenz gibt.

Als normaler Blutdruck gelten dieser Leitlinie zufolge Werte < 120/80 mmHg, erhöht sind Werte zwischen 120-129/>80 mmHg. Ein Hypertonus Stufe 1 ist definiert bei Werten von 130-139/80-89 mmHg und ein Hypertonus Stufe 2 bei Werten > 140/90 mmHg [15].

3.3 Definition der arteriellen Hypertonie im Rahmen von SANO und Messung des Blutdrucks

3.3.1 Definition der arteriellen Hypertonie

Eine arterielle Hypertonie liegt vor, wenn in mindestens 3 Messungen an mindestens 2 verschiedenen Tagen Blutdruckwerte von ≥ 140/90 mmHg gemessen wurden oder wenn eine arterielle Hypertonie bereits zuvor diagnostiziert wurde.

Eine isolierte systolische Hypertonie besteht bei einem systolischen Blutdruck ≥ 140 mmHg und einem diastolischen Blutdruck < 90 mmHg.

Der erste Messtag muss dabei mindestens 3 Tage (72 Stunden) nach dem ischämischen Schlaganfall liegen.

3.3.2 Anforderungen an die Messungen

Detaillierte Hinweise zur Messung des Blutdrucks in SANO sind in einer *Standard Operating Procedure (SOP)* festgelegt. Alle Messungen erfolgen am Oberarm mit geeichten Geräten, Messungen am Handgelenk sind nicht zulässig.

Bei jedem Patienten wird der Oberarmumfang gemessen und die richtige Manschettengröße festgelegt. Die Blutdruckmanschette liegt mit ihrem Unterrand 2,5 cm über der Ellbeuge. Das Mikrofon wird an der Innenseite des Oberarms platziert (ensprechend der Markierung „Arterie“ auf der Manschette). Der zur Messung benutzte Arm wird entspannt angewinkelt und auf Herzhöhe gehalten.

Empfohlene Manschettengröße in Abhängigkeit vom Oberarmumfang [28]**:**

Oberarmumfang	Manschettengröße
< 24 cm	10 cm
24 – 32 cm	12 – 13 cm
33 – 41 cm	15 cm
> 41 cm	18 cm

Zur Anwendung kommen automatische Messgeräte. Wenn im Ausnahmefall ein mechanisches Messgerät angewandt wird, wird die Manschette bis 30 mmHg über dem systolischen Blutdruck aufgepumpt und langsam um 2 mmHg / Sekunde abgelassen. Der systolische Druck wird beim ersten Korotkoff-Geräusch abgelesen, der diastolische beim Verschwinden des Geräuschs. Bei sofort hörbaren Geräuschen wir die Luft abgelassen und nach 1-2 Minuten neu aufgepumpt auf höhere Druckwerte. Bei erhöhtem Herz-Zeit-Volumen können die Korotkoff-Töne bis 0 mmHg hörbar sein; dann wird der diastolische Wert ab dem Leiserwerden bestimmt. Die Herzfrequenz soll durch Tasten (30 Sekunden) mitbestimmt werden.

Alle Messungen erfolgen nach der „üblichen Praxismethode“, also nach mindestens 5-minütiger Ruhephase und im Sitzen, aber nicht zwingend in Abwesenheit von Arzt oder Krankenschwester.

Beim Studieneinschluss muss der Blutdruck an beiden Armen gemessen werden. In Zukunft wird die Seite mit dem höheren Wert für weitere Messungen herangezogen; ggf. müssen Abklärungen der Blutdruckdifferenzen erfolgen.

Es erfolgen mindestens 2 Blutdruckmessungen im Abstand von 2 Minuten. Verwertet wird bei Sinusrhythmus der untere der beiden Werte. Weitere Messungen erfolgen, wenn die Werte stark voneinander abweichen (> 10 mmHg). Bei arrythmischem Puls erfolgen mindestens 3 Messungen im Abstand von 1-2 Minuten zueinander. Der Mittelwert aller Messungen wird dann verwendet.

Zur Erfassung einer orthostatischen Hypotonie erfolgt zu den Kontrollterminen in der Klinik auch eine Messung 1 Minute nach dem Aufstehen.

3.4 Ziele

3.4.1 Allgemeines Ziel

Ziel ist eine dauerhafte leitliniengerechte Einstellung des Blutdrucks.

3.4.2 Konkrete Ziele

1) Bei allen Patienten mit erhöhten Blutdruckwerten liegt der Zielbereich der Blutdruckwerte zwischen 120-139/70-89 mmHg.

2) Medikamentös induzierte Blutdruckwerte < 120/70 mmHg sollen vermieden werden.

3) Die Zahl der Blutdruckmesswerte außerhalb des Zielkorridors von 120-139/70-89 mmHg soll möglichst gering sein (Ziel: < 10%).

4) Die Festlegung der Zielwerte für den einzelnen Patienten innerhalb des Korridors von 120-139/70-89 mmHg erfolgt individuell nach den Begleiterkrankungen, dem Ausgangsblutdruck, der Schwierigkeit, den Blutdruck zu senken und den Begleitmedikationen.

5) Bei Patienten ohne Kontraindikationen und ohne relevante Nebenwirkungen der antihypertensiven Medikation können Zielwerte zwischen 120-129/70-84 mmHg angestrebt werden, entsprechend der Leitlinienempfehlung der ESC/ESH 2018 [13].

6) Begründung: Auch wenn für die Sekundärprophylaxe nach Schlaganfällen keine ausreichende Evidenz für besonders niedrige Zielwerte innerhalb des Korridors 120-139/70-89 mmHg existieren und sich die Studienresultate nicht einfach auf die Situation nach Schlaganfällen übertragen lassen, legen die Ergebnisse dennoch nahe, dass innerhalb des Zielkorridors eher niedrigere Werte von Vorteil sind. Für Patienten mit lakunären Infarkten werden darüber hinaus keine eigenen besonderen Zielwerte definiert.

7) Gegenanzeige gegen einen engeren Zielkorridor 120-129/70-84: hochgradige, hämodynamisch relevante Stenosen hirnversorgender Arterien mit deutlicher Verringerung der poststenotischen Flussgeschwindigkeit in doppler- oder duplexsonografischen Untersuchungen.

8) Zu beachten ist: Eine intensivere Blutdrucksenkung geht auch mit mehr Nebenwirkungen einher, weshalb eine regelmäßige klinische und laborchemische Überwachung (Kreatinin, Natrium, Kalium im Serum) erfolgen muss. Eine Blutdruckmessung im Stehen (z. B. nach 1 Minute) sollte insbesondere beim älteren Hypertoniker vor und nach erfolgter Therapieintensivierung erfolgen.

9) In Langzeitblutdruckmessungen (Dauer 24 Stunden, mindestens 14 fehlerfreie Einzelmessungen tagsüber) gelten folgende Ziele:

   24-Stunden-Mittelwert: ≤ 130/ 80 mmHg
   Tages-Mitttelwert: ≤ 135/ 85 mmHg
   Nächtlicher Mittelwert: < 120 / 70 mmHg
   Nachtabsenkung: > 10%

   Anmerkung: Ein Absinken der nächtlichen Blutdruckwerte um weniger als 10% kann ein Hinweis auf sekundäre Hypertonieformen sein (z. B. Schlafapnoe, renale Hypertonie).

10) Für Patienten mit Diabetes mellitus oder nicht hämodynamisch relevante Stenosen gelten keine besonderen Regeln. Für Patienten mit intrakraniellen Stenosen > 50% sollen keine Blutdruckwerte > 140/90 angestrebt werden.

11) Eine Indikation zur antihypertensiven Therapie ergibt sich auch, wenn die oben genannten Grenzen der Langzeitblutdruckmessungen überschritten werden, obwohl Einzelmessungen < 140/90 mmHg bleiben.

12) Bei Patienten mit ≥ 3 Einzelmessungen im Bereich 130-139/85-89 mmHg und unauffälligen Ergebnissen in der Langzeitblutdruckmessung kann in Absprache mit dem Patienten und dem Hausarzt eine antihypertensive Therapie begonnen werden.

3.4.3 Definition des sekundären Endpunkts

Eine ausreichende Blutdruckeinstellung ist erreicht, wenn in der Abschlussuntersuchung nach mindestens 5-minütiger Ruhe im Sitzen der niedrigere Wert aus 2 im Abstand von mindestens 1 Minute erfolgten Messungen < 140/90 mmHg beträgt.

Bei Patienten mit Vorhofflimmern ist eine ausreichende Blutdruckeinstellung erreicht, wenn der Mittelwert aus 3 Messungen < 140/90 mmHg beträgt (nach [12]).

(In einer zusätzlichen Langzeitblutdruckmessung soll der Tagesmittelwert bei ≤ 130/80 mmHg liegen. Der sekundäre Endpunkt ist jedoch durch die oben definierten Messungen bei der Visite definiert.)

3.5 Maßnahmen und Empfehlungen für die Patienten

3.5.1 Patientenaufklärung

Die Patienten erhalten Informationen über

- die große Bedeutung des Blutdrucks für den Schlaganfall (Hauptrisikofaktor, fast 90% der Patienten haben einen erhöhten Blutdruck)
- die Schmerzlosigkeit und Symptomarmut des nicht extrem erhöhten Blutdrucks
- über Leitsymptome von Blutdruckkrisen (z. B. Kopfschmerz, Benommenheit)
- über die Notwendigkeit von Blutdruckselbstkontrollen zu Hause
- über die korrekte Messung des Blutdrucks: mindestens 5-minütige Ruhe, nach starker Anstrengung auch mehr; sitzende Position und entspannte Haltung, Messung auf Herzhöhe am freien (entkleideten) Oberarm
- über die Messfrequenz zu Hause (meist zu Beginn mindestens 1x/Tag; cave: auch nicht zu häufig messen: in der Regel nicht mehr als 3x/Tag)
- zwischen Wiederholungsmessungen soll eine Pause von mindestens 1 Minute liegen
- über Einflussfaktoren auf den Blutdruck (Salzkonsum, Übergewicht, fehlende Bewegung, zu hoher Alkoholkonsum)
- über Maßnahmen bei deutlich zu hohem Blutdruck (Entspannung, Kleider öffnen, Hinlegen; ärztliche Rücksprache bei individuellen Werten, in der Regel bei Werten über 200/100 mmHg).
- über generelle, wirkstoffunabhängige Nebenwirkungen einer medikamentösen blutdrucksenkenden Therapie (z. B. Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Antriebsarmut), die in der Regel nach Blutdrucknormalisierung wieder verschwinden.

3.5.2 Empfehlungen für die Patienten

- Regelmäßige körperliche Bewegung: Am besten täglich mindestens 30 Minuten Bewegung bis zum Erreichen eines leichten Schwitzens (Details siehe Kapitel 11)
- Möglichst normales Körpergewicht (BMI < 25 kg/m2; zumindest < 30 kg/m2; siehe Kapitel 10, individuelle Zielvereinbarung)
- Reduktion des bzw. Einhalten eines niedrigen Salzkonsums: max. 6 g Salz/Tag (siehe Kapitel 10)
- Einhalten einer mediterranen Kost (siehe Kapitel 10)
- Niedriger oder kein Alkoholkonsum (siehe Kapitel 10)
- Vermeiden hypertoniebegünstigender Medikamente (z. B. NSAR, Kortikosteroide, Ovulationshemmer)
- Antistress-Training und Entspannungsübungen
- Regelmäßige Messung des Blutdrucks zu Hause am Oberarm unter Beachtung der Regeln (s. o.) und bei den Visiten beim Hausarzt.
- Die empfohlene Messfrequenz beträgt:
  - Bei sehr schlechter Blutdruckeinstellung (häufige Werte > 160/100) 3-5x/Tag
  - Bei schlechter Blutdruckeinstellung (Blutdruck 140-159/90-99 mmHg) 3x/Tag
  - Bei schon guter Blutdruckeinstellung (Blutdruck 135-139/85-89) 1-2x/Tag
  - Bei stabil sehr guter Blutdruckeinstellung (Blutdruck < 135/85) 1x/Tag

Das vom Patienten benutzte Messgerät soll bei Visit 1 mitgebracht und überprüft werden (Eichplakette, Funktionstüchtigkeit, korrekte Manschettengröße, Messvergleich mit Klinikmessgerät)

3.5.3 Spezielle Maßnahmen

3.5.3.1 Grundsätze der medikamentösen Therapie

Ziel ist eine Normalisierung des Blutdrucks auf die nebenwirkungsärmste Weise. Eine vorbestehende antihypertensive Medikation wird nach dem Schlaganfall fortgesetzt oder nach 24 Stunden wieder angesetzt. Ausnahmen ergeben sich bei hypotensiven Werten (< 120/80 mmHg) oder bei Medikamentenumstellung.

Der Beginn einer neuen bzw. zusätzlichen antihypertensiven Medikation erfolgt bei sehr hohen Blutdruckwerten (> 220-220/110 mmHg; bei Herzinsuffizienz oder anderen Erkrankungen, die tiefere Blutdrücke erfordern, auch bei niedrigeren Grenzwerten) sofort, sonst in der Regel 3-4 Tage nach dem Infarkt.

Die Blutdruckeinstellung erfolgt insbesondere bei älteren Menschen langsam. Als Faustregel kann gelten: Senkung in der Regel nicht > 10/5 mmHg pro Woche außer bei sehr hohen Ausgangswerten (> 180/110 mmHg), wobei bei sehr hohen Ausgangswerten zunächst rascher und dann langsamer gesenkt wird und bei Älteren insgesamt vorsichtiger reduziert wird.

Antihypertensiva sollen möglichst nicht abrupt abgesetzt werden (Rebound-Gefahr mit Blutdruckanstieg).

Die primäre Auswahl des Antihypertensivums erfolgt nach Wirksamkeit, Verträglichkeit, Begleiterkrankungen und Kosten.

Die Hauptsubstanzklassen, die bei der Blutdruckeinstellung zur Anwendung gelangen, sind:

- **Langwirksame Calcium-Antagonisten** (z. B. Amlodipin, Felodipin)
- **Angiotensin-Rezeptorblocker** (ARB; z. B. Candesartan, Valsartan)
- **Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)-Hemmer** (z. B. Ramipril, Cave: V.a. erhöhtes Risiko für Bronchialkarzinome; siehe 3.1.5)
- **Indapamid oder langwirksame Thiazid-Diuretkia** (z. B. Hydrochlorothiazid; Cave: V.a. erhöhtes Risiko kutaner Malignome unter HCT; siehe 3.1.5)
- **Beta-Blocker** sind Mittel 2. Wahl mit Ausnahme der Patienten, bei denen Komorbiditäten bestehen, die einen Gebrauch erforderlich machen (z. B. KHK, Herzinsuffizienz).

Kurzwirksame Calciumantagonisten sollen nicht und Reservemittel (s. u.) sollen nicht primär zur Anwendung kommen.

Folgende Komorbiditäten bestimmen die Medikamentenauswahl neben Verträglichkeit und Nebenwirkungen mit:

Komorbidität	**Bevorzugte Substanzklasse**
Koronare Herzerkrankung	kardioselektive Beta-Blocker; ARB; (ACE-Hemmer)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	keine Beta-Blocker
Diabetes mellitus	ARB, (ACE-Hemmer)
Niereninsuffizienz	Schleifendiuretika
Herzinsuffizienz	Beta-Blocker (Metoprolol, Bisoprolol, Carvedilol; niedrig dosiert), ARB, (ACE-Hemmer), Diuretika
Gicht	keine Diuretika
Asthma bronchiale	keine Beta-Blocker

Die Hauptsubstanzklassen haben die folgenden häufigeren Nebenwirkungen und Besonderheiten:

Antihypertensive Substanzklasse	**Nebenwirkungen**	**Besonderheiten/ Kontraindikationen**	**Mittlere (max.) Tagesdosis**
Langwirksame Calciumantagonisten (Dihydropiridin-Typ)	Flush, Kopfschmerzen, Knöchelödeme, Müdigkeit, Schwindel, erhöhtes Risiko für Herzinsuffizienz (OR 1,18; 1,07-1,31; [29])	Kurzwirksame Kalziumantagonisten (z. B. Nifedipin) sollen nicht eingesetzt werden. KI: Herzinsuffizienz (NYHA III/IV); akuter Herzinfarkt	Amlodipin 5 (10) mg Felodipin 5 (10) mg Lercanidipin 10 (20) mg
Indapamid oder Thiazide	Natrium-, Kaliumverlust, Hypovolämie, Hyperglykämie, mögliche Risikoerhöhung für weißen Hautkrebs	Bestes Wirkungs-nebenwirkungsverhältnis bei HCT 12,5 mg; Absolute KI: Gicht Relative KI: Metabol. Syndrom	Indapamid 1,5 mg ret. HCT 12,5 (25) mg
ACE-Hemmer	Reizhusten, Kopfschmerz, Schwindel, gastrointestinale Störungen, Hyperkaliämie, mögliche Risikoerhöhung für Bronchialkarzinome	Initialer starker Blutdruckabfall! Mit niedrigen Dosen beginnen. KI: schwere Niereninsuffizienz, bilaterale Nierenarterienstenosen, angioneurot. Ödem, Schwangerschaft, Hyperkaliämie	Captopril 12,5-50 mg Enalapril 5-20 mg Ramipril 2,5-5 mg u. a.
Angiotensin-rezeptorblocker (ARB)	selten Kopfschmerz, Müdigkeit, GI-Nebenwirkungen	KI: bilaterale Nierenarterienstenosen, Hyperkaliämie, Schwangerschaft	Candesartan 4-32 mg Losartan 50-100 mg Valsartan 80-320 mg u. a.

Über häufigere Nebenwirkungen der bei ihnen eingesetzten Antihypertensiva sollen die Patienten informiert werden.

Wie oben dargestellt sind häufig auch Beta-Blocker und Schleifendiuretika wichtig.

Reservemittel sind:

- Alpha1-Blocker (z. B. Doxazosin, Prazosin, Urapidil)
- Zentral wirkende Sympathikolytika (z. B. Clonidin, Moxonidin)
- Arterioläre Vasodilatoren (Dihydralazin, Minoxidil: stärkster peripherer Vasodilatator; cave: Reflextachykardie und Wasserretention, daher immer Kombination mit Diuretikum und Betablocker)
- Renininhibitoren (Aliskiren)
- Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (z. B. Spironolacton)

3.5.3.2 Empfehlungen zur antihypertensiven Medikation

- Bei Patienten, bei denen keine Komorbiditäten oder bekannte Unverträglichkeiten vorliegen, ist aufgrund der Hinweise aus Primärprophylaxe-Studien [5,20] ein Therapiebeginn mit einem langwirksamen Calciumantagonisten zu erwägen, alternativ mit einem ARB, einem ACE-Hemmer oder einem Diuretikum.
- Die meisten Patienten benötigen eine Zwei- oder Dreifachtherapie, um eine gute Blutdruckeinstellung zu erreichen.
    - Kombinationen kommen in erster Linie in Betracht aus einem langwirksamen Calciumantagonisten, einem Thiaziddiuretikum (z.B. HCT 12,5 mg) und einem ARB oder einem ACE-Hemmer.
    - Für eine initiale Kombinationstherapie sprechen ein erheblich über den Zielwerten liegender Blutdruck (> 160/100 mmHg) oder Begleiterkrankungen, die ohnehin eine Kombinationstherapie erforderlich machen (z. B. KHK, Herzinsuffizienz).
    - Fixe Kombinationen aus Antihypertensiva erhöhen die Therapietreue.
- Um Nebenwirkungen zu vermeiden, werden insbesondere bei älteren Patienten maximale Dosierungen vermieden und initial halbe Standarddosierungen bzw. im Verlauf halbmaximale Dosen verwendet. Bei guter Verträglichkeit und erkennbarer Wirksamkeit kann ein einzelnes Antihypertensivum jedoch zunächst auch ausdosiert werden.
- In der Regel werden Antihypertensiva aufgrund der zirkadianen Rhythmik des Blutdrucks mit den höchsten Werten am Morgen und den tiefsten Werten im Schlaf morgens nach dem Aufwachen genommen. Ggf. werden weitere Dosen je nach Pharmakokinetik und in Abhängigkeit vom Blutdrucktages und -nachtprofil eingenommen. Nächtliche Hypotonien müssen vermieden werden, v. a. bei älteren Patienten (Gefahr der morgendlichen orthostatischen Dysregulation).
- Bei Indikation für ACE-Hemmer und gleichzeitiger Unverträglichkeit können Chlortalidon oder ARB eingesetzt werden. Es ist zu beachten, dass ACE-Hemmer bei einer fortgeschrittenen Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) nicht mehr eingesetzt werden sollen. Bei Niereninsuffizienz müssen die Dosen reduziert werden. Eine Kombination aus ACE-Hemmern und ARB soll vermieden werden.
- Ebenso sollen in aller Regel Thiazid-Diuretika und Schleifendiuretika (z. B. Furosemid) nicht kombiniert werden (doppelte Nephron-Blockade).
- Wenn nicht ohnehin bereits aus anderen Indikationen eingesetzt, werden an 4. Stelle Beta-Blocker verwendet.
- Antihypertensive Therapie bei älteren Patienten: langsamer Beginn, niedrige Dosen, einfache Schemata; regelmäßige Messungen im Stehen; Verzicht auf Normalisierung des Blutdrucks bei Störungen des Allgemeinbefindens und Nebenwirkungen, v. a. Orthostase-Syndrom.
- Patienten mit Schlaganfällen neigen besonders stark zu posturaler Hypotension (definiert als Blutdruckabfall ≥ 20 mmHg systolisch oder ≥ 10 mmHg diastolisch nach 3 Minuten Stehen), die mit Synkopen und Stürzen assoziiert ist. Weitere Risikofaktoren für eine posturale Hypotension sind kardiovaskuläre Erkrankungen, eine Medikation mit Digitalis-Präparaten, eine erhöhte Blutdruckdifferenz zwischen beiden Armen, Parkinson-Syndrome und das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie (DROP Score) [30].

3.5.3.3 Therapierefraktäre Hypertonie

Eine arterielle Hypertonie gilt als therapieresistent, wenn sie sich durch eine tatsächlich durchgeführte Dreifach-Therapie nicht leitliniengerecht einstellen lässt. Therapieresistenz bedingt ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko.

Mögliche Ursachen und empfohlene Maßnahmen sind:

- unerkannte sekundäre Hypertonie (ggf. weitere Diagnostik einleiten)
- sogenannte Weißkittelhypertonie (häusliche Selbstmessungen, 24h-Blutdruckmessungen)
- Messfehler (Manschettengröße überprüfen, Gerät überprüfen)
- Veränderungen der Hypertonie oder maligne Hypertonie (engmaschige Kontrollen und Reevaluation, Berücksichtigung der Nierenfunktion)
- Mangelnde Compliance (Nebenwirkungen beachten, Anzahl der Tabletten reduzieren)
- Nicht-Beachtung der Allgemeinmaßnahmen (s. o.)

– Einnahme von Medikamenten, die einen Hypertonus begünstigen (z. B. NSAR, Östrogene, Steroide)
– Einnahme von Drogen, zu hoher Alkoholkonsum.

Nach Ausschluss therapierbarer Ursachen erfolgt eine Überprüfung und Modifikation des bisherigen Therapieschemas: Vierfachkombination, Einsatz von Reservemitteln (z. B. Spironolacton, Minoxidil, Clonidin, Dihydralazin; s. o.).

In jedem Fall ist eine enge Absprache mit dem Hausarzt erforderlich, ggf. müssen internistische Kollegen und Blutdruckspezialisten eingeschaltet werden.

Bei fortgesetzter Therapieresistenz kann in Rücksprache mit Hausarzt und Kardiologen eine renale Sympathikusdenervierung erwogen werden, wenngleich ein Wirksamkeitsnachweis (Simplicity-HTN-3-Studie) nicht sicher belegt werden konnte.

3.6 Literatur

1. Feigin VL, Roth GA, Naghavi M, Parmar P, Krishnamurthi R, Chugh S, et al. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet Neurol 2016; 15**:** 913–924.
2. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. Lancet (London, England) 2016; 388**:** 761–75.
3. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2013; 31**:** 1281–357.
4. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. Lancet (London, England) 1990; 335**:** 765–74.
5. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet (London, England) 2016; 387**:** 957–967.
6. Katsanos AH, Filippatou A, Manios E, Deftereos S, Parissis J, Frogoudaki A, et al. Blood Pressure Reduction and Secondary Stroke Prevention: A Systematic Review and Metaregression Analysis of Randomized Clinical Trials. Hypertens (Dallas, Tex 1979) 2017; 69**:** 171–179.
7. Fan F, Yuan Z, Qin X, Li J, Zhang Y, Li Y, et al. Optimal Systolic Blood Pressure Levels for Primary Prevention of Stroke in General Hypertensive Adults: Findings From the CSPPT (China Stroke Primary Prevention Trial). Hypertens (Dallas, Tex 1979) 2017; 69**:** 697–704.
8. Ovbiagele B, Diener H-C, Yusuf S, Martin RH, Cotton D, Vinisko R, et al. Level of systolic blood pressure within the normal range and risk of recurrent stroke. JAMA 2011; 306**:** 2137–44.
9. S3-Leitlinie – Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke – Teil 1. *AWMF-Register Nr. 030-133*
10. Thompson AM, Hu T, Eshelbrenner CL, Reynolds K, He J, Bazzano LA. Antihypertensive treatment and secondary prevention of cardiovascular disease events among persons without hypertension: a meta-analysis. JAMA 2011; 305**:** 913–22.
11. Liu L, Wang Z, Gong L, Zhang Y, Thijs L, Staessen JA, et al. Blood pressure reduction for the secondary prevention of stroke: a Chinese trial and a systematic review of the literature. Hypertens Res 2009; 32**:** 1032–40.
12. Krämer B, Hausberg M, Sanner B, Kusche-Vihrog K, Weil J, Weisser B, et al. Blutdruckmessung und Zielblutdruck. DMW - Dtsch Medizinische Wochenschrift 2017; 142**:** 1446–1447.
13. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018; 39**:** 3021–3104.
14. SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. N Engl J Med 2015; 373**:** 2103–2116.
15. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Pr. Hypertens (Dallas, Tex 1979) 2018; 71**:** e13–e115.
16. Arguedas JA, Perez MI, Wright JM. Treatment blood pressure targets for hypertension. Cochrane database Syst Rev 2009; CD004349. doi:10.1002/14651858.CD004349.pub2

17. SPS3 Study Group, Benavente OR, Coffey CS, Conwit R, Hart RG, McClure LA, et al. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. Lancet (London, England) 2013; 382**:** 507–15.

18. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. Lancet (London, England) 2010; 375**:** 895–905.

19. Webb AJS, Mazzucco S, Li L, Rothwell PM. Prognostic Significance of Blood Pressure Variability on Beat-to-Beat Monitoring After Transient Ischemic Attack and Stroke. Stroke 2018; 49**:** 62–67.

20. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. BMJ 2009; 338**:** b1665.

21. Webb AJS, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. Lancet (London, England) 2010; 375**:** 906–15.

22. Yamal J-M, Oparil S, Davis BR, Alderman MH, Calhoun DA, Cushman WC, et al. Stroke outcomes among participants randomized to chlorthalidone, amlodipine or lisinopril in ALLHAT. J Am Soc Hypertens 2014; 8**:** 808–19.

23. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med 2008; 358**:** 1887–98.

24. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet (London, England) 2001; 358**:** 1033–41.

25. Hicks BM, Filion KB, Yin H, Sakr L, Udell JA, Azoulay L. Angiotensin converting enzyme inhibitors and risk of lung cancer: population based cohort study. BMJ 2018; k4209. doi:10.1136/bmj.k4209

26. Pedersen SA, Gaist D, Schmidt SAJ, Hölmich LR, Friis S, Pottegård A. Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. J Am Acad Dermatol 2018; 78**:** 673–681.e9.

27. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, 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**:** 2160–2236.

28. F. W. Bergert, Braun M, Clarius H, Ehrenthal K, Feßler J, Gross J, et al. Hausärztliche Leitlinie Hypertonie. Leitliniengruppe Hessen, 2010.

29. Shibata MC, León H, Chatterley T, Dorgan M, Vandermeer B. Do calcium channel blockers increase the diagnosis of heart failure in patients with hypertension? Am J Cardiol 2010; 106**:** 228–35.

30. Clark CE, Thomas D, Warren FC, Llewellyn DJ, Ferrucci L, Campbell JL. Detecting Risk Of Postural hypotension (DROP): derivation and validation of a prediction score for primary care. BMJ Open 2018; 8**:** e020740.

4 Diabetes mellitus

4.1 Hintergrund

Ein erheblicher Anteil von Schlaganfallpatienten (16-24%) weist einen manifesten Diabetes mellitus auf oder es wird im Verlauf ein Diabetes mellitus diagnostiziert [1]. Patienten mit einem Diabetes mellitus zeigen ein 1,5 bis 3-fach erhöhtes Schlaganfallrisiko im Vergleich zur Gesamtbevölkerung [2]. Zerebrovaskuläre Erkrankungen sind für ca. 20% der Todesfälle bei Diabetikern verantwortlich. Die Schlaganfallhäufigkeit ist bei Diabetikern bereits fünf Jahre nach Diagnosestellung verdoppelt und in der Altersgruppe der 30- bis 44-jährigen sogar um das 5,6-fache höher als bei gleichaltrigen Nichtdiabetikern [3].

Interessanterweise bestehen zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern hinsichtlich der Schlaganfallcharakteristika zahlreiche Unterschiede [2]. Hervorzuheben ist das deutlich erhöhte Schlaganfallrisiko bei jüngeren und weiblichen Diabetikern im Vergleich zu Nichtdiabetikern [4] und der höhere Anteil an - auch klinisch stumm verlaufenden - lakunären Infarkten [5]. Diabetiker weisen auch häufiger infratentorielle Infarkte auf. Nach einem Schlaganfall ist das Rezidivrisiko 2-fach erhöht und die Prognose damit schlechter als bei Nichtdiabetikern [6]. Ein Diabetes mellitus ist mit einem signifikant größeren neurologischen und funktionellen Defizit, einem längeren Krankenhausaufenthalt und einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert [7]. Die Mortalität nach einem Schlaganfall ist bei Diabetikern im ersten Jahr verdoppelt, die Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt nach 5 Jahren lediglich 20%. Ein Diabetes mellitus führt darüber hinaus zu einem mehr als 3-fach erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Schlaganfall-assoziierten Demenz [8]. Die Dauer des Diabetes mellitus, eine fehlende antidiabetische Medikation sowie die Zahl hypoglykämischer Episoden sind zusätzlich mit einem erhöhten Risiko eines kognitiven Abbaus assoziiert [8].

In der Regel bestehen beim Diabetiker weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren (Hypertonus, Dyslipidämie, Vorhofflimmern usw.). Diabetiker mit einem Hypertonus haben ein 2,5-fach erhöhtes Schlaganfallrisiko im Vergleich zu Normotonikern. Dieser Effekt verstärkt sich mit zunehmendem HbA1c. So wiesen Patienten mit einem mittleren HbA1c ≥ 8% und einem systolischen Blutdruck ≥ 150 mmHg ein fast 13-fach höheres Schlaganfallrisiko auf als Patienten mit einem HbA1c < 6% und einem systolischen Blutdruck < 130 mmHg [9].

Aktuelle Strategien zur Prävention des Schlaganfalls bei Diabetikern favorisieren einen multifaktoriellen Ansatz mit Optimierung der wesentlichen Risikofaktoren wie Hypertonus, Hyperlipidämie und Lebensstil [10].

4.2 Leitlinienempfehlungen

4.2.1 S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes, 03/2018 [11]

Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes sollen in Bezug auf die glykämische Kontrolle individualisierte Therapieziele mit den Patienten vereinbart werden. Die Wahl des HbA1c-Zielwertes sollte stets als ein Kompromiss zwischen dem Risiko für Hypoglykämien und deren Folgen, dem erwartbaren Nutzen der Risikoreduktion hinsichtlich diabetesbedingter Folgekomplikationen, der Patientenpräferenz und den Möglichkeiten des Patienten zur Therapieadhärenz behandelt werden, wobei etwaige Komorbiditäten zu berücksichtigen sind.

(Empfehlungsgrad A)

Neben dem Nutzen sollte auch über die Gefahren einer intensiven Insulintherapie aufgeklärt werden. Diese Aufklärung soll insbesondere das Thema der Hypoglykämien und dabei auch das der unbemerkten Stoffwechselentgleisungen beinhalten sowie den dadurch möglichen negativen Einfluss einer intensiven Insulintherapie auf kognitive Fähigkeiten, Wahrscheinlichkeiten für z. B. Herzrhythmusstörungen, Unfälle und Unfalltod umfassen. Diese Aufklärung soll in verständlichen Worten und ergebnisoffen geschehen.

(Empfehlungsgrad A)

Bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes sollte ein HbA1c-Wert < 7,5 % (58 mmol/mol) angestrebt werden, solange keine problematischen Hypoglykämien auftreten. *[Empfehlungsgrad B]* Ein niedrigerer HbA1c-Wert ≤ 6,5% (≤ 48 mmol/mol) kann auch angestrebt werden, wenn ein niedriges intrinsisches Hypoglykämierisiko besteht (z. B. neumanifester Typ-1-Diabetes, stabil geringe glykämische Variabilität).

(Empfehlungsgrad 0)

Ein weniger strenger HbA1c-Wert < 8,5% (69 mmol/mol) sollte dann angestrebt werden, wenn die Therapiesicherheit nicht gewährleistet werden kann, gehäuft schwere Hypoglykämien aufgetreten sind, extensive Komorbiditäten oder fortgeschrittene makrovaskuläre Komplikationen vorliegen.

(Empfehlungsgrad B)

Ab einem HbA1c-Wert > 9% (75 mmol/mol) ist bei Erwachsenen von Symptomen der Polyurie und einem deutlich gesteigerten Risiko für Folgeerkrankungen auszugehen.

(Empfehlungsgrad Statement)

Bei schweren Hypoglykämien in den letzten Monaten sollte eine Anhebung des HbA1c-Ziels erfolgen.

(Empfehlungsgrad B)

Bei geringer Lebenserwartung oder bedeutenden Komorbiditäten kann eine Anhebung des Blutzuckers mit dem alleinigen Therapieziel der Symptomfreiheit erwogen werden.

(Empfehlungsgrad 0)

4.2.2 Nationale Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes, Stand 11/2014 [12]

Auch bei Menschen mit Typ-2-Diabetes sollen individualisierte Therapieziele für HbA1c unter vollständiger und verständlicher Aufklärung über Nutzen und Schaden (mit Angaben über absoluten Nutzengewinn bzw. Schadensreduktion) vereinbart werden.

(Empfehlungsgrad B)

Diese Therapieziele sollten im Laufe der Behandlung mindestens einmal jährlich und darüber hinaus je nach Bedarf evaluiert und entsprechend den Ergebnissen erneut verfolgt oder korrigiert und – nachvollziehbar für Arzt, diabetologisch geschulte Fachkraft und Patient – dokumentiert (z. B. Disease-management-Programm, Gesundheitspass Diabetes) werden.

(Empfehlungsgrad B)

Bei Wahl des individualisierten HbA1c-Therapieziels sollen folgende Aspekte berücksichtigt werden

(Empfehlungsgrad A):

- Patientenpräferenz nach Aufklärung
- Alter und (Ko-)Morbidität
- Abwägung zwischen Nutzen (Risikoreduktion hinsichtlich diabetesbedingter Folgeerkrankungen) und Schaden (z. B. Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahme) der Substanzen
- Art der einzusetzenden Therapie

Bei Menschen mit Typ-2-Diabetes soll zur Prävention von Folgekomplikationen ein HbA1c-**Korridor von 6,5 % bis 7,5 %** unter Berücksichtigung der individualisierten Therapieziele angestrebt werden.

(Empfehlungsgrad A)

Eine **Absenkung des HbA1c-Wertes auf unter 6,5** % sollte nur erfolgen, wenn eine Absenkung durch eine alleinige Änderung des Lebenstils oder durch Medikamente erreichbar ist, die kein erhöhtes Risiko für bedeutende Nebenwirkungen (zum Beispiel schwere Hypoglykämien, substantieller Gewichtsanstieg, Herzinsuffizienz, Pankreatitis) tragen und deren Nutzen in Bezug auf klinische Endpunkte belegt ist.

(Empfehlungsgrad B)

Ein **HbA1c-Zielwert nahe 6,5 %** soll nur dann angestrebt werden, wenn:

- Hypoglykämien (insbesondere schwere) weitestgehend vermieden werden;
- der therapeutische Effekt nicht mit einer wesentlichen Gewichtszunahme einhergeht;
- hypoglykämisierende Mehrfachkombinationen von oralen Antidiabetika vermieden werden;
- eine kürzere Diabetesdauer und keine klinisch relevanten Komorbiditäten vorliegen.

4.2.3 American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2018 [13]

Summary of glycemic recommendations for many nonpregnant adults with diabetes

HbA1c	<7.0% (53 mmol/mol)*
Preprandial capillary plasma glucose	80–130 mg/dL* (4.4–7.2 mmol/L)
Peak postprandial capillary plasma glucose†	<180 mg/dL* (10.0 mmol/L)

* More or less stringent glycemic goals may be appropriate for individual patients. Goals should be individualized based on duration of diabetes, age/life expectancy, comorbid conditions, known CVD or advanced microvascular complications, hypoglycemia unawareness, and individual patient considerations.

† Postprandial glucose may be targeted if A1C goals are not met despite reaching preprandial glucose goals. Postprandial glucose measurements should be made 1–2 h after the beginning of the meal, generally peak levels in patients with diabetes.

s

Indikator	Orientierungsgrößen der Therapieziele	
	mg/dl	mmol/l
Nüchtern-/präprandiale Plasmaglukose (venös)	**100-125**	**5,6-6,9**
Postprandiale Plasmaglukose (venös) 1 bis 2 Std. postprandial	**140-199**	**7,8-11,0**
Indikator	**Individualisierung der Therapieziele**	
HbA1c	**HbA1c-Zielkorridor zur Primärprävention von Folgekomplikationen von 6,5 % bis 7,5 % (48 bis 58 mmol/mol).** **Worauf man im Korridor abzielt, hängt von folgenden individuellen Aspekten ab:** – Patientenwille nach Aufklärung – Alter und Komorbidität (je jünger und gesünder, desto strenger die Einstellung) – Abwägung von Nutzen und Risiken (Hypoglykämien, Gewichtszunahme) der Substanzen – Art der eingesetzten Substanz (mit Metformin um 7 %, ggf. bei guter Verträglichkeit auch darunter, mit Glibenclamid und Insulin maximale Senkung auf 7 %)	
Lipide	Bezüglich des speziellen Vorgehens im Rahmen der lipidsenkenden Behandlung werden zwei Strategien diskutiert: – **LDL-Cholesterin-Senkung auf Zielwert < 100 mg/dl** (< 2,6 mmol/l) (DDG/DGIM) – **Strategie der festen Statindosis** (AkdÄ, DEGAM)	
Gewichtsabnahme bei Übergewicht	– **bei BMI von 27 bis 35 kg/m: etwa 5% Gewichtsabnahme** – **bei BMI > 35 kg/m: > 10 % Gewichtsabnahme**	
Blutdruck	– **systolischer Blutdruck: < 140 mmHg** – **diastolischer Blutdruck: 80 mmHg**	

4.2.4 Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the AHA/ASA [14]

1. Control of BP in accordance with an AHA/ACC/CDC Advisory 218 to a target of <140/90 mm Hg is recommended in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus (*Class I; Level of Evidence A*).
2. Treatment of adults with diabetes mellitus with a statin, especially those with additional risk factors, is recommended to lower the risk of first stroke (*Class I; Level of Evidence A*).
3. The usefulness of aspirin for primary stroke prevention for patients with diabetes mellitus but low 10-year risk of CVD is unclear (*Class IIb; Level of Evidence B*).
4. Adding a fibrate to a statin in people with diabetes mellitus is not useful for decreasing stroke risk (*Class III; Level of Evidence B*).

4.3 Definitionen

Derzeitig werden bei der Erkrankung „Diabetes mellitus“ gemäß der Ursache für die Stoffwechselstörung verschiedene Kategorien (Typen) unterschieden (ätiologische Klassifikation):

– Typ 1
– Typ 2
– andere spezifische Diabetes-Typen
– genetische Defekte der ß-Zellfunktion (z.B. MODY-Formen)

Der **Typ-1-Diabetes** ist gekennzeichnet durch eine progrediente Zerstörung der insulinproduzierenden B-Zellen in den Langerhansschen Inseln des Pankreas. Es besteht ein Insulinmangel mit einem Insulinmangel-

syndrom, das gekennzeichnet ist durch die klassischen Zeichen Polyurie, Polydipsie, Ketoazidose und Gewichtsverlust.

Der Typ-1-Diabetes tritt bevorzugt in jüngeren Lebensjahren auf, kann sich jedoch auch im späteren Lebensalter manifestieren. In der Regel beginnt er abrupt mit plötzlich einsetzenden Beschwerden und Symptomen. 15–25 % der schweren, bis zu Bewusstseinsverlust gehenden ketoazidotischen Stoffwechselentgleisungen stehen als Manifestationskoma am Beginn der Krankheit [15].

Die Definition des Typ-1-Diabetes schließt auch Patienten mit der seltenen Form des LADA-Diabetes ein (LADA = Latent Autoimmune Diabetes in Adults). Beim LADA-Diabetes bleibt über Jahre eine Restfunktion der B-Zellen erhalten, die eine ketoazidotische Stoffwechselentgleisung verhindert. Klinisch manifestiert sich der LADA-Diabetes wie ein Typ-2-Diabetes, obwohl bei diesen Patienten die für den Typ-1-Diabetes typischen Autoantikörper (Inselzell-Antikörper, Insulin-Autoantikörper, Antikörper gegen das Enzym Glutamatdecarboxylase und Antikörper gegen die Tyrosinkinase IA-2) nachgewiesen werden können [11].

Als **Typ-2-Diabetes** wird die Form des Diabetes bezeichnet, die durch eine Insulinresistenz in Verbindung mit einem zu Beginn relativen Insulinmangel gekennzeichnet ist. Die Insulinsekretion ist dadurch gekennzeichnet, dass diese bei Krankheitsbeginn nach einem Sekretionsreiz in der Initialphase zunächst verspätet und unzureichend eintritt, während der Insulinspiegel des Blutes basal und in der Spätphase normal oder sogar erhöht sein kann (Hyperinsulinämie). Im weiteren Krankheitsverlauf nimmt die endogene Insulinsekretion um ca. 4 %/Jahr ab und kann in der Spätphase zum Erliegen kommen [16–18].

Wichtigster Einzelfaktor ist die Adipositas, besonders wenn eine viszerale Fettverteilung mit Hepatosteatose vorliegt. Adipositas, Bewegungsarmut und Dyslipoproteinämie sind mit Insulinresistenz assoziiert. Dadurch kann eine zunächst kompensierte Insulinresistenz so verstärkt werden, dass bei prädisponierten Personen die Kompensationsfähigkeit der ohnehin gestörten Insulinsekretion überfordert ist. Die essenzielle Hypertonie ist gleichfalls mit Insulinresistenz assoziiert. Sie weist auf eine hohe Wahrscheinlichkeit der späteren Manifestation eines Typ-2-Diabetes mellitus hin. Sie ist aber kein pathogenetisch wirksamer Faktor (Manifestationsfaktor) [12].

Sind die Kriterien eines Diabetes mellitus nicht erfüllt, die Plasmaglukosewerte jedoch eindeutig über den normalen Bereich, spricht man wahlweise von einer **gestörter Glukosetoleranz (Impaired Glucose Tolerance, IGT)** – definiert als Zwei-Stunden-Plasmaglukose > 140 mg/dl (> 7,8 mmol/l) und < 200 mg/dl (< 11,1 mmol/l) nach oraler Aufnahme von 75 g Glukose oder von einer abnormen **Nüchternglukose (Impaired Fasting Glucose, IFG)** – definiert als Plasmaglukose > 100 mg/dl (> 5,6 mmol/l) und < 126 mg/dl (< 7,0 mmol/l) vorliegen [12]. Menschen mit gestörter Glukosetoleranz (Impaired Glucose Tolerance, IGT) sowie Menschen mit abnormer Nüchternglukose (Impaired Fasting Glucose, IFG) sind Risikopersonen für Diabetes mellitus und Makroangiopathie. Ihnen sollen lebensstilmodifizierende Maßnahmen angeboten werden [19,20].

4.3.1 Definition des Risikofaktors in SANO

Der Risikofaktor „Diabetes mellitus“ liegt vor, wenn

- zuvor ein Diabetes mellitus (Typ 1, Typ 2 oder ein andere Diabetes-Typ) diagnostiziert wurde und/oder
- der Nüchtern-Blutzucker im venösen Blut > 126 mg/dl oder der HbA1c > 6,5% beträgt.

Anmerkung: Gelegenheitsmessungen des Blutzuckers (nicht nüchtern) mit Messwerten > 200 mg/dl können Hinweise auf das Vorliegen eines Diabetes mellitus liefern und weitere Abklärungen erforderlich machen.

Bei grenzwertigen Befunden und im Zweifelsfall soll ein oraler Glucosetoleranztest erfolgen.

4.4 Diagnose des Typ 2 Diabetes mellitus

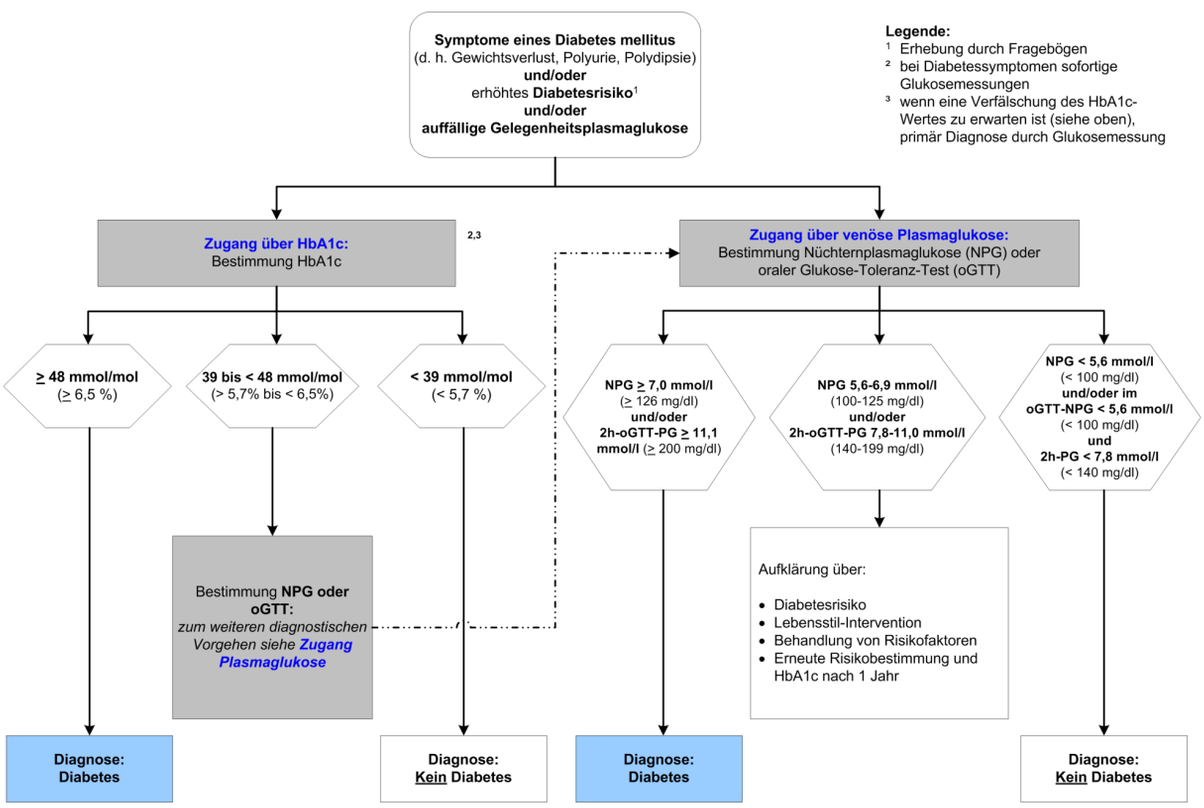
Aufgrund der hohen Prävalenz des Diabetes mellitus im Kollektiv der Schlaganfallpatienten sowie dessen pathogenetischer Bedeutung als individueller und kombinierter Risikofaktor kommt der zuverlässigen Diagnose und nachfolgenden Therapie eine hohe prognostische Bedeutung in der Vermeidung weiterer zerebrovaskulärer Ereignisse zu.

Die Ziele der Diagnostik sind die Abklärung des Vorliegens einer Glukosestoffwechselstörung und ggf. deren ätiologische Klassifizierung sowie das Erkennen von Begleit- und Folgekrankheiten und deren Risikofaktoren. Die folgenden Empfehlungen sind der Nationalen Versorgungs-Leitlinie „Therapie des Typ-2-Diabetes“ [12] entnommen. Die Eingangsuntersuchung bei Menschen mit Typ-2-Diabetes sollte folgende Punkte umfassen (*Evidenzgrad A*):

- **Anamnese:** Übergewicht, hoher Blutdruck, Fettstoffwechselstörungen, Durst, häufiges Wasserlassen, ungewollte Gewichtsabnahme, Infektneigung – insbesondere Entzündungen der Haut, Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Schwäche, körperliche Aktivität, Medikamenteneinnahme (z.B. Glucocorticoide), Rauchen, Depression, Merk- und Konzentrationsfähigkeit, Sehstörungen, erektile Dysfunktion, Geburt von Kindern > 4 000 g. Zu beachten ist, dass der Typ-2-Diabetes initial

symptomarm ist bzw. dass die Symptome häufig verkannt werden.
- **Familienanamnese:** Diabetes, Übergewicht, Bluthochdruck, Fettstoffwechselstörungen, Herzinfarkt, Schlaganfall, frühe Sterblichkeit, Amputation
- **Körperliche Untersuchung:** Größe, Gewicht (BMI), Taillen-/Hüftumfang, kardiovaskuläres System, Blutdruck, periphere Arterien, peripheres Nervensystem, Haut, Augenuntersuchungen, Fußuntersuchung, Hinweise auf sekundäre Formen der Glukosetoleranz (z. B. bei Glucocorticoid-Therapie oder bei einigen endokrinologischen Erkrankungen)
- **Laborwerte:** Plasmaglukose, HbA1c, Kreatinin, Kalium, Lipidprofil, Urinanalysen, Ketonkörper im Urin (nur bei hohen Glukosewerten)
- **Technische Untersuchungen:** EKG, augenärztliche Untersuchung, Belastungs-EKG bei Verdacht auf Myokardischämie und normalem Ruhe-EKG, Knöchel-Arm-Index bei nicht oder nur schwach tastbaren Fußpulsen (Cave: Mediasklerose)

Bei der Diagnose des Diabetes mellitus Typ II schlagen wir folgenden, der Nationalen Versorgungsleitlinie entnommenen Algorithmus zur Anwendung vor *(Evidenzgrad Statement)*



4.5 Diagnose des Typ-1-Diabetes

Ursache des Typ-1-Diabetes ist eine zellulär vermittelte, chronische autoimmune Zerstörung der Beta-Zellen. Bei der Diagnose eines Typ-1-Diabetes sind daher regelhaft (daher in bis zu 90% der Fälle) einer oder mehrere entsprechende Autoantikörper, wie Inselzellantikörper, Insulinautoantikörper, Autoantikörper gegen Tyrosinphosphatase (IA-2[a]) und IA-2ß bzw. gegen den Zink Transporter 8 der B-Zelle (ZnT8) nachweisbar.

Dem gegenüber haben Patienten mit idiopathischem Typ-1-Diabetes einen permanenten Insulinmangel, neigen zu wiederholten Episoden einer Ketoazidose und sind Autoantikörper-negativ, ohne dass ätiopathogenetisch eine Zuordnung zum autoimmunen Typ-1-Diabetes gelingt [11].

4.6 Therapieziele

Da die Therapieziele sowohl in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 1 als auch in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 individuell unter Berücksichtigung einer Vielzahl von Faktoren wie Patientenpräferenz, Art der einzusetzenden Therapie, Alter und (Ko-)Morbidität und somit in Abwägung zwischen Nutzen (Risikoreduktion hinsichtlich diabetesbedingter Folgeerkrankungen) und Schaden (z. B. Risiko für Hypogly-

kämien und Gewichtszunahme) der Substanzen festzulegen sind, sollte bereits bei der Festlegung individualisierten Therapieziele eine fachärztliche diabetologische Expertise eingebunden werden. Das individuelle Therapieziel ist bereits zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung festzulegen und im Gesundheitspass zu dokumentieren.

Bei Erwachsenen mit **Typ-1-Diabetes sollte üblicherweise ein HbA1c-Wert < 7,5** % (58 mmol/mol) angestrebt werden. Auch bei Menschen mit **Typ-2-Diabetes** beträgt zur Prävention von Folgekomplikationen der **HbA1c-Korridor üblicherweise 6,5 % bis 7,5 %.** Ein HbA1c-Zielwert unter 6,0% sollte vermieden werden da bei länger bestehendem Diabetes die Mortalität im Vergleich zu einem Zielwert zwischen 7,0 und 7,9% erhöht sein kann. Die **Festlegung individualisierter Therapieziele** richtet sich des Weiteren nach den Leitlinienempfehlungen und sind entsprechend dem *Abschnitt 4.2.1. „S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes 2018* [11] sowie *Abschnitt 4.2.2. „Nationale Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes* [12] zu entnehmen.

Hinsichtlich der Therapieziele bei begleitender Hyperlipidämie, Übergewicht und arterieller Hypertonie sind im Studienkollektiv zudem zusätzlich die in diesem Handbuch gesondert behandelten Empfehlungen zu beachten.

Besondere Aufmerksamkeit sollte Menschen mit Diabetes mellitus und begleitender **Adipositas** (BMI >30 kg/m²) gelten, welche in der Prävention zerebrovaskulärer Ereignisse besonderes von einer intensivierten Blutzuckerkontrolle profitieren [21].

Für **alte Menschen mit Diabetes** ohne funktionelle und/oder kognitive Beeinträchtigungen und mit angemessener Lebenserwartung sind die gleichen Therapieziele wie bei allen Erwachsenen zu berücksichtigen. Im Vordergrund steht im Alter aber die Vermeidung diabetesspezifischer Symptome. Unter diesem Gesichtspunkt sind die HbA1c-Zielwerte auch hier individuell festzulegen. Ein zentrales Therapieziel ist die strikte Vermeidung von Hypoglykämien. Generell ist ein **HbA1c-Zielbereich zwischen 7 und 8 %** sinnvoll. Bei neu entdecktem Diabetes im Alter kann bei gesundem und fittem Allgemeinzustand durchaus noch ein HbA1c-Ziel in Richtung 7 bis 7,5% angebracht sein, während bei älteren multimorbiden Patienten mit eher kürzerer Lebenserwartung ein HbA1c-Ziel über 8 % noch tolerabel ist [12].

Folgende Aspekte sollten bei der Therapieplanung im Alter zusätzlich berücksichtigt werden:

- biologisches Alter (bzw. Lebenserwartung);
- kognitive und körperliche Fähigkeiten, Schulungsmöglichkeiten;
- Erfassung kognitiver, affektiver und (fein)motorischer Beeinträchtigungen mittels geriatrischem Basisassessment;
- Unterstützung der Betroffenen bzw. Kompensation von Beeinträchtigungen durch geeignete Bezugspersonen;

4.7 Definition des sekundären Endpunkts

Zur besseren Vergleichbarkeit wurde bei der Definition des Endpunktes auf individuelle Therapieziele verzichtet und ein einheitlicher Endpunkt definiert. Der Endpunkt ist erreicht, wenn der HbA1c ≤ 7% beträgt. Ungeachtet dessen sind bei der Therapie auch die individuellen Zielkorridore des HbA1c entsprechend der leitliniengerechten Vorgaben zu beachten. Der individuelle Therapiekorridor ist zu Beginn der Behandlung entsprechend den unter Punkt 4.7. genannten Empfehlungen festzulegen und ggf. im Verlauf der Behandlung unter Berücksichtigung des Befundverlaufes zu reevaluieren.

Sekundärer Endpunkt:

- HbA1c ≤ 7,0%

4.8 Maßnahmen und Empfehlungen

In die Therapie des Diabetes mellitus sollten Fachärzte, Therapeuten und weitere Berufsgruppen des regionalen Schlaganfallnetzwerkes zur interdisziplinären und patientenzentrierten Betreuung eingebunden werden. Diese umfasst sowohl basistherapeutische Maßnahmen unterstützt durch Ernährungstherapeuten, etablierte Angebote zur Bewegungstherapie sowie Maßnahmen zur Raucherentwöhnung, die auch primär im Rahmen der strukturierten Schlaganfallnachsorge zur Anwendung kommen und in diesem Handbuch daher separat behandelt werden, siehe hierzu die entsprechenden Kapitel zu *Diät (Kapitel 10)*, *körperlicher Aktivität (Kapitel 11)* und *Rauchen (Kapitel 9)*. Im Falle einer schwierigen Blutzuckereinstellung sollte dem behandelnden Hausarzt das Angebot einer ergänzenden diabetologischen Betreuung gemacht werden können. Die nachfolgenden Therapierichtlinien entsprechen den Empfehlungen der Nationalen Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes [12] ergänzt durch die Empfehlungen der American Diabetes Association aus dem Jahr 2018 [13].

4.8.1 Basistherapie

Die Basistherapie umfasst alle lebensstilmodifizierenden, nichtmedikamentösen Maßnahmen. Dazu zählen Schulung des Patienten, Ernährungstherapie, Steigerung der körperlichen Aktivität und Nichtrauchen so-

wie Stressbewältigungsstrategien. Ein wichtiges Ziel ist die Stärkung des Willens zu einer gesunden Lebensweise (das Rauchen einzustellen, diabetesgerechte Ernährung, Bewegung, Einschränkung des Alkoholkonsums). Allen von Diabetes mellitus Betroffenen sowie ggf. ihren Angehörigen soll als unverzichtbarer Bestandteil der Diabetesbehandlung ein strukturiertes, evaluiertes und zielgruppen- und themenspezifisches Schulungs- und Behandlungsprogramm angeboten und abhängig von den individuellen Therapiezielen primär mit einer Basistherapie begonnen werden. (*Empfehlungsgrad A*, Nationale Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes [12]. Hierüber hinaus gelten die gesonderten Empfehlungen des Handbuches zur Ernährungstherapie.

Die Ernährungstherapie bei Menschen mit Typ-2-Diabetes leistet einen wichtigen Beitrag um die vereinbarten individualisierten Therapieziele für HbA1c, Lipide, Blutdruck und Lebensqualität zu erreichen und aufrecht zu erhalten.

Bezüglich des Körpergewichts empfehlen die Leitlinien zum Diabetes mellitus im Einzelfall eine Reduktion des Körpergewichts. In der Sekundärprävention des Schlaganfalls gibt es keine Hinweise darauf, dass eine Verminderung des Körpergewichts Rezidiv-Schlaganfälle verhindern kann; im Gegenteil deuten Studien daraufhin, dass höheres Körpergewicht mit einem niedrigeren Rezidivrisiko assoziiert ist (s. Kapitel 10). Daher wird den Patienten keine Empfehlung zur Gewichtsreduktion mit dem Ziel einer Schlaganfallvermeidung gegeben.

Eine Gewichtsreduktion kann dennoch im Einzelfall sinnvoll sein, um die Lebensqualität der Patienten zu verbessern und um anderen Komplikationen eines Diabetes vorzubeugen. Die Frage der Gewichtsreduktion muss daher bei Schlaganfallpatienten mit Diabetes mellitus individuell beantwortet werden.

Menschen mit Typ-2-Diabetes soll im Rahmen der medizinischen Betreuung und strukturierter Schulungs- und Behandlungsprogramme eine Ernährungsberatung angeboten werden. Die Ernährungsberatung soll Ernährungsverhalten, Wünsche, Verträglichkeiten, Werte und Bedürfnisse des Patienten ebenso berücksichtigen wie die Möglichkeiten zur Verhaltensänderung und den möglichen Einfluss der Ernährungsänderung auf die Lebensqualität. (*Empfehlungsgrad A*, Nationale Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes [12]).

Eine Ernährungsberatung sollte im Falle einer unzureichenden metabolischen Kontrolle oder zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktoren und bei speziellen Ernährungsproblemen wie einer erheblichen Gewichtszunahme bei jedem Arztbesuch sowie zu Beginn einer Insulintherapie erfolgen. Neben Fragen zur Salzrestriktion und Ausmaß des Alkoholkonsums sollen entsprechend den Vorgaben der nationalen Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes folgende **Eckpunkte in den Ernährungsempfehlungen** berücksichtigt werden:

- Motivation des Patienten zu gesunden, ausgewogenen Kostformen unter Berücksichtigung der bisherigen Ernährungsroutine. *(Empfehlungsgrad A)*
- Verzicht auf industriell gefertigte Lebensmittel, die als sogenannte „Diabetes-Diät“ oder „Diabetesnahrung“ deklariert werden. *(Empfehlungsgrad A)*
- Die Entscheidung über die Wahl der Kostform sollte individuell getroffen werden, da keine ausreichenden Studiendaten für eine Empfehlung vorliegen. *(Empfehlungsgrad B)*
- Die Einschätzung von Art und Menge der Kohlenhydrate der jeweiligen Mahlzeiten sollte bei Menschen mit Typ-2-Diabetes, die Insulin spritzen, als wesentliche Strategie zur Glykämiekontrolle eingesetzt werden. *(Empfehlungsgrad B)*
- Auch Menschen mit Typ-2-Diabetes ohne Insulintherapie sollte vermittelt werden, die Plasmaglukose erhöhende Nahrungsmittel erkennen zu können. *(Empfehlungsgrad B)*
- Im Rahmen der Ernährungsberatung sollten Menschen mit Typ-2-Diabetes auf eine ausgewogene Fettzusammensetzung ihrer Nahrung sowie auf die Bedeutung für den Gewichtsverlauf hingewiesen werden. *(Empfehlungsgrad B)*
- Menschen mit Typ-2-Diabetes ohne Anzeichen einer Nephropathie können ihre gewöhnliche Proteinaufnahme beibehalten, vorausgesetzt diese liegt im Rahmen der empfohlenen 10 bis 20 % der Gesamttagesenergie. *(Empfehlungsgrad Statement)*
- Menschen mit Typ-2-Diabetes und Niereninsuffizienz sollte eine tägliche Eiweißzufuhr von 0,8 g/kg empfohlen werden. *(Empfehlungsgrad B)*
- Menschen mit Typ-2-Diabetes sollten im Rahmen der individuellen Beratung über den differenzierten Umgang mit Alkohol beraten werden *(Empfehlungsgrad B)*

Die praktischen Empfehlungen umfassen kein generelles Zuckerverbot, jedoch sollten große Mengen Haushaltszucker, Fruktose und Polyolen sowie der Verzehr von Getränken, die diese Stoffe enthalten vermieden werden. Weiterhin sollen große Portionen und der häufige Verzehr von fettigen Lebensmitteln wie fettes Fleisch, Sahne, Schokolade oder Fast-Food vermieden und pflanzliche Fette sowie ein regelmäßiger Fischverzehr bevorzugt werden. Weiterhin empfohlen wird eine ballaststoffreiche Diät z. B. Gemüße, frischen Obst und Vollkornprodukte [12].

4.8.1.1 Körperliche Aktivität und Bewegung

Menschen mit Typ-2-Diabetes sollten hinsichtlich der positiven Bedeutung von körperlicher Aktivität in Bezug auf Typ-2-Diabetes, diabetischen Folgeerkrankungen und kardiovaskulären Risikofaktoren aufgeklärt und beraten und dabei angehalten werden, sowohl unstrukturierte körperliche Aktivität – ihre körperliche Betätigung und Bewegung im Alltag (z. B. Treppensteigen, Spaziergänge, Besorgungen zu Fuß, Gartenarbeit) – als auch die strukturierte körperliche Aktivität zu steigern. *(Empfehlungsgrad B,* Nationale Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes [12]).

Anhand individueller Kriterien soll dabei entschieden werden, welche strukturierten Bewegungsprogramme- und Sportarten für den Patienten geeignet sind. *(Empfehlungsgrad A)* Besonders in Frage kommen hier aerobes Ausdauertraining als auch Krafttraining, welches mehrmals wöchentlich erfolgen sollte. Insbesondere für Menschen mit Typ-2-Diabetes in der zweiten Lebenshälfte sollte zudem empfohlen werden, Geschicklichkeit, Reaktionsfähigkeit, Koordination, Gelenkigkeit und Beweglichkeit zu trainieren. *(Empfehlungsgrad B)* Für Menschen mit Typ-2-Diabetes, insbesondere mit diabetischen Folgeerkrankungen, gilt, dass sich die Wahl der körperlichen Aktivität oder Sportart und die Intensität ihrer Durchführung nach der individuellen körperlichen Verfassung und den Möglichkeiten des Betroffenen zu richten haben. *(Empfehlungsgrad Statement,* Nationale Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes [12]).

4.8.1.2 Tabakentwöhnung

Raucher sollen immer, wenn dies situativ angemessen erscheint, über die besonderen Risiken des Rauchens hinsichtlich mikro- und makrovaskulärer Erkrankungen sowie von Lungenerkrankungen aufgeklärt und spezifisch beraten werden. Ihnen soll dringlich geraten werden, das Tabakrauchen aufzugeben, wenn nicht gewichtige Gründe wie beispielsweise instabile psychische Erkrankungen dagegensprechen. *(Empfehlungsgrad A)* Änderungswillige Raucher sollen hinsichtlich möglicher Verfahren zur Tabakentwöhnung regelmäßig beraten werden. *(Empfehlungsgrad A,* Nationale Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes [12]).

4.8.2 Pharmakologische Therapie des Typ-2-Diabetes

Die Wahl der pharmakologischen Therapie sollte patientenzentriert unter Beachtung der Effektivität, des Hypoglykämierisikos, unter Berücksichtigung etwaiger kardiovaskulärer Vorerkrankungen und Übergewichts sowie potentieller unerwünschter Arzneimittelwirkungen, renaler Effekte, Therapiekosten, Applikationsweg und Patientenpräferenz erfolgen. Häufig wird dabei eine Therapiereevaluation im Verlauf der Behandlung nötig. Eine duale orale antidiabetische Therapie in Patienten mit neu diagnostizierten Diabetes mellitus Typ 2 sollte im Falle eines HbA1c ≥9% (75 mmol/mol) erwogen werden. Eine Therapie mit Metformin sollte sofern möglich auch in Kombination mit anderen Therapeutika fortgeführt werden. Im Falle einer begleitenden atherosklerotischen kardiovaskulären Gefäßerkrankung sollte darüber hinaus auch ein frühzeitige Einsatz von Empagliflozin (Jardiance®) und Liraglutide (z.B. Saxenda® oder Victoza®) erwogen werden, für die eine Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen bzw. kardiovaskulärer Sterblichkeit nachgewiesen werden konnte [13]. Eine Übersicht der allgemeinen und speziellen medikamentösen Therapieempfehlungen ist zudem den am Ende dieses Abschnitts angehängten Algorithmen der Nationalen Versorgungsleitlinie Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 zu entnehmen. Da zwischen Arzneimittelkommision der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) und Deutscher Diabetes Gesellschaft (DDG) einerseits sowie Deutscher Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) und Deutscher Gesellschaft für Innere Medizinn (DGIM) andererseits keine Einigkeit in der Frage der medikamentösen Therapie erzielt werden konnte, erfasst der empfohlene Algorithmus die Empfehlungen beider Fachgesellschaften.

4.8.2.1 Orale Antidiabetika

Metformin wird heute sowohl von allen deutschen Fachgesellschaften als auch der American Diabetes Association als Medikament der ersten Wahl angesehen [12,13]. Bei nicht ausreichender Senkung der Plasmaglukose sollte die Medikation mit Metformin fortgesetzt und mit Insulin kombiniert werden (Algorithmus der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin) oder es kann mit anderen oralen Antidiabetika kombiniert werden (Algorithmus der Deutsche Diabetes Gesellschaft und Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin).

Als sehr häufige Nebenwirkungen treten gastrointestinale Beschwerden auf, Geschmacksveränderungen werden als häufige Nebenwirkungen genannt. Kontraindikationen sind wegen des Risikos von letalen Laktatazidosen besonders sorgfältig zu beachten [12]. Der Langzeitgebrauch von Metformin kann weiterhin mit einem Vitamin B12-Mangel assoziiert sein, so dass eine gelegentliche Bestimmung des Vitamin B12-Spiegels besonders bei anämischen Patienten sowie bei begleitender Neuropathie erfolgen sollte [13].

Auch für **Sulfonylharnstoffe** (z. B. Amaryl® oder Glimepirid) ist die dosisabhängige Senkung der Plasmaglukose und des HbA1c sowie die Reduktion des mikrovaskulären Risikos belegt. Die Wirksamkeit lässt in der Regel im Behandlungsverlauf jedoch nach. Sie sind deshalb als Langzeitmonotherapie des Typ-2-

Diabetes nur bedingt geeignet. Sie sind für Patienten zu empfehlen, die Metformin nicht vertragen oder Kontraindikationen gegen diesen Wirkstoff aufweisen.

Als häufige unerwünschte Nebenwirkungen sind Hypoglykämien und Gewichtszunahme zu nennen, gelegentlich kommt es zu gastrointestinalen Beschwerden und allergischen Hautreaktionen [12].

Glinide wie Repaglinid (z.B. Novonorm®) haben eine den Sulfonylharnstoffen ähnliche Wirkung. Der Wirkungseintritt ist jedoch rascher und die Wirkungsdauer kürzer. Sie sind Sulfonylharnstoffen gegenüber nicht vorteilhaft, so dass der Einsatz nur bei Unverträglichekten von Vergleichsmedikamenten empfohlen wird.

Die Nebenwirkungen der Glinide sind denjenigen der Sulfonylharnstoffe (Hypoglykämien, leichte Gewichtszunahme) ähnlich [12].

Alpha-Glukosidasehemmer wie Acarbose (z.B. Glukobay®) haben eine relativ schwache plasmaglukosesenkende Wirkung und eine günstige Beeinflussung klinischer Endpunkte ist nicht belegt [12].

Häufig treten vor allem bei Therapiebeginn und in Kombination mit Metformin unerwünschte Wirkungen in Form von gastrointestinalen Beschwerden mit Völlegefühl, Flatulenz und Bauchkrämpfen auf [12].

DPP-4-Inhibitoren (Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren, Gliptine z.B. Januvia® oder Xelevia®) haben den Vorteil, dass aufgrund ihres Wirkmechanismusses kein intrinsisches Hypoglykämierisiko besteht. Jedoch sind in Deutschland nur Sitagliptin und Vildagliptin bei Unverträglichkeit von Metformin auch als Monotherapie und in Ergänzung zu einer bestehenden, aber unzureichenden Insulintherapie zugelassen.

Gastrointestinale Nebenwirkungen kommen häufig, eine gesteigerte Infekthäufigkeit gelegentlich vor und können zum Absetzen der Medikation durch den Patienten führen. Besonders hervorzuheben ist zudem der Verdacht der Zunahme von Pankreatitis und Pankreastumoren [12].

SGLT2-Inhibitoren (Gliflozine z.B. Forxiga® oder Jardiance®) wirken antihyperglykämisch und führen zu einem Gewichtsverlust von im Mittel um 2 bis 3 kg sowie zur Reduktion des Blutdrucks (im Mittel 4 mmHg systolisch, 2 mmHg diastolisch). Dapagliflozin (z.B. Forxiga®) ist zugelassen für die Monotherapie bei Unverträglichkeit/Kontraindikationen von Metformin sowie in Kombination mit anderen antihyperglykämisch wirkenden Substanzen inklusive Insulin. Auf Grund des Wirkmechanismus hat Dapagliflozin ebenfalls kein intrinsisches Hypoglykämierisiko [12].

Bei der Anwendung in Kombination mit anderen hypoglykämisierenden Substanzen (Sulfonylharnstoffe, Glinide, Insulin) ist auf eine Dosisanpassung zu achten. Zudem sollte die erhöhte Rate von Harnwegsinfektionen und gastrointestinalen Infekten beachtet werden. Bei nachlassender Nierenfunktion lässt der antihyperglykämische Effekt der Therapie nach, so dass der Einsatz bei einer Nierenfunktionseinschränkung (eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2) und gleichzeitigen Einsatz von Schleifendiuretika nicht mehr empfohlen wird. Bei Karzinomraten einzelner Organsysteme zeigten sich zudem numerische Imbalancen: Karzinome der Harnblase, der Mamma und der Prostata traten numerisch häufiger auf [12].

Der Vertrieb von **Glitazonen** wie Rosiglitazon wurde aufgrund des ungünstigen Nutzen-Schaden-Profils am 01.11.2010 eingestellt.

4.8.2.2 Insulintherapie

Die Indikation zur Insulintherapie besteht, wenn durch alleinige Lebensstiländerungen und eine Therapie mit oralen Antidiabetika das individuelle Therapieziel nicht erreicht wird oder wenn Kontraindikationen gegen orale Antidiabetika bestehen [12]. Die Aufnahme einer Insulintherapie sollte sich dabei nicht verzögern. Eine primäre Insulintherapie bei Patienten mit neu diagnostiziertem Diabetes mellitus Typ II sollte erwogen werden, wenn die Patienten symptomatisch sind oder im Falle eines HbA1c ≥10% (86 mmol/mol) und/oder bei Blutzuckerwerten ≥300 mg/dL (16.7 mmol/L) [13].

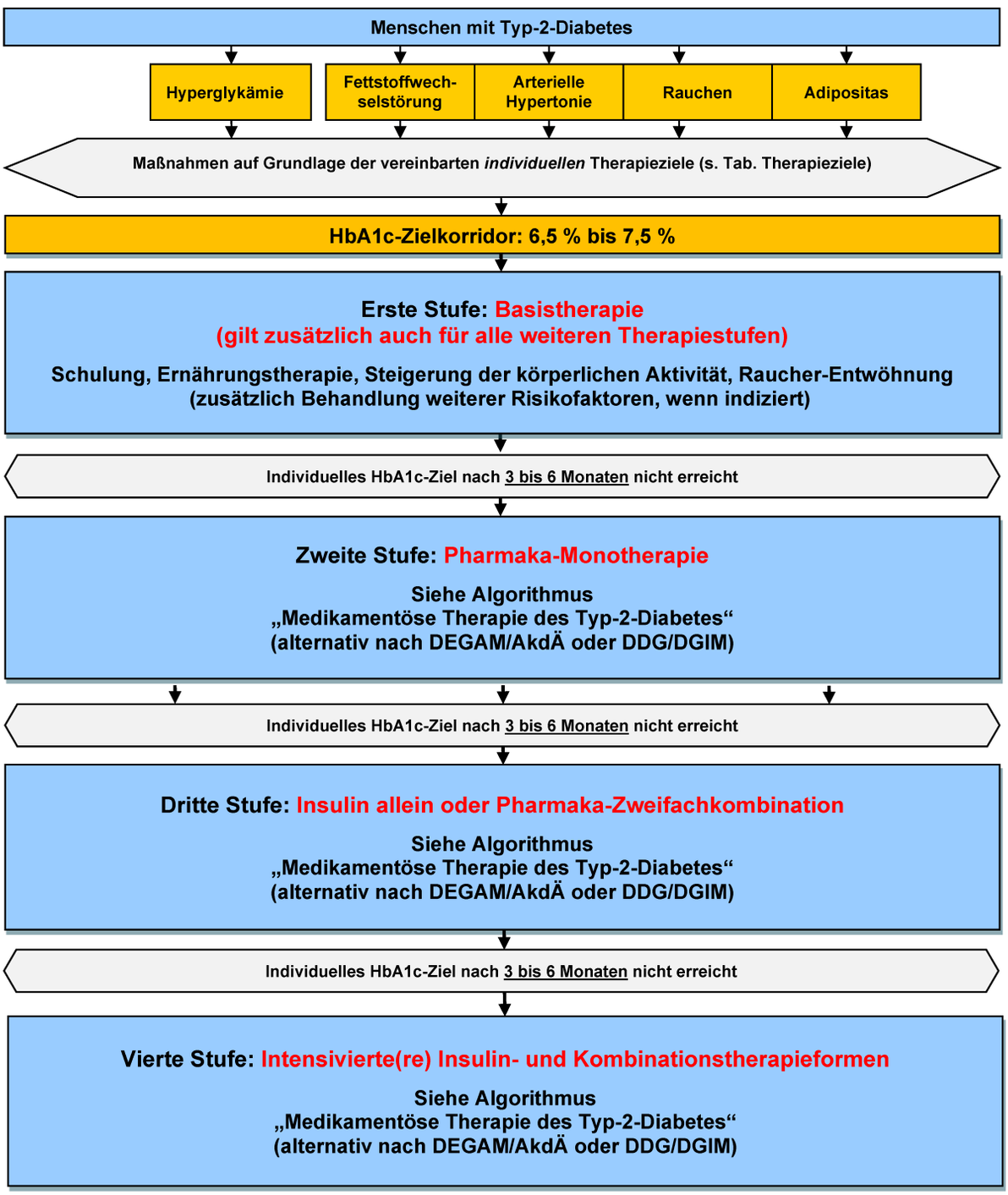
Da bei der Insulintherapie keine Daten vorliegen, die die konsistente Überlegenheit einer bestimmten Insulinart belegen, kann diese deshalb nur individuell für jeden Patienten gewählt werden. Grundsätzlich sollte die Insulintherapie in der niedrigsten, wirksamen Dosierung begonnen werden. Die Dosis ist stufenweise bis zum Erreichen des individuellen Therapieziels zu steigern. Dabei stehen fünf Formen der Insulintherapie zur Wahl [12]:

- **BOT: Basalunterstützte orale Therapie = Basalinsulin** z. B. vor dem Schlafengehen unter Beibehaltung oraler Antidiabetika; zur Anwendung bei Patienten bei denen Therapieziele mit anderen Maßnahmen wie oralen Antidiabetika und Lebensstiländerungen nicht zu erreichen sind.
- **CT: Konventionelle Insulintherapie mit 1 bis 2 Injektionen eines Mischinsulins** (Neutral-Protein-Hagedorn-(NPH)-Insulin, ggf. unter Beibehaltung oraler Antidiabetika); Nachteile sind die verminderte Flexibilität bei der Nahrungsaufnahme, Gewichtszunahme und ein erhöhtes Hypoglykämierisiko; zur Anwendung bei Patienten mit regelmäßigen Hauptmahlzeiten und geringer körperlicher Aktivität.
- **SIT: Supplementäre Insulintherapie** mit präprandialen Injektionen ohne Basalinsulin (ggf. unter Beibehaltung oraler Antidiabetika); zur Anwendung bei Patienten mit regelhafter Nüchternglukose und erhöhten protprandialen Glukosewerten

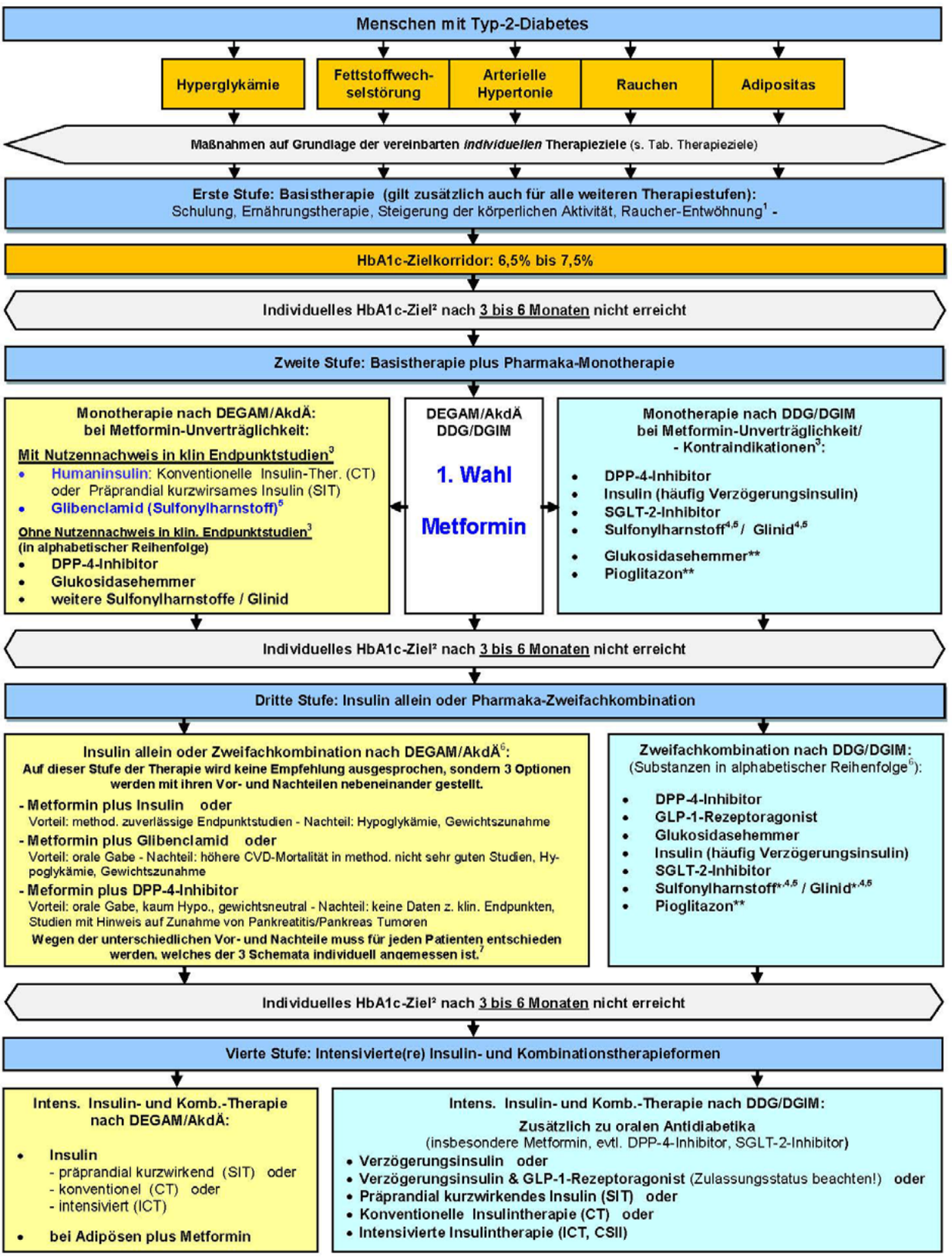
- **ICT: Intensivierte konventionelle Insulintherapie** mit präprandialen Injektionen mit Basalinsulin, (ggf. unter Beibehaltung oraler Antidiabetika); die Therapie ermöglicht eine flexible Anpassung an die Nahrungsaufnahme und erhöhte körperliche Aktivität, erfordert aber eine intensive Mitarbeit des Patienten und geht mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko einher.
- **BOT mit GLP-1-Rezeptoragonisten**, der Zulassungsstatus der GLP-1-Rezeptorantagonisten ist zu beachten.

4.8.2.3 Algorithmen zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 (übernommen aus [12])

Algorithmus 1: „Grundzüge der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“



Algorithmus 2: Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes (übernommen aus [12])



4.8.3 Pharmakologische Therapie des Typ 1 Diabetes

Die Indikation für eine Insulintherapie besteht bei Typ-1-Diabetes immer und lebenslang. Die intensivierte Insulintherapie sollte hierbei der Behandlungsstandard sein. Neben Humaninsulinen können auch kurzwirksame und langwirksame Insulinanaloga, insbesondere im Falle strengerer Therapieziele zum Einsatz kommen. Diese sind im Vergleich zu Normalinsulinen vorteilhaft hinsichtlich HbA1c-Absenkung sowie dem Risiko für Hypoglykämien. Patienten sollten vorangehend bzgl. der prandialen Insulindosis mit Hinblick auf die richtige Korrelation zur Kohlenhydrataufnahme, präprandiale Blutgukosewerten sowie der antizipierten körperlichen Aktivität geschult werden.

Die Injektionsbereiche und Injektionsstellen sollen regelmäßig von einem Mitglied des Diabetes-Teams untersucht werden (Inspektion und Palpation). Auch die Patienten selber sollen lernen, ihre eigenen Injektionsbereiche und Spritzstellen zu inspizieren und Lipohypertrophien zu erkennen. Zur Vermeidung von Lipohypertrophien soll die Injektionsstelle dabei jeder Injektion gewechselt und größere Injektionszonen sowie die Verwendung von Einwegnadeln sichergestellt werden.

Können die individuellen Therapieziele im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie nicht erreicht werden, sollte auch der Einsatz einer **Insulinpumpentherapie** geprüft werden. Auch das Auftreten rezidivierender schwerer Hypoglykämien rechtfertigt deren Einsatz. Weitere Indikationen sind z.B. ein unregelmäßiger Tagesablauf, eine variierende körperliche Aktivität sowie geplante Schwangerschaften. Voraussetzung ist eine Beherrschung der intensivierten Insulintherapie durch den Patienten und die Betreuung durch ein ausgebildetes Schulungsteam.

Alternativ kann zur Verbessung der Therapieeinstellung und Senkung des Hypoglykämierisikos sowie im Falle auch einer Schwangerschaft auch ein System zum **kontinuierlichen Glukosemonitoring** erwogen werden. Auch diese Option bedarf jedoch einer intensivierten Schulung und Betreuung des Patienten [11].

4.9 Literatur

1. Authors/Task Force Members, Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboratio. Eur Heart J 2013; 34**:** 3035–87.
2. Sander D, Kearney MT. Reducing the risk of stroke in type 2 diabetes: pathophysiological and therapeutic perspectives. J Neurol 2009; 256**:** 1603–19.
3. You RX, McNeil JJ, O'Malley HM, Davis SM, Thrift AG, Donnan GA. Risk factors for stroke due to cerebral infarction in young adults. Stroke 1997; 28**:** 1913–8.
4. Peters SAE, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. Lancet (London, England) 2014; 383**:** 1973–80.
5. Janghorbani M, Hu FB, Willett WC, Li TY, Manson JE, Logroscino G, et al. Prospective study of type 1 and type 2 diabetes and risk of stroke subtypes: the Nurses' Health Study. Diabetes Care 2007; 30**:** 1730–5.
6. Barrett-Connor E, Khaw KT. Diabetes mellitus: an independent risk factor for stroke? Am J Epidemiol 1988; 128**:** 116–23.
7. Jørgensen H, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Stroke in patients with diabetes. The Copenhagen Stroke Study. Stroke 1994; 25**:** 1977–84.
8. Luchsinger JA, Tang MX, Stern Y, Shea S, Mayeux R. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort. Am J Epidemiol 2001; 154**:** 635–41.
9. Stratton IM, Cull CA, Adler AI, Matthews DR, Neil HAW, Holman RR. Additive effects of glycaemia and blood pressure exposure on risk of complications in type 2 diabetes: a prospective observational study (UKPDS 75). Diabetologia 2006; 49**:** 1761–9.
10. Sander D, Poppert H, Sander K, Etgen T. Primärprävention des Schlaganfalls – Was ist neu? Aktuelle Neurol 2011; 38**:** 414–427.
11. Deutsche Diabetes Gesellschaft. S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes 2. Auflage. *AWMF-Registernummer: 057-013* 2018.
12. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 4.
13. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care 2018; 41**:** S55–S64.
14. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S, 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.

15. Johnson DD, Palumbo PJ, Chu CP. Diabetic ketoacidosis in a community-based population. Mayo Clin Proc 1980; 55**:** 83–8.

16. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med 2006; 355**:** 2427–43.

17. U.K. Prospective diabetes study 16: Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: A progressive disease. Diabetes 1995; 44**:** 1249–1258.

18. Holman RR. Assessing the potential for alpha-glucosidase inhibitors in prediabetic states. Diabetes Res Clin Pract 1998; 40 Suppl**:** S21-5.

19. Schulze MB, Hoffmann K, Boeing H, Linseisen J, Rohrmann S, Möhlig M, et al. An accurate risk score based on anthropometric, dietary, and lifestyle factors to predict the development of type 2 diabetes. Diabetes Care 2007; 30**:** 510–5.

20. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med 2001; 344**:** 1343–50.

21. Zhang C, Zhou Y-H, Xu C-L, Chi F-L, Ju H-N. Efficacy of intensive control of glucose in stroke prevention: a meta-analysis of data from 59,197 participants in 9 randomized controlled trials. PLoS One 2013; 8**:** e54465.

5 Hyperlipidämie

5.1 Hintergrund

In der Altersgruppe > 40 Jahren haben in den westlichen Industriestaaten > 50% der Bevölkerung eine Hypercholesterinämie (> 200 mg/dl Gesamtcholesterin). Eine Hyperlipidämie und insbesondere eine Hypercholesterinämie ist ein relevanter Risikofaktor für atherosklerotische Gefäßerkrankungen. Erhöhte Cholesterinspiegel und insbesondere erhöhtes LDL-Cholesterin steigern das Risiko für ischämische Schlaganfälle, wenngleich der Zusammenhang in epidemiologischen Studien nur mäßig und nicht so ausgeprägt ist wie für Herzinfarkte. Hingegen ist das Risiko für Hirnblutungen erniedrigt [1,2]. Ein erniedrigtes HDL-Cholesterin [3] und hohe postprandiale Triglyzeride sind ebenfalls Risikofaktoren für den Schlaganfall [4–6]. Die Rolle des Lipoprotein(a) als unabhängiger Risikofaktor für den Schlaganfall ist bislang nicht ausreichend geklärt [7].

In der Sekundärprävention nach Schlaganfall oder TIA reduzierten Statine in einer Metaanalyse mit 8832 Patienten das Risiko für Rezidivschlaganfälle (alle Subtypen) um 12% (95% KI: 22-1%) und für ischämische Schlaganfälle um 20% (95% KI: 30-8%), während das Risiko für Hirnblutungen erhöht war (HR 1,73; 95% KI: 1,19-2,5) [8]. Der kombinierte vaskuläre Endpunkt (nichttödlicher Schlaganfall, nicht-tödlicher Myokardinfarkt sowie vaskulärer Tod) wird ebenfalls reduziert (OR 0,74; 95% KI: 0,67-0,82; [9]. Langzeitdaten zeigen inzwischen einen Nutzen der Statin-Therapie über 20 Jahre an [10].

Das Schlaganfallrisiko wird proportional zur Senkung des LDL-Cholesterinspiegels vermindert. Der Effekt ist unabhängig von der Höhe des Ausgangs-LDL-Cholesterinwerts nachweisbar [8,11]. Die Ergebnisse der Heart Protection Study implizieren, dass die Behandlung mit einem Statin sich am globalen vaskulären Risiko eines Patienten orientieren sollte und nicht primär an den Ausgangs-LDL-Cholesterinkonzentrationen. In der SPARCL-Studie (4731 Patienten nach Schlaganfall oder TIA ohne KHK, LDL-Cholesterinspiegel 101-189 mg/dl) reduzierte Atorvastatin 80 mg im Vergleich zu Placebo über 5 Jahre das absolute Risiko für Schlaganfälle insgesamt um 2,2% (p = 0,03) und für „major cardiovascular events“ um 3,5 % (p = 0,002). Einem erhöhten Risiko für Hirnblutungen steht eine viel deutlichere Reduktion des Risikos ischämischer Infarkte gegenüber [12,13]. Auch bei älteren Patienten (65-82 Jahre) reduzieren Statine das Schlaganfallrisiko (HR 0,75; 95% KI: 0,56-0,94) [14].

Ausreichende Subgruppenanalysen liegen zwar nicht vor, es besteht jedoch andererseits auch kein Hinweis darauf, dass bestimmte Schlaganfallsubtypen von einer Statin-Behandlung nicht profitieren würden. Für Patienten mit und ohne Vorhofflimmern ist der Nutzen eines Statins jedoch zum Beispiel gleich ausgeprägt [15].

Aus den randomisierten Studien ergibt sich keine Evidenz für konkrete Zielwerte für das LDL-Cholesterin [16]. In einer Metanalyse von Studien mit KHK-Patienten reduzierten höhere Statin-Dosierungen auch das Schlaganfallrisiko im Vergleich zur Standarddosis (OR 0,82; 95% KI 0,71-0,96) [17].

Analog der Experten-Empfehlung für vaskuläre Hochrisikopatienten [18] empfiehlt die deutsche S3-Leitlinie nach ischämischem Schlaganfall daher eine Statintherapie mit dem Ziel einer Senkung des LDL-Cholesterins auf < 100 mg/dl. Für die medikamentöse Beeinflussung des HDL-Cholesterins, der Triglyzeride, des Lipoprotein(a) und des hsCRP kann in der Sekundärprävention von Schlaganfallpatienten aufgrund fehlender Daten keine Zielwerte angegeben werden.

Für die Behandlung mit einem Nikotinsäurederivat allein oder in Kombination mit einem Statin sind die vorliegenden Daten bezüglich Schlaganfällen widersprüchlich. Für Fibrate gibt es keinen Hinweis für einen Vorteil nach Schlaganfällen [9]. Für die Therapie mit Ezetimib allein oder in Kombination mit einem Statin gegenüber Placebo zur Prävention des Schlaganfalls lagen bei Fertigstellung der S3-Leitlinie keine Daten vor [16]. Inzwischen zeigen jedoch Ergebnisse der Improve-It-Studie, in der Patienten mit KHK Simavastatin und Ezitimib oder Placebo erhielten, dass die Hinzunahme von Ezitimib das Risiko für ischämische Insulte senkte und das Risiko für Hirnblutungen nicht signifikant erhöhte. Bei Patienten, die vor Randomisierung einen Schlaganfall erlitten hatten, war das Rezidivrisiko besonders groß. Die absolute Risikoreduktion durch zusätzliches Ezetimib betrug 8,6% für Schlaganfälle insgesamt (10,2% versus 18,8%; number needed to treat (NNT) = 12; HR, 0.60; 95% KI, 0,38-0,95; p = 0,030) und 7,6% für ischämische Insulte (8,7% versus 16,3%; NNT = 13; HR, 0,52; 95% CI, 0,31-0,86; p = 0,011) [19].

5.2 Leitlinienempfehlungen

Die deutsche S3-Leitlinie zur Sekundärpävention des Schlaganfalls enthält folgende Empfehlungen bzw. Statements [16]**:**

Patienten mit ischämischem Schlaganfall oder TIA sollen mit einem Statin behandelt werden.

Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ia;

Es liegt für die Behandlung von Schlaganfallpatienten mit einem Statin keine direkte Evidenz vor, welche Zielwerte (insbesondere welche LDL Cholesterinwerte) angestrebt werden sollen.

Basierend auf den Ergebnissen kardiovaskulärer Studien sollte auch bei der Behandlung von Schlaganfallpatienten mit einem Statin ein LDL-Cholesterinwert < 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l) angestrebt werden.

Good clinical practice; Leitlinienadaption (Spain 2009)

Bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall oder TIA, die bereits mit einem Statin behandelt werden, soll die Statingabe fortgeführt werden.

Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ib;

Gegebenenfalls kann das Medikament per Magensonde verabreicht werden.

Good clinical practice

Nikotinsäurederivate, Fibrate oder Ezetimibe sollen bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA zur Sekundärprophylaxe nicht routinemäßig eingesetzt werden.

Good clinical practice

Für die Wirksamkeit einer Therapie mit Nikotinsäurederivaten, Fibraten oder Ezetimibe, jeweils allein oder in Kombination mit enem Statin, liegt für Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA keine oder keine einheitliche Evidenz vor.

5.3 Definitionen

- Eine Hypercholesterinämie liegt vor bei einer Cholesterinkonzentration > 200 mg/dl (bzw. > 5,2 mmol/l).
- Eine Hypertriglyzeridämie liegt vor bei Triglyzeridkonzentrationen > 150 mg/dl (bzw. > 1,7 mmol/l).

Basis sind Bestimmungen im Nüchternblut, auch wenn Gesamt-, LDL- und HDL-Cholesterin nur gering von der letzten Mahlzeit beeinflusst werden. Für die Triglyzeridbestimmung ist hingegen eine ca. 12-stündige Nahrungskarenz erforderlich.

Die Basisdiagnostik umfasst das Gesamt-Cholesterin, das LDL-Cholesterin, das HDL-Cholesterin und die Triglyzeride [20]. Für die Klinikvisiten (nach 1, 3, 6 und 9 Monaten) werden Kontrollwerte vom Hausarzt zur Verfügung gestellt, sofern vorhanden. Nach 12 Monaten wird der Nüchtern-LDL-Cholesterin-Spiegel im Rahmen der Abschlussuntersuchung in der Klinik zur Endpunkterfassung bestimmt.

5.4 Ziele

- Alle Patienten mit einem Schlaganfall sollen mit einem Statin behandelt werden mit Ausnahme der Patienten, die eine Unverträglichkeit gegen die Substanzgruppe aufweisen.
- Der LDL-Cholesterinwert im Nüchternblut soll < 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l) betragen.
- Wenn bei Patienten aus anderer Indikation ein niedrigerer LDL-Zielwert besteht (z.B. LDL-Cholesterinwert < 70 mg/dl bei Patienten mit KHK) soll in Absprache mit dem Hausarzt/Kardiologen dieser niedrigere Zielwert angestrebt werden.

5.5 Definition des sekundären Endpunkts

Der Endpunkt ist erreicht, wenn der LDL-Cholesterinspiegel im vordefinierten Zielbereich liegt:

a) bei < 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l) oder
b) bei < 70 mg/dl (< 1,82 mmol/l) bei Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit

5.6 Maßnahmen und Empfehlungen

5.6.1 Allgemeine Maßnahmen

5.6.1.1 Beseitigung bzw. Behandlung auslösender bzw. verstärkender Faktoren:

- optimale Einstellung eines Diabetes mellitus
- Behandlung einer Hypothyreose
- Reduktion des Alkoholkonsums
- Regelmäßiges körperliches Training

5.6.1.2 Ernährung (s. auch Kapitel 10):

Eine ausgewogene Ernährung kann den LDL-Cholesteringehalt um 20-60 mg/dl senken und das medikamentöse Ansprechen verbessern.

Einzelmaßnahmen:

- Vermeiden einer kalorien-, fett-, zucker-, bzw. salzreichen Ernährung
- Fettreduktion auf < 30% der Gesamtkalorien
- Gesättigte tierische Fette meiden, pflanzliche Fette mit einfach- und mehrfachungesättigten Fettsäuren bevorzugen (auf trans-Fettsäure-freie bzw. -arme Produkte achten)
- Einschränkung der Cholesterinaufnahme (< 300 mg/d; 1 Eidotter entspricht ca. 270 mg), was das LDL-Cholesterin jedoch nur gering beeinflusst
- Kohlenhydrate: 50-60% der Kalorien; obst- und gemüsereich essen; komplexe Kohlenhydrate (im Gegensatz zu Mono- und Disacchariden) bevorzugen

- Eiweiß: ca. 15% der Kalorien und höher, v.a. bei körperlichem Training mit Muskelaufbau
- Ballaststoffe: 20 – 30 g/Tag
- Regelmäßiger Konsum von Seefischen mit hohem Gehalt an Omega 3-Fettsäuren

5.6.2 Medikamentöse Therapie

5.6.2.1 Statine

Statine (Cholesterin-Synthese-Enzym-(CSE)-Hemmer, Hydroxymethylglutaryl-Coenzym-A (HMG-CoA)-Reduktase-Hemmer) hemmen das Schlüsselenzym der Cholesterinsynthese und besitzen eine Reihe pleiotroper Effekte (Entzündungshemmung, Verbesserung der Endothelfunktion). Statine senken das LDL-Cholesterin, geringfügig auch die VLDL-Triglyzeride und erhöhen häufig auch leicht das HDL-Cholesterin.

Das Absetzen eines Statins in der Akutphase nach ischämischem Schlaganfall ist mit einem schlechteren Outcome assoziiert [15]. Eine taiwanesische Kohortenstudie zeigte, dass auch das Absetzen eines Statins zwischen 3 und 6 Monaten nach einem Schlaganfall mit einem erhöhten Rezidivrisiko assoziiert ist, nicht jedoch eine Dosisreduktion [21].

Vor dem Absetzen der Statintherapie bei Verdacht auf Nebenwirkungen sollte also kritisch geprüft werden, ob die Beschwerden tatsächlich auf das Medikament zurückzuführen sind. Der Versuch einer Dosisreduktion oder eines Präparatewechsels scheint dann vorteilhaft gegenüber einem Absetzen zu sein.

Statine		
Wirkstoff	**Dosis**	**Interaktionen: Cytochrom P450**
Simvastatin [a, b, e]	5 - 80 mg	durch CYP3A4 metabolisiert [d]
Atorvastatin	10 - 80 mg	durch CYP3A4 metabolisiert [d]
Fluvastatin	20 - 80 mg	CYP3A4-Inhibitoren: geringe Beeinflussung von Lovastatin
Lovastatin [a, b]	20 - 80 mg	durch CYP3A4 metabolisiert [d]
Pravastatin [b]	10 - 40 mg	kaum Metabolisierung über Cytochrom P450
Rosuvastatin [a, c]	5 - 20 (-40) mg	

a) Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz
b) Einnahme abends, da die körpereigene Cholesterinsynthese nachts am höchsten ist. Übrige Statine: aufgrund längerer Halbwertszeit Einnahme jeden Tag zur selben Zeit.
c) Beginn mit 5 mg, Dosiserhöhung frühestens nach 4 Wochen
d) Genuss von Grapefruitsaft vermeiden
e) Maximaldosis 20 mg in Kombination mit Amlodipin

Alle Statine mit Ausnahme von Rosuvastatin (Crestor®) stehen als Generika zur Verfügung.

Atorvastatin und Rosuvastatin gelten als die am stärksten wirksamen Statine und besitzen eine lange Halbwertszeit.

Die maximale Wirkung pro Milligramm Wirkstoff wird bei niedrigen Dosen erreicht, bei Verdopplung der Dosis sinkt das LDL-Cholesterin nur um ca. 6%.

Dosisanpassungen sollen in 4-wöchigen Abständen erfolgen.

5.6.2.1.1 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)

Muskelschmerzen als unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) von Statinen werden möglicherweise überschätzt: Die ASCOT-Studie prüfte in einem Studienarm bei Risikopatienten die sekundärprophylaktische Wirkung von 10 mg Atorvastatin täglich. Eine Nachanalyse ergab, dass während der verblindeten Phase das Auftreten von Muskelschmerzen auf Placebo-Niveau lag, wogegen in der offenen Phase Beschwerden unter Statintherapie häufiger geklagt wurden [22]. Diesem Phänomen könnte ein Nocebo-Effekt zugrunde liegen. Mögliche UAW:

- Myopathie mit Muskelschmerzen und/oder Muskelschwäche, z.T. mit CK-Anstieg (bis 10%); selten Rhabdomyolyse
- Erhöhtes Risiko für Rhabdomyolyse bei gleichzeitiger Einnahme von Fibraten, Ciclosporin, Makroliden, Amiodaron, Verapamil, Azol-Antimykotika, HIV-Therapeutika
- Gastrointestinale Beschwerden
- Transaminasenanstieg (selten)

5.6.2.1.2 Kontraindikationen

- Muskelerkrankungen
- Aktive Lebererkrankungen
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Schwere Stoffwechselstörungen

5.6.2.1.3 Vorgehen zur Risikominderung

- Beginn mit niedriger Dosis
- Optimale Dosisanpassung, möglichst Vermeiden hoher Dosen, eventuell Medikamentenkombination wählen
- Gefährliche Begleitmedikation (s.o.) vermeiden
- Auf Urinverfärbung (roter Urin) achten bzw. Patienten auf die Möglichkeit von Nebenwirkungen im Bereich der Muskulatur und eine Rotverfärbung des Urins aufmerksam machen
- Bei Muskelschmerzen Statine reduzieren oder absetzen
- Vorsichtiges Testen eines anderen Statins bei Unverträglichkeit gegenüber dem zuerst gewählten Statin
- Beachtung der CK-Werte; bei geringem Anstieg besteht keine Kontraindikation
- Keine extreme körperliche Belastung
- Vorsicht bei Hypothyreose, Niereninsuffizienz, Alkoholabusus, Sarkopenie
- Regelmäßige Kontrollen und Abfragen der UAW

5.6.2.2 Weitere Medikamente und Therapiemöglichkeiten

Statine können bei unzureichender LDL-Senkung mit **Anionenaustauschern** (Gallensäurebinder, Cholestyramin; Cave: Einnahme von ASS oder Cumarinen 3 Stunden vor oder nach Austauscherharzen) oder **Ezetimib** kombiniert werden. Ezetimib ist nur zugelassen bei KHK und bei familiärer Hypercholesterinämie.

Bei gleichzeitig erhöhten Triglyzeriden ist auch eine Kombination von Statinen in niedriger Dosis mit **Fibraten** möglich.

Bei Hypercholesterinämien mit unzureichender medikamentöser LDL-Senkung und hohem vaskulärem Risiko kommt eine **LDL-Apherese** (meist 1x / Woche) infrage. Eine Rücksprache mit Spezialisten auf dem Gebiet der Fettstoffwechselstörungen ist sinnvoll und erforderlich.

PCSK 9-Hemmer (Evolocumab, Handelsname: Repatha™), Alirocumab, Handelsname: Praluent™) führen zu einer intensiven LDL-Cholesterinsenkung. Sie sind zugelassen für die Therapie einer primären Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischten Dyslipidämie bei Patienten, die in Kombination mit Diät und einer maximal verträglichen Therapie mit Statinen oder anderen Lipidsenkern die LDL-Cholesterin-Zielwerte nicht erreichen. Die Anwendung erfolgt subkutan mittels Pens (alle 2-4 Wochen). Ihre Anwendung ist in der Sekundärprophylaxe des Schlaganfalls noch nicht etabliert. Ob als Nebenwirkungen auch neurokognitive Störungen auftreten können, ist noch nicht ausreichend gesichert.

5.7 Literatur

1. Iso H, Jacobs DR, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. N Engl J Med 1989; 320**:** 904–10.
2. Endres M, Heuschmann PU, Laufs U, Hakim AM. Primary prevention of stroke: blood pressure, lipids, and heart failure. Eur Heart J 2011; 32**:** 545–52.
3. Sanossian N, Tarlov NE. HDL-C and LDL-C: their role in stroke pathogenesis and implications for treatment. Curr Treat Options Cardiovasc Med 2008; 10**:** 195–206.
4. Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. JAMA 2007; 298**:** 309–16.
5. Bang OY, Saver JL, Liebeskind DS, Pineda S, Ovbiagele B. Association of serum lipid indices with large artery atherosclerotic stroke. Neurology 2008; 70**:** 841–7.
6. Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Nordestgaard BG. Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. JAMA 2008; 300**:** 2142–52.
7. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. JAMA 2009; 301**:** 2331–9.
8. Vergouwen MDI, de Haan RJ, Vermeulen M, Roos YBWEM. Statin treatment and the occurrence of hemorrhagic stroke in patients with a history of cerebrovascular disease. Stroke 2008; 39**:** 497–502.
9. Manktelow BN, Potter JF. Interventions in the management of serum lipids for preventing stroke recurrence. Cochrane database Syst Rev 2009; CD002091. doi:10.1002/14651858.CD002091.pub2
10. Ford I, Murray H, McCowan C, Packard CJ. Long-Term Safety and Efficacy of Lowering Low-Density Lipoprotein

Cholesterol With Statin Therapy: 20-Year Follow-Up of West of Scotland Coronary Prevention Study. Circulation 2016; 133**:** 1073–80.

11. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet (London, England) 2002; 360**:** 7–22.

12. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med 2006; 355**:** 549–59.

13. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. Lancet Neurol 2009; 8**:** 453–63.

14. Afilalo J, Duque G, Steele R, Jukema JW, de Craen AJM, Eisenberg MJ. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical bayesian meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2008; 51**:** 37–45.

15. Flint AC, Kamel H, Navi BB, Rao VA, Faigeles BS, Conell C, et al. Statin use during ischemic stroke hospitalization is strongly associated with improved poststroke survival. Stroke 2012; 43**:** 147–154.

16. S3-Leitlinie – Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke – Teil 1. *AWMF-Register Nr. 030-133*

17. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. J Am Coll Cardiol 2006; 48**:** 438–45.

18. Putaala J, Haapaniemi E, Kaste M, Tatlisumak T. Statins after ischemic stroke of undetermined etiology in young adults. Neurology 2011; 77**:** 426–30.

19. Bohula EA, Wiviott SD, Giugliano RP, Blazing MA, Park J-G, Murphy SA, et al. Prevention of Stroke with the Addition of Ezetimibe to Statin Therapy in Patients With Acute Coronary Syndrome in IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). Circulation 2017; 136**:** 2440–2450.

20. Laufs U, Hoppe UC, Rosenkranz S, Kirchhof P, Böhm M, Diener H-C, et al. [Cardiac workup after cerebral ischemia. Consensus paper of the Working Group on Heart and Brain of the German Cardiac Society and German Stroke Society]. Nervenarzt 2010; 81**:** 444–62.

21. Lee M, Saver JL, Wu YL, Tang SC, Lee J Der, Rao NM, et al. Utilization of statins beyond the initial period after stroke and 1-year risk of recurrent stroke. J Am Heart Assoc 2017; 6**:** 1–13.

22. Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, Collier T, Dahlof B, Poulter N, et al. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA). Lancet 2017; 389**:** 2473–2481.

6 Thrombozytenaggregationshemmer

6.1 Hintergrund

Eine Thrombozytenaggregationshemmung (TAH) mit Acetylsalicylsäure (ASS) oder Clopidogrel gehört zur Standardtherapie nach nicht kardioembolischem ischämischem Hirninfarkt.

Eine Metaanalyse mehrerer Studien, die TAH mit Placebo verglichen, konnte zeigen, dass der Nutzen von ASS besonders in der Frühphase nach Schlaganfall oder TIA hoch ist [1]. Das Risiko eines Rezidivs wird in den ersten 6 Wochen um 60% reduziert und Rezidivschlaganfälle sind weniger schwer. Besonders stark profitieren Patienten mit geringem neurologischem Defizit oder TIA beim Erstereignis.

Neuere TAH (Ticagrelor, Prasugrel) haben in der Sekundärprophylaxe des ischämischen Hirninfarktes bislang keinen Stellenwert [2,3].

Während frühere Studien keinen Vorteil einer dauerhaften dualen TAH mit ASS und Clopidogrel zeigen konnten, weisen neuere Untersuchungen auf einen Nutzen einer frühen, zeitlich befristeten Kombinationstherapie hin.

Eine langfristige duale TAH mit ASS und Clopidogrel hatte in der MATCH-Studie und der CHARISMA-Studie bei vaskulären Risikopatienten keinen Nutzen im Hinblick auf die Reduktion vaskulärer Ereignisse, jedoch ein erhöhtes Blutungsrisiko gezeigt [4,5]. Auch bei Patienten mit lakunärem Hirninfarkt kam es in der SPS3-Studie unter der Kombinationstherapie nicht zu einer Reduktion von Schlaganfallrezidiven, aber zu mehr Blutungskomplikationen [6].

In 2013 fand die in China durchgeführte CHANCE-Studie eine Überlegenheit einer früh begonnenen Kombinationstherapie ohne Erhöhung des Blutungsrisikos innerhalb der ersten 90 Tagen nach leichten Schlaganfällen und TIAs [7]. Gegen die Übertragbarkeit der Studie auf europäische Verhältnisse wurde unter anderem eingewendet, dass das positive Ergebnis den bei Asiaten häufiger anzutreffenden intrakraniellen Stenosen geschuldet sein könnte.

Im Mai 2018 wurden die Ergebnisse der POINT-Studie publiziert, die der CHANCE-Studie ähnlich war und die 4881 Patienten (überwiegend Kaukasier) mit TIA oder leichtem Schlaganfall einschloss [8]. Das Risiko ischämischer vaskulärer Ereignisse war in der Gruppe, die für 90 Tage eine duale TAH erhielt, geringer als in der Vergleichsgruppe mit Monotherapie (5,0 vs. 6,5%). Schwerwiegende Blutungen traten allerdings häufiger auf (0,9% vs. 0,4%). Ischämische Ereignisse wurden vor allem in den ersten 30 Tagen verhindert, während die meisten Blutungen erst später auftraten.

Im Falle intrakranieller Stenosen hatte die SAMPRISS-Studie die Überlegenheit einer alleinigen aggressiven medikamentösen Therapie mit doppelter TAH und einem niedrigen Zielwert für das LDL-Cholesterin gegenüber einer intravaskulären Behandlung mittels Stent gezeigt [9].

Somit wird sich voraussichtlich ein differentieller Einsatz der TAH in Abhängigkeit der Schlaganfallursache etablieren. Bei nicht kardioembolischen TIAs oder leichten Schlaganfällen (NIHSS < 4) scheint eine duale TAH für 30 Tage nach dem Ereignis sinnvoll zu sein, bei Vorliegen ursächlicher hochgradiger intrakranieller Stenosen auch über einen längeren Zeitraum.

6.2 Leitlinienempfehlungen

Die deutsche S3-Leitlinie zur Sekundärprävention des Schlaganfalls enthält folgende Empfehlungen bzw. Statements [10]**:**

Patienten mit ischämischem Schlaganfall oder TIA sollen mit einem Thrombozytenfunktionshemmer im Rahmen der Sekundärprävention behandelt werden, sofern keine Indikation zur Antikoagulation vorliegt.

Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ia

Patienten mit ischämischem Schlaganfall oder TIA sollen mit ASS (allein oder in Kombination mit verzögert freisetzendem Dipyridamol) oder Clopidogrel behandelt werden. Keine der beiden Substanzen ist der jeweils anderen sicher überlegen.

Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ib

ASS soll in einer Dosis von 100 mg verabreicht werden.

Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ia

Alternativ sollte die Kombination aus ASS und retardiertem Dipyridamol oder Clopidogrel zur Sekundärprävention verabreicht werden.

Empfehlungsstärke für ASS (100mg) (A), Kombination aus ASS (25 mg) und retardiertem Dipyridamol (200 mg) (B) und Clopidogrel (75 mg) (B)

Die Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmern soll dauerhaft erfolgen, es sei denn, dass Kontraindikationen auftreten oder im Verlauf sich eine Indikation zur Antikoagulation ergibt.

Empfehlungsgrad A; Leitlinienadaption

Aufgrund der hohen Komorbidität von Schlaganfällen und anderen kardiovaskulären Erkrankungen soll ein Absetzen von zur Sekundärprophylaxe verordneten Thrombozytenfunktionshemmern allenfalls in gut begründeten Ausnahmefällen erfolgen.

Good clinical practice

Die Kombination von ASS mit Clopidogrel soll bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA nicht zur langfristigen Sekundärprävention eingesetzt werden. Dies betrifft nicht Patienten nach ischämischem Schlaganfall, die eine zusätzliche Indikation wie akutes Koronarsyndrom oder koronare Stentimplantation haben.

Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ia; Leitlinienadaption

Es liegen keine ausreichenden Daten vor, die die Durchführung eines TFH-Funktionstests rechtfertigen.

Eine Empfehlung zur Therapieeskalation bei wiederholtem Schlaganfall oder TIA kann mangels Daten nicht gegeben werden. Die Ätiologie des Schlaganfalls sollte erneut evaluiert werden.

Good clinical practice

Bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA mit vorangegangenem abgeheilten gastrointestinalen Ulkusleiden kann die Gabe von Thrombozytenfunktionshemmern durch eine Gabe eines Protonenpumpen-Inhibitors (PPI) begleitet werden.

Empfehlungsgrad 0, Evidenzebene IV

Zusätzliche Empfehlungen/Aussagen der Leitlinie zur Sekundärprävention nach Schlaganfällen der American Heart Association [11]**:**

For patients with recent stroke or TIA (within 30 days) attributable to severe stenosis (70%–99%) of a major intracranial artery, the addition of clopidogrel 75 mg/d to aspirin for 90 days might be reasonable.

Class IIb; Level of Evidence B

For patients with a stroke or TIA attributable to 50% to 99% stenosis of a major intracranial artery, maintenance of systolic BP below 140 mm Hg and high-intensity statin therapy are recommended.

Class I; Level of Evidence B

For patients with severe stenosis (70%–99%) of a major intracranial artery and recurrent TIA or stroke after institution of aspirin and clopidogrel therapy, achievement of systolic BP <140 mm Hg, and high-intensity statin therapy, the usefulness of angioplasty alone or placement of a Wingspan stent or other stents is unknown and is considered investigational

Class IIb; Level of Evidence C

6.3 Ziele

– Alle Patienten mit ischämischem Schlaganfall ohne Indikation für eine orale Antikoagulation sollen eine leitliniengerechte TAH erhalten.

6.4 Definition des sekundären Endpunktes

Der sekundäre Endpunkt ist erreicht, wenn in der Abschlussuntersuchung bei Hirninfarkt ohne Indikation zu einer oralen Antikoagulation eine TAH besteht.

6.5 Maßnahmen und Empfehlungen

6.5.1 Allgemeine Maßnahmen

6.5.1.1 Patientenaufklärung

Die Patienten erhalten Informationen über

– die Risikoreduktion ischämischer Hirninfarkte durch TAH
– die Notwendigkeit der regelmäßigen Einnahme des TAH ohne Unterbrechung, außer bei dringender Indikation bei medizinischen Eingriffen oder Blutungskomplikationen
(*Anmerkung: Eine Kontaktaufnahme mit der Klinik wird vor einem geplanten Pausieren des TAH empfohlen)*
– das Risiko von Blutungskomplikationen und das Verhalten bei Auftreten von spontaner Blutungen (im Urin, im Stuhlgang) oder nach Verletzungen

6.5.2 Medikamentöse Therapie

Standardtherapie beim ischämischen Schlaganfall ohne Indikation zur oralen Antikoagulation ist eine dauerhafte Therapie mit Acetylsalicylsäure (ASS) in einer Dosierung von 100 mg pro Tag [10].

Nach einer neueren Metaanalyse von Studien zum Einsatz von ASS in der Primärprophylaxe war eine Tagesdosis von 75-100 mg ASS nur bei Patienten mit einem Körpergewicht < 70 kg effektiv, umgekehrt waren höhere Dosierungen ausschließlich bei Patienten mit einem Körpergewicht > 70 kg effektiv [12]. Bei Patienten mit einem Körpergewicht von über 70 kg kann daher eine Tagesdosis von 300 mg/d und bei einem Körpergewicht von über 90 kg eine Tagesdosis von 500 mg effektiv sein. Aktuelle Leitlinien geben keine körpergewichtsbezogene Dosisempfehlung.

Bei ASS-Unverträglichkeit oder einer zusätzlich bestehenden pAVK soll Clopidogrel (75 mg/Tag) verabreicht werden [10].

Eine Behandlung mit einer Kombination aus ASS und retardiertem Dipyridamol (z.B. Aggrenox®) ist eine Alternative, die aber einer Therapie mit ASS oder Clopidogrel nicht eindeutig überlegen und bei gesetzlich Krankenversicherten nicht erstattungsfähig ist.

Für die neueren TAH Prasugrel und Ticagrelor gibt es beim ischämischen Schlaganfall keine eigenständige Indikation [3,13]. Sie sollen aber nach Myokardinfarkt nach kardiologischer Indikationsstellung zeitlich befristet auch bei ischämischem Schlaganfall eingesetzt werden.

Bei abgeheiltem gastrointestinalem Ulkus kann ein Protonenpumpen-Inhibitors (PPI) zusätzlich gegeben werden. Anders als früher angenommen gibt es keine relevante Wechselwirkung zwischen PPI und Clopidogrel [14].

In einer prospektiven Kohortenstudie wurde ein erhöhtes Risiko oberer gastrointestinaler Blutungen bei Patienten über 75 Jahren unter Therapie mit ASS ermittelt und ein protektiver Effekt einer routinemäßigen präventiven Gabe von PPI errechnet [15]. Andererseits wurde der langfristige Einsatz von PPI auch mit einem erhöhten Risiko für Hüftfrakturen durch Osteoporose in Verbindung gebracht [16].

Insbesondere bei Gabe einer dualen TAH (s.u.) könnte die zusätzliche Gabe eines PPI während der Kombinationstherapie sinnvoll sein.

6.5.2.1 Duale TAH mit ASS und Clopidogrel

Aufgrund der Ergebnisse der POINT-Studie und der CHANCE-Studie sollten Patienten, bei denen die Einschlusskriterien der Studie erfüllt sind, eine duale Therapie mit ASS und Clopidogrel erhalten. In POINT waren Patienten mit leichtem Schlaganfall (NIHSS < 4) oder sicherer TIA mit hohem Rezidivrisiko (ABCD2-Score ≥ 4) eingeschlossen. Patienten mit TIA und isoliertem Taubheitsgefühl, isolierter Sehstörung oder isoliertem Schwindel sowie Patienten, die eine i.v.-Lysetherapie erhalten hatten, waren hingegen ausgeschlossen.

Abweichend vom Design der Studie erscheint eine duale TAH über 30 Tage (anstelle von 90 Tagen) sinnvoll, da für diesen Zeitraum das Nutzen-Risiko-Verhältnis am besten erschien. Der größte Anteil der Hirninfarkte konnte innerhalb dieses Zeitraums verhindert werden, während Blutungskomplikationen erst später auftraten.

Die Studienergebnisse haben bislang keinen Eingang in Leitlinien zur Sekundärprophylaxe gefunden (Stand 7/2018). Die Patienten sollten explizit über die Behandlung aufgeklärt werden. In der folgenden Tabelle ist ein mögliches Vorgehen für die Auswahl jener Patienten zusammengefasst, die für eine duale TFH in Frage kommen:

Vorschlag für duale TFH nach Hirninfarkt/TIA	
Kriterien	**Medikation**
– Leichter Schlaganfall (NIHSS < 4) oder sichere TIA (ABCD2-Score ≥ 4) – Kein Vorhofflimmern oder andere kardiale Embolie-quelle – Bei TIA: Kein isoliertes Taubheitsgefühl, isolierte Sehstörung oder isolierter Schwindel – Keine Unverträglichkeit für ASS oder Clopidogrel – Keine größere kraniale oder extrakraniale Blutung in den letzten 3 Monaten oder Thrombozytenzahl < 100.000/nl – Keine i.v.-Lysetherapie	am ersten Tag: Gabe von ASS 100 mg und Clopidogrel 600 mg danach Behandlung mit ASS 100 mg und Clopidogrel 75 mg für 30 (-90) Tage danach Monotherapie mit ASS 100 mg oder Clopidogrel 75 mg zusätzlich: Gabe eines PPI erwägen

ABCD2-Score				
A	Alter	< 60 Jahre	≥ 60 Jahre	
B	Blutdruck	< 140 syst. und < 90 diast. mm Hg	> 140 syst. oder > 90 diast. mmHg	
C	Clinical features (Symptome)	andere Beschwerden	Sprachstörung ohne einseitige Schwäche	einseitige Schwäche
D	Dauer der Symptome	< 10 min	10–59 min	≥ 60 min
D	Diabetes mellitus	nicht bestehend	bestehend	
	Punkte	**0**	**1**	**2**

Weitere Indikation für die Gabe mehrerer TAH sind ein vorangegangener Myokardinfarkt, eine Stentimplantation sowie symptomatische intrakranielle Stenosen (s.u.) [10]. Eine solche Kombinationstherapie ist in der Regel zeitlich befristet.

6.5.2.2 Duale TAH bei symptomatischen intrakraniellen Stenosen

Eine prinzipielle Indikation zur interventionellen Versorgung symptomatischer intrakranieller Stenosen mittels Stent besteht nicht. Die SAMPRISS-Studie hatte die Überlegenheit einer alleinigen aggressiven medikamentösen Therapie mit doppelter TAH mit ASS und Clopidogrel und einem LDL-Zielwert < 70 mg/dl gegenüber einer intravaskulären Behandlung mittels Stent gezeigt [9].

Patienten mit symptomatischen hochgradigen (>70%) intrakraniellen Stenosen können daher für die Dauer von 90 Tagen eine Kombinationstherapie mit ASS (100 mg/Tag) und Clopidogrel (75 mg/Tag) erhalten [11]. Zusätzlich soll eine Behandlung mit einem hochdosierten Statin erfolgen (LDL-Zielwert entsprechend der SAMPRISS-Studie < 70 mg/dl). Für die Blutdruckeinstellung gelten keine speziellen Zielwerte. Es sollen normotensive Blutdruckwerde erreicht werden [11] (siehe Kapitel 3).

In den Leitlinien der American Heart Association zur Schlaganfallprävention wird empfohlen, bei Patienten mit symptomatischen hochgradigen intrakraniellen Stenosen eine duale TAH mit ASS und Clopidogrel für 90 Tage zu erwägen (Evidenzklasse IIb, Empfehlungsgrad B) [11].

Sofern unter der o.g. medikamentösen Therapie eine intrakranielle Stenose weiter vorhanden und symptomatisch ist, kann im Einzelfall eine Stentimplantation erwogen werden [11]. Alternativ kann eine Fortführung der doppelten TAH über die Dauer von 90 Tagen hinaus diskutiert werden.

6.5.2.3 Kombination von Thrombozytenaggregationshemmern und oraler Antikoagulation

Nach akutem Koronarsyndrom oder Stentimplantation besteht bei Patienten mit Vorhofflimmern das Dilemma, dass gleichzeitig eine duale TAH und eine orale Antikoagulation indiziert sind. Durch die Kombination einer dualen TAH und einem Vitamin K-Antagonisten wird das Blutungsrisiko erhöht [17].

In den ESC-Leitlinien wird nach akutem Koronarsyndrom oder Implantation von Koronarstents zu Beginn eine Tripeltherapie (duale TAH und OAK), gefolgt von einer Kombination von einem TAH mit OAK und schließlich eine ausschließliche OAK empfohlen [18]. Die Dauer der jeweiligen Kombinationen hängt dabei von der Indikation und vom Blutungsrisiko ab. Bei Einsatz eines DOAK sollte jeweils die niedrigste wirksame Dosierung eingesetzt werden (also z.B. Apixaban 2,5 mg 2x täglich oder Dabigatran 110 mg 2x täglich). Eine Kombination mit Prasugrel oder Ticagrelor soll vermieden werden.

In Abweichung zu den aktuellen ESC-Leitlinien weisen die Ergebnisse der Studien WOEST, PIONEER-AF und RE-DUAL PCI darauf hin, dass der Verzicht auf ASS die Blutungsrate reduzieren kann, womöglich ohne erhöhtes Risiko thrombembolischer Ereignisse [19–21]. Die Festlegung des Therapieregimes sollte jeweils in Absprache mit Kardiologen erfolgen.

Die COMPASS-Studie untersuchte die Kombinationstherapie mit Rivaroxaban (2x 2,5 mg täglich) und ASS bei Patienten mit stabiler atherosklerotischer Gefäßerkrankung gegenüber einer Monotherapie mit ASS [22]. Die Kombination führte zu einer absoluten Risikoreduktion für Tod, Schlaganfall und Myokardinfarkt von 1,3%, während die Häufigkeit schwerwiegender, überwiegend gastrointestinaler Blutungen um 1,2 % anstieg. Ein weiterer Studienarm, der eine Monotherapie mit 2x 5 mg Rivaroxaban mit der Monotherapie ASS verglich, zeigte keine Überlegenheit der Antikoagulation bei erhöhter Häufigkeit für Blutungen.

6.5.2.4 Kontrolluntersuchungen und Rezidive

Routinemäßige Laboruntersuchungen sind unter einer Therapie mit TAH nicht erforderlich. Der Nutzen einer Thrombozytenfunktionstestung unter einer TAH ist nicht belegt. Auch gibt es keine Evidenz für den Wechsel eines TAH bei Schlaganfallrezidiven [10].

Bei Schlaganfallrezidiven unter TAH erscheint es sinnvoll, zum einen im direkten Gespräch mit dem Patienten die Therapieadhärenz zu prüfen und zum anderen nach anderen behandelbaren Schlaganfallursachen zu suchen, insbesondere Vorhofflimmern. Auch sollte geprüft werden, ob solche Patienten gemäß der o.g. Empfehlung für eine befristete duale TAH in Frage kommen.

6.6 Literatur

1. Rothwell PM, Algra A, Chen Z, Diener HC, Norrving B, Mehta Z. Effects of aspirin on risk and severity of early recurrent stroke after transient ischaemic attack and ischaemic stroke: time-course analysis of randomised trials. Lancet 2016; 388**:** 365–375.
2. Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, Denison H, Easton JD, Evans SR, et al. Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack. N Engl J Med 2016; 375**:** 35–43.
3. Toyoda K, Ogawa A, Ikeda Y, Uchiyama S, Tanahashi N, Matsumoto M, et al. Prasugrel versus Clopidogrel in ischemic stroke patients: A multicenter, randomized, double-blind, parallel group trial (The PRASTRO-I). Vortrag auf: European Stroke Organisation Conference (ESOC) 2017. Eur Stroke J 2017; 2**:** 477–495.
4. Diener H-C, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2004; 364**:** 331–337.
5. Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events. N Engl J Med 2006; 354**:** 1706–1717.
6. SPS3 Investigators. Effects of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Recent Lacunar Stroke. N Engl J Med 2012; 367**:** 817–825.
7. Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, et al. Clopidogrel with Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack. N Engl J Med 2013; 369**:** 11–19.
8. Johnston SC, Ph D, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Conwit RA, et al. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. 2018; 1–11. doi:10.1056/NEJMoa1800410
9. Janis LS, Pride GL, Zaidat OO, Investigators ST. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. N Engl J Med 2011; 365**:** 993–1003.
10. S3-Leitlinie – Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke – Teil 1. *AWMF-Register Nr. 030-133*
11. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, 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**:** 2160–2236.
12. Rothwell PM, Cook NR, Gaziano JM, Price JF, Belch JFF, Roncaglioni MC, 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 (London, England) 2018; 392**:** 387–399.
13. Denison H, Ph D, Easton JD, Evans SR, Ph D, Molina CA, et al. Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack. 2016; 35–43.
14. Cardoso RN, Benjo AM, DiNicolantonio JJ, Garcia DC, MacEdo FYB, El-Hayek G, et al. Incidence of cardiovascular events and gastrointestinal bleeding in patients receiving clopidogrel with and without proton pump inhibitors: An updated meta-analysis. Open Hear 2015; 2**:** e000248.
15. Li L, Geraghty OC, Mehta Z, Rothwell PM. Age-specific risks, severity, time course, and outcome of bleeding on long-term antiplatelet treatment after vascular events: a population-based cohort study. Lancet 2017; 390**:** 490–499.
16. Khalili H, Huang ES, Jacobson BC, Camargo CA, Feskanich D, Chan AT. Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: a prospective cohort study. Bmj 2012; 344**:** e372–e372.
17. Rubboli A, Faxon DP, Juhani Airaksinen KE, Schlitt A, Marín F, Bhatt DL, et al. The optimal management of patients on oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting. Thromb Haemost 2014; 112**:** 1080–1087.
18. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J 2016; 37**:** 2893–2962.
19. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. N Engl J Med 2016; 375**:** 2423–2434.
20. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2017; 377**:** NEJMoa1708454.
21. Dewilde WJM, Oirbans T, Verheugt FWA, Kelder JC, De Smet BJGL, Herrman JP, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: An open-label, randomised, controlled trial. Lancet 2013; 381**:** 1107–1115.
22. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. N Engl J Med 2017; 377**:** 1319–1330.

7 Orale Antikoagulation bei kardioembolischen Hirninfarkten bzw. bei Vorhofflimmern

7.1 Hintergrund

Vorhofflimmern gehört zu den häufigsten Ursachen ischämischer Schlaganfälle [1]. Kardioembolische Hirninfarkte durch Vorhofflimmern sind mit einem schwereren Defizit und mit einem schlechteren Outcome assoziiert als Hirninfarkte anderer Ursachen [1].

Eine orale Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten senkt das Rezidivrisiko nach kardioembolischem Hirninfarkt durch Vorhofflimmern um 64 Prozent [2]. Zur Abschätzung des Embolierisikos durch Vorhofflimmern ist der CHA$_2$DS$_2$VASc-Score nützlich, der das Risiko von Schlaganfällen und systemischer Embolien ohne Antikoagulation angibt [3]. Außer für junge Patienten mit Vorhofflimmern ohne weitere Risikofaktoren besteht für alle anderen Patienten, insbesondere nach einem Schlaganfall, eine Indikation zur oralen Antikoagulation (CHA$_2$DS$_2$VASc-Score ≥ 2).

Mit Apixaban, Dabigatran, Edoxaban und Rivaroxaban stehen vier so genannte neue orale Antikoagulantien (NOAK) zur Verfügung. Diese Wirkstoffe haben insgesamt gegenüber Vitamin K-Antagonisten eine mindestens ebenbürtige Wirksamkeit und kein erhöhtes oder ein reduziertes Risiko für Blutungskomplikationen gezeigt [4–8]. Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern sollen nach DSG/DGN-Leitlinienempfehlung daher bevorzugt mit einem NOAK antikoaguliert werden [9].

Eine reine Thrombozytenfunktionshemmung ist bei Vorhofflimmern kaum wirksam und wird daher nicht empfohlen [2,9].

Embolischen Hirninfarkten mit unbekanntem Ursprungsort (Embolic Stroke of Undetermined Source; ESUS) liegt häufig ein nicht entdecktes Vorhofflimmern zugrunde. Eine Herausforderung besteht somit darin, möglichst alle Patienten mit Vorhofflimmern zu erfassen, was während der Akutbehandlung durch ein Ruhe-EKG und das Monitoring auf der Stroke Unit sowie im weiteren stationären Verlauf und in der Nachsorge durch Langzeit-EKGs und implantierbare Ereignisrecorder möglich ist.

Neben der Detektion eines Vorhofflimmerns und der Initiierung einer oralen Antikoagulation ist die Förderung der Therapieadhärenz von großer Bedeutung. In einer internationalen prospektiven cluster-randomisierten Studie in Schwellenländern (IMPACT-AF) wurde nachgewiesen, dass eine gezielte Patientenedukation zu einer höheren Rate oral antikoagulierter Patienten nach einem Jahr (80 vs. 67%) und einer Reduktion der Rezidivschlaganfälle um 52% gegenüber der Kontrollgruppe führte [10]. Die ebenfalls cluster-randomisierte PICANT-Studie wurde in 52 Hausarztpraxen in Hessen und Rheinland-Pfalz durchgeführt wurde und konnte zeigen, dass durch Schulungsmaßnahmen die Kenntnisse von Patienten zum Thema Antikoagulation auch nach zwei Jahren besser waren als in der Kontrollgruppe [11].

Eine schwedische Registerstudie lieferte Hinweise darauf, dass nicht antikoagulierte Patienten mit Vorhofflimmern einem höheren Risiko ausgesetzt sind, eine Demenz zu entwickeln [12]. Die Autoren vermuten mikroembolische Läsionen als auslösenden Faktor einer vaskulären Demenz.

Für den bevorzugten Einsatz von NOAK sprechen neuere Beobachtungen von Patienten mit intrazerebralen Blutungen, die unter Antikoagulation auftraten. Blutungen unter einer Therapie mit NOAK waren kleiner, mit einem geringeren neurologischen Defizit vergesellschaftet mit einer geringeren Mortalität vergesellschaftet als solche unter Vitamin K-Antagonisten [13,14].

Daten aus einer Kohortenstudie deuten darauf hin, dass die teils bewusst praktizierte Unterdosierung von NOAK trotz normaler Nierenfunktion nicht mit einem reduzierten Blutungsrisiko, aber (zumindest bei Apixaban) mit einem höheren Schlaganfallrisiko assoziiert ist. Umgekehrt war eine Überdosierung bei Niereninsuffizienz mit einem erhöhten Blutungsrisiko, aber keinem reduzierten Schlaganfallrisiko vergesellschaftet [15].

7.2 Leitlinienempfehlungen

Die deutsche S3-Leitlinie zur Sekundärprävention des Schlaganfalls enthält folgende Empfehlungen bzw. Statements [9]**:**

Patienten mit ischämischem Schlaganfall oder TIA mit permanentem, persistierendem oder paroxysmalem Vorhofflimmern sollen eine orale Antikoagulation erhalten.

Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ib; LL-Adaption

Thrombozytenfunktionshemmer sollten in der Sekundärprävention nach ischämischem Schlaganfall oder TIA mit Vorhofflimmern nicht mehr verwendet werden, sofern keine kardiologische Indikation für die Gabe von Thrombozytenfunktionshemmern vorliegt.

Good clinical practice

Höheres Lebensalter per se ist bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA mit Vorhofflimmern keine Kontraindikation für eine orale Antikoagulation. Auch Patienten in höherem Lebensalter sollten antikoaguliert werden.

Empfehlungsgrad B, Evidenzebene Ib

Die neuen Antikoagulantien (d.h. Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban) stellen eine Alternative zu den Vitamin-K-Antagonisten dar und sollten aufgrund des günstigeren Nutzen-Risiko-Profils zur Anwendung kommen.

Empfehlungsgrad B, Evidenzebene Ib

Zu Beginn der Behandlung mit den neuen oralen Antikoagulantien (Dabigatran, Apixaban oder Rivaroxaban) und im Verlauf der Behandlung mindestens einmal jährlich muss die Nierenfunktion mittels Creatinin-Clearance (CrCl) überprüft werden. Eine CrCl < 30 ml/min stellt eine Kontraindikation für eine Behandlung mit Dabigatran dar. Eine Behandlung mit Apixaban, Edoxaban oder Rivaroxaban ist bei einer CrCl < 15 ml/min kontraindiziert.

Bei Patienten mit einem Alter über 75 Jahre und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion muss die Dosierung nach Herstellerangabe angepasst werden. Ferner sollte bei diesen Patienten oder in klinischen Situationen, in denen eine mögliche Abnahme oder Verschlechterung der Nierenfunktion zu vermuten ist (z. B. Hypovolämie, Dehydratation und bestimmte Komedikation), die Nierenfunktion öfter überprüft werden.

Good clinical practice

Die Behandlung von Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA mit Vorhofflimmern mittels Antiarrhythmika ist einer Behandlung mit Placebo hinsichtlich des Auftretens des kombinierten Endpunktes oder eines Schlaganfalls nicht überlegen. Es sollte keine Behandlung mit Antiarrhythmika erfolgen, soweit sie nicht aus anderem Grund (kardiologische Indikation, z.B. aufgrund eines tachykarden Vorhofflimmerns) notwendig ist.

Good clinical practice

Zusätzliche Empfehlungen/Aussagen der Leitlinie zur Sekundärprävention nach Schlaganfällen der American Heart Association [16]**:**

The combination of oral anticoagulation (ie, warfarin or one of the newer agents) with antiplatelet therapy is not recommended for all patients after ischemic stroke or TIA but is reasonable in patients with clinically apparent CAD, particularly an acute coronary syndrome or stent placement

Class IIb; Level of Evidence C

In patients with ischemic stroke or TIA in sinus rhythm who have left atrial or left ventricular thrombus demonstrated by echocardiography or another imaging modality, anticoagulant therapy with a VKA is recommended for ≥3 months.

Class I; Level of Evidence C

7.3 Definition

Ein Vorhofflimmern liegt vor, wenn es für die Dauer von mindestens 30 Sekunden in einem Ruhe-EKG auftritt oder für die Dauer von mindestens 30 Sekunden in einer Langzeit-Ableitung nachgewiesen wird (Monitorsystem, Langzeit-EKG, Eventrecorder). Das Vorgehen und die Empfehlungen für Patienten mit Vorhofflimmern gelten analog für Patienten mit Vorhofflattern.

7.4 Ziele

- Alle Patienten mit kardioembolischem Hirninfarkt durch Vorhofflimmern oder eine andere gesicherte kardiale Embolіequelle (z.B. mechanische Herzklappe) sollen eine orale Antikoagulation erhalten, sofern der Nutzen der Therapie das Blutungsrisiko übersteigt.
- Bei Patienten mit embolischem Hirninfarkten mit ungeklärtem Ursprungsort (ESUS) soll eine intensive Suche nach Vorhofflimmern erfolgen, um bei Nachweis eines Vorhofflimmerns eine orale Antikoagulation einzuleiten.

7.5 Definition des sekundären Endpunktes

Der sekundäre Endpunkt ist erreicht, wenn in der Abschlussuntersuchung bei Hirninfarkt durch Vorhofflimmern bzw. Vorhofflattern oder eine andere gesicherte kardiale Embolіequelle eine orale Antikoagulation besteht.

7.6 Maßnahmen und Empfehlungen

7.6.1 Patientenaufklärung

Die Patienten erhalten Informationen über

- den Mechanismus und das hohe Risiko ischämischer Hirninfarkte bei kardialer Embolіequelle
- die starke Reduktion des Embolierisikos unter oraler Antikoagulation
- die Alternativen einer oralen Antikoagulation mit NOAKs (bevorzugter Einsatz, sofern keine Kontraindikation vorliegt) und Vitamin K-Antagonisten
- die Notwendigkeit der regelmäßigen Einnahme der oralen Antikoagulation ohne Unterbrechung (außer bei dringender Indikation bei medizinischen Eingriffen oder Blutungskomplikationen)

- die Notwendigkeit von Laboruntersuchungen (INR-Kontrollen bei Vitamin-K-Antagonisten; Kontrollen der Nierenfunktion mit NOAKs)
- die mögliche Interaktion von Vitamin K-Antagonisten mit der Art der Ernährung und das Erfordernis, Rivaroxaban zusammen mit einer Mahlzeit einzunehmen
- das Risiko von Blutungskomplikationen, die vital bedrohlich sein können
- das Verhalten bei Auftreten von Blutungen spontan (im Urin, im Stuhlgang) oder nach Verletzungen

7.6.2 Medikamentöse Therapie

7.6.2.1 Patientenausweis

Alle Patienten, die eine orale Antikoagulation erhalten, müssen einen Patientenausweis erhalten und sollten diesen stets bei sich tragen.

7.6.2.2 Direkte orale Antikoagulantien (NOAK)

Bei Patienten mit Vorhofflimmern sollen NOAK im Rahmen der Zulassung bevorzugt eingesetzt werden [9]. Hierzu stehen die Substanzen Apixaban, Dabigatran, Edoxaban und Rivaroxaban zur Verfügung.

Nicht zugelassen sind NOAK bei valvulärem Vorhofflimmern (d.h. bei Vorhofflimmern infolge einer Mitralklappenstenose) und bei mechanischen Herzklappen. Bei Patienten mit anderen Vitien können NOAK verwendet werden [17]. In einer Subgruppenanalyse der ARISTOTLE-Studie, die Apixaban mit Warfarin verglich, profitierten Patienten mit anderen Vitien als einer Mitralklappenstenose ebenso von der Behandlung mit Apixaban [18].

Dabigatran ist bei einer Kreatininclearance < 30 ml/min kontraindiziert. Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban sind bei einer Kreatininclearance < 15 ml/min kontraindiziert.

Direkte Vergleiche in prospektiven randomisierten Studien zwischen den vier zugelassenen NOAK existieren nicht. Aus Metanalysen ergibt sich für die Prävention ischämischer Schlaganfälle eine mögliche Überlegenheit der zwei Mal täglich einzunehmenden Präparate Apixaban und Dabigatran [19,20]. Dabei erscheint es sinnvoll, jeweils das Präparat zu bevorzugen, das im Rahmen der Zulassung in der Standarddosis gegeben werden kann.

Die reduzierte Dosis von Edoxaban (30 mg/Tag) war der Vergleichssubstanz Warfarin in der ENGAGE TIMI AF 48-Studie bezüglich des Auftretens ischämischer Schlaganfälle unterlegen und sollte daher vermieden werden.

Bei Einnahme von Dabigatran müssen die Patienten darauf hingewiesen werden, dass die Kapseln erst unmittelbar nach der Medikamenteneinnahme aus der Verpackung entnommen werden dürfen, da sonst ein Wirkverlust möglich ist. Rivaroxaban muss zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

	Apixaban	**Dabigatran**	**Edoxaban**	**Rivaroxaban**
Standarddosis	5 mg 2x täglich	150 mg 2x täglich	1x 60 mg	1x 20 mg täglich
Dosisanpassung	2,5 mg 2x täglich (bei Vorliegen von 2 von 3 Kriterien: Kreatinin ≥ 1,5 mg/dl, Alter ≥ 80 Jahre, Körpermasse ≤ 60 kg)	110 mg 2x täglich (bei Alter ≥ 80 Jahre oder bei erhöhtem Blutungsrisiko lt. Fachinfo)	1x 30 mg (bei Kreatininclearance ≤50 mL/min)	1x 15 mg (bei Kreatininclearance ≤ 50 mL/min)
Kontraindikation bei Niereninsuffizienz	Kreatininclearance < 15 ml/min	Kreatininclearance < 30 ml/min	Kreatininclearance < 15 ml/min	Kreatininclearance < 15 ml/min
Bemerkungen		Wirkverlust bei vorzeitiger Entnahme aus der Blisterverpackung Interaktion mit Verapamil	30 mg-Dosis weniger wirksam als Warfarin bzgl. der Häufigkeit ischämischer Schlaganfälle	Einnahme mit einer Mahlzeit erforderlich

Tabelle 1: Übersicht der zugelassenen NOAKs

7.6.2.3 Vitamin K-Antagonisten

Vitamin K-Antagonisten sollen bei Vorhofflimmern dann eingesetzt werden, wenn für alle NOAK Kontraindikationen bestehen. In Deutschland wird überwiegend Phenprocoumon (z.B. Marcumar®) verwendet. Ziel ist eine Einstellung der INR auf einen Wert von 2,5 mit einem Zielbereich von 2,0-3,0.

Bei Nachweis eines linksatrialen/linksventrikulären Thrombus und bei Vorhandensein mechanischer Herzklappen ist eine Antikoagulation mit einem Vitamin K-Antagonisten für die Dauer von mindestens 3 Monaten bzw. dauerhaft die Therapie der ersten Wahl [16].

Bei mechanischen Herzklappen gelten in Abhängigkeit von Thrombogenität und Risikofaktoren abweichende INR-Zielwerte (im Allgemeinen 2,5 [2,0-3,0] für Aortenklappen und 3,0 [2,5-3,5] für Mitralklappen) [16,21].

7.6.2.4 Kombination von Thrombozytenaggregationshemmern und oraler Antikoagulation

siehe Kapitel 6

7.6.2.5 Zeitpunkt des Beginns der oralen Antikoagulation

Über den optimalen Zeitpunkt des Beginns der Antikoagulation nach Schlaganfall gibt es keine belastbaren Daten. Die RAF-Studie hatte 2015 gezeigt, dass ein Beginn der oralen Antikoagulation 4-14 Tage nach einem ischämischen Schlaganfall möglich ist [22].

Der Zeitpunkt der Wiederaufnahme bzw. des Beginns einer Antikoagulation erfolgt in Abhängigkeit der Schwere des Schlaganfalls. Bei einem größeren Hirninfarkt wird eine bestehende Antikoagulation pausiert. Bei kleineren Infarkten kann sie jedoch durchaus fortgesetzt werden. Bei einer TIA sollte die OAK nicht unterbrochen werden. Auf der Basis einer Konsensempfehlung durch Experten wird ein Beginn nach 3 bis 12 Tagen je nach Schwere des Schlaganfalls empfohlen Schema empfohlen. [23,24].

Bei Patienten mit mechanischer Herzklappe sollte die Antikoagulation auch bei bildmorpholgischem Nachweis eines Hirninfarkts in der Regel nicht unterbrochen werden. Ebenso kann bei Nachweis eines kardialen Ventrikelthrombus eine frühe Antikoagulation erwogen werden. Die Antikoagulation wird in diesen Fällen durch Gabe von Heparin in gewichtsadaptierter therapeutischer Dosierung begonnen und dann bis zum Erreichen einer INR von 2,0 überlappend auf eine Therapie mit Vitamin K-Antagonisten umgestellt. In speziellen Situationen, wie einem kardialen Thrombusnachweis, einem flottierenden Thrombus in den hirnversorgenden Arterien oder bei Vorhandensein einer mechanischen Herzklappe kann eine frühe Antikoagulation mit Heparin erwogen werden, wobei hierüber keine systematischen Untersuchungen existieren [25].

7.6.2.6 Kontrolluntersuchungen

Zu Beginn der Behandlung mit einem NOAK und im Verlauf der Behandlung mindestens einmal jährlich (bei bestehender Niereninsuffizienz am besten häufiger) muss die Nierenfunktion durch Messung der Kreatininclearance überprüft werden. Die Messung von Blutkonzentrationen ist bei NOAK nicht erforderlich.

Bei Patienten, die mit Vitamin K-Antagonisten behandelt werden, sind Kontrollen der INR erforderlich. Die Messungen müssen im Patientenausweis dokumentiert werden. Die Häufigkeit der Messungen orientiert sich an der Stabilität des INR-Wertes. Ziel ist eine möglichst durchgehende Einstellung im o.g. Zielbereich.

Ein Gerinnungsmangement bzw. INR-Kontrollen durch die Patienten selbst führen nach einem Cochrane-Review zu einer Reduktion thrombembolischer Ereignisse und im Falle des Gerinnungsselbstmanagements auch zu einer verringerten Mortalität [26]. Geeignete Patienten sollten daher in Zusammenarbeit mit den betreuenden Hausärzten zum Gerinnungsselbstmanagement befähigt werden.

7.6.2.7 Blutungsrisiko

In der Regel überwiegt der Nutzen einer oralen Antikoagulation bei Vorhofflimmern das Risiko einer schwerwiegenden Blutung. Häufig haben Patienten mit hohem Blutungsrisiko auch ein hohes Risiko systemischer Embolien bei Vorhofflimmern. Bei Kontraindikationen für eine Antikoagulation muss das Blutungsrisiko gegenüber dem Nutzen individuell abgewogen werden. Modifizierbare Risikofaktoren für Blutungen wie arterielle Hypertonie, Begleitmedikation mit NSAIDs oder Alkoholabusus sollen behandelt bzw. vermieden werden.

Für die Beantwortung der Frage, ob und wann Patienten mit einer intrazerebralen Blutung unter OAK aufgrund eines Vorhofflimmerns antikoaguliert werden sollen, gibt es bislang keine prospektiv erhobenen Daten.

Die Ergebnisse zweier Metaanalysen retrospektiver Studien suggerieren ein besseres Outcome, wenn die Antikoagulation wieder aufgenommen wird [27,28]. Die Wiederaufnahme einer OAK ist assoziiert mit einem reduzierten Risiko thrombembolischer Ereignisse, aber keinem erhöhten Risiko erneuter Blutungen. Aufgrund der fehlenden Evidenz aus prospektiven Studien bleibt die Wiederaufnahme einer oralen Antikoagulation diesen Fällen eine individuelle Entscheidung, in der die genannten Untersuchungen als Entscheidungshilfe dienen können.

Sofern die OAK fortgesetzt werden soll, können die Daten einer schwedischen Registerstudie hilfreich sein, die versuchte, den optimalen Zeitpunkt für den Beginn der erneuten Antikoagulation zu ermitteln: Das Nutzen-Risiko-Verhältnis sprach für einen Beginn zwischen 7 und 8 Wochen nach stattgehabter ICB [29].

7.6.2.8 Alternativen zur oralen Antikoagulation

7.6.2.8.1 Vorhofohrverschluss

Bei Patienten, bei denen für jede Form der oralen Antikoagulation Kontraindikationen vorliegen, kann der interventionelle Verschluss des Vorhofohrs erwogen werden.

Dies betrifft insbesondere Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz und zusätzlicher Kontraindikation gegen Vitamin K-Antagonisten oder Patienten mit schweren Blutungskomplikationen in der Vergangenheit [30].

Begründung: In randomisierten Studien wurde die Nichtunterlegenheit des interventionellen Vorhofohrverschlusses mit dem Watchman®-Device gegenüber einer Therapie mit Warfarin belegt [31–33]. Ein Vergleich mit NOAKs existiert hingegen nicht.

7.6.2.8.2 Antiarrhythmische Therapie

Die Behandlung von Patienten nach ischämischem Schlaganfall mit Antiarrhythmika, elektrischer Kardioversion oder Vorhofablation ist keine Alternative zu einer oralen Antikoagulation. Eine solche Behandlung soll nur dann erfolgen, wenn sie aus anderem Grund (z.B. bei tachykardem Vorhofflimmern) notwendig ist.

7.6.3 Detektion von Vorhofflimmern

7.6.3.1 ESUS (Embolic Stroke of Undetermined Source)

Eine Untergruppe von Patienten mit kryptogenem Hirninfarkt hat ein embolisches Schlaganfallmuster in der zerebralen Bildgebung, ohne dass im Rahmen der Ursachenabklärung eine Emboliequelle festgestellt werden kann. Bei einem Teil dieser Patienten kann bei intensiver im Verlauf doch ein Vorhofflimmern festgestellt und eine Antikoagulation begonnen werden (7.6.3.1). Für solche Patienten ohne Nachweis eines VHF ist eine orale Antikoagulation bislang nicht zugelassen.

Auch um in Studien künftig die Frage zu klären, ob diese Patientengruppe von einer Antikoagulation profitieren kann, wurden Diagnosekriterien für einen embolischen Schlaganfall mit unbekanntem Ursprungsort (Embolic Stroke of Undetermined Source; ESUS) festgelegt [34]:

Diagnosekriterien ESUS:	**Minimale Diagnostik:**
1) Nachweis eines nicht-lakunären Schlaganfalls 2) kein Nachweis einer Ausschluss extra- oder intrakranieller Stenosen ≥ 50% (NASCET) 3) kein Nachweis einer kardialen Emboliequelle (VHF, Vitien u.a.) 4) keine andere spezifische Schlaganfallursache (Dissektion, Arteriitis, Drogen etc.)	1) cCT oder cMRT 2) 12-Kanal-EKG 3) Transthorakale Echokardiographie 4) LZ-EKG/Monitoring ≥ 24h 5) Darstellung extra- und interkranieller Arterien (Ultraschall, CT, MRT, DSA)

Die Studie NAVIGATE ESUS, die in unter der Fragestellung eines Nutzens einer OAK bei ESUS-Patienten Rivaroxaban gegen ASS untersuchte, wurde im Oktober 2017 vorzeitig beendet, weil die Überlegenheit von Rivaroxaban nicht gezeigt werden konnte [35]. Die Ergebnisse der Studien RESPECT ESUS und ATTICUS, die Dabigatran bzw. Apixaban mit TAH vergleichen, werden voraussichtlich 2018 und 2019 verfügbar sein.

7.6.3.2 Ereignisrecorder

Bei Teilnehmern der SANO-Studie mit ESUS, bei denen mittels Langzeit-EKG über die Dauer von mindestens 48 Stunden kein Vorhofflimmern nachgewiesen wurde, ist die Implantation eines Ereignisrecorders sinnvoll und sollte bei lokaler Verfügbarkeit durchgeführt werden.

Begründung: Die CRYSTAL-AF-Studie zeigte, dass bei ESUS-Patienten durch Implantation und Auslesung eines Ereignisrecorders über einen Zeitraum von bis zu 36 Monaten mehr Patienten mit Vorhofflimmern identifiziert werden konnten als in der Kontrollgruppe (nach 1 Jahr: 12,4% vs. 2,0%; HR 7,3, 95% KI 2,6-20,8, p<0,001) [36]. Weitere Untersuchungen kamen zu ähnlichen Ergebnissen.

7.6.3.3 Langzeit-EKGs

Bei Patienten mit ESUS, die keinen Ereignisrecorder tragen, sollen wiederholt Langzeit-EKG-Untersuchungen unter Alltagsbedingungen durchgeführt

werden. Sobald ein Vorhofflimmern nachgewiesen wird, sollen diese Patienten antikoaguliert werden.

Begründung: Auch mittels nicht-invasivem verlängertem EKG-Monitoring über 3x10 Tage wurde in der deutschen FIND-AF-Randomised-Studie häufiger ein Vorhofflimmern gefunden als durch Standarddiagnostik mit mindestens einem 24h-EKG (13,5 vs. 4,5%; absolute Differenz 9,0%, 95% KI: 3,4-14,5%, p=0,002) [37]. Die laufende MonDAFIS-Studie untersucht, ob durch ein verlängertes EKG-Monitoring über bis zu 7 Tage noch während der Akutbehandlung in der Klinik nach Schlaganfall mehr Patienten mit Vorhofflimmern erkannt und antikoaguliert werden [38].

7.7 Literatur

1. Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: The German stroke data bank. Stroke 2001; 32**:** 2559–2566.
2. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med 2007; 146**:** 857–867.
3. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: The Euro Heart Survey on atrial fibrillation. Chest 2010; 137**:** 263–272.
4. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2011; 365**:** 981–992.
5. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2009; 361**:** 1139–1151.
6. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2013; 369**:** 2093–2104.
7. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2011; 365**:** 883–891.
8. Kimachi M, Furukawa TA, Kimachi K, Goto Y, Fukuma S, Fukuhara S. Direct oral anticoagulants versus warfarin for preventing stroke and systemic embolic events among atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. Cochrane Database Syst Rev 2017; 2017**:**
9. S3-Leitlinie – Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke – Teil 1. *AWMF-Register Nr. 030-133*
10. Vinereanu D, Lopes RD, Bahit MC, Xavier D, Jiang J, Al-Khalidi HR, et al. A multifaceted intervention to improve treatment with oral anticoagulants in atrial fibrillation (IMPACT-AF): An international, cluster-randomised trial. Lancet 2017; 390**:** 1737–1746.
11. Maikranz V, Siebenhofer A, Ulrich L-R, Mergenthal K, Schulz-Rothe S, Kemperdick B, et al. Does a complex intervention increase patient knowledge about oral anticoagulation? - a cluster-randomised controlled trial. BMC Fam Pract 2017; 18**:** 15.
12. Friberg L, Rosenqvist M. Less dementia with oral anticoagulation in atrial fibrillation. Eur Heart J 2017; 1–9.
13. Tsivgoulis G, Lioutas V-A, Varelas P, Katsanos AH, Goyal N, Mikulik R, et al. Direct oral anticoagulant– vs vitamin K antagonist–related nontraumatic intracerebral hemorrhage. Neurology 2017; 89**:** 1142–1151.
14. Kurogi R, Nishimura K, Nakai M, Kada A, Kamitani S, Nakagawara J, et al. Comparing intracerebral hemorrhages associated with direct oral anticoagulants or warfarin. Neurology 2018; 90**:** e1143–e1149.
15. Yao X, Shah ND, Sangaralingham LR, Gersh BJ, Noseworthy PA. Non–Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Dosing in Patients With Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction. J Am Coll Cardiol 2017; 69**:** 2779–2790.
16. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, 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**:** 2160–2236.
17. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, Atar D, Breithardt G, Eikelboom J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: Part 1. Eur Heart J 2017; 38**:** 852–859.
18. Avezum A, Lopes RD, Schulte PJ, Lanas F, Gersh BJ, Hanna M, et al. Apixaban in comparison with warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: Findings From the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (Aristotle) trial. Circulation 2015; 132**:** 624–632.
19. Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, Bellolio MF, McBane RD, Shah ND, et al. Effectiveness and safety of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. J Am Heart Assoc 2016; 5**:**
20. López-López JA, Sterne JAC, Thom HHZ, Higgins JPT, Hingorani AD, Okoli GN, et al. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. Bmj 2017; j5058. doi:10.1136/bmj.j5058

21. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J 2017; 38**:** 2739–2786.

22. Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, Caso V, Becattini C, Marcheselli S, et al. Early recurrence and cerebral bleeding in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation: Effect of anticoagulation and its timing: The RAF study. Stroke 2015; 46**:** 2175–2182.

23. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, Atar D, Breithardt G, Eikelboom J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: Part 2. Eur Heart J 2017; 38**:** 860–868.

24. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-Vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace 2015; 17**:** 1467–1507.

25. Diener H, Frank B, Dichgans M. Primäre und sekundäre Prävention der zerebralen Ischämie. in *Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen* Kohlhammer, 2018. (Hrsg. Diener, H., Gerloff, C. & Dieterich, M.) 415–437.

26. Heneghan CJ, Garcia-Alamino JM, Spencer EA, Ward AM, Perera R, Bankhead C, et al. Self-monitoring and self-management of oral anticoagulation. Cochrane Database Syst Rev 2016; 2016**:** CD003839.

27. Murthy SB, Gupta A, Merkler AE, Navi BB, Mandava P, Iadecola C, et al. Restarting Anticoagulant Therapy after Intracranial Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis. Stroke 2017; 48**:** 1594–1600.

28. Biffi A, Kuramatsu JB, Leasure A, Kamel H, Kourkoulis C, Schwab K, et al. Oral Anticoagulation and Functional Outcome after Intracerebral Hemorrhage. Ann Neurol 2017; 755–765.

29. Pennlert J, Overholser R, Asplund K, Carlberg B, Van Rompaye B, Wiklund PG, et al. Optimal Timing of Anticoagulant Treatment after Intracerebral Hemorrhage in Patients with Atrial Fibrillation. Stroke 2017; 48**:** 314–320.

30. Piccini JP, Sievert H, Patel MR. Left atrial appendage occlusion: Rationale, evidence, devices, and patient selection. Eur Heart J 2017; 38**:** 869–876.

31. Holmes DR, Doshi SK, Kar S, Price MJ, Sanchez JM, Sievert H, et al. Left Atrial Appendage Closure as an Alternative to Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Patient-Level Meta-Analysis. J Am Coll Cardiol 2015; 65**:** 2614–2623.

32. Reddy VY, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Neuzil P, Huber K, et al. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation 2.3-year follow-up of the PROTECT AF (Watchman left atrial appendage system for embolic protection in patients with atrial fibrillation) trial. Circulation 2013; 127**:** 720–729.

33. Holmes DR, Kar S, Price MJ, Whisenant B, Sievert H, Doshi SK, et al. Prospective randomized evaluation of the watchman left atrial appendage closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: The PREVAIL trial. J Am Coll Cardiol 2014; 64**:** 1–12.

34. Hart RG, Diener H-C, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. Lancet Neurol 2014; 13**:** 429–38.

35. Swaminathan B, Lavados P, Wang Y, Wang Y, Davalos A, Shamalov N, et al. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. 2018; 1–11. doi:10.1056/NEJMoa1802686

36. Sanna T, Diener H-C, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, et al. Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2014; 370**:** 2478–2486.

37. Wachter R, Gröschel K, Gelbrich G, Hamann GF, Kermer P, Liman J, et al. Holter-electrocardiogram-monitoring in patients with acute ischaemic stroke (Find-AF RANDOMISED): an open-label randomised controlled trial. Lancet Neurol 2017; 16**:** 282–290.

38. Haeusler KG, Kirchhof P, Heuschmann PU, Laufs U, Busse O, Kunze C, et al. Impact of standardized MONitoring for Detection of Atrial Fibrillation in Ischemic Stroke (MonDAFIS): Rationale and design of a prospective randomized multicenter study. Am Heart J 2016; 172**:** 19–25.

8 Karotisstenosen und Ultraschallverlaufskontrollen

8.1 Hintergrund

Für die Betrachtung des Rezidivrisikos nach Hirninfarkt sollte ein Blick auf die allgemeine Epidemiologie des Hirninfarktes erfolgen. Nach den Daten der Framingham-Studie [1] beträgt die Inzidenz von Schlaganfällen:

Alter (Jahre)	Männer (n/1000)	Frauen (n/1000)
35-44	0,37	0,3
45-54	1,61	1,04
55-64	3,15	2,41
65-74	8,16	5,08
75-84	14,45	12,83
85-94	16,21	23,18

Diese Risiken der allgemeinen Bevölkerung müssen mit denen nach Hirninfarkt in Bezug gesetzt werden. Leider gibt es keine entsprechende Vergleichstabelle für die Situation nach Hirninfarkt.

Die Rate von erneuten sekundären Ereignissen variiert von 1 bis 4 % in den ersten 30 Tagen, von 6 bis 13 % im 1. Jahr und von 5 bis 8 % pro Jahr für die nächsten 2-5 Jahre. Innerhalb von 5 Jahren kann man von einer 19-42%iger Risikowahrscheinlichkeit für ein erneutes Schlaganfallereignis ausgehen [2].

Karotisstenosen sind die wesentliche Erkrankungsgruppe der Makroangiopathie und sie sind eine relevante Ursache von primären und sekundären Schlaganfällen.

Nach der TOAST-Klassifikation [3] werden makroangiopathische (also durch Karotis- und andere Stenosen bedingte) Schlaganfälle von kardioembolischen, mikroangiopathischen und anderen Ursachen unterschieden.

Höhere Raten von Rezidivschlaganfällen werden für makroangiopathische Schlaganfälle als für andere Ursachen berichtet [4].

In der ARIC-Studie kam es unter 987 Teilnehmern mit einem ersten Schlaganfall nach 5,3 Jahren bei 183 Patienten zu einem zweiten Schlaganfall. 70% der Schlaganfälle hatten dieselbe Ursache nach den TOAST-Kriterien wie der erste Schlaganfall. Nach einem Jahr kam es zu

- 7,9% Rezidiven für makroangiopathische Infarkte
- 6,5% für kardioembolische Infarkte und
- 6,5% für mikroangiopathische Infarkte. (Jones et al. 2013)

8.1.1 Therapie der symptomatischen Karotisstenose (KST)

1991 wurden erste Ergebnisse des ECST [5] und des NASCET [6] veröffentlicht. In beiden Studien wurde eine starke Risikoreduktion durch eine Operation symptomatischer Karotisstenosen (KST) über 70% Durchmesserreduktion gezeigt (in NASCET 17% absolute Risikoreduktion in 18 Monaten; 24% Risiko für konservativ behandelte und 7% für operierte Patienten mit über 70%-igen KST).

Bei einem Stenosegrad von < 70% ist der Nutzen einer Therapie geringer und betrifft nur Männer mit Hirninfarkten (nicht mit TIAs) und bei < 50%-igen Stenosen ist er nicht mehr vorhanden [7].

Bezüglich der Wahl des Therapieverfahrens (Operation oder Stent) gibt es mehrere Vergleichsstudien. Zusammengefasst kamen diese zum Ergebnis, dass die Carotis-TEA einer Stent-Versorgung im Hinblick auf die Komplikationsrate überlegen ist, insbesondere bei Patienten > 70 Jahre. Symptomatische ACI-Stenosen mit Stenosegrad > 70% sollen nach Leitlinienempfehlung zusätzlich zu einer medikamentösen Therapie mittels Thrombendarteriektomie (TEA) versorgt werden [7]. Bei niedriger dokumentierter Komplikationsrate ist die Stentversorgung (CAS) bei Patienten < 70 Jahren eine Alternative.

In Ermangelung entsprechender aktueller randomisierter Studien ist nicht bekannt, wie wirksam eine moderne, rein medikamentöse Therapie („best medical treatment“) verglichen mit einer TEA oder Stent-Versorgung ist.

Eine symptomatische Stenose sollte früh, d.h. innerhalb der ersten 14 Tage versorgt werden, da später der Nettonutzen der Therapie bei Berücksichtigung der therapiebedingten Komplikationen abfällt [7].

8.1.2 Therapie der asymptomatischen Karotisstenose

Studien, die einen Nutzen der TEA bei asymptomatischen Karotisstenosen gezeigt hatten, (ACAS, ACST) wurden durchgeführt, als die medikamentöse Sekundärprophylaxe (TFH, Statine, Blutdrucksenker) nicht in der Weise wie heute etabliert war. Hinzu kommt, dass die Komplikationsrate in diesen Studien verglichen mit der Versorgungsrealität gering war, da die Operateure anhand strikter Kriterien ausgewählt wurden.

Es ist somit unbekannt, ob TEA oder CAS in der Behandlung asymptomatischer ACI-Stenosen überhaupt

Vorteile gegenüber einer modernen optimierten rein medikamentösen Therapie haben. Die SPACE-2-Studie, die einen konservativen Therapiearm hatte, wurde aufgrund mangelnder Rekrutierung abgebrochen. Die CREST-2-Studie vergleicht parallel TEA und CAS jeweils mit einer rein medikamentösen Therapie und wird voraussichtlich Ende 2020 abgeschlossen (clicaltrials.gov: NCT02089217).

Nach der S3-Leitlinie zur extrakraniellen Karotisstenose sollte die Beseitigung einer asymptomatischen Karotisstenose nur unter bestimmten Voraussetzungen erwogen werden (s.u.; [7]).

Bezüglich der Auswahl des Therapieverfahrens bei asymptomatischer ACI-Stenose zeigten die Langzeitergebnisse der CREST-Studie und der ACT-1-Studie nach 5 bzw. 10 Jahren jenseits der periprozeduralen Komplikationen keine signifikanten Unterschiede zwischen TEA und CAS [8,9]. Die CREST-Studie schloss dabei sowohl Patienten mit symptomatischer als auch asymptomatischer Stenose ein.

8.1.3 Restenosierungen

Restenosierungen nach einer OP wurden in einer Literaturübersicht in 1,3 - 37% gefunden, symptomatische in 0 - 8,2% [10].

In nur wenigen Studien wird eine Rezidivstenose als Therapieversagen eindeutig definiert. In ACST wurde eine Restenose >60% als Therapieversagen definiert [11]. In SPACE 1 wurde eine Restenose als Endpunktereignis definiert, wenn eine nach Ultraschallkriterien vorliegende Lumeneinengung von mindestens 70 % (ECST Kriterien) besteht. Die Diagnose einer >70%igen Rezidivstenose basierte in SPACE 1 auf der individuellen Expertise des 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) [7].

8.1.4 Intrakranielle Stenosen

Intrakranielle Stenosen sind grundsätzlich bei einem mitteleuropäischen Kollektiv von Schlaganfallpatienten deutlich seltener als Karotisstenosen (Ratio extra- zu intrakraniell wie 8 zu 1). In individuellen Patienten sind sie aber die einzige Schlaganfallursache und sollten ebenfalls kontrolliert werden. Ihre Behandlung mittels Stent ist umstritten, aber die aggressive medizinische Behandlung nach SAMMPRIS [12] ist entscheidend (siehe auch Kapitel 6). SAMMPRIS untersuchte den Effekt der Angioplastie und Stentversorgung bei intrakraniellen Stenosen zur Vorbeugung von erneuten Schlaganfällen. Insgesamt wurden Patienten nach TIA oder Schlaganfall, die eine intrakranielle Stenose von 70 bis 99 % hatten, randomisiert zu einer aggressiven, medizinischen Behandlung alleine oder einer aggressiven, medizinischen Behandlung mit zusätzlicher Stentversorgung. Benutzt wurde das sogenannte Wingspan-Stentsystem. Der primäre Endpunkt war Schlaganfall oder Tod innerhalb von 30 Tagen nach Aufnahme oder nach Revaskularisation. Die Studie wurde nach 451 Patienten von dem Data-Safety and-Monitoring Board gestoppt. Die 30 Tage-Schlaganfallrate und Todesrate war in der PTCA-Gruppe mit 14,7 % fast dreimal so hoch wie in der rein medizinisch behandelten Gruppe mit 5,8 %. Patienten, die zu der medizinischen, aggressiven Risikofaktorenbehandlung mit einem Stent versorgt wurden, hatten 12,5 % nicht tödliche Schlaganfälle und 2,2 % tödliche Schlaganfälle, die Patienten, die nur medizinisch aggressiv behandelt wurden, hatten 5,3 % Schlaganfälle und 0,4 % Todesfälle. Der p-Wert war mit 0,02 hoch signifikant. Nach den ersten 30 Tagen erlitten 13 Patienten in jeder Gruppe Schlaganfälle in demselben Territorium. Das mittlere Follow-up der Studie war 11,9 Monate. Die Einjahresergebnisse zeigen, dass 20 % der Patienten in der PTCA-Gruppe den Endpunkt erreichten, während nur 12,2 % der rein medizinisch behandelten Patienten den Endpunkt erreichten (P = 0,09). Die medizinische Behandlung war in beiden Gruppen identisch und aggressiv. Die Patienten bekamen Aspirin, in der Regel in einer Dosis von 325 mg/Tag, Clopidogrel in einer Dosis von 75 mg/Tag bis zu 90 Tage nach Aufnahme. Erhöhte Blutdruckwerte und LDL-Werte wurden behandelt und andere Risikofaktoren, wie Diabetes, Rauchen, Übergewicht und mangelnde Bewegung wurden ebenfalls behandelt durch ein Lifestyle-Interventionsprogramm. Der Zielblutdruck sollte unter 140 mmHg sein, das LDL sollte unter 70 mg/dl sein.

Nur wenn es trotz optimaler medizinischer Therapie zu einem Schlaganfallrezidiv kommt, ist daher auch die Stentbehandlung als Ultima ratio denkbar.

8.1.5 Untersuchungen zu Restenosen und Verlaufsuntersuchungen

Indikationen für Verlaufsuntersuchungen sind:

- bekannte makroangiopathische Veränderungen (Fragestellung: Progress und dann Interventionsbedürftigkeit)
- Z. n. Intervention einer Karotisstenose
- Verlaufskontrolle nicht ätiologisch eingeordneter Schlaganfälle

Es gibt keine RCTs, die verschiedene Strategien zur Verlaufskontrolle von Patienten mit Carotisstenose miteinander verglichen haben. In den großen randomisierten Studien zur CEA asymptomatischer Carotisstenosen gab es unterschiedliche Kontrollregimes: In ACAS wurden die Patienten alle 3 Monate kontrolliert, in ACST wurden die Patienten 4 Monate und 12 Monate nach Randomisierung und dann jährlich kontrolliert und in der ECST wurden die Patienten alle 6 Monate untersucht.

Patienten mit progredienter asymptomatischer Stenose haben ein höheres Schlaganfallrisiko. Daher sollte nach der Erstdiagnose eine kurzfristigere Kontrolle erfolgen, um die Progredienz abschätzen zu können. Bei stabilem Befund können die Untersuchungsintervalle ausgedehnt werden.

Es sollten Kontrolluntersuchungen nach Karotis-OP in 3, 6 und 12 Monaten erfolgen, bei makroangipathischen Veränderungen in 6-monatigen Abständen und nach ungeklärten Schlaganfällen in 12-monatigen.

8.2 Leitlinien

8.2.1 Leitlinie S3 zur extrakraniellen Karotisstenose

Wesentliche Leitlinie ist die Leitlinie S3 zur extrakraniellen Karotisstenose [7]. Auf diese wird ausdrücklich verwiesen.

Es handelt sich um eine S3-Leitlinie mit der Teilnahme von 20 Fachgesellschaften. Das umfangreiche Werk von 217 Seiten ist das Ergebnis einer seit 2009 laufenden Arbeitsgruppe, umfasst 449 Literaturstellen und eine umfangreiche Darstellung der möglichen Behandlungsoptionen. Im Folgenden werden diese Tabellenformen dargestellt:

Folgende Punkte stammen aus dieser Leitlinie:

Grad der Empfehlung: ↑↑ = starke Empfehlung („soll“), ↑ = Empfehlung („sollte“), ↔ = Empfehlung offen („kann“), GCP = good clinical practise/klinischer Konsens

Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine

8.2.1.1 Definition der asymptomatischen und symptomatischen Carotisstenose

- 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 Stenose wird als asymptomatisch klassifiziert, wenn in den vergangenen 6 Monaten keine stenose-assoziierten Symptome aufgetreten sind (GCP).
- Wenn durch geeignete Schnittbilddiagnostik nachgewiesen wird, dass eine ipsilaterale, klinisch stumme Ischämie frisch ist, kann die Stenose als symptomatisch angesehen werden, wenn kein Anhalt für eine andere Ursache der Läsion besteht. Die Therapieevidenz für klinisch symptomatische Stenosen besteht für diese Patienten allerdings nicht (GCP).
- Auch wenn ein carotis-bedingter Hirninfarkt zu einer stärkeren Behinderung geführt hat, wird die Stenose als symptomatisch bezeichnet (GCP).
- Den bisherigen Studien zufolge, die die Evidenz zur Behandlung symptomatischer Carotisstenosen liefern, wird eine Stenose als symptomatisch gewertet, wenn sie innerhalb der letzten 6 Monate zu einem nicht-behindernden Schlaganfall, einer transitorisch ischämischen Attacke oder einer retinalen Ischämie geführt hat (GCP).
- Vor der invasiven Behandlung einer symptomatischen Carotisstenose kann mangels Daten nicht empfohlen werden, zu differenzieren, ob ein zerebrovaskuläres Ereignis hämodynamisch oder embolisch verursacht war (GCP).

8.2.1.2 Welche apparativen Untersuchungsverfahren sind valide zur Diagnose und zur Verlaufsbeobachtung einer extracraniellen Carotisstenose?

- Die Auskultation der A. carotis ist zur Stenosedetektion nicht geeignet (GCP).
- Bei V.a. Carotisstenose soll eine Dopplersonographie oder farbkodierte Duplexsonographie in der Hand eines erfahrenen Untersuchers erfolgen (GCP).
- 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 kontrastmittelverstärkte MR-Angiografie oder ersatzweise eine CT-Angiografie empfohlen (GCP).
- Eine diagnostische DSA mit selektiver Sondierung der A. carotis sollte nur dann erfolgen, wenn mit den nicht-invasiven Verfahren keine konklusive Aussage möglich ist und eine therapeutische Konsequenz resultiert (GCP).
- Bei Angabe des Ausmaßes einer Carotisstenose ist das diagnostische Verfahren und die zur Quantifizierung verwendete Stenosedefinition (vorzugsweise NASCET) anzugeben (GCP).
- Sind Kontrolluntersuchungen geplant, sollte eine nicht-invasive Methode - in aller Regel die Duplexsonographie – angewendet werden (GCP).
- Von einer Zunahme des Stenoseausmaßes sollte ab einem Unterschied von ≥10% ausgegangen werden (GCP).
- Grundsätzlich sind konklusive Ergebnisse in der Diagnostik von Carotisstenosen zu fordern. Sofern nichtinvasive Verfahren inkonklusive Resultate liefern, ist vor einer möglichen Revaskularisation in Einzelfällen die Durchführung einer diagnos-

tischen DSA sinnvoll). Sofern gehäuft inkonklusive diagnostische Resultate beobachtet werden, ist die Methodenqualität kritisch zu prüfen (GCP).
- Die Ultraschalluntersuchung soll nach entsprechenden Empfehlungen der DEGUM erfolgen (GCP).
- Die Angiografie soll in selektiver, intraarterieller DSA-Technik erfolgen, die Rate fokalneurologischer Komplikationen soll unter 1% betragen (GCP).
- Bei Vorliegen einer extracraniellen Carotisstenose kann der Nachweis bzw. Ausschluss einer Tandemstenose sinnvoll sein, um die Bedeutung einer invasiven Behandlung für den individuellen Patienten bestimmen zu können. Unklar ist, ob bei Vorliegen einer Tandemstenose eine Operation kontraindiziert ist. Es wird nicht empfohlen, die Behandlung der Bifurkationsstenose zu unterlassen (GCP).
- Sowohl die Detektion von Mikroemboliesignalen als auch die Bestimmung der Vasomotorenreserve können Subgruppen mit einem besonders niedrigen als auch besonders hohen Erstereignisrisiko definieren (GCP).

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

- Die Indikation zur invasiven Behandlung einer Carotisstenose soll interdisziplinär unter Einbeziehung eines in der Diagnostik und Behandlung von Carotisstenosen erfahrenen Neurologen in Absprache mit den Therapeuten gestellt werden (GCP).
- Vor der Indikationsstellung zu einer revaskularisierenden Therapie ist eine zuverlässige Graduierung der Carotisstenose notwendig (GCP).
- Zusätzlich kann eine vollständige Darstellung der hirnversorgenden und hirnzuführenden Gefäße wichtige Informationen liefern (GCP).

8.2.1.4 Empfehlungen zur asymptomatischen Stenose

Patienten sollen vor und nach einer CEA ASS einnehmen, eine Dauertherapie mit ASS soll nicht unterbrochen werden. (↑↑ LoE 1)

- Die medikamentöse und nicht-medikamentöse Basistherapie zur Verhinderung arteriosklerotischer Komplikationen soll sich an den entsprechenden LL und Standards orientieren (Lipidstoffwechsel, antihypertensive Therapie und Diabetes mellitus Therapie, lifestyle modification) (↑↑ LoE 1).
- Die CEA soll bei Patienten mit einer 60-99%igen asymptomatischen Carotisstenose erwogen werden, da das Schlaganfallrisiko bei diesen Individuen gering, aber statistisch signifikant reduziert wird (↑↑ LoE 1).
- Der Nutzen der CEA bei Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose besteht nur, wenn die Behandlung mit einer Komplikationsrate von weniger als 3% durchgeführt wird (↑↑ LoE 1).
- Der Nutzen der CEA bei Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose besteht vor allem für Männer und Patienten mit einer Lebenserwartung von mindestens 5 Jahren (↑ LoE 1).
- Der Stellenwert der Therapieverfahren (CEA, CAS, BMT) bei asymptomatischer Carotisstenose sollte in kontrollierten Studien überprüft werden (GCP).
- Wenn bei einer asymptomatischen Carotisstenose die Indikation zur invasiven Behandlung besteht, kann CAS alternativ erwogen werden, wenn das behandelnde Zentrum zur CEA analoge Qualitätskriterien mit einer Komplikationsrate von weniger als 3% nachweislich einhält (↔ LoE 2b).
- Bei erschwerten Bedingungen für eine CEA kann bei bestehender Therapieindikation in Zentren mit nachgewiesener Komplikationsrate <3% alternativ eine CAS erwogen werden (↔LoE 2b).

8.2.1.5 Empfehlungen zur symptomatischen Stenose

- Patienten mit symptomatischer Carotisstenose sollen vor und nach einer CEA ASS einnehmen, eine Dauertherapie mit ASS soll nicht unterbrochen werden (↑↑ LoE 1).
- Die medikamentöse und nicht-medikamentöse Basistherapie der zerebralen Ischämie soll sich an den entsprechenden Leitlinien und Standards orientieren (Lipidstoffwechsel, Antihypertensive Therapie und Diabetes mellitus Therapie, lifestyle Änderungen) und möglichst früh vor der CEA begonnen werden (GCP).
- Eine CEA wird für Patienten mit 70–99% Stenose nach TIA oder nicht behinderndem Schlaganfall empfohlen (↑↑ LoE 1a).
- Eine CEA soll auch bei Patienten mit einer symptomatischen Stenose von 50-69% erwogen werden. Männer mit kürzlich zurückliegenden hemisphäralen (AF, TIA, stroke mRS <3) Symptomen profitierten am ehesten (↑↑ LoE 1a).
- Eine CEA wird nicht empfohlen für Stenosen unter 50% (↓↓ LoE 1a).
- Es wird empfohlen, die CEA so früh wie möglich nach dem Indexereignis durchzuführen (↑↑ LoE 2).
- In selektierten Fällen kann ein Eingriff auch in den ersten Stunden nach dem Indexereignis in Rücksprache mit den Schlaganfallspezialisten erwogen werden (GCP).
- Patienten mit behinderndem Schlaganfall (mRS >2) können ebenfalls mittels Revaskularisation behandelt werden, wenn ein sekundärprophylaktischer Nutzen in Bezug auf eine neurologische Verschlechterung zu erwarten ist.

Die Patienten sollten vor dem Eingriff neurologisch stabil sein (↔ LoE 3).
- Die CEA ist bei normalem OP-Risiko die Methode der Wahl bei der Behandlung der symptomatischen Carotisstenose (↑↑ LoE 1a)**.
- CAS sollte bei symptomatischen Patienten mit hohem chirurgischem OP-Risiko als eine Alternative zur CEA in Betracht gezogen werden (↑ LoE 2).
- CAS kann bei symptomatischen Patienten in Zentren mit dokumentierter Schlaganfallrate/Letalität von <6% als eine Alternative zur CEA erwogen werden (GCP).
- Die Stentbehandlung kann in folgenden Situationen Vorteile gegenüber der Operation bringen, wenn sie in einem erfahrenen Zentrum unter Einhaltung der Qualitätskriterien durchgeführt wird (GCP):
    - Restenosen nach CEA
    - radiogene Stenosen
    - hochzervikale Stenosen
    - Tandemstenosen mit höhergradiger intracranieller Stenose
    - Tandemstenosen mit höhergradiger intrathorakaler Stenose
    - kontralaterale Parese des N. laryngeus recurrens
- Die Komplikationsraten sollen durch einen Neurologen kontrolliert werden (GCP).
- Bei der Entscheidung über die Behandlungsmodalität sind patientenspezifische Faktoren wie Alter und anatomische Gegebenheiten sowie die persönlichen Präferenzen des Patienten zu berücksichtigen. Voraussetzung hierfür ist eine den Bedürfnissen des Patienten gerechte Aufklärung (GCP).
- Patienten sollen periinterventionell eine duale Plättchenhemmung aus ASS und Clopidogrel vor und für mindestens einen Monat nach der CAS erhalten (↑↑ LoE 1).

** Der Stellenwert der CAS im Vergleich zur CEA in der Behandlung symptomatischer Carotisstenosen kann aufgrund der vorliegenden Studiendaten bei methodischen Mängeln und fehlenden Langzeitdaten nicht abschließend beurteilt werden.

8.2.1.6 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?

- Für die endovaskuläre Behandlung von Carotisstenosen ist die primäre Stentimplantation als Methode der Wahl anzusehen (↑↑ LoE 2b).

8.2.1.7 Wie soll beim Vorliegen einer behandlungsbedürftigen Carotisstenose und einer behandlungsbedürftigen KHK vorgegangen werden? Operativ oder endovaskulär?, simultan oder zweizeitig?

- Eine isolierte Herzoperation in Anwesenheit einer einseitigen hochgradigen asymptomatischen Carotisstenose ist gerechtfertigt (↑ LoE 2).
- Bei symptomatischer oder beidseitiger Carotisstenose oder Verschluss ist eine individuelle Entscheidung zu treffen. Patienten mit einem durch die Stenose erhöhten perioperativen Schlaganfallrisiko können präoperativ anhand einer aufgehobenen zerebrovaskulären Reservekapazität identifiziert werden. Dabei sollte je nach Ausgangssituation und nach interdisziplinärer Diskussion eine Simultanoperation, die vorherige endovaskuläre oder die vorherige operative Therapie der Carotisstenose erwogen werden (↑ LoE 3).

8.2.1.8 Was ist zu beachten für ein optimales periinterventionelles Management?

- Vor einer CAS sollte eine duale Plättchenhemmung mit ASS (81-325 mg, in der Regel 100 mg) und Clopidogrel erfolgen (↑ LoE 3).
- Die Behandlung mit Clopidogrel sollte wenigstens drei Tage vor dem Eingriff mit 75 mg/Tag oder mit 300 mg am Tag vor dem Eingriff begonnen werden (GCP).
- Die duale Plättchenhemmung sollte für mindestens einen Monat beibehalten werden (GCP).

8.2.1.9 Wie sieht das optimale Management periinterventioneller Komplikationen aus?

- Bei Verdacht auf das Vorliegen einer periinterventionellen intracraniellen Embolie soll umgehend eine intracranielle vaskuläre Bildgebung erfolgen (↑ LoE 1).
- Beim Vorliegen einer früh-postinterventionellen zerebralen Ischämie soll eine sofortige intravenöse ggf. selektive (Mikrokatheter) intraarterielle Thrombolyse/mechanische Rekanalisation erwogen werden (GCP).
- Bei Vorliegen einer intraprozeduralen intracraniellen Embolie sollte eine selektive Mikrokatheter-Rekanalisation angestrebt werden (↑ LoE 4).
- Liegt der V.a. auf ein postinterventionelles Hyperperfusionssyndrom (HPS) und/oder eine zerebrale Blutung vor, soll umgehend eine neurologische Untersuchung erfolgen und ein Schädel-CT oder MRT angefertigt werden. Der systolische RR-Wert sollte 140mmHg nicht übersteigen (↑↑ LoE 3).

– Kardiovaskuläre, pulmonale und sonstige allgemeine Komplikationen nach CAS müssen entsprechend internistischer und intensivmedizinischer Standards und Leitlinien unter Hinzuziehung entsprechender Fachexpertise behandelt werden. Hierfür muss die erforderliche technische Ausstattung vorgehalten werden (GCP).

8.2.1.10 Wie sind die klinischen und morphologischen Langzeitergebnisse nach endovaskulärer Therapie?

– Im mittelfristigen Verlauf (bis zu 4 Jahre) sind CAS und CEA in der Sekundärprävention des ipsilateralen Schlaganfalls jenseits der periprozeduralen Phase jeweils gleich effektiv (↑↑ LoE 1).
– In Bezug auf die Beurteilung von In-Stent-Restenosen sind standardisierte Doppler-Kriterien erforderlich, um festzustellen, ob es Unterschiede im morphologischen Langzeitergebnis gibt (↑↑ LoE 2).
– Die alleinige PTA geht im Vergleich zur CAS mit einer höheren Restenoserate einher (↑ LoE 3).
– Die Daten aus randomisierten Studien sind derzeit noch unvollständig und echte Langzeitergebnisse über 5 Jahre hinaus bisher nicht publiziert (↑ LoE 3).

8.2.1.11 Welche Patienten sollten mit welcher Medikation konservativ behandelt werden?

– Patienten mit einer asymptomatischen Carotisstenose < 60% profitieren vermutlich mehr von einer konservativen Therapie als von der Operation (GCP).
– Patienten mit einem sehr hohen kardiovaskulärem Risiko und asymptomatischer Carotisstenose profitieren nicht von der CEA oder CAS (GCP).
– Patienten mit einer symptomatischen Carotisstenose < 50% profitieren mehr von einer konservativen Therapie als von der Operation (↑↑ LoE 1a).
– Patienten mit kompletter Infarzierung des von der stenosierten Carotis versorgten Hirnterritoriums profitieren nicht von einer CEA oder CAS (GCP).

8.2.1.12 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?

– Eine konsequente leitliniengerechte Kontrolle und Therapie vaskulärer Risikofaktoren ist auch bei Patienten mit extracraniellen Carotisstenosen indiziert. Dies gilt auch für Patienten nach operativer oder endovaskulärer Behandlung einer Carotisstenose (GCP).

8.2.1.13 Wie wird ein Therapieversagen bzw. ein Rezidiv klinisch und morphologisch definiert und wie muss dann diagnostisch und therapeutisch vorgegangen werden?

– Eine Rezidivstenose liegt vor ab einem Stenosegrad von > 50% mit und ohne klinische Symptomatik an dem ipsilateralen extracraniellen Hirngefäß. Für die Diagnostik von Rezidivstenosen gelten gesonderte Kriterien (GCP).

8.2.2 Andere Leitlinien

Abbott et al. geben einen guten Überblick über alle verfügbaren nationalen und internationalen Leitlinien zur Karotisstenose [13], es handelt sich um 34 Leitlinien aus 23 Ländern in 6 verschiedenen Sprachen. Alle Leitlinien bis auf eine empfahlen die Karotis-TEA zur Therapie symptomatischer Stenosen und die Stentversorgung der symptomatischen Stenosen, wenn eine OP zu risikoreich erschien.

8.3 Ziele

– Erkennen von Patienten mit über 70% KST
– Erkennen von Patienten mit progredienter Makroangiopathie
– Vermeidung von ACI-Verschlüssen

8.4 Definition des sekundären Endpunktes

Rate von > 70%igen KST und von Karotisverschlüssen, die innerhalb eines Jahres detektiert werden (mittels Doppler-Duplexsonografie oder anderen Methoden)

8.5 Tertiäre Endpunkte

Karotis-TEA oder Stenting bei Stenosen >70% im Laufe eines Jahres

8.6 Beratung und Empfehlung

Empfohlen werden doppler- und duplexsonographische Kontrollen bei

- Patienten nach Schlaganfall und Karotis-OP nach 3, 6 und 12 Monaten
- Patienten nach makroangiopathischem Hirninfarkt nach 6 Monaten
- Patienten mit ungeklärten Hirninfarkt nach 6 bis 9 Monaten

Leitliniengerechte Empfehlungen für Operation oder Stentversorgung und optimierte medizinische Therapie.

8.7 Literatur

1. Wolf P, Kannel W. Epidemiology of stroke. in *Stroke, pathophysiology, diagnosis and Management* Elsevier Saunders, 2011. (Hrsg. Mohr, J. et al.)
2. Rundeck T, Sacco R. Prognosis after Stroke. in *Stroke, pathophysiology, diagnosis and Management* Elsevier Saunders, 2011. (Hrsg. Mohr, J. et al.)
3. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke 1993; 24**:** 35–41.
4. Lee BI, Nam HS, Heo JH, Kim DI, Yonsei Stroke Team. Yonsei Stroke Registry. Analysis of 1,000 patients with acute cerebral infarctions. Cerebrovasc Dis 2001; 12**:** 145–51.
5. 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 (London, England) 1991; 337**:** 1235–43.
6. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. Methods, patient characteristics, and progress. Stroke 1991; 22**:** 711–20.
7. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose. *AWMF-Registernummer 004–028* (www.awmf.org). (Zugegriffen: 12. Januar 2018)
8. Brott TG, Howard G, Roubin GS, Meschia JF, Mackey A, Brooks W, et al. Long-Term Results of Stenting versus Endarterectomy for Carotid-Artery Stenosis. N Engl J Med 2016; 374**:** 1021–1031.
9. Rosenfield K, Matsumura JS, Chaturvedi S, Riles T, Ansel GM, Metzger DC, et al. Randomized Trial of Stent versus Surgery for Asymptomatic Carotid Stenosis. N Engl J Med 2016; 374**:** 1011–1020.
10. Lattimer CR, Burnand KG. Recurrent carotid stenosis after carotid endarterectomy. Br J Surg 1997; 84**:** 1206–19.
11. Halliday A, Harrison M, Hayter E, Kong X, Mansfield A, Marro J, et al. 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial. Lancet (London, England) 2010; 376**:** 1074–84.
12. Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, Turan TN, Fiorella D, Lane BF, et al. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. N Engl J Med 2011; 365**:** 993–1003.
13. Abbott AL, Paraskevas KI, Kakkos SK, Golledge J, Eckstein H-H, Diaz-Sandoval LJ, et al. Systematic Review of Guidelines for the Management of Asymptomatic and Symptomatic Carotid Stenosis. Stroke 2015; 46**:** 3288–301.

9 Nikotinkonsum und Rauchentwöhnung

9.1 Hintergrund

Das Rauchen tabakhaltiger Produkte gehört zu den etablierten Risikofaktoren für zerebrovaskuläre Erkrankungen. Es wird geschätzt, dass bis zu 19% aller Schlaganfälle auf das Zigarettenrauchen zurückzuführen sind [1]. Dabei besteht ein dosisabhängiger Effekt auf das Risiko eines ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfalls [2,3]. Jedoch führt auch ein Zigarettenkonsum in geringer Menge bereits zu einem beträchtlich erhöhten Schlaganfallrisiko [4]. Das Schlaganfallrisiko kann durch eine Abstinenz vom Zigarettenrauchen wieder reduziert werden bis hin zu dem von Nichtrauchern [5]. Neben der Bedeutung der Tabakkarenz in der Primärprophylaxe von Schlaganfälle konnte deren Effekt kürzlich auch für die Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfälle gezeigt werden [6].

In Deutschland raucht derzeit fast ein Viertel der erwachsenen Bevölkerung (Drogen- und Suchtbericht der Bundesregierung 2017).

Die Nikotinkarenz besitzt somit einen hohen Stellenwert in der Primär- und Sekundärprophylaxe des Schlaganfalls.

Im Rahmen einer stationären Behandlung bei Menschen mit einem Schlaganfall wird ein etwaiges Zigarettenrauchen als kardiovaskulärer Risikofaktor stets erfragt. Darüber hinaus wird der Patient in einem edukativen ärztlichen Gespräch über den Zusammenhang des Zigarettenrauchens mit dem Schlaganfall aufgeklärt und die Empfehlung zur Karenz von tabak- und nikotinhaltigen Produkten ausgesprochen. Dennoch schafft es hierdurch nur ein geringer Teil der Patienten dauerhaft diese Karenz einzuhalten.

Die „Tabakabhängigkeit“ ist durch ein eingeengtes Verhaltensmuster im Umgang mit Tabak sowie durch einen starken Wunsch nach Tabakkonsum charakterisiert. Der „schädliche Gebrauch“ ist gekennzeichnet durch ein Konsummuster psychotroper Substanzen, das zu einer Gesundheitsschädigung führt [7]. Beide stellen nach ICD-10 eigenständige Erkrankungsentitäten in der Gruppe der psychischen- und Verhaltensstörungen dar. Durch diese Charakterisierungen wird deutlich, dass in vielen Fällen spezifische therapeutische Maßnahmen ergriffen werden müssen, damit ein Patient eine dauerhafte Karenz von tabak- und nikotinhaltigen Produkten einhalten kann.

Zur Behandlung der Tabakabhängigkeit und des schädlichen Gebrauchs von Tabakprodukten stehen verschiedene therapeutische Methoden zur Verfügung. Diese reichen von Motivationsbehandlungen und Kurzinterventionen über psychotherapeutische Interventionen bis hin zu Arzneimitteln zur Entzugsbehandlung und Rückfallprophylaxe. Einen Überblick bietet die S3-Leitlinie „Screening, Diagnostik und Behandlung des schädlichen und abhängigen Tabakkonsums“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) [8].

9.2 Leitlinienempfehlungen

Schlüsselempfehlungen der S3-Leitlinie „Screening, Diagnostik und Behandlung des schädlichen und abhängigen Tabakkonsums” der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften [8]**:**

9.2.1 Diagnostik

Alle Patienten sollen nach ihrem Tabakkonsum gefragt werden

Empfehlungsgrad A

Eine systematische Erfassung des Tabakkonsums in der Patientendokumentation verbessert die Interventionsraten. Tabakkonsum soll in der Patientendokumentation fortlaufend erfasst werden.

Empfehlungsgrad A

9.2.2 Therapie

Motivationsbehandlung und Kurzinterventionen

In der medizinischen und psychosozialen Gesundheitsversorgung soll Kurzberatung für Raucher zur Erreichung des Rauchstopps angeboten werden.

Empfehlungsgrad A

Die Kurzberatung für aufhörbereite Raucher sollte einen Verweis auf weiterführende Hilfsangebote wie Einzel- oder Gruppenbehandlung oder Telefonberatung beinhalten.

Empfehlungsgrad B

Harm reduction

E-Zigaretten sollen nicht empfohlen werden, bevor sie nicht unter den Bedingungen der Arzneimittelprüfung auf ihre Wirksamkeit und Verträglichkeit bei der harm reduction und Tabakentwöhnung untersucht worden sind.

Klinischer Konsenspunkt

Rauchern, die ihren Tabakkonsum nicht aufgeben können oder reduzieren wollen, sollten Hilfestellungen

zur Reduktion des Tabakkonsums (Nikotinersatztherapie, Beratung, Verhaltenstherapie) angeboten werden.

Empfehlungsgrad B

Psychotherapeutische Interventionen

Verhaltenstherapeutische Gruppeninterventionen zur Erreichung der Tabakabstinenz sind wirksam. Sie sollen in der medizinischen und psychosozialen Gesundheitsversorgung angeboten werden.

Empfehlungsgrad A

Verhaltenstherapeutische Einzelinterventionen zur Erreichung der Tabakabstinenz sind wirksam. Sie sollen in der medizinischen und psychosozialen Gesundheitsversorgung angeboten werden.

Empfehlungsgrad A

Statement: Zu anderen psychotherapeutischen Behandlungsverfahren liegen keine ausreichenden Wirksamkeitsbelege vor.

Arzneimittel zur Entzugsbehandlung und Rückfallprophylaxe

Der Einsatz der Nikotinersatztherapie (Nikotinkaugummi, Nikotininhaler, Nikotinlutschtablette, Nikotinnasalspray, Nikotinmundspray und Nikotinpflaster) soll angeboten werden.

Empfehlungsgrad A

Die Nikotinersatztherapie kann zur Rückfallprophylaxe angeboten werden.

Empfehlungsgrad B

Wenn eine leitliniengerecht durchgeführte medikamentöse Behandlung mit einer Nikotinersatztherapie nicht ausreichend wirksam war, soll Bupropion als pharmakologische Monotherapie zur Tabakentwöhnung unter Beachtung von Kontraindikationen und nach Aufklärung über mögliche Risiken angeboten werden.

Empfehlungsgrad A

Wenn eine leitliniengerecht durchgeführte medikamentöse Behandlung mit einer Nikotinersatztherapie nicht ausreichend wirksam war, soll Vareniclin zur Tabakentwöhnung unter Beachtung von und nach Aufklärung über mögliche Risiken angeboten werden.

Empfehlungsgrad A

Statement: Andere medikamentöse Therapieverfahren sind in der Entzugsbehandlung und Rückfallprophylaxe von tabakhaltigen Produkten entweder nicht wirksam oder in Deutschland nicht zugelassen.

Somatische Therapieverfahren

Statement: Somatische Therapieverfahren (z.B. Akupunktur, Magnetstimulation, elektrische Zigarette) können nicht empfohlen werden oder sollten nicht angeboten werden.

Gender- und Altersaspekte

Bei älteren Personen sollten eher intensivere Behandlungsformen der Tabakabhängigkeit (kombinierte Methoden incl. psychologischer Beratung, Medikation und langfristiger Begleitung) angeboten werden.

Empfehlungsgrad B

Somatische Komorbidität

Rauchenden Patienten, die wegen einer Tabak-assoziierten Erkrankung im Krankenhaus sind, soll eine Rauchstoppempfehlung gegeben und eine Tabakentwöhnung angeboten bzw. vermittelt werden. Die Tabakentwöhnung soll im Krankenhaus beginnen und unterstützenden Kontakt über mindestens einen Monat beinhalten.

Empfehlungsgrad A

Allen Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen soll ohne Einschränkungen geraten werden, das Rauchen aufzugeben und möglichst auch jede passive Tabakexposition zu vermeiden.

Empfehlungsgrad A

Rauchenden Patienten mit tabakassoziierten Erkrankungen soll eine Tabakentwöhnung mit medikamentöser und psychosozialer Unterstützung angeboten werden.

Klinischer Konsenspunkt

9.3 Definitionen

Die Diagnose „Psychische und Verhaltensstörung durch Tabak: Schädlicher Gebrauch“ (ICD 10: F17.1) erfordert eine tatsächliche Schädigung der psychischen oder physischen Gesundheit des Konsumenten. Schädliches Konsumverhalten wird häufig von anderen kritisiert und hat auch häufig unterschiedliche negative soziale Folgen. Die Ablehnung des Konsumverhaltens oder einer bestimmten Substanz von anderen Personen oder einer ganzen Gesellschaft ist kein Beweis für den schädlichen Gebrauch, ebenso wenig wie etwaige negative soziale Folgen.

Für die Diagnose „Psychische und Verhaltensstörung durch Tabak: Abhängigkeit (ICD-10: F 17.2) müssen drei von sechs diagnostischen Kriterien in den letzten 12 Monaten in Erscheinung getreten sein:

1) Starker Wunsch oder Zwang, Tabak zu konsumieren.
2) Eingeschränkte Kontrolle über Beginn, Beendigung und Menge des Konsums.
3) Entzugserscheinungen bei Reduktion oder Beendigung des Konsums, sowie Konsum, um die Entzugserscheinungen zu mildern.

4) Toleranzentwicklung: Um eine gleichbleibende Wirkung zu erzielen, sind zunehmend höhere Dosen erforderlich.
5) Zunehmende Vernachlässigung anderer Aktivitäten und Interessen zugunsten des Konsums.
6) Anhaltender Konsum trotz des Nachweises von Folgeschäden.

9.3.1 Definition des Risikofaktors in SANO

Der Risikofaktor „Rauchen“ liegt vor, wenn ein regelmäßiger Konsum von Tabakprodukten (Zigaretten, Zigarre oder Pfeife) besteht.

9.4 Ziele

- Bei allen Patienten mit einem Schlaganfall soll der Konsum von tabakhaltigen Produkten erfragt und dokumentiert werden.
- Allen Patienten mit einem Schlaganfall, die tabakhaltige Produkte konsumieren, soll eine Tabakkarenz geraten werden und Unterstützung bei der Erreichung dieses Ziels angeboten werden.
- Die Unterstützung zur Erlangung der Tabakkarenz soll die Dimensionen Motivationsbehandlung und Kurzinterventionen, psychotherapeutische Interventionen sowie Arzneimittel zur Entzugsbehandlung und Rückfallprophylaxe berücksichtigen.
- Rauchern, die ihren Tabakkonsum nicht aufgeben können oder reduzieren wollen, sollen Hilfestellungen zur Reduktion des Tabakkonsums angeboten werden.

9.5 Definition des sekundären Endpunkts

Der Endpunkt ist erreicht, wenn ein Patient/eine Patientin einen vor dem Schlaganfall bestehenden Konsum von tabakhaltigen Produkten eingestellt hat.

Die Zielerreichung wird gemessen

a) mit Hilfe von Selbstangaben des Patienten und
b) mit Hilfe von Messungen von CO in der Ausatemluft.

A und b müssen erfüllt sein, um Nikotinkarenz zu etablieren.

9.6 Maßnahmen und Empfehlungen

Bei Studieneinschluss sowie bei jeder weiteren Visite muss das Rauchverhalten erfragt und dokumentiert werden.

Bei rauchenden Patienten sollte bei jeder Visite eine Kurzintervention durch den Arzt erfolgen. Diese sollte einen edukativen und motivierenden Charakter haben und einen Verweis auf weiterführende Hilfsangebote wie Einzel- oder Gruppenbehandlung oder Telefonberatung beinhalten; siehe auch: „Leitfaden zur Kurzintervention bei Raucherinnen und Rauchern“ der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (→ Zusatzmaterial; BZgA).

Wenn ein Rauchstopp vom Patienten nicht angestrebt wird, sollte ihm eine Unterstützung bei der Reduktion des Tabakkonsums angeboten werden. Wird auch das nicht gewünscht sollte zu einem anderen Zeitpunkt ein erneutes Behandlungsangebot gemacht werden.

Bei Patienten, die einen Rauchstopp als Ziel akzeptieren, soll über die Kurzinterventionen hinaus grundsätzlich ein abgestuftes Vorgehen entsprechend der S3-Leitlinie „Screening, Diagnostik und Behandlung des schädlichen und abhängigen Tabakkonsums” der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften Anwendung finden, welches individuell für den einzelnen Patienten zu adaptieren ist (siehe 9.8.1).

Informationen rund um den Rauchstopp und ein webbasiertes Ausstiegsprogramm mit einer Patientenbegleitung über 21 Tage bei der Entwöhnung bietet die Internetseite www.rauchfrei-info.de der BZgA.

Für eine Vermittlung weiterführender lokaler Angebote kann die Internetseite www.anbieter-raucherberatung.de der BZgA und des Deutschen Krebsforschungszentrums (dkfz) genutzt werden.

Die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung bietet unter der Telefonnummer 0800 8313131 eine kostenfreie Telefonberatung zur Raucherentwöhnung.

Informationsmaterialien zum Rauchstopp für Patienten von der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung können kostenfrei im Internet bezogen werden (www.rauchfrei-info.de/informieren/materialien/).

Die Patienten sollen auf mögliche Leistungen ihrer Krankenversicherung aufmerksam gemacht werden. Dies können beispielsweise die Bereitstellung von Informationsmaterialien, die Vermittlung von und finanzielle Beteiligung an Kursen zur Raucherentwöhnung oder webbasierte Raucherentwöhnungsprogramme der Krankenkasse selbst sein. Für weitergehende Informationen ist auf den Internetauftritt, die örtliche Geschäftsstelle oder die Telefonhotline der jeweiligen Krankenversicherung zu verweisen.

9.7 Literatur

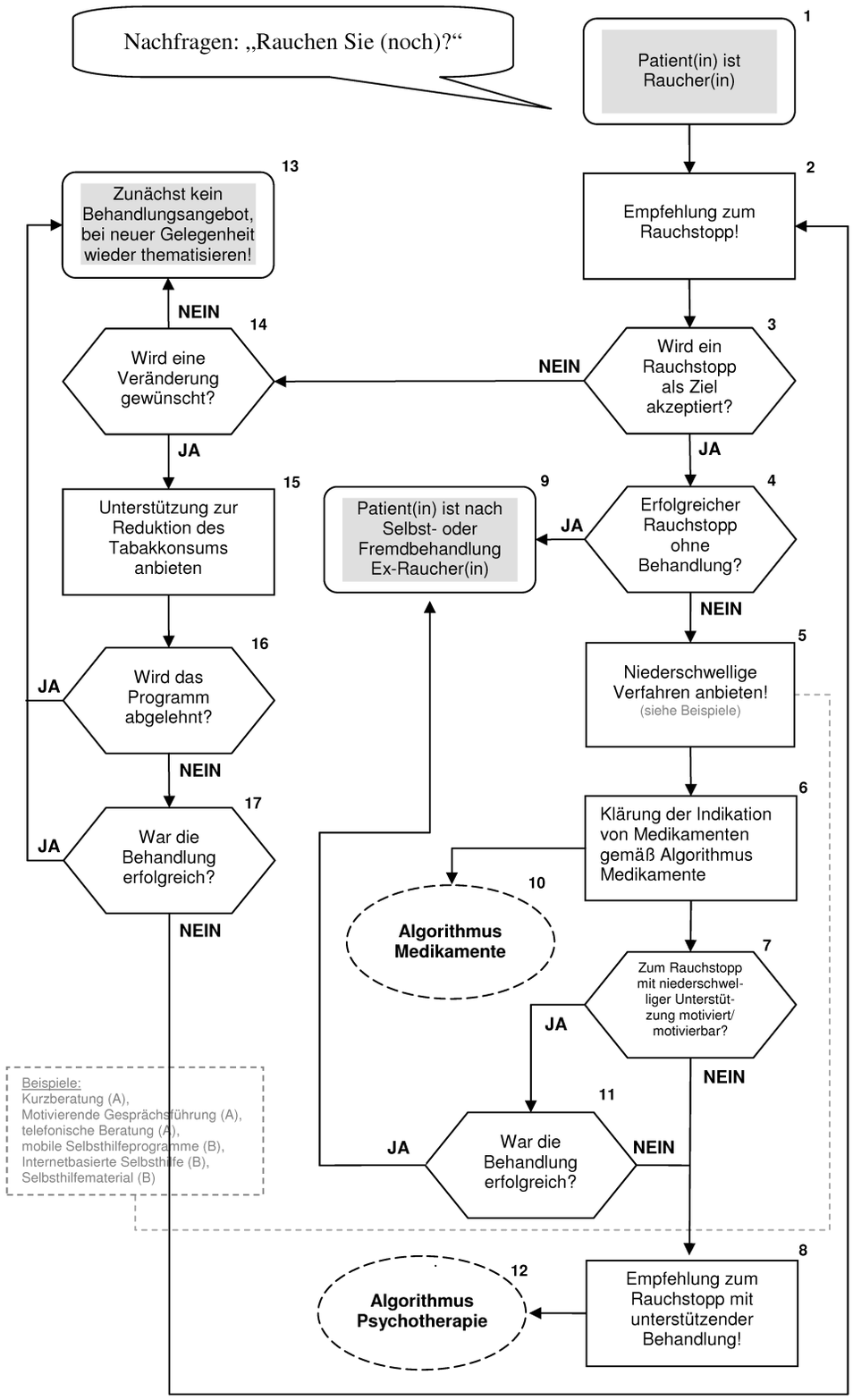
1. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. Lancet (London, England) 2010; 376**:** 112–23.
2. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. BMJ 1989; 298**:** 789–94.
3. Markidan J, Cole JW, Cronin CA, Merino JG, Phipps MS, Wozniak MA, et al. Smoking and Risk of Ischemic Stroke in Young Men. Stroke 2018; 49**:** 1276–1278.
4. Hackshaw A, Morris JK, Boniface S, Tang J-L, Milenković D. Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke: meta-analysis of 141 cohort studies in 55 study reports. BMJ 2018; 360**:** j5855.
5. Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ. Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study. JAMA 1988; 259**:** 1025–9.
6. Epstein KA, Viscoli CM, Spence JD, Young LH, Inzucchi SE, Gorman M, et al. Smoking cessation and outcome after ischemic stroke or TIA. Neurology 2017; 89**:** 1723–1729.
7. Dilling H, Mombour W SM. Internationale Klassifikation psychischer Störungen, ICD-10 Kapitel V (F): Klinisch-diagnostische Leitlinien. 9th ed. Bern: Huber, 2014.
8. S3-Leitlinie "Screening, Diagnostik und Behandlung des schädlichen und abhängigen Tabakkonsums". *AWMF-Register Nr. 076-006, Stand 09.02.2015*

9.8 Anhang

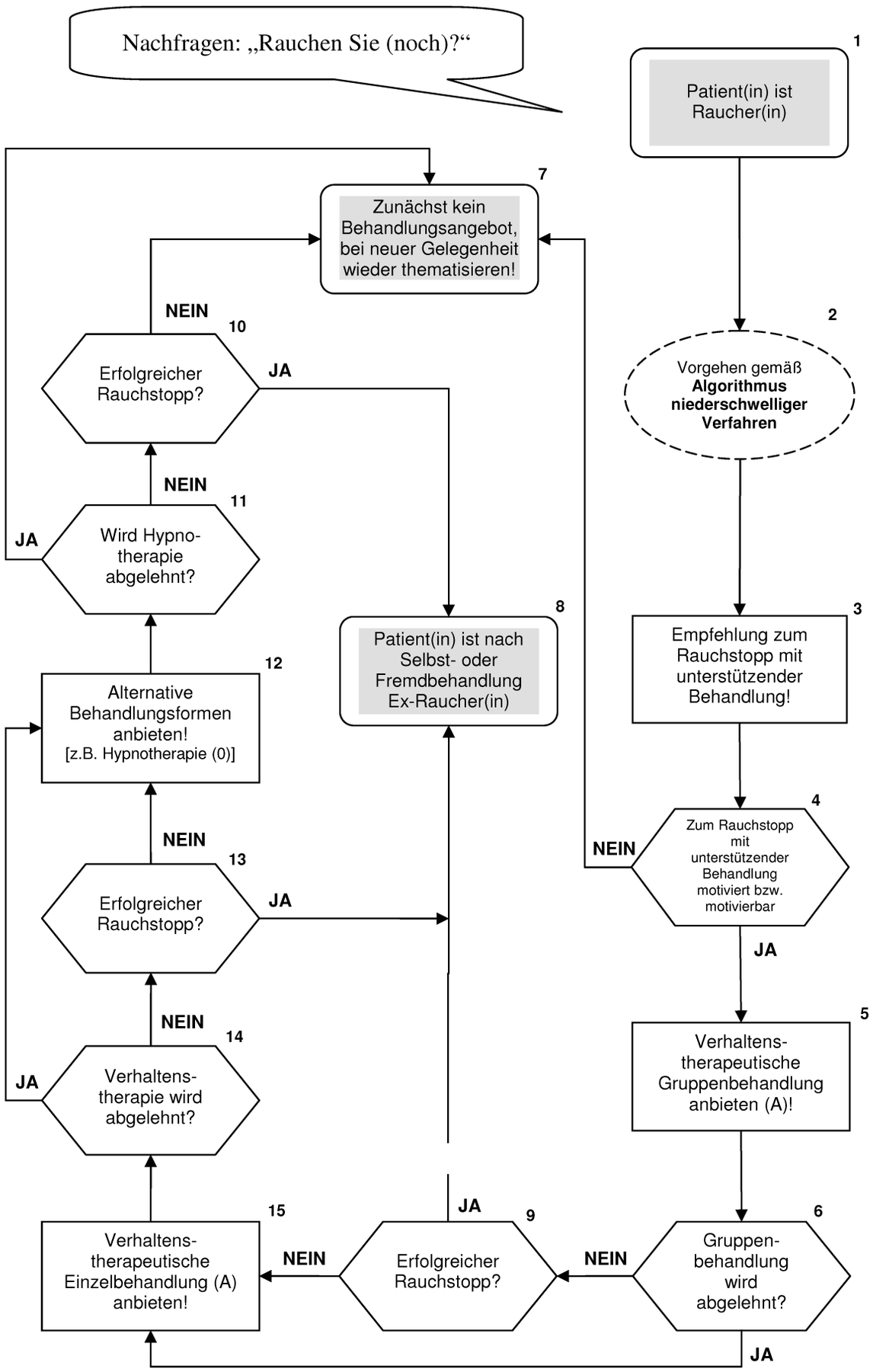
9.8.1 Klinischer Algorithmus der evidenzbasierten Unterstützung zur Erlangung der Tabakabstinenz

Quelle: S 3-Leitlinie „Screening, Diagnostik und Behandlung des schädlichen und abhängigen Tabakkonsums" der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).

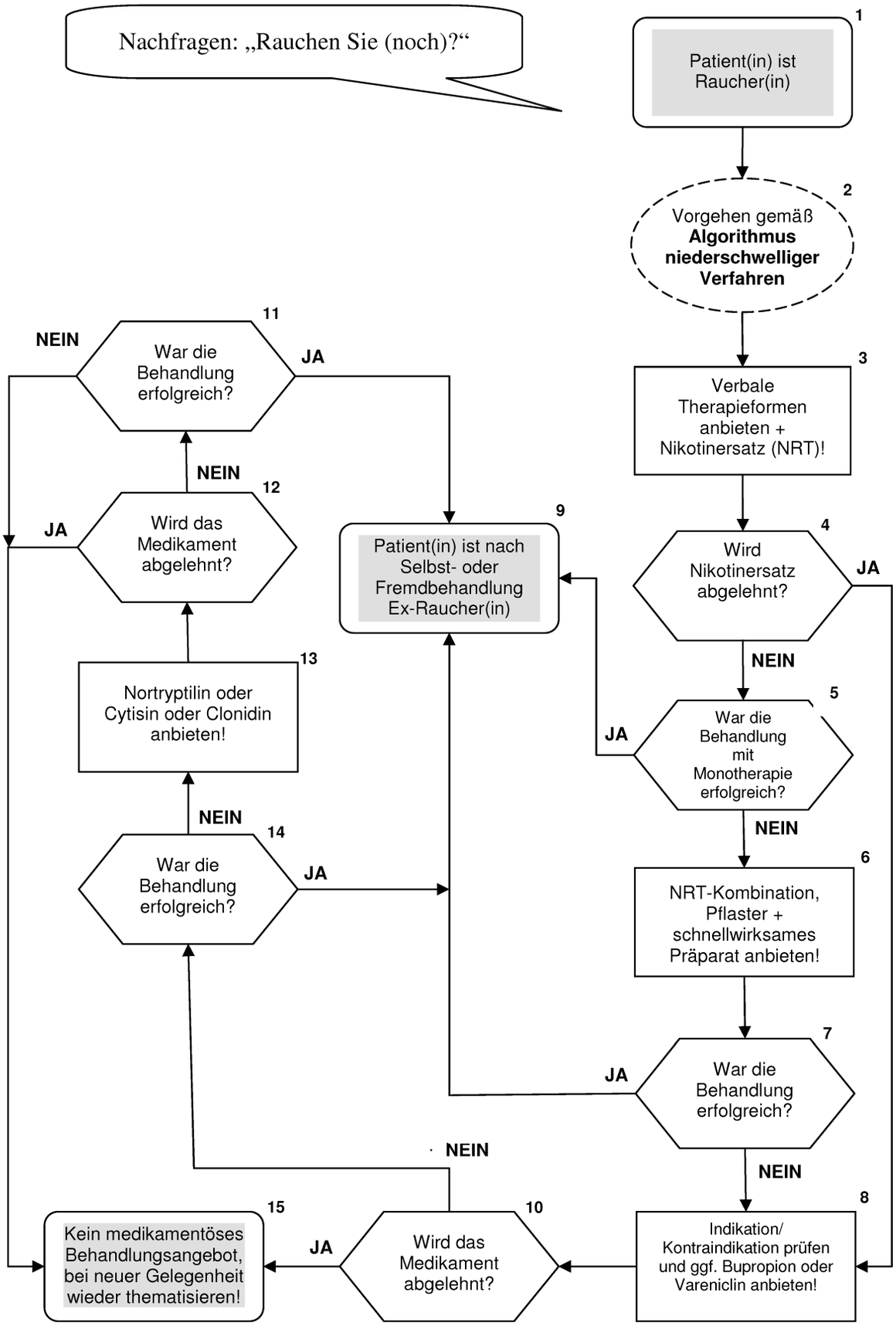
9.8.1.1 Algorithmus Niederschwellige Verfahren



9.8.1.2 Algorithmus Psychotherapie



9.8.1.3 Algorithmus Pharmakotherapie



10 Ernährung, Körpergewicht und Alkoholkonsum

10.1 Hintergrund

Eine „ungesunde“ Ernährung, die insbesondere arm an Obst und Gemüse sowie fett- und salzreich ist, erhöht neben dem Risiko für Herzinfarkte und für gefäßbedingten Tod auch das Risiko für Schlaganfälle [1,2]. Die Art der Ernährung beeinflusst dabei zahlreiche zerebrovaskuläre Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus oder Hyperlipidämien. Für die Sekundärprävention nach Schlaganfällen liegen jedoch bislang nicht so eindeutige Ergebnisse vor wie in der Primärprävention. In diesem Zusammenhang existiert eine prospektive, jedoch nicht für Diät randomisierte Studie mit Patienten mit kardio- oder zerebrovaskulären Erkrankungen oder Diabetes mellitus; in einer Subgruppe von Patienten mit stattgehabtem Schlaganfall oder TIA (n = 6644) hatten Patienten mit als gesund definierter Ernährung (oberstes vs. unterstes Quintil) seltener ein erneutes vaskuläres Ereignis (kombinierter Endpunkt; HR 0,78; 95 % KI 0,69 – 0,89) [3].

10.1.1 Verzehr von Obst und Gemüse

Beobachtungsstudien mit vorwiegend gefäßgesunden Probanden konnten zeigen, dass der regelmäßige Verzehr von Obst und Gemüse mit einem niedrigeren Schlaganfallrisiko assoziiert ist [4,5]. In einer kombinierten Betrachtung zweier großer Kohorten-Studien, der Nurses’ Health Study und der Health Professionals Follow-up Study konnte gezeigt werden, dass jede zusätzliche Portion an Obst und Gemüse pro Tag mit einem 6 % reduzierten Schlaganfallrisiko assoziiert war (RR 0.94; 95 % CI 0.90 – 0.99; [6]).

In einer späteren Meta-Analyse (7 Kohortenstudien) verringerte sich das Schlaganfallrisiko um 11 % (RR 0,89; 95 % CI 0,85 – 0,93) pro Portion Obst je Tag, um 5 % (RR 0,95; 95 % CI 0,92 – 0,97) für Gemüse und Obst und um 3 % (RR 0,97; 95 % CI 0,92 – 1,02) für Gemüse mit jeweils einer linearen Dosis-Wirkungs-Beziehung [7]. In einer weiteren Meta-Analyse (9 Kohortenstudien; > 250.000 Probanden) zeigte sich ebenfalls eine Dosis-Wirkungsbeziehung: ein Verzehr von 3 bis 5 Portionen Obst und Gemüse war mit einem 11 % niedrigeren (RR 0.89; 95 % CI 0.83 – 0.97), und ein Verzehr von > 5 Portionen täglich mit einem 26 % niedrigeren Schlaganfallrisiko (RR 0.74; 95% CI 0.69 – 0.79) im Vergleich zu < 3 Portionen assoziiert [8].

In einer Kohorten- Studie mit japanischen Teilnehmern, die nach den Meta-Analysen publiziert wurde, war ein höherer Obstverzehr mit einem signifikant geringeren Schlaganfallrisiko assoziiert (relatives Risiko für den Vergleich des obersten mit dem untersten Quintil des Verzehrs: 0,67; 95 % CI 0,55 – 0,81) [9]. Zwischen Gemüseverzehr und dem Schlaganfallrisiko bestand jedoch keine signifikante Beziehung. Die insgesamt für einen risikosenkenden Effekt des Gemüse- und Obstverzehrs sprechende Datenlage spiegelt sich auch in Einschätzungen der WHO [10] und aktuellen Ernährungsempfehlungen der European Society of Cardiology [11] und der American Heart Association (AHA) [12] wider.

Ergebnisse aus prospektiven kontrollierten Studien zur Sekundärprävention nach ischämischem Schlaganfall oder TIA fehlen zwar bislang. Die Datenlage zum Endpunkt Schlaganfall wird jedoch durch Interventionsstudien ergänzt, die intermediäre klinische Marker des kardiovaskulären Systems bei Verzehr von spezifischen Gemüse- und Obstarten untersucht haben [13].

Die Meta-Analysen der Kohortenstudien zeigen einen klaren inversen Zusammenhang zwischen dem Verzehr von Gemüse und Obst und dem Schlaganfallrisiko. Aufgrund dieser Ergebnisse zieht die DGE den Schluss, dass ein hoher Gemüse- und Obstverzehr das Schlaganfallrisiko mit überzeugender Evidenz senkt [13].

10.1.2 Vitamingaben

Insgesamt ergeben sich keine ausreichenden Hinweise dafür, Patienten nach Schlaganfällen routinemäßig Vitamingaben zu empfehlen.

Die randomisierte, doppel-blinde, placebokontrollierte VITATOPS Studie untersuchte an 8164 Patienten nach Schlaganfall oder TIA eine kombinierte Vitamin B- und Folsäure-Substitution Die Studie zeigte keine signifikante Wirksamkeit bezüglich des primären Endpunktes (Schlaganfall, Myokardinfarkt oder vaskulärer Tod; risk ratio: 0,91, 95% CI 0,82 – 1,00; absolute Risikoreduktion: 1,56%; -0,01 – 3,16) [14]. In einer post-hoc-Analyse zeigte sich bei Patienten ohne Thrombozytenaggregationshemmer ein protektiver Effekt (HR 0,76; 0,60 – 0,96) [15]. In der Leitlinie der AHA wird auf dieser Grundlage keine Empfehlung für eine Vitamingabe in der Sekundärprävention nach Hirninfarkt abgegeben.

In der aktualisierten Version des Cochrane Reviews zur Homocysteinreduktion findet sich kein Hinweis auf einen positiven Effekt auf das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen durch Gaben von Vitamin B6, B9 oder B12 alleine oder in Kombination [16]. In der Primärprävention haben große randomisierte Studien keinen Vorteil für die routinemäßige Nahrungsergän-

zung mit B-Vitaminen, Vitamin C, Vitamin E oder Beta Carotin erbracht [17].

10.1.3 Verzehr von Fetten und von Fisch

In einer Meta-Analyse mit 48 randomisierten und kontrollierten Studien führte eine mindestens sechsmonatige diätbedingte Fettreduktion oder -modifikation nicht zu einer signifikanten Reduktion der Gesamtmortalität oder der kardiovaskulären Mortalität, aber zu einer Reduktion für kardiovaskuläre Ereignisse (RR 0,86, 95% KI 0,77 – 0,96). Dieser protektive Effekt ergab sich aus Studien mit Fettmodifikation (nicht aber mit Fettreduktion) und mit längerer Nachverfolgung [18].

Der Ersatz von gesättigten durch einfach oder mehrfach ungesättigte Fettsäuren hat für die kardiovaskuläre Risikoreduktion eine größere Bedeutung als die Fettreduktion per se [18]. Eine Reduktion gesättigter Fette war in einer Metaanalyse mit einer tendenziellen Vermeidung von Herzinfarkten (RR 0,90; 95% KI 0,80 – 1,01), aber nicht von Schlaganfällen (RR 1,00; 95% KI 0,89 – 1,12) assoziiert [19].

Ob eine bezüglich des Fettkonsums optimierte Ernährung auch in der Sekundärprävention nach Schlaganfall wirksam ist, ist nicht ausreichend klar. Eine Fettreduktion alleine ist jedoch in der Schlaganfallprävention nicht ausreichend wirksam [20,21].

Für die Wirksamkeit einer regelmäßigen Aufnahme von Fisch und/oder Fischöl liegt für die Sekundärprävention nach ischämischem Insult keine hohe Evidenz vor. Lediglich in einer Post-hoc-Analyse einer großen randomisierten japanischen Studie ergab sich ein grenzwertiger günstiger Befund; die untersuchte Population ist jedoch kaum mit der deutschen Bevölkerung vergleichbar [22].

10.1.4 Mediterrane Kost

Die günstigen Wirkungen einer mediterranen Kost zur Prävention von kardiovaskulären Ereignissen und Schlaganfall sind in großen Beobachtungsstudien belegt [23].

Die mediterrane Kost zeichnet sich unter anderem aus durch einen hohen Anteil an Obst, Gemüse, Fisch und Olivenöl. Die PREDIMED Studie randomisierte Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko, aber ohne Schlaganfall zu einer fettarmen Diät oder einer mediterranen Diät in Ergänzung mit entweder Olivenöl (ca. 50 ml pro Teilnehmer pro Tag) oder Nüssen (30 g pro Tag). Die ursprünglich 2013 publizierte Studie wurde aufgrund von Unregelmäßigkeiten in der Randomisierung zurückgezogen und 2018 neu korrigiert publiziert; die Ergebnisse unterschieden sich nicht wesentlich. Die Risikoreduktion bezüglich des kombinierten Endpunkts (Herzinfarkt, Schlaganfall, vaskulärer Tod) betrug 30 % für die Olivenöl-basierte Version (HR 0,70; 95 % KI 0,54 – 0,92) und 28 % für die Nussbasierte Version (HR 0,72; 95 % KI 0,54 – 0,96). Die Risikoreduktion für den Endpunkt Schlaganfall war sogar noch ausgeprägter (Gruppe mit Olivenöl, HR 0,67; 97 % KI 0,46 -0,98; Gruppe mit Nüssen: HR 0,54; 95 % KI 0,35 – 0,84) [24]. In dieser Studie wurde allerdings tatsächlich eine erweiterte Form der mediterranen Diät mit Zusätzen untersucht; auch die Kontrollgruppe verfolgte weitgehend eine mediterrane Diät [25].

In der Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC) wurde bei > 15.000 gesunden Personen in den USA der Zusammenhang zwischen der Proteinaufnahme und Schlaganfallrisiko untersucht (medianes Follow-up 22,7 Jahre). Der Konsum von rotem Fleisch, das in der mediterranen Kost nur in geringen Mengen verzehrt wird, war assoziiert mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko (RR im höchsten Quintil 1,47; 95 % KI 1,06 – 2,05). Die Menge der konsumierten Proteine insgesamt oder die Herkunft (pflanzlich oder tierisch) war nicht mit dem Schlaganfallrisiko assoziiert [26].

Es erscheint daher plausibel, die mediterrane Diät auch Patienten nach Schlaganfall zu empfehlen. Die AHA-Leitlinie gibt daher eine entsprechende Empfehlung ab.

Die mediterrane Ernährung ist dabei als komplexe und kombinierte Form der Ernährung zu betrachten [27]. Kombinationen mehrerer Ernährungsempfehlungen daraus sollten angestrebt werden. Im Vergleich zu anderen – häufig einseitigen – Diätformen lassen sich die Empfehlungen der mediterranen Ernährung langfristig umsetzen und beibehalten. Daher wird der mediterranen Ernährung ein langfristig positiver Effekt auf bestehendes Übergewicht bzw. ein präventiver Einfluss zugeschrieben [28,29].

10.1.5 Salzkonsum

Eine Verminderung des Salzkonsums führt zur Blutdruckminderung und kann zu einer Reduktion des Risikofaktors Hypertonie bei einem erheblichen Teil der Bevölkerung beitragen [30]; daraus wurde abgeleitet, dass auch durch eine deutliche Verminderung des Salzkonsums und der daraus resultierenden Blutdrucksenkung das Schlaganfall-Risiko um bis zu 30% vermindert werden könnte [31]. Ein hoher Kochsalzkonsum besitzt über die Erhöhung des Blutdrucks hinaus auch direkte schädliche Effekte im Bereich der Gefäße, einschließlich der hirnversorgenden Arterien [32,33].

Für gesunde jüngere Erwachsene wird eine Kochsalz-Menge von 3,75 g/Tag als ausreichend angesehen. Im Alter von 51 – 70 Jahren sollte der Kochsalzkonsum auf 3,25 g Salz/Tag und für über 70-jährige auf 3,00 g/Tag vermindert werden. Der mittlere Tageskonsum sollte in keiner Altersgruppe über 5,75 g/Tag liegen

[34]. Der durchschnittliche Kochsalzkonsum in Deutschland liegt derzeit bei 8 – 10 g pro Tag [35].

Eine Reduktion des Salzkonsums um 3 g/Tag würde nach einer amerikanischen Modellkalkulation das Schlaganfallrisiko bei über 55-jährigen Personen um 6% bis 10% reduzieren, bei Frauen tendenziell etwas stärker als bei Männern; die Gesamtmortalität würde um 2.6 – 4.1% reduziert werden [36].

In einer großen Beobachtungsstudie (> 95.000 Patienten in 18 Ländern) wurde eine Assoziation der Kochsalz-Aufnahme und dem Risiko für Schlaganfälle und kardiovaskuläre Ereignisse nur für Mengen > 5 g Kochsalz/Tag gefunden [37]. Eine Reduktion auf Mengen zumindest unterhalb von 5 g/Tag erscheint daher sinnvoll.

Randomisierte Studien über die Auswirkungen eines verminderten Kochsalzkonsums nach Schlaganfall liegen nicht vor, so dass sich die Empfehlungen für den Kochsalzkonsum an epidemiologischen Daten und Beobachtungsstudien orientieren müssen.

10.1.6 Adipositas und Gewichtsreduktion

Adipositas wird definiert als ein Body-Mass-Index (BMI) von ≥ 30 kg/m². Adipositas ist ein etablierter Risikofaktor für koronare Herzerkrankung (KHK) und vorzeitigen Tod [38,39]. Dieses erhöhte Risiko wird weitgehend durch vaskuläre Risikofaktoren wie erhöhten Blutdruck, Fettstoffwechselstörungen, Insulinresistenz und Diabetes mellitus sowie eine erhöhte Entzündungsaktivität im Zusammenhang mit Adipositas erklärt [40]. Adipositas stellt auch einen Risikofaktor für einen erstmaligen Schlaganfall dar; ähnlich wie bei der KHK ist auch hier das Risiko im Wesentlichen durch die vaskulären Risikofaktoren erklärt [41].

Die Rolle der Adipositas bezüglich des Risikos eines wiederholten Schlaganfalls oder anderer vaskulärer Komplikationen unterscheidet sich von dem in der Primärprävention. Die Prävalenz der Adipositas bei Patienten nach TIA oder ischämischem Schlaganfall schwankt sehr stark zwischen verschiedenen Studien (18% – 44%; [40]). Patienten nach TIA oder Schlaganfall mit Adipositas weisen häufiger vaskuläre Risikofaktoren auf als Normalgewichtige [41]. Adipositas stellt dennoch keinen Risikofaktor für Rezidivereignisse nach Schlaganfall dar. Im Gegensatz dazu fanden aktuelle Studien, dass übergewichtige Patienten nach Schlaganfall ein niedrigeres Risiko für ein weiteres schwerwiegendes vaskuläres Ereignis haben als normalgewichtige Patienten [42,43]. Diese Beziehung zwischen Adipositas und der Prognose nach Schlaganfall wird als „Adipositas-Paradoxon“ bezeichnet. Es ist jedoch nicht ausreichend geklärt, ob hinter diesem Paradoxon ein methodisches Bias in den Studien steckt und/oder nicht genügend berücksichtige Störgrößen (confounder) eine wichtige Rolle spielen [44]. In einer Post-hoc-Analyse der AMADEUS-Studie wurden ebenfalls geringere Schlaganfallrezidivraten und eine geringere Mortalität bei übergewichtigen Patienten mit Vorhofflimmern gefunden. Übergewichtige Patienten waren, möglicherweise durch intensivere Betreuung aufgrund weiterer Risikofaktoren, besser auf Warfarin eingestellt als normalgewichtige, was eine mögliche Erklärung liefert [45].

Das Körpergewicht kann durch Veränderungen der Essgewohnheiten und der körperlichen Aktivität, durch Medikamente oder durch Adipositaschirurgie verringert werden. In einer primärpräventiven Studie wurden 2010 Patienten nach Adipositaschirurgie mit 2037 Kontrollpatienten mit nicht-operativer Standardbehandlung über einen medianen Beobachtungszeitraum von 14,7 Jahren miteinander verglichen. In den sekundären Endpunkten Myokardinfarkt (adjustierte HR, 0,71; 95% CI: 0,54 – 0,94; p = 0,02) und Schlaganfall (adjustiert HR, 0,66; 95% CI, 0,49 – 0,90; p = 0,008) zeigten sich jeweils signifikante Risikoreduktionen [46].

Interventionsstudien zu Auswirkungen der Gewichtsreduktion nach Schlaganfall oder TIA existieren jedoch nicht. Eine post-hoc Analyse der PROactive Studie zeigte bei übergewichtigen und adipösen Patientien mit Typ-II-Diabetes und kardiovaskulären Begleiterkrankungen eine erniedrigte Mortalität [47]. Eine Gewichtsabnahme (≥ 7.5% des Körpergewichts) war im Vergleich mit einer Gewichtszunahme von einer erhöhten Sterblichkeit begleitet (adj. HR 4,42 KI 3,30 – 5,94). Daten zu Patienten mit Schlaganfall liegen nicht vor.

10.1.7 Unterernährung

Unterernährung als globale Minderzufuhr von Kalorien und von allen Sorten an Nährstoffen besteht bei 8 – 13 % der Schlaganfallpatienten [21]. Sie kann in den Wochen nach Schlaganfall auftreten und ist mit einer schlechten Prognose assoziiert. Eine kleine randomisierte Studie legte nahe, dass individuelle Beratung bei Ernährungsrisiken (BMI < 20 kg/m², kürzlicher Gewichtsverlust, geringe Nahrungszufuhr) und Unterernährung Gewichtsverlust vorbeugt, die Lebensqualität erhöht und die motorischen Funktionen nach 3 Monaten verbessert [48].

10.1.8 Kaffee-, Tee- und Schokoladenkonsum

In einer Metaanalyse von 2014, in der 36 Studien zum Thema Schlaganfall und Kaffeegenuss ausgewertet wurden, zeigte sich im Ergebnis ein U-förmiger Zusammenhang. Menschen mit gar keinem Kaffeekonsum waren stärker gefährdet einen Schlaganfall zu erleiden als Menschen, die einen moderaten Kaffeekonsum (durchschnittlich 3 – 5 Tassen/Tag) aufweisen. Diese hatten ein 20 Prozent geringeres Risiko einen Schlaganfall zu erleiden als Menschen, die gar

keinen Kaffee trinken. Ein höheres Risiko als bei Nicht-Kaffee-Trinkern besteht erst ab einem Kaffeegenuss von 9 – 10 Tassen Kaffee/Tag [49]; s. auch [50]. In einer Metaanalyse aus 22 Studien (10572 Schlaganfälle) ergab sich pro zusätzlichem Konsum von 3 Tassen Kaffee eine Reduktion des Risikos für Schlaganfälle (RR, 0,82; 95% CI: 0,73 – 0,92; P = 0,001) und anderer kardiovaskulärer Endpunkte [51].

Andererseits ist das Schlaganfallrisiko in der ersten Stunde nach Kaffeekonsum erhöht (relatives Risiko 2,0; 95 % KI 1,4 – 2,8), ein Zusammenhang, der aber nur für Menschen mit niedrigem regelmäßigem Kaffeekonsum (< 1 Tasse/Tag) und nicht für Tee oder Cola-Getränke gilt [52].

Kakao, grüner und schwarzer Tee können günstige Wirkungen auf die Endothelfunktion, auf LDL- und Gesamtcholesterin (nur Tee) und die Insulinsensitivität ausüben (nur Kakao) [50].

Eine aktuelle Metaanalyse (14 prospektive Studien, 508000 Teilnehmer) zeigte einen protektiven Effekt eines Schokoladenkonsums für Koronare Herzerkrankung (RR 0.90 (95% KI: 0.82 – 0.97; n = 6), Schlaganfall (RR 0.84; 95 % KI: 0.78 – 0.90; n = 7) und Diabetes mellitus (RR 0.82; 95 % KI: 0.70–0.96; n = 5) (jeweils Vergleich des höchsten vs. niedrigsten Konsums). Ein Konsum von 3 – 6 Portionen (à 30 g) pro Woche erwies sich dabei als besonders günstig [53].

Insgesamt scheint ein vorsichtiger Konsum von ungesüßtem Kaffee, ungesüßtem Tee und vor allem dunkler und zuckerarmer Schokolade empfehlenswert [50].

10.1.9 Alkoholkonsum

Verschiedene Metaanalysen zeigen eine J-förmige Beziehung zwischen Alkoholkonsum und Schlaganfallrisiko; Personen mit niedrigem Alkoholkonsum haben ein geringeres Risiko als Personen ohne jedweden Alkoholkonsum, während bei steigendem Konsum das Risiko wiederum zunimmt. In einer Metaanalyse auf der Grundlage von 35 Kohorten- und Fall-Kontrollstudien hatten Personen, die berichteten weniger als 12 Gramm (< 1 alkoholisches Standardgetränk pro Tag nach amerikanischer Umrechnung) oder zwischen 12 und 24 Gramm Alkohol (1 – 2 alkoholische Standardgetränke) pro Tag zu trinken ein niedrigeres Risiko für einen ischämischen Schlaganfall als Personen, die angaben, keinen Alkohol zu trinken (< 12 g/d: RR 0.80 [95 % CI 0.67 – 0.96]; 12-24 g/d: RR 0.72 [95 % CI 0.57 – 0.91]). Ein Alkoholkonsum von mehr als 60 g Alkohol pro Tag (> 5 alkoholische Standardgetränke pro Tag) war verbunden mit einem erhöhten Risiko für einen Schlaganfall (ischämisch und hämorrhagisch) (RR 1.64 [95 % CI 1.39 – 1.93]) sowie einen ischämischen Schlaganfall (RR 1.69 [95 % CI 1.34 – 2.15]) verglichen mit keinem Alkoholkonsum [54]. Hieraus ergab sich eine signifikante J-förmige Beziehung zwischen dem täglichen Alkoholkonsum und dem Risiko eines Schlaganfalls (ischämisch/hämorrhagisch) (p = 0.002) sowie eines ischämischen Schlaganfalls (p = 0.004) [54]. Unkontrollierte Störgrößen könnten allerdings einen Einfluss auf den möglichen protektiven Effekt kleiner Alkoholmengen haben, z. B. durch Einbeziehung von ehemaligen Alkoholkonsumenten in die Gruppe ohne Alkoholkonsum, die aufgrund von Folgeerkrankungen den Alkoholkonsum beendet haben [54]. Außerdem variieren die Definitionen des Alkoholkonsums zwischen epidemiologischen Beobachtungsstudien [55]. In der AHA-Leitlinie wurde die Alkoholmenge als akzeptable Obergrenze angegeben, die auch von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE) zusammen mit den beiden Fachgesellschaften aus Österreich (A) und der Schweiz (CH) als D-A-CH Referenzwerte als maximal tolerierbare Alkoholmenge für gesunde Frauen und Männer angesehen werden kann [56].

10.2 Leitlinienempfehlungen

Empfehlungen/Aussagen der Leitlinie zur Sekundärprävention nach Schlaganfällen der American Heart Association [21]**:**

Nutrition

- *It is reasonable to conduct a nutritional assessment for patients with a history of ischemic stroke or TIA, looking for signs of overnutrition or undernutrition (Class IIa; Level of Evidence C).*
- *Patients with a history of ischemic stroke or TIA and signs of undernutrition should be referred for individualized nutritional counseling (Class I; Level of Evidence B).*
- *Routine supplementation with a single vitamin or combination of vitamins is not recommended (Class III; Level of Evidence A).*
- *It is reasonable to recommend that patients with a history of stroke or TIA reduce their sodium intake to less than ≈2.4 g/d. Further reduction to <1.5 g/d is also reasonable and is associated with even greater BP reduction (Class IIa; Level of Evidence C).*
- *It is reasonable to counsel patients with a history of stroke or TIA to follow a Mediterranean-type diet instead of a low-fat diet. The Mediterranean-type diet emphasizes vegetables, fruits, and whole grains and includes low-fat dairy products, poultry, fish, legumes, olive oil, and nuts. It limits intake of sweets and red meats (Class IIa; Level of Evidence C).*

Obesity

- *All patients with TIA or stroke should be screened for obesity with measurement of BMI (Class I; Level of Evidence C).*
- *Given the demonstrated beneficial effects of weight loss on cardiovascular risk factors, the*

usefulness of weight loss among patients with a recent TIA or ischemic stroke and obesity is uncertain (Class IIb; Level of Evidence C).

Alcohol Consumption Recommendations

- *Patients with ischemic stroke, TIA, or hemorrhagic stroke who are heavy drinkers should eliminate or reduce their consumption of alcohol (Class I; Level of Evidence C).*
- *Light to moderate amounts of alcohol consumption (up to 2 drinks per day for men and up to 1 drink per day for nonpregnant women) may be reasonable, although nondrinkers should not be counseled to start drinking (Class IIb; Level of Evidence B).*

Da die Evidenz aus Sekundärprophylaxe-Studien für den Schlaganfall wie oben dargestellt limitiert ist, bilden auch allgemeine Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) und der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM) wichtige Grundlagen für die Ziele und Empfehlungen in SANO.

Empfehlungen der DEGAM für die Primärprävention [57]

- *Die Ernährung sollte abwechslungsreich sein und sich an den Empfehlungen der mediterranen Kost orientieren.* Expertenkonsens B TIb
- *Der Anteil gesättigter Fette an den Nahrungsfetten sollte möglichst gering sein. Sie sollten durch einfach bzw. mehrfach ungesättigte Fettsäuren ersetzt werden.* B IV
- *Der Anteil gesättigter Fette an den Nahrungsfetten sollte möglichst gering sein. Sie sollten durch einfach bzw. mehrfach ungesättigte Fettsäuren ersetzt werden.* B TI
- *In der Beratung sollte empfohlen werden, den Alkoholkonsum zu beschränken.* B GCP
- *Eine Supplementierung mit Vitamin- bzw. Antioxidantien-Präparaten sollte nicht generell empfohlen werden.* B Tia
- *Vitamin B und Folsäure zur Senkung des Homocysteinspiegel sollen in der kardiovaskulären Prävention bei unselektierten Patienten nicht verwendet werden.* A T1

Eine weitere wichtige Empfehlungsgrundlage sind die 10 Regeln der DGE (siehe → Zusatzmaterial).

10.3 Definitionen

Als „gesunde Ernährung“ wird eine vollwertige und abwechslungsreiche Ernährung definiert, die ausreichend Energie (normokalorisch) sowie alle Nährstoffe in der richtigen Menge und im optimalen Verhältnis enthält.

Dabei ist zu beachten, dass jeder Nährstoff eine lebensnotwendige Funktion erfüllt und kein einzelnes Lebensmittel bzw. Lebensmittelgruppe alle wichtigen, lebensnotwendigen Nährstoffe beinhalten.

Im Ernährungskreis der DGE sind die verschiedenen Lebensmittelgruppen für eine vollwertige Ernährung aufgeführt.

Dazu gehören:

- **Gruppe 1:** Getreide, Getreideprodukte, Kartoffeln Produkte aus Vollkorn sollten bevorzugt werden. (täglich ca. 350 – 550g)
- **Gruppe 2:** Gemüse und Salat (mindestens 3 Portionen pro Tag)
- **Gruppe 3:** Obst (mindestens 2 Portionen pro Tag)
- **Gruppe 4:** Milch und Milchprodukte
- **Gruppe 5:** Fleisch, Wurst, Fisch und Eier (wöchentlich)
- **Gruppe 6:** Öle und Fette
- **Gruppe 7:** Getränke

Der Salzkonsum sollte auf < 5 Gramm/Tag reduziert werden (wenn keine Gegenanzeigen bestehen).

Der Alkoholkonsum sollte auf max. 2 Standardgläser bei Männern und auf max. 1 Standardglas bei nichtschwangeren Frauen beschränkt werden. Ein Standardglas enthält 10 g reinen Alkohol.

10.4 Ziele

Ziel ist es, die Ernährung durch eine eingehende Beratung in Richtung auf die Erreichung der oben definierten Elemente einer „gesunden Ernährung“ umzustellen bzw. eine Ernährung, die den Zielen bereits gerecht wird, zu erhalten.

10.5 Definition des sekundären Endpunkts

Unter der Annahme, dass der Konsum von Obst und Gemüse unter den Ernährungszielen eine besonders große Rolle spielt, wird der Faktor Obst- und Gemüsekonsum als sekundärer Endpunkt definiert.

Bestimmt wird in der Abschlussuntersuchung in der Interventions- und Kontrollgruppe jeweils der Anteil der Patienten, die mindestens fünf Portionen Obst und Gemüse pro Tag verzehren.

10.5.1 Tertiäre Endpunkte

- Anteil der Patienten mit einem Alkoholkonsum < 2 Standardgläser (Männer) bzw. < 1 Standardglas (Frauen)
- Anteil der Patienten, die ≥ 1 mal pro Woche Fisch essen
- Anteil der Patienten, die < 7 mal pro Woche Fleisch und Wurst essen

10.5.2 Weitere erhobene Parameter

- Körpergewicht bei Studieneinschluss und nach 1 Jahr
- Waist-to-hip ratio bei Studieneinschluss und nach 1 Jahr
- Taillenumfang bei Studieneinschluss und nach 1 Jahr
- Portionen Obst bzw. Gemüse pro Tag
- Portionen Fleisch/Wurst pro Woche
- Portionen Fisch pro Woche

10.6 Beratung und Empfehlungen

Am Beginn steht eine Analyse und eine Berücksichtigung der bisherigen Ernährungsgewohnheiten durch eine DiätassistenIn. Die Beratung muss individuell und schrittweise sein und Follow-ups enthalten [58].

Die Bereitschaft zu etwaigen Veränderungen wird eruiert. Die Ernährungsberatung muss in ein Gesamtkonzept eingebettet sein, das auch den Aspekt körperliche Bewegung und Nikotinverzicht beinhaltet [59–61]. In der Ernährungsberatung finden auch psychosoziale Aspekte Berücksichtigung [62,63].

Bei Bereitschaft des Patienten und Veränderungsbedarf soll die Teilnahme an einer strukturierten Schulung und Beratung z. B. durch die Krankenkasse empfohlen bzw. vermittelt werden.

Alle Patienten mit einer Tendenz zum Untergewicht (BMI < 20 kg/m) bedürfen der gezielten Beratung und eines engmaschigen Gewichtmonitorings.

10.6.1 Allgemein

- Grundsätzlich wird eine ausgewogene und abwechslungsreiche Ernährung empfohlen.
- Dem Patienten wird mitgeteilt, dass es nicht eine spezifische gesundheitsfördernde Ernährungsweise gibt, dass andererseits aber durch Fehlernährung Krankheiten entstehen oder in ihrer Ausprägung verschlechtert werden können.
- Die Kalorienzufuhr soll individuell angepasst und bedarfsorientiert sein.
- Die Patienten sollen mit den 10 Regeln der DGE vertraut gemacht werden.
- Zusätzlich zu den oben genannten Empfehlungen sind hierbei u. a. eine ausreichende und kalorienarme Flüssigkeitszufuhr und Vollkornprodukte, eine schonende Zubereitung und ein langsames Essen, sowie ein Einsparen von Zucker wichtig. Die 10 Regeln sollen den Patienten in gedruckter Form ausgehändigt werden (→ Zusatzmaterial; www.dge.de).

10.6.2 Spezielle Empfehlungen

10.6.2.1 Obst- und Gemüsekonsum

Entsprechend den DGE-Empfehlungen wird den Patienten empfohlen, täglich mindestens 5 Portionen Gemüse und Obst zu essen, davon am besten 3 Portionen Gemüse und 2 Portionen Obst. Das entspricht täglich ca. 400 g Gemüse (300 g gegartes Gemüse und 100 g Rohkost/Salat oder 200 g gegartes Gemüse und 200 g Rohkost/Salat) und ungefähr 250 g Obst. Als Maß für eine Portion wird die eigene Hand empfohlen, da sich daraus Mengen ergeben, die zu Alter und zur Körpergröße passen. Ergänzend dazu sollte dem Patienten ein Saisonkalender für Obst und Gemüse ausgehändigt werden (→ Zusatzmaterial). Er kann zu eventuell neuen und abwechslungsreichen Ideen auf dem eigenen Speiseplan verhelfen.

10.6.2.2 Hülsenfrüchte

Hülsenfrüchte sind reich an Ballaststoffen und hochwertigem pflanzlichen Protein. Dieses Protein ergänzt sich besonders gut mit dem Protein aus Getreide und Fleisch (z. B. Linseneintopf mit Brot). Zur besseren Verträglichkeit sollte man Hülsenfrüchte immer ohne Salz und bei milder Hitze kochen, da sie auf diesem Wege am besten ausquellen. Großzügiges Würzen mit Kräutern, z. B. Thymian oder Bohnenkraut, sowie mit Gewürzen wie Fenchel oder Kümmel machen Hülsenfrüchte leichter bekömmlich (Quelle: http://www.dge-ernaehrungskreis.de).

10.6.2.3 Mediterrane Ernährung

Die mediterrane Ernährung ist als komplexe und kombinierte Form der Ernährung zu betrachten. Kombinationen mehrerer Ernährungsempfehlungen daraus sollen angestrebt werden, die Reihenfolge bzw. die Menge der Empfehlungen sollte dabei der individuellen Situation in der Beratung angepasst werden. Die Elemente Olivenöl und Nüsse sind in ihrer Bedeutung zu betonen.

Eine Orientierung für die Zusammensetzung der mediterranen Kost ist im Anhang zu finden (10.8.1). Die Tabelle der Mediterranen Ernährung kann dazu verwendet werden, mit dem Patienten Ziele zu definieren. Eine zum Ausfüllen geeignete Vorlage ist im → Zusatzmaterial zu finden.

Die Empfehlungen können nicht immer vollständig umgesetzt werden. Für den Einzelfall sollte daher das individuell Machbare vereinbart und ggf. schrittweise erweitert werden. Es kann sich in der Ernährungsberatung zusätzlich an die Ernährungspyramide bzw. den Ernährungskreis orientiert werden bzw. zur Hilfe genommen werden.

10.6.2.4 Fette

Der Verzehr einfach- und mehrfach ungesättigter Fettsäuren wird den Patienten empfohlen, vom Verzehr von Trans-Fettsäuren wird eher abgeraten.

Mehrfach ungesättigte (essenzielle) Fettsäuren finden sich v. a. in Pflanzenölen (z. B. Lein-, Sonnenblumen-, Weizenkeim- und Rapsöl). Einfach ungesättigte Fettsäuren finden sich v. a. in Oliven- und Rapsöl). Zum Kochen bzw. Anbraten eignet sich am besten Rapsöl, zum Würzen von Salaten wird oft Olivenöl bevorzugt. Trans-Fettsäuren finden sich in Margarine, in Backwaren und in frittierten Lebensmitteln sowie in Fertiggerichten.

Weitere Informationen („Welches Fett wofür?“ gibt das Bundeszentrum für Ernährung (https://www.bzfe.de/inhalt/speisefette-28859.html).

10.6.2.5 Kochsalz

In der Beratung zur Kochsalzrestriktion sollte dabei auch über den durchschnittlichen Kochsalzgehalt bestimmter Lebensmittel(gruppen) informiert werden. Dabei sollten Patienten insbesondere auch auf den überproportional hohen Anteil von Kochsalz in industriell hergestellten Lebensmitteln hingewiesen werden [35].

Durchschnittliche NaCl-Menge im durchschnittlichen Tagesverbrauch (modifiziert nach [35]):

1g	Unverarbeitete Grundlebensmittel (Gemüse, Getreide, Milch, Fleisch)
2 - 3 g	Alle Brotsorten
3 - 5 g	Wurst, Schinken, Pökelware, Käse, Fischmarinaden
4 - 5 g	Industriell bearbeitete Lebensmittel (z.B. Tütensuppen, Fertiggerichte, Tiefkühlkost), Konserven, Fischgerichte
1 - 2 g	Nachsalzen und Würzen mit salzhaltigen Gewürzen

10.6.2.6 Alkoholkonsum

Der Alkoholkonsum sollte sich bei Männern auf maximal 2 Standarddrinks oder 20 g Alkohol (~ 0,5 l Bier oder 0,2 l Wein) pro Tag beschränken. Bei Frauen liegt der empfohlene Grenzwert eines moderaten Alkoholkonsums niedriger bei etwa 10 – 12 g Alkohol pro Tag [64]. Eine Empfehlung zum Konsum von Alkohol wird nicht gegeben [65].

10.6.2.7 Kaffee- und Schwarzteekonsum

Bei bereits gewohntem moderatem Kaffeekonsum (3-5 Tassen/Tag) kann dieser beruhigt beibehalten werden. Moderater Kaffeekonsum kann in die Trinkmengenberechnungen einberechnet werden. Gleiches gilt für schwarzen Tee. Bei beiden Getränken gilt möglichst den Zuckergehalt im Getränk zu gering wie möglich zu halten bzw. durch moderaten Einsatz von Süßstoffen zu ersetzen.

10.6.2.8 Vitaminsupplementation

Von einer Einnahme von Vitaminen ohne besondere Indikation wird abgeraten.

10.6.2.9 Süßigkeiten

Insbesondere dunkle Schokolade kann verzehrt werden. Dies gilt vor allem, wenn die Ernährung alle anderen Gruppen des Ernährungskreises abdeckt sind.

10.6.3 Dokumentation

Zur Dokumentation der Ernährung wird der Ernährungsfragebogen bei allen Visiten in der Klinik verwendet.

10.7 Literatur

1. Agnoli C, Krogh V, Grioni S, Sieri S, Palli D, Masala G, et al. A priori-defined dietary patterns are associated with reduced risk of stroke in a large Italian cohort. J Nutr 2011; 141**:** 1552–8.
2. Li Y, He Y, Lai J, Wang D, Zhang J, Fu P, et al. Dietary patterns are associated with stroke in Chinese adults. J Nutr 2011; 141**:** 1834–9.
3. Dehghan M, Mente A, Teo KK, Gao P, Sleight P, Dagenais G, et al. Relationship between healthy diet and risk of cardiovascular disease among patients on drug therapies for secondary prevention: a prospective cohort study of 31 546 high-risk individuals from 40 countries. Circulation 2012; 126**:** 2705–12.
4. Gillman MW, Cupples LA, Gagnon D, Posner BM, Ellison RC, Castelli WP, et al. Protective effect of fruits and vegetables on development of stroke in men. JAMA 1995; 273**:** 1113–7.
5. Liu S, Manson JE, Lee IM, Cole SR, Hennekens CH, Willett WC, et al. Fruit and vegetable intake and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Study. Am J Clin Nutr 2000; 72**:** 922–8.
6. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2013; 369**:** 2093–2104.
7. Dauchet L, Amouyel P, Dallongeville J. Fruit and vegetable consumption and risk of stroke: a meta-analysis of cohort studies. Neurology 2005; 65**:** 1193–7.

8. He FJ, Nowson CA, MacGregor GA. Fruit and vegetable consumption and stroke: meta-analysis of cohort studies. Lancet (London, England) 2006; 367**:** 320–6.

9. Nagura J, Iso H, Watanabe Y, Maruyama K, Date C, Toyoshima H, et al. Fruit, vegetable and bean intake and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the JACC Study. Br J Nutr 2009; 102**:** 285–92.

10. Bazzano LA, Serdula MK, Liu S. Dietary intake of fruits and vegetables and risk of cardiovascular disease. Curr Atheroscler Rep 2003; 5**:** 492–499.

11. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by r. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2007; 14 Suppl 2**:** E1-40.

12. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, 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.

13. Boeing H, Bechthold A BA et al. Gemüse und Obst in der Prävention ausgewählter chronischer Krankheiten. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Ernährung. DGE, 2012.

14. Hankey GJ, Eikelboom JW, Baker RI, Gelavis A, Hickling SC, Jamrozik K, et al. B vitamins in patients with recent transient ischaemic attack or stroke in the VITAmins to prevent stroke (VITATOPS) trial: A randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2010; 9**:** 855–865.

15. Hankey GJ, Eikelboom JW, Yi Q, Lees KR, Chen C, Xavier D, et al. Antiplatelet therapy and the effects of B vitamins in patients with previous stroke or transient ischaemic attack: A post-hoc subanalysis of VITATOPS, a randomised, placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2012; 11**:** 512–520.

16. Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, Karakitsiou D-E, Simancas-Racines D. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. Cochrane Database Syst Rev 2013; doi:10.1002/14651858.CD006612.pub3

17. Hankey GJ. Nutrition and the risk of stroke. Lancet Neurol 2012; 11**:** 66–81.

18. Hooper L, Summerbell CD, Thompson R, Sills D, Roberts FG, Moore HJ, et al. Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease. Cochrane database Syst Rev 2012; CD002137. doi:10.1002/14651858.CD002137.pub3

19. Hooper L, Martin N, Abdelhamid A, Davey Smith G. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. Cochrane database Syst Rev 2015; CD011737. doi:10.1002/14651858.CD011737

20. Howard B V, Van Horn L, Hsia J, Manson JE, Stefanick ML, Wassertheil-Smoller S, et al. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. JAMA 2006; 295**:** 655–66.

21. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, 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**:** 2160–2236.

22. Tanaka K, Ishikawa Y, Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Saito Y, et al. Reduction in the recurrence of stroke by eicosapentaenoic acid for hypercholesterolemic patients: subanalysis of the JELIS trial. Stroke 2008; 39**:** 2052–8.

23. Fung TT, Rexrode KM, Mantzoros CS, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Mediterranean diet and incidence of and mortality from coronary heart disease and stroke in women. Circulation 2009; 119**:** 1093–100.

24. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. N Engl J Med 2018; 378**:** e34.

25. Appel LJ, Van Horn L. Did the PREDIMED trial test a Mediterranean diet? N Engl J Med 2013; 368**:** 1353–4.

26. Haring B, Misialek JR, Rebholz CM, Petruski-Ivleva N, Gottesman RF, Mosley TH, et al. Association of Dietary Protein Consumption With Incident Silent Cerebral Infarcts and Stroke: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Stroke 2015; 46**:** 3443–50.

27. Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. BMJ 2008; 337**:** a1344.

28. Chiva-Blanch G, Badimon L, Estruch R. Latest evidence of the effects of the Mediterranean diet in prevention of cardiovascular disease. Curr Atheroscler Rep 2014; 16**:** 446.

29. Piscopo S. The Mediterranean diet as a nutrition education, health promotion and disease prevention tool. Public Health Nutr 2009; 12**:** 1648–55.

30. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. N Engl J Med 2001; 344**:** 3–10.

31. He FJ, MacGregor GA. Salt reduction lowers cardiovascular risk: meta-analysis of outcome trials. Lancet (London, England) 2011; 378**:** 380–2.

32. Alderman MH. The Cochrane review of sodium and health. Am J Hypertens 2011; 24**:** 854–6.

33. Appel LJ, Frohlich ED, Hall JE, Pearson TA, Sacco RL, Seals DR, et al. The importance of population-wide sodium reduction as a means to prevent cardiovascular disease and stroke: a call to action from the American Heart Association. Circulation 2011; 123**:** 1138–43.

34. Strategies to Reduce Sodium Intake in the United States. National Academies Press, 2010. doi:10.17226/12818

35. Klaus D, Hoyer J, Middeke M. Salt restriction for the prevention of cardiovascular disease. Dtsch Arztebl Int 2010; 107**:** 457–62.

36. Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Coxson PG, Moran A, Lightwood JM, Pletcher MJ, et al. Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. N Engl J Med 2010; 362**:** 590–9.

37. Mente A, O'Donnell M, Rangarajan S, McQueen M, Dagenais G, Wielgosz A, et al. Urinary sodium excretion, blood pressure, cardiovascular disease, and mortality: a community-level prospective epidemiological cohort study. Lancet (London, England) 2018; 392**:** 496–506.

38. Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of life lost due to obesity. JAMA 2003; 289**:** 187–93.

39. Williams MA, Fleg JL, Ades PA, Chaitman BR, Miller NH, Mohiuddin SM, et al. Secondary prevention of coronary heart disease in the elderly (with emphasis on patients > or =75 years of age): an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, a. Circulation 2002; 105**:** 1735–43.

40. Kernan WN, Inzucchi SE, Sawan C, Macko RF, Furie KL. Obesity: a stubbornly obvious target for stroke prevention. Stroke 2013; 44**:** 278–86.

41. Ruland S, Hung E, Richardson D, Misra S, Gorelick PB, African American Antiplatelet Stroke Prevention Study Investigators. Impact of obesity and the metabolic syndrome on risk factors in African American stroke survivors: a report from the AAASPS. Arch Neurol 2005; 62**:** 386–90.

42. Ovbiagele B, Bath PM, Cotton D, Vinisko R, Diener H-C. Obesity and recurrent vascular risk after a recent ischemic stroke. Stroke 2011; 42**:** 3397–402.

43. Doehner W, Schenkel J, Anker SD, Springer J, Audebert HJ. Overweight and obesity are associated with improved survival, functional outcome, and stroke recurrence after acute stroke or transient ischaemic attack: observations from the TEMPiS trial. Eur Heart J 2013; 34**:** 268–77.

44. Hennekens CH, Andreotti F. Leading avoidable cause of premature deaths worldwide: case for obesity. Am J Med 2013; 126**:** 97–8.

45. Senoo K, Lip GYH. Body Mass Index and Adverse Outcomes in Elderly Patients With Atrial Fibrillation: The AMADEUS Trial. Stroke 2016; 47**:** 523–6.

46. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, Sjöström CD, Karason K, Wedel H, et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. JAMA 2012; 307**:** 56–65.

47. Doehner W, Erdmann E, Cairns R, Clark AL, Dormandy JA, Ferrannini E, et al. Inverse relation of body weight and weight change with mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes and cardiovascular co-morbidity: an analysis of the PROactive study population. Int J Cardiol 2012; 162**:** 20–6.

48. Ha L, Hauge T, Spenning AB, Iversen PO. Individual, nutritional support prevents undernutrition, increases muscle strength and improves QoL among elderly at nutritional risk hospitalized for acute stroke: a randomized, controlled trial. Clin Nutr 2010; 29**:** 567–73.

49. Ding M, Bhupathiraju SN, Satija A, van Dam RM, Hu FB. Long-term coffee consumption and risk of cardiovascular disease: a systematic review and a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. Circulation 2014; 129**:** 643–59.

50. Larsson SC. Coffee, tea, and cocoa and risk of stroke. Stroke 2014; 45**:** 309–14.

51. Zhang C, Qin Y-Y, Wei X, Yu F-F, Zhou Y-H, He J. Tea consumption and risk of cardiovascular outcomes and total mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. Eur J Epidemiol 2015; 30**:** 103–13.

52. Mostofsky E, Schlaug G, Mukamal KJ, Rosamond WD, Mittleman MA. Coffee and acute ischemic stroke onset: the Stroke Onset Study. Neurology 2010; 75**:** 1583–8.

53. Yuan S, Li X, Jin Y, Lu J. Chocolate Consumption and Risk of Coronary Heart Disease, Stroke, and Diabetes: A Meta-Analysis of Prospective Studies. Nutrients 2017; 9**:**

54. Reynolds K, Lewis B, Nolen JDL, Kinney GL, Sathya B, He J, et al. Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. JAMA 2003; 289**:** 579–88.

55. Mazzaglia G, Britton AR, Altmann DR, Chenet L. Exploring the relationship between alcohol consumption and non-fatal or fatal stroke: a systematic review. Addiction 2001; 96**:** 1743–56.

56. Deutsche Gesellschaft für Ernährung: Richtwert für Alkohol. (https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/alkohol/). (Zugegriffen: 12. September 2018)

57. DEGAM S3-Leitlinie Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention. *AWMF-Nr. 053-024, 2016*

58. Walker C, Reamy B V. Diets for cardiovascular disease prevention: what is the evidence? Am Fam Physician 2009; 79**:** 571–8.

59. Stanner S. Diet and lifestyle measures to protect the ageing heart. Br J Community Nurs 2009; 14**:** 210–2.

60. Loef M, Walach H. The combined effects of healthy lifestyle behaviors on all cause mortality: a systematic review and meta-analysis. Prev Med (Baltim) 2012; 55**:** 163–70.

61. Hu FB, Willett WC. Optimal diets for prevention of coronary heart disease. JAMA 2002; 288**:** 2569–78.

62. Kelly CNM, Stanner SA. Diet and cardiovascular disease in the UK: are the messages getting across? Proc Nutr Soc 2003; 62**:** 583–9.

63. Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini S, et al. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. Public Health Nutr 2011; 14**:** 2274–84.

64. Di Minno MND, Franchini M, Russolillo A, Lupoli R, Iervolino S, Di Minno G. Alcohol dosing and the heart: updating clinical evidence. Semin Thromb Hemost 2011; 37**:** 875–84.

65. Hansel B, Kontush A, Bruckert E. Is a cardioprotective action of alcohol a myth? Curr Opin Cardiol 2012; 27**:** 550–555.

10.8 Anhang

10.8.1 Zusammensetzung der mediterranen Kost

nach Bach-Faig et al. 2011

Lebensmittelgruppe	Menge
täglich	
Getreide	1 – 2 Portionen pro Mahlzeit in Form von Brot, Nudeln, Reis, Couscous etc. vorzugsweise als Vollkornprodukte Beispiel (Angaben jeweils pro Tag): 4 – 6 Scheiben (200 – 300 g) Brot und 1 Portion (200 – 250 g) Kartoffeln (gegart) **oder** 1 Portion (200 – 250 g) Nudeln (gegart) **oder** 1 Portion (150 – 180 g) Reis (gegart)
Gemüse	≥ 3 Portionen pro Tag, mindestens eine Portion täglich als Rohkost/Salat, insbesondere auch Hülsenfrüchte 3 Portionen = 400 g Gemüse (300 g gegartes Gemüse und 100 g Rohkost/Salat oder 200 g gegartes Gemüse und 200 g Rohkost/Salat
Obst	≥ 2 Portionen pro Tag, z.B. als Dessert, möglichst abwechslungsreich (1 Portion = ca. 125 g)
Trinken	möglichst 1,5 – 2 l täglich Wasser und ungesüßten Kräutertee
Milch und Milchprodukte	2 Portionen pro Tag, bevorzugt als fettarme Produkte z. B. in Form von Joghurt oder Käse (1 Portion ist entweder 200 – 250 ml fettarme Milch oder 200 – 250 g Milchprodukte (Joghurt/Quark...) oder 2 Scheiben (50 – 60g) fettarmer Käse)
Olivenöl / heimisches Rapsöl	elementarerer Bestandteil, als Fettquelle reich an einfach ungesättigten Fettsäuren (vorteilhaftes Fettsäuremuster)
Nüsse und Samen	Oliven, Nüsse
Gewürze	Körner/Saat: z.B. als Quelle für Fette, Proteine, Vitamine, Gewürze, Kräuter, Knoblauch, Zwiebeln: als Gewürze zur Geschmacksvariation und zur Reduktion des Salzkonsums
wöchentlich	
Fisch und Meeresfrüchte	mehrmals pro Woche mind. 2x wöchentlich
„weißes Fleisch“ z. B. Geflügelfleisch	2 Portionen pro Woche (1 Portion = ca. 150g)
Eier	2-4 Eier (inkl. Kochen und Backen sowie verarbeiteten Lebensmitteln)
„rotes Fleisch“	weniger als 2 Portionen, möglichst dünn geschnitten, industriell weiterverarbeitet (z. B. Wurst, Fertigkost) weniger als 1 Portion
Kartoffeln	bis zu 3 Portionen, möglichst frisch zubereitet
gelegentlich	
sonstiges	Süßigkeiten, Kuchen/Gebäck, Fruchtsäfte, Softdrinks

11 Körperliche Aktivität

11.1 Hintergrund

Bewegungsmangel ist ein gut etablierter und beeinflussbarer Risikofaktor für Schlaganfälle, ähnlich wie für andere vaskuläre Erkrankungen. Mehrere Metaanalysen zeigen, dass körperliche Aktivität mit einem signifikant reduzierten Schlaganfallrisiko assoziiert ist [1–3].

In einer Metaanalyse mit 33 prospektiven Kohorten-Studien führte körperliche Aktivität zu einer Risikoreduktion von 25% für ischämische Infarkte (RR 0.75; 95% CI 0.67-0.84) [1]. Eine ältere Meta-Analyse kam basierend auf 18 Kohorten- und 5 Fall-Kontroll-Studien zu einem ähnlichen Ergebnis und wies zudem einen Dosis-Wirkungs-Effekt bezüglich der Intensität der regelmäßigen körperlichen Aktivität nach. Dabei lag das Schlaganfallrisiko bei Personen mit starker regelmäßiger körperlicher Aktivität um 27% (RR 0,73; 95% CI 0,67-0,79) niedriger und bei Personen mit moderater körperlicher Aktivität um 20% (RR 0,80; 95% CI 0,74-0,86) niedriger im Vergleich zur Gruppe mit der geringsten körperlichen Aktivität [2].

In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2016 mit 26 Studien zum Endpunkt Schlaganfall (> 13 Millionen Personenjahre) hatten Patienten mit hoher körperlicher Aktivität (≥ 8000 metabolischen Äquivalent-Minuten (MET-Minuten)/Woche) im Vergleich zu insuffizient aktiven Personen (< 600 MET-Minuten/Woche) ein um 26% reduziertes Risiko für ischämische Schlaganfälle (relatives Risiko 0,74; 0,66-0,81) [3]. Bei 600-3999 MET-Minuten/Woche betrug die Risikoreduktion 16% (RR 0,84; 0,78-0,92), bei 4000-7999 MET-Minuten/Woche bei 19% (RR 0,81; 0,69-0,93). Höhere körperliche Aktivität war also mit einer kontinuierlichen Abnahme des Risikos assoziiert, wobei sich der Haupteffekt bei niedriger bis mäßiger Aktivität (bis ca. 4000 MET Min/ Woche) zeigte.

Die WHO empfiehlt zumindest 600 MET Minuten/Woche, was rund 150 Minuten/Woche schnellem Gehen oder 75 Minuten/Woche Laufen entspricht [4]. Die dargestellte Analyse zeigt, dass ein über die WHO-Empfehlung hinausgehendes Aktivitätsniveau das Risiko auch für Schlaganfälle weiter reduzieren kann. Weiterhin zeigt die Metaanalyse, dass eine Beschränkung körperlicher Betätigung auf einzelne Bereiche wie vor allem Freizeitaktivitäten nicht sinnvoll ist. Alle Aspekte körperlicher Aktivität (wie körperliche Betätigung bei der Arbeit, in der Hausarbeit, im Garten oder auf dem Weg zur Arbeit) müssen in Betracht gezogen werden, um die Möglichkeiten auszuschöpfen, körperliche Aktivität zu fördern [3].

Beispielhaft kann eine Person 3000 MET-Minuten/Woche erreichen, indem sie verschiedene körperliche Aktivitäten in ihren Alltag integriert (z. B. je täglich 10 Minuten Treppensteigen, 15 Minuten Staubsaugen, 20 Minuten Gartenarbeit, 20 Minuten Laufen/schnelles Gehen und 25 Minuten Gehen oder Radfahren zu Transportzwecken) [3] (siehe auch Tabelle 11.8.2).

Bei der Bewertung der zugrundeliegenden Studien ist festzustellen, dass Definition und Quantifizierung von körperlicher Aktivität sehr heterogen waren, so dass die Ergebnisse nur eingeschränkt vergleichbar sind und genaue Angaben zur optimalen Intensität und Dauer der körperlichen Aktivität erschweren.

Bislang fehlen Ergebnisse aus prospektiven kontrollierten Studien zur körperlichen Aktivität in der Sekundärprävention nach ischämischem Schlaganfall oder TIA. Insofern ist noch ungeklärt, ob körperliche Aktivität nach ischämischem Schlaganfall oder TIA auch sekundärpräventiv wirksam ist und einen wiederholten Schlaganfall oder den kombinierten Endpunkt verhindern kann.

Zumindest zeigte eine Metanalyse mit 14 randomisierten Studien mit Patienten nach Schlaganfall oder TIA (n=720), dass körperliche Aktivität zu einer signifikanten Senkung von Blutdruck, Nüchtern-Blutzucker, Nüchtern-Insulin und einer Erhöhung von HDL-Cholesterin führt [5].

Von entscheidender Bedeutung und gleichzeitig eine große Herausforderung ist es zu bewirken, dass Patienten ein höheres Aktivitätsniveau nicht nur erreichen, sondern auch langfristig beibehalten.

Eine Meta-Analyse kam trotz methodischer Mängel einiger der berücksichtigen Studien zu dem Ergebnis, dass eine individuelle Beratung zum Thema körperliche Aktivität (einschließlich *motivational interviewing*, individueller Zielsetzung und Folgekontakte) möglicherweise längerfristig zu einer Erhöhung körperlicher Aktivität nach Schlaganfall führt im Vergleich zu begleitetem Training mit allgemeinen Ratschlägen allein [6]. In einer weiteren kleineren Studie konnte gezeigt werden, dass die Teilnahme an einem strukturierten Aktivitätsprogramm zu einer höheren Adhärenz führt im Vergleich zu eigenständigen Aktivitätsmaßnahmen im häuslichen Umfeld [7].

Häufig werden bezüglich körperlicher Aktivität allgemeine Empfehlungen für ältere Erwachsene ausgesprochen, die nicht spezifisch für Schlaganfallpatienten gehalten sind [8]. Bei Schlaganfallpatienten sind auch mögliche Risiken für Empfehlungen zu Art und

Intensität der körperlichen Aktivität zu beachten, wie z. B. erhöhtes Risiko von Stürzen oder Verletzungen sowie begleitende Komorbiditäten (z. B. kardiale Erkrankungen). Studien zeigen beispielsweise, dass ungewohnte größere körperliche Belastung das kurzfristige Schlaganfallrisiko erhöht [9].

Bei Schlaganfallpatienten sind auch mögliche Risiken für Empfehlungen zu Art und Intensität der körperlichen Aktivität zu beachten, wie z. B. erhöhtes Risiko von Stürzen oder Verletzungen sowie begleitende Komorbiditäten (z. B. kardiale Erkrankungen).

11.2 Leitlinienempfehlungen

Die Empfehlungen der American Heart Association (AHA) lauten [10]**:**

For patients with ischemic stroke or TIA who are capable of engaging in physical activity, at least 3 to 4 sessions per week of moderate- to vigorous-intensity aerobic physical exercise are reasonable to reduce stroke risk factors. Sessions should last an average of 40 minutes. Moderate-intensity exercise is typically defined as sufficient to break a sweat or noticeably raise heart rate (eg, walking briskly, using an exercise bicycle). Vigorous-intensity exercise includes activities such as jogging.

Class IIa; Level of Evidence C

For patients who are able and willing to initiate increased physical activity, referral to a comprehensive, behaviorally oriented program is reasonable.

Class IIa; Level of Evidence C

For individuals with disability after ischemic stroke, supervision by a healthcare professional such as a physical therapist or cardiac rehabilitation professional, at least on initiation of an exercise regimen, may be considered.

Class IIb; Level of Evidence C

11.3 Definitionen

Körperliche Aktivität wird umfassend verstanden und bezieht ein:

- sportliche und andere physische Aktivität in der Freizeit
- körperliche Betätigung im Haushalt und im Garten
- Bewegung (Gehen, Fahrradfahren) auf dem Weg zur Arbeit oder zu anderen Veranstaltungen

11.4 Ziele

In einem ausführlichen Beratungsgespräch wird mit jedem Patienten auf der Grundlage der obigen Leitlinien ein konkretes individuelles Ziel bezüglich der körperlichen Aktivität in Freizeit, Beruf und Haushalt festgelegt. Dieses Ziel kann in den ersten 9 Monaten nach dem Schlaganfall wenn nötig modifiziert werden.

Die Art der körperlichen Betätigung wird so ausgewählt, dass sie den Möglichkeiten, Wünschen und Bedürfnissen des Patienten entspricht.

Bei Patienten ohne jedwede oder mit geringer nicht behindernder körperlicher Einschränkung nach dem Schlaganfall orientiert sich das Ziel an der Empfehlung, mindestens 3-4 Mal in der Woche in der körperlich so aktiv zu sein, dass der Patient ins Schwitzen kommt und/oder sich sein Puls erkennbar erhöht. Die Summe der Betätigungen soll zumindest 2 Stunden/Woche betragen. In der Regel handelt es sich hierbei um Freizeitbetätigungen. Weitere Betätigungen z. B. in Haushalt und Garten können hinzukommen.

Mit den Patienten wird über die Möglichkeit weiterer konkreter Maßnahmen gesprochen wie

- Treppensteigen anstelle der Benutzung des Fahrstuhls
- Gehen oder Radfahren anstelle der Benutzung motorisierter Verkehrsmittel für kürzere Wegstrecken.

Für alle Patienten, die Behinderungen aufweisen und insbesondere für Patienten mit Sturzgefährdung werden gemeinsam mit dem behandelnden Physiotherapeuten und/oder einem Rehabilitationsmediziner individuelle Ziele und Inhalte festgelegt. Wichtig ist es dabei, in jedem Falle Gefährdungen wie Stürze zu vermeiden und eine ausreichende Hilfsmittelversorgung vorzusehen.

11.5 Definition der Hypothese / des sekundären Endpunkts

In der Studie wird die Hypothese getestet, dass die Patienten in den Interventionsregionen ein Jahr nach einem Schlaganfall ein signifikant höheres Maß an körperlicher Aktivität aufweisen als in den Kontrollregionen.

In der Abschlussuntersuchung nach einem Jahr wird ein Vergleich zwischen beiden Gruppen bezüglich der körperlichen Aktivität vorgenommen in Form

- einer Erhebung mittels eines Fragebogens bezüglich der Aktivität während einer Woche (11.8.1)
- durch Messungen mittels elektronischem Schrittzähler über eine Woche.

Für den Vergleich erfolgt eine Adjustierung u.a. für die Schwere des neurologischen Defizits bei Entlassung.

Für Patienten ohne jedwedes oder nur mit einem nicht-behindernden Defizit (mRS 0-1) in beiden Gruppen gilt als sekundärer Endpunkt:

Erreichung des allgemeinen Ziels einer mindestens mäßigen körperlichen Aktivität über mindestens 120

Minuten pro Woche (Vergleich des Anteils der Patienten, die dieses Ziel erreichen).

Da in den Kontrollregionen keine individuellen Ziele für die Patienten bezüglich der körperlichen Aktivität vereinbart werden, gibt es keinen unmittelbaren Vergleich bezüglich der Zielerreichung zwischen der Gesamtheit beider Gruppen.

11.6 Empfehlungen

11.6.1 Allgemeine Informationen

Alle Patienten bekommen ausführliche und allgemeinverständliche Informationen darüber, dass

- körperliche Aktivität vor zahlreichen Erkrankungen, einschließlich Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Schlaganfällen schützt
- die körperliche Aktivität in Umfang und Ausgestaltung individuell angepasst werden muss
- Steigerungen der körperlichen Belastung langsam und vorsichtig erfolgen müssen und in keinem Falle abrupt erfolgen dürfen und ärztliche und physiotherapeutische Rücksprache bei Steigerungen bzw. Veränderungen der körperlichen Betätigung immer wichtig ist
- leichtes Schwitzen und eine leichte Erhöhung des Pulses Indikatoren für mäßiggradige körperliche Belastungen sind
- starkes Schwitzen (Schweißausbrüche), Atemlosigkeit, starke Pulsanstiege und Erschöpfung am Ende und nach der körperlichen Betätigung vermieden werden sollen.
- kurzfristige hohe körperliche Belastung, v.a. bei niedrigem Trainingsstand, auch gefährlich sein können
- Stürze und andere Verletzungen unbedingt vermieden werden müssen, in der häuslichen Umgebung Sturzquellen (z. B. Teppiche) soweit möglich beseitigt werden müssen und erforderliche Hilfsmittel (z. B. Gehstütze, Rollator) bei körperlicher Aktivität eingesetzt werden müssen
- Betätigungen in Gruppen häufig mehr Freude bereiten als Einzelmaßnahmen

Die Patienten erhalten Informationen über Sportgruppen (auch Koronarsportgruppen) und Physiotherapeuten in der Region, die auch für Patienten nach Schlaganfällen und mit ihrem jeweiligen Defizit zur Verfügung stehen.

11.6.2 Erarbeitung der Ziele

Bei allen Patienten erfolgen Erhebungen zur bisherigen körperlichen Aktivität in Freizeit, Beruf, Haushalt und Garten als Grundlage für eine individuelle Beratung über weitere Betätigungen unter Berücksichtigung der residuellen Behinderung nach Schlaganfall sowie anderer Erkrankungen.

Die Ziele werden auf der Grundlage dieser Informationen zusammen mit dem Patienten entwickelt:

- Sie sollen in jedem Fall erreichbar und realistisch sein.
- Sie sollen Betätigungen in Haus und Garten ebenso einbeziehen wie Freizeitaktivitäten.
- Sie sollen auf Dauer einzuhalten sein. Sie können aber schrittweise erreicht und bei Besuchen in der Klinik ggf. korrigiert werden.
- Sie sollen konkret sein (z. B. täglich 500 m eine bekannte Strecke gehen, 5-mal pro Woche 5 km Radfahren oder bei Wohnen im 5. Stock zunächst nur bis zum 4. Stock mit dem Aufzug fahren und den Rest gehen).

Mögliche Hürden im Hinblick auf die Erreichung der Ziele sollten gezielt adressiert werden. Häufige Barrieren sind [11]:

- Patientenabhängige Faktoren (Depression, Mangel an Interesse/Motivation, fehlende Wahrnehmung der Selbstwirksamkeit, Angst vor Stürzen oder erneuten Schlaganfällen)
- Umweltfaktoren (mangelnde Verfügbarkeit, fehlende Transfermöglichkeiten und Kosten, fehlende soziale Unterstützung).

Dagegen wirken motivierend auf Patienten [11]:

- soziale Unterstützung durch Treffen mit anderen betroffenen Patienten
- professionelle Unterstützung beim Training
- Gruppenbehandlungen
- der Wunsch, Alltagsaktivitäten zu bewältigen
- eine selbst wahrgenommene funktionelle Verbesserung

Bei Patienten mit körperlichen Einschränkungen sollen die Betätigungen soweit möglich während der Visiten in der Klinik vorbereitet und erprobt werden (z. B. Gehen über eine definierte Strecke, Gehen an der Treppe).

In dieser Patientengruppe sollen Rücksprachen mit den behandelnden Ärzten der Reha-Klinik oder dem ambulanten Reha-Zentrum und mit den Physiotherapeuten erfolgen, um das geeignete Programm abzustimmen.

Bei Patienten mit Sturzgefährdung kann ein Ergometer-Training oder ein Bettfahrrad-Training sinnvoll sein.

Hinweise auf die jeweils notwendigen Hilfsmittel (z. B. Gehstütze, Rollator, Peronäusschiene) müssen jeweils gegeben werden.

11.6.3 Maßnahmen zur Zielerreichung

Um die Erreichung des gesetzten Ziels zu erleichtern, können unterstützende Maßnahmen angeboten bzw. veranlasst werden. Bei den Nachuntersuchungen in der Klinik werden jeweils mögliche Schwierigkeiten

identifiziert und bedarfsgerecht weitere Maßnahmen abgeleitet.

Mögliche Empfehlungen/Maßnahmen:

- Ausstellung eines Rezepts auf Bewegung in Absprache mit dem Hausarzt (https://sportprogesundheit.dosb.de/projekte-und-initiativen/rezept-fuer-bewegung)
- Vorschlag: Erwerb eines Schrittzählers / Nutzung einer Trainingsapp zur Steigerung der Motivation
- Vorschlag: Anmeldung in einem Fitnessstudio, Teilnahme an Kursen / Sportprogrammen / Rehasport (ggf. gefördert durch die Krankenkasse)
- Vorschlag: Anschaffung/Nutzung von Trainingsgeräten (Stepper/Hometrainer o.ä.)
- Vorschlag: Anmeldung in Sportverein
- Führen eines Bewegungstagebuchs (s.u.)
- Aushändigung von Infomaterial (z. B. „Bewegung und Sport – Anfangen ja, aber wie?“ der Deutschen Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention) (→ Zusatzmaterial)

11.6.4 Dokumentation der Ziele und der Zielerreichung

Die Ziele werden konkret im Gesunderhaltungspass und im CRF nach jeder Nachuntersuchung dokumentiert.

Der Patient kann für jeweils eine Woche die körperliche Aktivität mit Hilfe eines Bewegungstagebuchs, das Bestandteil des Gesundheitspasses ist, dokumentieren.

11.7 Literatur

1. Reimers CD, Knapp G, Reimers AK. Exercise as stroke prophylaxis. Dtsch Arztebl Int 2009; 106**:** 715–21.
2. Lee C Do, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk: a meta-analysis. Stroke 2003; 34**:** 2475–81.
3. Kyu HH, Bachman VF, Alexander LT, Mumford JE, Afshin A, Estep K, 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.
4. World Health Organisation. Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ) Analysis Guide. (http://www.who.int/ncds/surveillance/steps/resources/GPAQ_Analysis_Guide.pdf).
5. D'Isabella NT, Shkredova DA, Richardson JA, Tang A. Effects of exercise on cardiovascular risk factors following stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. Clin Rehabil 2017; 31**:** 1561–1572.
6. Morris JH, Macgillivray S, McFarlane S. Interventions to promote long-term participation in physical activity after stroke: a systematic review of the literature. Arch Phys Med Rehabil 2014; 95**:** 956–67.
7. Jurkiewicz MT, Marzolini S, Oh P. Adherence to a Home-Based Exercise Program for Individuals After Stroke. Top Stroke Rehabil 2011; 18**:** 277–284.
8. Tremblay MS, Warburton DER, Janssen I, Paterson DH, Latimer AE, Rhodes RE, et al. New Canadian physical activity guidelines. Appl Physiol Nutr Metab 2011; 36**:** 36-46; 47-58.
9. Mostofsky E, Laier E, Levitan EB, Rosamond WD, Schlaug G, Mittleman MA. Physical activity and onset of acute ischemic stroke: the stroke onset study. Am J Epidemiol 2011; 173**:** 330–6.
10. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, 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**:** 2160–2236.
11. Billinger SA, Arena R, Bernhardt J, Eng JJ, Franklin BA, Johnson CM, et al. Physical activity and exercise recommendations for stroke survivors: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2014; 45**:** 2532–53.
12. DEGAM S3-Leitlinie Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention. *AWMF-Nr. 053-024, 2016*

11.8 Anhang

11.8.1 IPAQ-Fragebogen

INTERNATIONAL PHYSICAL ACTIVITY QUESTIONNAIRE

SHORT LAST 7 DAYS SELF-ADMINISTERED FORMAT- German Version

Wir sind daran interessiert herauszufinden, welche Arten von körperlichen Aktivitäten Menschen in ihrem alltäglichen Leben vollziehen. Die Befragung bezieht sich auf die Zeit die Sie während der **letzten 7 Tage vor dem Schlaganfall** in körperlicher Aktivität verbracht haben. Bitte beantworten Sie alle Fragen (auch wenn Sie sich selbst nicht als aktive Person ansehen). Bitte berücksichtigen Sie die Aktivitäten im Rahmen Ihrer Arbeit, in Haus und Garten, um von einem Ort zum anderen zu kommen und in Ihrer Freizeit für Erholung, Leibesübungen und Sport.

Denken Sie an all Ihre **anstrengenden** und **moderaten** Aktivitäten in den **vergangenen 7 Tagen vor dem Schlaganfall. Anstrengende** Aktivitäten bezeichnen Aktivitäten, die starke körperliche Anstrengungen erfordern und bei denen Sie deutlich stärker atmen als normal. **Moderate** Aktivitäten bezeichnen Aktivitäten mit moderater körperlicher Anstrengung bei denen Sie ein wenig stärker atmen als normal.

1. Denken sie nur an die körperlichen Aktivitäten die Sie für *mindestens 10 Minuten* ohne Unterbrechung verrichtet haben. An wie vielen der **7 Tage vor dem Schlaganfall haben** Sie **anstrengende** körperliche Aktivitäten wie Aerobic, Laufen, schnelles Fahrradfahren oder schnelles Schwimmen verrichtet?

   _____ **Tage pro Woche** ❑ **Keine anstrengende Aktivität (Frage 3)**

   ➲

2. Wie viel Zeit haben Sie für gewöhnlich an *einem* dieser Tage mit **anstrengender** körperlicher Aktivität verbracht?

   _____ **Stunden pro Tag** _____ **Minuten pro Tag**

   ❑ **Ich weiß nicht/ bin nicht sicher**

3. Denken Sie erneut nur an die körperlichen Aktivitäten die Sie für *mindestens 10 Minuten* ohne Unterbrechung verrichtet haben. An wie vielen der **7 Tage vor dem Schlaganfall** haben sie **moderate** körperliche Aktivitäten, wie das Tragen leichter Lasten, Fahrradfahren bei gewöhnlicher Geschwindigkeit oder Schwimmen bei gewöhnlicher Geschwindigkeit verrichtet? Hierzu zählt nicht zu Fuß gehen.

   _____ **Tage pro Woche** ❑ **Keine moderate Aktivität (Frage 5)** ➲

4. Wie viel Zeit haben Sie für gewöhnlich an *einem* dieser Tage mit **moderater** körperlicher Aktivität verbracht?

   _____ **Stunden pro Tag** _____ **Minuten pro Tag**

   ❑ **Ich weiß nicht/ bin nicht sicher**

5. An wie vielen der **7 Tage vor dem Schlaganfall** sind Sie *mindestens 10 Minuten* ohne Unterbrechung **zu Fuß** gegangen? Dieses beinhaltet Gehstrecken daheim oder in der Arbeit, gehen um von einem Ort zu einem anderen zu gelangen, sowie alles andere Gehen zur Erholung, Bewegung oder Freizeit.

   _____ **Tage pro Woche** ❑ **Keine entsprechenden Wege zu Fuß (Frage 7)**



6. Wie viel Zeit haben Sie für gewöhnlich an *einem* dieser Tage mit **Gehen** verbracht?

   _____ **Stunden pro Tag** _____ **Minuten pro Tag**

   ❑ **Ich weiß nicht/ bin nicht sicher**

7. Wie viel Zeit haben Sie in den **7 Tage vor dem Schlaganfall** an **einem Wochentag** mit **Sitzen** verbracht? Dies kann Zeit beinhalten wie Sitzen am Schreibtisch, Besuchen von Freunden, vor dem Fernseher sitzen oder liegen und auch sitzen in einem öffentlichen Verkehrsmittel.

   _____ **Stunden pro Tag** _____ **Minuten pro Tag**

   ❑ **Ich weiß nicht/ bin nicht sicher**

Das ist das Ende der Befragung, danke für Ihre Teilnahme.

11.8.2 Tabelle: Intensität und Energieverbrauch bei verschiedenen körperlichen Aktivitäten

(DEGAM-Leitlinie Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention, [12])

Aktivität	Intensität	METS*	Kcal**
Bügeln	leicht	2,3	69
Putzen und Staub wischen	leicht	2,5	75
Spazierengehen 3km/h	leicht	2,5	75
Anstreichen/Dekorieren	moderat	3,0	90
Laufen 5 km/h	moderat	3,3	99
Staubsaugen	moderat	3,5	105
Golf spielen	moderat	4,3	129
Federballspiel	moderat	4,5	135
Tennis-Doppel	moderat	5,0	150
Walking 6 km/h	moderat	5,0	150
Rasen mähen	moderat	5,5	165
Fahrradfahren 18km/h	moderat	6,0	180
Tanzen	anstrengend	6,5	195
Fahrradfahren 21 km/h	anstrengend	8,0	240
Schwimmen 50m/min	anstrengend	8,0	240
Tennis-Einzel	anstrengend	8,0	240
Joggen 10 km/h	anstrengend	10,0	300

* MET= metabolisches Äquivalent.
1 MET= Ruheumsatz von 3,5 ml Sauerstoffaufnahme pro kg Körpergewicht, 2 METS = doppelter Ruheumsatz

** Kcal: Energieverbrauch einer 60 kg schweren Person, wenn die Aktivität 30 min lang durchgeführt wird

12 Depression (Post-Stroke depression, PSD) und Angst

12.1 Hintergrund

12.1.1 Epidemiologie

Depressionen betreffen rund ein Drittel aller Schlaganfallpatienten und stellen daher eine der häufigsten Komplikationen nach Schlaganfällen dar. Sie treten zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach einem Schlaganfall auf [1], am häufigsten sind sie jedoch im ersten Jahr nach dem Insult (< 1 Monat: 28%; 1-6 Monate: 31%; 6-12 Monate: 33%; > 1 Jahr: 25%; [2]). Depressionen sind mit einem schlechteren funktionellen Ergebnis [3], einer höheren Mortalität (Hazard ratio 1,52; 95% KI: 1,02-2,26; [4]) und geringerer Lebensqualität [5] assoziiert. Außerdem war eine Post-Stroke Depression (PSD) mit einem verlängerten stationären Aufenthalt nach Schlaganfall und einer vermehrten Inanspruchnahme ambulanter und stationärer Leistungen im Jahr nach dem Schlaganfall verbunden [6]. Die zugrundeliegenden Studien benutzten unterschiedliche Methoden, um Depressionen zu diagnostizieren und verschiedene Grenzwerte auch bei Verwendung derselben Skalen [5].

In einer prospektiven Kohortenstudie litten 3 Monate nach einem ischämischen Schlaganfall oder einer TIA 22% der Patienten an einer (überwiegend phobischen) Angststörung. Angststörungen waren mit einem schlechteren Outcome in Bezug auf funktionelle Unabhängigkeit, Lebensqualität und Teilhabe assoziiert [7].

12.1.2 Pathophysiologie

Die Pathophysiologie der PSD ist unzureichend verstanden. Vermutlich ist sie multifaktoriell bedingt mit psychosozialen und biologischen ursächlichen Komponenten. Für die Relevanz psychosozialer Faktoren spricht die Beobachtung, dass psychiatrische Vorerkrankungen, neurotische Persönlichkeitszüge und soziale Isolation Risikofaktoren für eine PSD sind [8]. Auch der Befund, dass ein Zusammenhang zwischen der Schwere der neurologischen Defizite und dem Auftreten einer PSD besteht, wird als Argument für die Relevanz psychischer Faktoren gesehen [9]. Für biologische Faktoren in der Pathogenese der PSD werden u.a. ins Feld geführt: PSD-artige Symptome auch bei sehr gutem Behandlungsergebnis [10], in Tiermodellen, ein Zusammenhang zwischen PSD und stummen Infarkten und Marklagerveränderungen, ihr Auftreten bei Patienten mit Anosognosie und der Nachweis genetischer Prädispositionen und verschiedener intermediärer Biomarker, die mit PSD assoziiert sind [5]. Eine Metaanalyse zeigte keinen Zusammenhang zwischen Läsionsort und dem Auftreten einer PSD. Lediglich in der Subgruppe der Patienten mit PSD 1 bis 6 Monate nach Schlaganfall fand sich ein verringertes PSD-Risiko bei rechtshirnigen Infarkten - ein Befund, der sich jedoch in anderen Metaanalysen nicht zeigte [5].

Prädiktoren für das Auftreten einer PSD sind das Ausmaß der körperlichen Behinderung und der Schwere des Schlaganfalls, kognitive Einschränkungen, Depressionen vor dem Schlaganfall, Angstsymptome nach dem Schlaganfall und fehlende familiäre und soziale Unterstützung [2,3,5].

12.1.3 Screening auf PSD

Die Diagnose einer PSD ist erschwert durch Aphasie, Sprech- oder Antriebsstörungen, emotionale Labilität oder affektive Störungen im Rahmen einer Pseudobulbärparalyse. Der Verdacht auf das Vorliegen einer PDS erfordert daher besondere Aufmerksamkeit und Beobachtung des Patienten. Screening-Instrumente sind daher potentiell sehr hilfreich und wichtig.

In einer Metaanalyse mit 24 Studien und 2907 Patienten erwiesen sich die folgenden 3 Skalen als die besten Screening-Instrumente:

1. **Center of Epidemiological Studies-Depression Scale** (CES-D; 20 items)
   Sensitivität 0,75; 95% KI: 0,60-0,85; Spezifität 0,88; 95% KI: 0,71-0,95
2. **Hamilton Depression Rating scale** (HDRS; 21 items)
   Sensitivität 0,84; 95% KI: 0,75-0,90; Spezifität 0,83; 95% KI: 0,72-0,90
3. **Patient Health Questionnaire** (PHQ-9; 9 items)
   Sensitivität 0,86; 95% KI: 0,70-0,94; Spezifität 0,79; 95% KI: 0,60-0,90, [11]

Das PHQ-9 wird dabei als das pragmatischste Werkzeug betrachtet [5]. Der beste Zeitpunkt zum Screening auf Depressionen ist unklar [12].

Die Frage, ob ein Screening auf PSD mit anschließender Intervention hilfreich ist, wurde nur in wenigen Studien untersucht. Die randomisierte kontrollierte AIM-Studie (Activate-Initiate-Monitor; 188 Patienten) führte im Interventionsarm eine Aktivierung der Patienten und Angehörigen durch, um die Depression zu verstehen und die Behandlung zu akzeptieren, eine antidepressive Therapie zu initiieren und die Behandlung mit zweimonatlichen Telefonanrufen zu monitoren. Eine Remission der Depression (39% vs. 23%; p=0.01) und eine Verbesserung der depressiven

Symptome (51% vs. 30%, p=0,005) waren in der Interventionsgruppe häufiger als in der Kontrollgruppe [13]. Insgesamt kann ein systematisches Screening die Ergebnisse verbessern, wenn eine Behandlung angeschlossen wird [5].

Angehörige und andere Unterstützungspersonen unterliegen selbst einem erhöhten Risiko für eine Depression. Daher muss eine Schlaganfallnachsorge auch diese Gruppe im Auge haben und Unterstützung anbieten bei Hinweisen auf eine Depression oder sonstige Überlastung.

12.1.4 Behandlung und Prävention einer PSD

Eine Metanalyse aus 17 randomisierten Studien (2831 Patienten) zeigte einen statistisch signifikanten, wenngleich kleinen Nutzen einer Patienteninformation über den Schlaganfall auf die Endpunkte Depression und Angst [14].

12.1.4.1 Pharmakologische Therapie

Zur Therapie der PSD existieren nur wenige RCTs, die meist nur kleine Fallzahlen aufwiesen und sehr heterogen waren.

In einer randomisierten kontrollierten Studie führte die Gabe von Fluoxetin innerhalb von 5 bis 10 Tagen nach Schlaganfall im Vergleich zu Placebo zu einem verringerten Auftreten einer PSD und zu einer signifikanten Verbesserung motorischer Funktionen. Auch nach Adjustierung der Verbesserungen bei depressiven Symptomen war die Motorik in der Fluoxetin-Gruppe verbessert [15]. Mehrere andere Studien zeigten ebenfalls, dass Serotonin-Reuptake-Hemmer (SSRI) die motorische Erholung verbessern [16]. Fluoxetin hat allerdings den Nachteil häufiger Interaktionen mit anderen Substanzen, so dass anderen SSRI der Vorzug gegeben werden sollte

Eine Metaanalyse zur antidepressiven Medikation einer PSD kam auf der Grundlage von 12 RCTs mit 1121 Patienten zu dem Schluss eines günstigen Effekts auf das Risiko einer Persistenz der PSD (OR 0,47; 95% KI: 0,22-0,98) und einer Therapieresistenz (OR 0,22 95% KI: 0,09-0,52). Zentralnervöse (OR 1,96 95% KI: 1,19-3,24) und gastrointestinale (OR 2,37; 95% KI: 1,38 -4,06) Nebenwirkungen waren häufiger in der Therapie- als in der Placebogruppe [17]. Daten zu unterschiedlichen Medikamenten liegen nicht vor.

12.1.4.2 Nicht-pharmakologische Therapie

Die Metaanalyse aus dem Jahr 2008 [17] fand auf der Grundlage von 3 Studien und 445 Patienten keinen Nutzen einer Psychotherapie für PSD (Verhaltenstherapie, motivational interviewing, unterstützende psychologische Intervention). Drei von vier seither publizierten randomisierten Studien zeigten jedoch einen Nutzen einer Kurzzeit-Psychotherapie:

In der „Living well with stroke study“ (101 Patienten) wurden Antidepressiva in beiden Gruppen empfohlen, in der Interventionsgruppe erhielten die Patienten neun Beratungen durch Schlaganfallschwestern einschließlich Problemlösungsstrategien. Remissionen waren nach 9 Wochen (47% vs. 19%; p=0,001) und 1 Jahr (48% vs. 27%; p=0,031) häufiger in der interventionsgruppe [18].

In einer zweiten „Living well with stroke study“ (100 Patienten) wurde eine verkürzte Intervention telefonisch oder persönlich angeboten mit nicht signifikant unterschiedlichen Symptomverbesserungen unmittelbar nach der Intervention (telefonisch 42%, persönlich 40%, Vergleichsgruppe 30%) und fehlenden Unterschieden nach einem Jahr [19].

Eine weitere sehr kleine Studie mit starkem Bezug zum familiären Umfeld (n=24) erbrachte einen signifikanten Nutzen der Therapie [20]. Im „Communication and Low Mood (CALM)“ Trial wurden 105 Patienten mit Aphasie zu einer Verhaltenstherapie (bis zu 20 Stunden über 3 Monate) randomisiert mit dem Ergebnis signifikant verbesserter Stimmung am Studienende [21].

Insgesamt können psychotherapeutische Kurzinterventionen mithin als wirksam und nützlich in der Therapie der PSD gelten. Unklar ist, ob eine Kombination mit einer antidepressiven Medikation notwendig und nützlich ist.

Ein narratives Review zu Studien zur Stärkung von Selbst-Management–Fähigkeiten nach Schlaganfall mit zwei RCTs zeigte keinen Nutzen dieser Strategie [22].

12.1.4.3 Prophylaktische antidepressive Therapie

In einer Metaanalyse mit acht RCTs und 776 initial nicht-depressiven Patienten führte eine prophylaktische antidepressive medikamentöse Therapie zu einer verringerten Wahrscheinlichkeit, nach einem Jahr eine PSD zu entwickeln (OR 0,31; 95% KI: 0,18-0,56; SSRI: OR 0,37; 95% KI:0,22 -0,61) ohne signifikante Häufung von Nebenwirkungen (Ausnahme Tremor unter Sertralin) in der Verumgruppe [23]. Diese Metanalyse weist jedoch methodische Probleme auf [5] und steht im Widerspruch zu einer etwas früher publizierten Cochrane Metaanalyse [24]. Vier kleine neuere Studien zeigten einen Nutzen der präventiven antidepressiven Therapie, weisen jedoch ebenfalls methodische Probleme auf [25].

In einer Metanalyse (4 RCTs, 902 Patienten) war eine prophylaktische psychotherapeutische Intervention wirksam in der Verhinderung einer PSD (OR 0,64; 95% KI: 0,42-0,98), wobei die Studien sehr heterogen waren [24]. In einer weiteren Studie führten Sitzungen mit motivierendem Interview zur Vermeidung von depressiven Symptomen und zu einem höheren Überleben

[26]. Aufgrund enger Ein- und Ausschlusskriterien sind die Studienergebnisse jedoch nicht verallgemeinerbar [5].

12.2 Leitlinienempfehlungen

Ein Screening auf eine PDS wird in mehreren Leitlinien empfohlen [27–31].

12.2.1 Leitlinie der American Heart Association (Kernan et al. 2018)

Administration of a structured depression inventory is recommended to routinely screen for poststroke depression, but the optimal timing of screening is uncertain. (IB-NR)

Patients diagnosed with poststroke depression should be treated with antidepressants in the absence of contraindications and closely monitored to verify effectiveness.

12.2.2 Canadian Stroke Best Practice Recommendations (Eskes et al. 2015; Zusammenfassung)

Bei allen Schlaganfallpatienten soll von einem hohen Risiko für eine PSD ausgegangen werden, die zu verschiedenen Zeiten nach Schlaganfall auftreten kann

Evidence Level A

Screening auf PSD

Alle Patienten mit Schlaganfällen sollen auf Symptome einer Depression hin gescreent werden

Evidence Level B

Dies erfolgt unter Zuhilfenahme eines validierten Instruments

Evidence Level B

Risikofaktoren für PSD, v.a. frühere Depressionen, sollen beachtet werden

Evidence Level C

Für Patienten mit Kommunikationsstörungen sollen angemessene Screeningstrategien angewandt werden

Evidence Level C

Zeitpunkte des Screenings auf PSD

Das Screening kann zu verschiedenen Zeitunkten stattfinden, v.a. zu Zeitpunkten des Übergangs von Patienten (Entlassung nach Hause, Verlegung) (Evidence Level C). Wiederholtes Screening kann erforderlich sein.

Risikopatienten können vor Entlassung aus der Akutklinik gescreent werden.

Level C

Assessment für PSD

Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit für eine Depression sollten durch eine geschulte Fachkraft betreut werden.

Evidence Level C

Nicht-pharmakologische Therapie

Es besteht ein Mangel an Evidenz für eine Monotherapie einer PSD mittels Psychotherapie. Diese Therapien (Verhaltenstherapie oder interpersonelle Therapie) können angesichts ihrer Wirksamkeit bei primären Depressionen dennoch als eine der Erstlinientherapien für PSD betrachtet werden.

Evidence Level A

Psychotherapie kann als Zusatz in Kombination mit Antidepressiva erfolgen in Abhängigkeit von anderen Defiziten des Patienten (Sprach- oder kognitive Störungen).

Evidence Level B

Pharmakotherapie der PSD

Patienten mit leichten depressiven Symptomen oder mit der Diagnose einer Minor depression können anfangs für ca. 2 -4 Wochen zuwartend („watchful waiting“) behandelt werden (Evidence Level B). Eine medikamentöse Therapie soll beginnen, wenn die Depression persistiert, mit dem Alltag interferiert oder sich verschlechtert.

Evidence Level B

Bei Patienten mit der Diagnose einer Depression nach formaler Abklärung soll eine medikamentöse Therapie erwogen werden.

Evidence Level A

Kein einzelnes Medikament und keine einzelne Medikamentengruppe sind nachweislich überlegen in der Therapie der PSD. Nebenwirkungsprofile legen jedoch nahe, dass einzelne selektive SSRIs bei PSD bevorzugt werden sollten.

Evidence Level A

Die Auswahl des Antidepressivums hängt ab von den Symptomen der Depression, möglichen Nebenwirkungen, Medikamenteninteraktionen und Vorerkrankungen.

Das Ansprechen auf die Therapie sollte durch eine Fachkraft regelmäßig kontrolliert werden (Schwere der Depression, Nebenwirkungen, ...)

Evidence Level C

Bei gutem Ansprechen soll die Therapie für mindestens 6-12 Monate fortgeführt werden.

Evidence Level C

Nach der initialen Therapie einer PSD sollen mögliche Rezidive einer Depression beachtet werden. Neben

den Patienten sollen Angehörige und Betreuer einbezogen werden.

Pseudobulbärer Affekt: Bei schwerer persistierender Weinerlichkeit oder affektiver Inkontinenz soll ein Therapieversuch mit einem Antidepressivum erfolgen.

Evidence Level A

Einzelne SSRI sind möglicherweise anderen überlegen.

Prophylaktische Behandlung

Aktuell wird eine routinemäßige prophylaktische antidepressive Therapie für alle Schlaganfallpatienten nicht empfohlen, da das Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht klar etabliert ist.

Evidence Level B

Eine medikamentöse Therapie der PSD kann für einzelne Patienten angemessen sein.

Evidence Level A

Weitere emotionale Störungen: Angst und Apathie

Angststörungen können mit PSD einhergehen oder isoliert auftreten. Bei Patienten mit ausgeprägter Angststörung mit oder ohne Depression soll eine Psychotherapie angeboten werden (Evidence level C). Bei limitierter Evidenz kann Psychotherapie als Zusatz zur Pharmakotherapie angeboten werden.

Evidence Level C

Apathie geht häufig mit einer PSD einher oder kann isoliert auftreten. Bei Patienten mit ausgeprägter Apathie mit oder ohne Depression soll eine Psychotherapie angeboten werden.

Evidence Level C

Eine postraumatische Stressstörung (posttraumatic stress disorder) wird ebenfalls diskutiert, ist im Einzelfall jedoch schwer gegenüber den anderen emotionalen Störungen abzugrenzen.

12.3 Definitionen

Als Depression wird definiert eine *major depression* nach der fünften Ausgabe des „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders“ (12.8.3, [32]).

Die Verdachtsdiagnose einer Depression wird gestellt mit Hilfe des PHQ-9 (12.8.1, [33]). Der Fragebogen besteht aus 9 Fragen mit je 4 Antwortmöglichkeiten, die mit den Punktwerten 0-3 hinterlegt sind, wobei höhere Punktzahlen für eine stärker ausgeprägte Depressivität sprechen.

Punktwerte < 5 gelten als gesund, < 10 als milde Depression, 10-14 sprechen für eine mäßige Depression, 15-19 für eine mäßige bis schwere Depression und 20-27 für eine schwergradige Depression.

Der Fragebogen bezieht sich ausschließlich auf Selbstauskünfte des Patienten. Daher müssen die endgültigen Diagnosen durch den Arzt überprüft werden. Dabei muss berücksichtigt werden, wie gut der Patient den Fragebogen verstanden hat. Zusätzlich sind weitere anamnestische Informationen des Patienten, seiner Familienangehörigen bzw. Informationen aus anderen Quellen heranzuziehen.

12.4 Ziele

Ziel ist es, Depressionen rechtzeitig zu erkennen und frühzeitig angemessen zu behandeln.

Ein weiteres Ziel besteht darin, bei Patienten durch psychoedukative Maßnahmen und das *motivational interviewing* Depressionen zu verhindern.

12.5 Hypothese / sekundärer Endpunkt

Getestet werden die Hypothesen, dass in den Interventionsregionen verglichen mit den Kontrollregionen

a) im Laufe des ersten Jahres nach Schlaganfall (trotz besserer Aufklärung und motivierender Gespräche aufgrund des gezielten Screenings) mehr Patienten mit einer Depression diagnostiziert werden
b) mehr Patienten eine medikamentöse antidepressive und/oder psychotherapeutische Behandlung erhalten und
c) nach einem Jahr weniger Patienten unter Symptomen einer Depression leiden.

12.5.1 Sekundärer Endpunkt

Der Anteil der Patienten, bei denen nach einem Jahr Symptome einer Depression bestehen, definiert als leichtgradige (PHQ-9: 10-14 Punkte), mittelgradige (PHQ-9: 15-19 Punkte) und schwergradige Depression (PHQ-9: 20-27 Punkte).

12.6 Empfehlungen

12.6.1 Diagnose

Das Screening auf Depression und Ängstlichkeit erfolgt während der Basisuntersuchung durch die Fragebögen PHQ-9 bzw. PHQ-GAD-7 (12.8.1; 12.8.2). Zu den Terminen in der Klinik nach 1 Monat, 3, 6 und 9 Monaten erfolgt ein Screening durch zwei Schlüsselfragen [34]. Werden beide Fragen bejaht, sollen erneut die Fragebögen PHQ-9 und PHQ-GAD7 ausgefüllt werden.

Alle Patienten mit pathologischen Screening-Ergebnissen müssen vom Schlaganfallkoordinator

oder einem Facharzt für Psychiatrie gesehen werden und die Diagnose einer Depression überprüft werden.

Hinweise auf eine PSD können subtil sein, z.B. verminderte Bereitschaft an Therapien mitzuwirken. Risikofaktoren für eine Depression (s.o.) müssen in der Anamnese beachtet werden. Angehörige sollen in die Gespräche einbezogen werden.

Die diagnostischen Ergebnisse werden den Patienten und ihren Angehörigen ausführlich erläutert.

12.6.2 Therapie

Eine therapeutische Strategie wird gemeinsam mit dem Patienten entwickelt.

Die Therapie kann prinzipiell aus einer medikamentösen Therapie, einer Psychotherapie oder einer Kombination aus beidem bestehen.

Bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Depression soll eine medikamentöse Therapie begonnen werden mit oder ohne zusätzliche Psychotherapie. Eine Überweisung an einen Facharzt für Psychiatrie soll über den Hausarzt erfolgen.

In jedem Fall muss auf Suizidalität oder anderes selbstschädigendes Verhalten geachtet werden. Fragen zu Suizidgedanken sollen offen angesprochen werden und ein Behandlungsbündnis mit dem Patienten entwickelt werden.

Patienten mit leichten depressiven Symptomen oder mit der Diagnose einer *Minor depression* können anfangs für ca. 2-4 Wochen zuwartend („watchful waiting“) behandelt werden. Eine medikamentöse Therapie soll beginnen, wenn die Depression persistiert, mit dem Alltag interferiert oder sich verschlechtert.

Die Auswahl des Antidepressivums hängt ab von den Symptomen der Depression, möglichen Nebenwirkungen, Medikamenteninteraktionen und Vorerkrankungen.

Infrage kommen in Anlehnung an die Kanadischen Leitlinien [12] u.a. Selektive Serotoninreuptake Hemmer (SSRI) und Serotoninnorepinephrin-Reuptakehemmer (SNRI) (s.u.).

Tri- und tetrazyklische Antidepressiva sollen hingegen aufgrund der anticholinergen Nebenwirkungen vermieden werden.

Eine Psychotherapie kann in einer Verhaltenstherapie, einer Gesprächstherapie oder anderen Therapieformen bestehen.

12.6.2.1 Selektive Serotoninreuptake-Hemmer (SSRI; untersuchte Dosierungen)

Citalopram	(20-40 mg)
Escitalopram	(10-20 mg)
Sertralin	(50-200 mg)
Fluvoxamin	
Paroxetin	

Level-1-Evidenz für die Wirksamkeit aus randomisierten Studien liegt vor für Citalopram (und Fluoxetin) für die Behandlung einer mäßigen oder schweren PSD [12].

Kontraindikationen u.a.: Einnahme von MAO-Hemmern, Hypersensitivität gegenüber SSRI.

Nebenwirkungen: Erhöhte Suizidalität; Serotoninsyndrom, Sedierung, Risiko für epileptische Anfälle, Blutungen, Hyponatriämie; Mundtrockenheit, Appetit- und Gewichtsverlust, Übelkeit, Schwindel, Libidoverlust, Durchfall oder Verstopfung, Schlafmangel oder Somnolenz, vermehrtes Schwitzen. Bei geriatrischen Patienten: erhöhtes Risiko für kognitive Störungen, Harnverhalt und Stürze. Verlängerung der QTc-Zeit (bei allen serotonerg wirksamen Medikamenten; hier besteht möglicherweise ein Vorteil für Sertralin), Delir durch anticholinerge Effekte [12].

12.6.2.2 Serotoninnorepinephrin-Reuptakehemmer (SNRI)

Duloxetin	(60-120 mg)
Venlafaxin	(75-150 mg und höher)

Es gibt keine Level-1-Evidenz aus Studien für diese Substanzen. Bei Angststörungen ist Duloxetin wirksamer als Citalopram.

Kontraindikationen: Hypersensitivität gegen die Substanzen, Einnahme von MAO-Hemmern, Anfallsleiden

Nebenwirkungen: erhöhte Suizidalität, Mundtrockenheit, Appetit- und Gewichtsverlust, Übelkeit, Schwindel, Libidoverlust, Verstopfung, Schlaflosigkeit; Angst, vermehrtes Schwitzen; Pulsanstieg, Blutdruckanstieg (nur sehr vorsichtiger Einsatz bei unzureichend kontrolliertem Hypertonus), Arrhythmien

12.6.2.3 Noradrenerge und spezifischserotonerge Antidepressiva (NaSSA)

Erwogen werden kann auch eine Therapie mit **Mirtazapin** (15-45 mg), insbesondere bei zusätzlichen Schlafstörungen.

Kontraindikationen: Einnahme von MAO-Hemmern, Hypersensitivität gegenüber Mirtazapin

Nebenwirkungen: Sedierung, Schwindel, z. T. erhebliche Gewichtszunahme, Ödeme, Restless-legs-Syndrom, erhöhte Suizidalität, Mundtrockenheit, Knochenmarksdepression, Serotoninsyndrom, Hyponatriämie

12.6.3 Verlaufsuntersuchungen

Im Verlauf der Therapie muss auf den Erfolg/Misserfolg der Behandlung geachtet werden. Verlaufsuntersuchungen erfolgen mit Hilfe zweier Schlüsselfragen bzw. PHQ-9 und durch die ärztlichen Gespräche mit dem Patienten bei den Visiten. Außerdem wird die Lebensqualität der Patienten und der Angehörigen im Gespräch erfragt.

Hinweise auf ein gutes Ansprechen werden angezeigt durch Veränderungen des Denkens (weniger Grübeln) und der Selbstwahrnehmung (z.B. Hoffnungslosigkeit, Wertlosigkeit, Schuld), emotionaler Symptome (innere Leere, Traurigkeit), neurovegetativer Symptome (z.B. Schlaf und Appetit) und vermehrtem Antrieb im Verrichten täglicher Aktivitäten.

Bei fehlender Besserung nach 2 – 4 Wochen muss mittels Therapeutischem Drug Monitoring (TDM) überprüft werden, ob der Patient die Medikamente wie verschrieben einnimmt. Wenn dies der Fall ist, kann ggf. die Dosis erhöht oder auf ein anderes Antidepressivum gewechselt werden ([12], Evidence level B).

Über die Dauer der Therapie muss individuell entschieden werden. Bei Beendigung der Therapie soll das Medikament langsam ausgeschlichen werden

12.6.4 Dokumentation der Ziele und der Zielerreichung

Bei der Abschlussuntersuchung nach einem Jahr erfolgt erneut eine Untersuchung mittels PHQ-9.

Zur Untersuchung, ob im letzten Jahr depressive Symptome vorlagen, werden in beiden Gruppen Patienten und Hausärzte nach der Diagnose einer depressiven Störung sowie der Einnahme von Antidepressiva im vergangenen Jahr befragt.

12.7 Literatur

1. Hackett ML, Pickles K. Part I: Frequency of depression after stroke: An updated systematic review and meta-analysis of observational studies. Int J Stroke 2014; 9**:** 1017–1025.
2. Ayerbe L, Ayis S, Wolfe CDA, Rudd AG. Natural history, predictors and outcomes of depression after stroke: systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry 2013; 202**:** 14–21.
3. Kutlubaev MA, Hackett ML. Part II: predictors of depression after stroke and impact of depression on stroke outcome: an updated systematic review of observational studies. Int J Stroke 2014; 9**:** 1026–36.
4. Bartoli F, Lillia N, Lax A, Crocamo C, Mantero V, Carrà G, et al. Depression after stroke and risk of mortality: a systematic review and meta-analysis. Stroke Res Treat 2013; 2013**:** 862978.
5. Towfighi A, Ovbiagele B, El Husseini N, Hackett ML, Jorge RE, Kissela BM, et al. Poststroke Depression: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2017; 48**:** e30–e43.
6. Jia H, Damush TM, Qin H, Ried LD, Wang X, Young LJ, et al. The impact of poststroke depression on healthcare use by veterans with acute stroke. Stroke 2006; 37**:** 2796–801.
7. Chun H-YY, Whiteley WN, Dennis MS, Mead GE, Carson AJ. Anxiety After Stroke: The Importance of Subtyping. Stroke 2018; 49**:** 556–564.
8. Whyte EM, Mulsant BH. Post stroke depression: epidemiology, pathophysiology, and biological treatment. Biol Psychiatry 2002; 52**:** 253–64.
9. Nys GMS, van Zandvoort MJE, van der Worp HB, de Haan EHF, de Kort PLM, Kappelle LJ. Early depressive symptoms after stroke: neuropsychological correlates and lesion characteristics. J Neurol Sci 2005; 228**:** 27–33.
10. Schwab-Malek S, Vatankhah B, Bogdahn U, Horn M, Audebert HJ. Depressive symptoms and quality of life after thrombolysis in stroke: the TEMPiS study. J Neurol 2010; 257**:** 1848–54.
11. Meader N, Moe-Byrne T, Llewellyn A, Mitchell AJ. Screening for poststroke major depression: a meta-analysis of diagnostic validity studies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014; 85**:** 198–206.
12. Eskes GA, Lanctôt KL, Herrmann N, Lindsay P, Bayley M, Bouvier L, et al. Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Mood, Cognition and Fatigue Following Stroke practice guidelines, update 2015. Int J Stroke 2015; 10**:** 1130–40.

13. Williams LS, Kroenke K, Bakas T, Plue LD, Brizendine E, Tu W, et al. Care management of poststroke depression: a randomized, controlled trial. Stroke 2007; 38**:** 998–1003.

14. Smith J, Forster A, Young J, Cochrane Group for information provision after stroke. Cochrane review: information provision for stroke patients and their caregivers. Clin Rehabil 2009; 23**:** 195–206.

15. Chollet F, Tardy J, Albucher J-F, Thalamas C, Berard E, Lamy C, et al. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2011; 10**:** 123–30.

16. Mead GE, Hsieh C-F, Lee R, Kutlubaev MA, Claxton A, Hankey GJ, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for stroke recovery. Cochrane database Syst Rev 2012; 11**:** CD009286.

17. Hackett ML, Anderson CS, House A, Xia J. Interventions for treating depression after stroke. Cochrane database Syst Rev 2008; CD003437. doi:10.1002/14651858.CD003437.pub3

18. Mitchell PH, Veith RC, Becker KJ, Buzaitis A, Cain KC, Fruin M, et al. Brief psychosocial-behavioral intervention with antidepressant reduces poststroke depression significantly more than usual care with antidepressant: living well with stroke: randomized, controlled trial. Stroke 2009; 40**:** 3073–8.

19. Kirkness CJ, Cain KC, Becker KJ, Tirschwell DL, Buzaitis AM, Weisman PL, et al. Randomized trial of telephone versus in-person delivery of a brief psychosocial intervention in post-stroke depression. BMC Res Notes 2017; 10**:** 500.

20. Alexopoulos GS, Wilkins VM, Marino P, Kanellopoulos D, Reding M, Sirey JA, et al. Ecosystem focused therapy in poststroke depression: a preliminary study. Int J Geriatr Psychiatry 2012; 27**:** 1053–60.

21. Thomas SA, Walker MF, Macniven JA, Haworth H, Lincoln NB. Communication and Low Mood (CALM): a randomized controlled trial of behavioural therapy for stroke patients with aphasia. Clin Rehabil 2013; 27**:** 398–408.

22. Jones F, Riazi A. Self-efficacy and self-management after stroke: a systematic review. Disabil Rehabil 2011; 33**:** 797–810.

23. Beekman ATF, Smit F, Stek ML, Reynolds CF, Cuijpers PC. Preventing depression in high-risk groups. Curr Opin Psychiatry 2010; 23**:** 8–11.

24. Hackett ML, Anderson CS, House A, Halteh C. Interventions for preventing depression after stroke. Cochrane database Syst Rev 2008; CD003689. doi:10.1002/14651858.CD003689.pub3

25. Salter KL, Foley NC, Zhu L, Jutai JW, Teasell RW. Prevention of poststroke depression: does prophylactic pharmacotherapy work? J Stroke Cerebrovasc Dis 2013; 22**:** 1243–51.

26. Watkins CL, Wathan J V, Leathley MJ, Auton MF, Deans CF, Dickinson HA, et al. The 12-month effects of early motivational interviewing after acute stroke: a randomized controlled trial. Stroke 2011; 42**:** 1956–61.

27. Duncan PW, Zorowitz R, Bates B, Choi JY, Glasberg JJ, Graham GD, et al. Management of Adult Stroke Rehabilitation Care: a clinical practice guideline. Stroke 2005; 36**:** e100-43.

28. Intercollegiate Stroke Working Party. National clinical guideline for stroke. *Royal College of Physicians* London, 2012.

29. Stroke Foundation of New Zealand. Clinical Guidelines for Stroke Management 2010. Wellington, New Zealand, 2010.

30. National Stroke Foundation. Clinical Guidelines for Stroke Management. Melbourne, Australia, 2010.

31. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, 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.

32. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. American Psychiatric Association, 2013.

33. B. Löwe, R. L. Spitzer, S. Zipfel WH. Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ D). Komplettversion und Kurzform. Testmappe mit Manual, Fragebögen, Schablonen. 2. Auflage. Pfizer, 2002.

34. Nolte CH, Müller-Nordhorn J, Jungehülsing GJ, Rossnagel K, Reich A, Roll S, et al. [Two simple questions to diagnose post-stroke depression]. Fortschr Neurol Psychiatr 2006; 74**:** 251–6.

12.8 Anhang

12.8.1 Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-9): Modul Depression

Wie oft fühlten Sie sich im Verlauf der letzten 2 Wochen durch die folgenden Beschwerden beeinträchtigt?	**Überhaupt nicht**	**An einzelnen Tagen**	**An mehr als der Hälfte der Tage**	**Beinahe jeden Tag**
Wenig Interesse oder Freude an Ihren Tätigkeiten	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Niedergeschlagenheit, Schwermut oder Hoffnungslosigkeit.	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Schwierigkeiten ein- oder durchzuschlafen oder vermehrter Schlaf	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Müdigkeit oder Gefühl, keine Energie zu haben	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Verminderter Appetit oder übermäßiges Bedürfnis zu essen	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Schlechte Meinung von sich selbst; Gefühl, ein Versager zu sein oder die Familie enttäuscht zu haben	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. beim Zeitunglesen oder Fernsehen	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Waren Ihre Bewegungen oder Ihre Sprache so verlangsamt, dass es auch anderen auffallen würde? Oder waren Sie im Gegenteil „zappelig“ oder ruhelos und hatten dadurch einen stärkeren Bewegungsdrang als sonst?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Gedanken, dass Sie lieber tot wären oder sich Leid zufügen möchten	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3

Gesamtwert _____ = Addition ____ + ____ + ____
der Spaltensummen

Wenn eines oder mehrere dieser Probleme bei Ihnen vorliegen, geben Sie bitte an, wie sehr diese Probleme es Ihnen erschwert haben, Ihre Arbeit zu erledigen, Ihren Haushalt zu regeln oder mit anderen Menschen zurecht zu kommen:

Überhaupt nicht erschwert	**Etwas erschwert**	**Relativ stark erschwert**	**Sehr stark erschwert**
☐	☐	☐	☐

Deutsche Übersetzung des „Patient Health Questionnaire (PHQ-9)“ durch B. Löwe, S. Zipfel und W. Herzog, Medizinische Universitätsklinik Heidelberg.
(Englische Originalversion: Spitzer, Kroenke & Williams, 1999) © 2002 Pfizer GmbH

12.8.2 Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-GAD-7): Modul Angst

Wie oft fühlten Sie sich im Verlauf der letzten 2 Wochen durch die folgenden Beschwerden beeinträchtigt?	**Überhaupt nicht**	**An einzelnen Tagen**	**An mehr als der Hälfte der Tage**	**Beinahe jeden Tag**
a. Nervosität, Ängstlichkeit oder Anspannung	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
b. Nicht in der Lage sein, Sorgen zu stoppen oder zu kontrollieren	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
c. Übermäßige Sorgen bezüglich verschiedener Angelegenheiten	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
d. Schwierigkeiten zu entspannen	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
e. Rastlosigkeit, so dass Stillsitzen schwer fällt	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
f. Schnelle Verärgerung oder Gereiztheit	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
g. Gefühl der Angst, so als würde etwas Schlimmes passieren	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3

Gesamtwert _____ = Addition ____ + ____ + ____
der Spaltensummen

Wenn eines oder mehrere dieser Probleme bei Ihnen vorliegen, geben Sie bitte an, wie sehr diese Probleme es Ihnen erschwert haben, Ihre Arbeit zu erledigen, Ihren Haushalt zu regeln oder mit anderen Menschen zurecht zu kommen:

- ○ überhaupt nicht erschwert
- ○ etwas erschwert
- ○ relativ stark erschwert
- ○ sehr stark erschwert

12.8.3 DSM V

Major Depressive Disorder: Diagnostic Criteria

A. Five (or more) of the following symptoms have been present during the same 2-week period and represent a change from previous functioning: at least one of the symptoms is either (1) depressed mood or (2) loss of interest or pleasure. **Note:** Do not include symptoms that are clearly attributable to another medical condition.
   1. Depressed mood most of the day, nearly every day, as indicated by either subjective report (e.g., feels sad, empty, hopeless) or observation made by others (e.g., appears tearful). (Note: In children and adolescents, can be irritable mood.)
   2. Markedly diminished interest or pleasure in all, or almost all, activities most of the day, nearly every day (as indicated by either subjective account or observation). 3. Significant weight loss when not dieting or weight gain (e.g., a change of more than 5% of body weight in a month), or decrease or increase in appetite nearly every day. (Note: In children, consider failure to make expected weight gain.)
   3. Insomnia or hypersomnia nearly every day.
   4. Psychomotor agitation or retardation nearly every day (observable by others, not merely subjective feelings of restlessness or being slowed down).
   5. Fatigue or loss of energy nearly every day.
   6. Feelings of worthlessness or excessive or inappropriate guilt (which may be delusional) nearly every day (not merely self-reproach or guilt about being sick).
   7. Diminished ability to think or concentrate, or indecisiveness, nearly every day (either by subjective account or as observed by others).
   8. Recurrent thoughts of death (not just fear of dying), recurrent suicidal ideation without a specific plan, or a suicide attempt or a specific plan for committing suicide.

B. The symptoms cause clinically significant distress or impairment in social, occupational, or other important areas of functioning.

C. The episode is not attributable to the physiological effects of a substance or to another medical condition.

Note: Criteria A-C represent a major depressive episode.

Note: Responses to a significant loss (e.g., bereavement, financial ruin, losses from a natural disaster, a serious medical illness or disability) may include the feelings of intense sadness, rumination about the loss, insomnia, poor appetite, and weight loss noted in Criterion A, which may resemble a depressive episode. Although such symptoms may be understandable or considered appropriate to the loss, the presence of a major depressive episode in addition to the normal response to a significant loss should also be carefully considered. This decision inevitably requires the exercise of clinical judgment based on the individual's history and the cultural norms for the expression of distress in the context of loss.^

D. The occurrence of the major depressive episode is not better explained by schizoaffective disorder, schizophrenia, schizophreniform disorder, delusional disorder, or other specified and unspecified schizophrenia spectrum and other psychotic disorders.

E. There has never been a manic episode or a hypomanie episode.

Note: This exclusion does not apply if all of the manic-like or hypomanic-like episodes are substance-induced or are attributable to the physiological effects of another medical condition.

13 Kognitive Beeinträchtigungen und Demenz nach Schlaganfall

13.1 Hintergrund

Schlaganfälle sind eine wichtige Ursache für die Entstehung kognitiver Defizite und von Demenzen. Drei bis sechs Monate nach einem Schlaganfall lag die Inzidenz einer Demenz bei rund 20% [1]. Dem Einfluss von Schlaganfällen auf die kognitive Leistungsfähigkeit muss daher eine hohe Aufmerksamkeit gewidmet werden.

Demenzerkrankungen sind durch den Abbau und Verlust kognitiver Funktionen und Alltagskompetenzen definiert. Aufgrund der speziellen Symptomatik mit der Beeinträchtigung persönlichkeitsdefinierender Eigenschaften, der Autonomie und der begrenzten therapeutischen Möglichkeiten bestehen Ängste und Vorurteile gegenüber der Diagnose Demenz sowohl bei Patienten und Angehörigen als auch bei behandelnden Ärzten [2].

Schätzungen zufolge leiden ca. 1,2 Millionen Menschen in Deutschland unter einer Demenz [3]. Aufgrund klinischer Kriterien leiden etwa 50-70% der Demenzerkrankten unter einer Alzheimer-Demenz und ca. 15-25% unter einer vaskulären Demenz [4].

Bei der Symptomatik von Demenzerkrankungen handelt es sich um einen dynamischen und progredienten Prozess. Viele therapeutische und präventive Ansätze können gerade im Frühstadium der Erkrankung Belastung und Pflegebedürftigkeit verzögern; daher wird eine frühzeitige Diagnostik von Demenzerkrankungen gefordert [2].

13.1.1 Prävention

Da vaskulär bedingte Schädigungen des Gehirns zu einer Demenz führen können, liegt es nahe, dass durch die Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren auch das Auftreten oder das Fortschreiten einer Demenz verzögert werden können. In der Framingham-Studie konnte für die letzten Jahrzehnte ein Rückgang der Inzidenz der Demenzen gezeigt werden, was sich durch die verbesserte Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren zumindest teilweise erklären lässt [5].

Große Kohortenstudien haben in den letzten Jahren jedoch die Relevanz von kardiovaskulären Risikofaktoren im mittleren Lebensalter für Demenz, insbesondere auch für die Alzheimer-Demenz identifiziert [6,7]. In der Seven-Countries-Studie, die über 10.000 Männer einschloss und über 40 Jahre nachverfolgte, waren Rauchen, Hypercholesterinämie und Hypertonie mit dem späteren Auftreten einer Demenz assoziiert [7].

Eine schwedische Registerstudie lieferte Hinweise darauf, dass nicht antikoagulierte Patienten mit Vorhofflimmern einem höheren Risiko ausgesetzt sind, eine Demenz zu entwickeln [8]. Die Autoren vermuten mikroembolische Läsionen als auslösenden Faktor.

In der SPRINT MIND-Studie führte eine Blutdruckeinstellung auf Zielwerte < 120 mmHg systolisch zu einem geringeren Risiko einer leichten kognitiven Störung („Mild cognitive impairment“, s.u.) gegenüber einer Einstellung mit dem Zielwert < 140 mmHg (HR = 0.83, 95% CI: 0.71 - 0.97, p = 0.02) [9]. Das Risiko für eine Demenz war dagegen nicht reduziert, was durch die relativ kurze Nachbeobachtungszeit von 3,3 Jahren erklärt werden kann. In einer Subgruppe der Patienten wurde auch die Entwicklung von Marklagerschäden („White matter lesions“, WML) untersucht, die in der Gruppe mit dem niedrigeren Blutdruck-Zielwert weniger ausgedehnt waren (0.28cm³ vs. 0.92cm³, mediane Differenz 0.64cm³, p=0.004) [10].

Eine gesündere Ernährung war in der Rotterdam-Studie mit einem größeren Hirnvolumen assoziiert [11].

Es ist somit plausibel, dass durch eine konsequente Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren das Auftreten von MCI und Demenz reduziert werden kann. Zu den einzelnen Maßnahmen sei auf die entsprechenden Kapitel des Handbuchs verwiesen.

13.1.2 Vaskuläre Demenz

Der Begriff „vaskuläre Demenz“ bezeichnet eine Demenz als Folge einer gefäßbedingten Schädigung des Gehirns. Unter diesem Begriff werden makro- wie mikrovaskuläre Erkrankungen zusammengefasst.

Die häufig verwendeten NINDS-AIREN-Kriterien für eine wahrscheinliche vaskuläre Demenz beruhen auf einer Verknüpfung von Demenz und zerebrovaskulärer Erkrankung [12] definiert durch eines der folgenden Merkmale:

1. Beginn der Demenz innerhalb von drei Monaten nach einem Schlaganfall
2. Abrupte Verschlechterung kognitiver Funktionen
3. Fluktuierende oder stufenweise Progression der kognitiven Defizite

Unterstützende Merkmale sind [12]:

1. früh auftretende Gangstörungen
2. motorische Unsicherheit und häufige Stürze

3. Blasenstörung (häufiger Harndrang, nicht urologisch erklärbar)
4. Pseudobulbärparalyse
5. Persönlichkeitsstörungen und Stimmungsänderungen, Abulie, Depression, emotionale Inkontinenz, andere subkortikale Defizite

13.1.3 Gemischte Demenz

Insbesondere bei älteren Demenzkranken findet sich häufig eine gemischte Pathologie aus Veränderungen einer Alzheimer-Krankheit und zusätzlichen vaskulären zerebralen Läsionen. In einer österreichischen Autopsiestudie mit 1.500 konsekutiven Demenzerkrankten zeigte sich eine Mischung aus Alzheimer-Pathologie und zerebrovaskulären Läsionen bei 16-20% und eine rein vaskuläre Erkrankung bei 10,8% der Demenzerkrankten [13].

Die IWG-Kriterien für die gemischte Demenz [14] beruhen auf

1. Klinischen Hinweisen und Biomarker-/Bildgebungsmarkern für das Vorliegen der Alzheimer-Krankheit
   - Typische klinische Präsentation oder eine der atypischen klinischen Präsentationen
   - Erniedrigtes Aß42 im Liquor und erhöhtes Tau-Protein bzw. phosphoryliertes Tau-Protein im Liquor oder positiver Amyloid-Nachweis mit PET
2. Klinischen Hinweisen und Biomarker-/Bildgebungsmarkern für das Vorliegen einer vaskulären Pathologie (beide erforderlich):
   - Anamnestisch bestehender Schlaganfall oder fokale neurologische Zeichen oder beides
   - MR-basierter Nachweis einer zu einem Schlaganfall korrespondierenden vaskulären Läsion oder Mikroangiopathie oder strategische Infarkte oder zerebrale Blutungen

13.1.4 Mild Cognitive Impairment (MCI)

Die den Demenzerkrankungen zugrundeliegenden pathologischen Gehirnveränderungen beginnen meist viele Jahre vor dem Auftreten erster klinischer Symptome. Darauf aufbauend wurde das Syndrom der leichten kognitiven Störung (MCI) als Prodromal- oder Risikosyndrom einer Demenz konzeptualisiert. MCI ist definiert als eine subjektive und objektivierbare kognitive Einbuße bei erhaltener Alltagskompetenz. Im Einzelfall kann eine Abgrenzung zur Demenz schwierig sein, da der Übergang von MCI zur leichten Demenz fließend ist.

Eine exakte und allgemeingültige MCI-Definition existiert bislang jedoch nicht [15]. MCI ist ein Syndrom und beinhaltet keine ätiologische Zuordnung. Vaskulär bedingte kognitive Beeinträchtigungen können sich als MCI oder als Demenz manifestieren [16,17].

13.1.5 Therapie von vaskulärer Demenz und MCI

13.1.5.1 Medikamentöse Behandlung

Im Vergleich zur Alzheimer-Demenz gibt es bei der vaskulären Demenz deutlich weniger Evidenz für eine wirksame medikamentöse Therapie. In einer Metaanalyse basierend auf RCTs mit Antidementiva (drei mit Donepezil, zwei mit Galantamin, eine mit Rivastigmin, zwei mit Memantin) über 6 Monate zeigte sich ein signifikanter Effekt aller Substanzen auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei der vaskulären Demenz. 10 mg Donepezil hatten einen Effekt auf die Alltagsfunktionen. Die Effekte waren insgesamt geringer als die Effekte der Acetylcholinesterase-Hemmer bei der Alzheimer-Demenz. Alle anderen Substanzen und Dosierungen zeigten keine signifikanten Effekte auf die untersuchten Zielgrößen [18].

Das Risiko einer Demenz ist bei Personen mit MCI erhöht. In großen RCTs konnte durch die Gabe der für die Alzheimer-Demenz zugelassenen Acetylcholinesterase-Hemmer keine Verzögerung des Übergangs von MCI zu Demenz erreicht werden [19]. Auch für Gingko biloba oder Vitamin E fand sich keine Wirksamkeit [2].

13.1.5.2 Kognitive Verfahren

Unter kognitiven Verfahren werden Interventionen verstanden, bei denen kognitive Funktionen (Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Sprache etc.) aktiviert werden. Diese Verfahren können eingeteilt werden in

1) kognitives Training (Durchführung von Übungen kognitiver Funktionen)
2) kognitive Stimulation (Anregung kognitiver Tätigkeit, z. B. über Aktivierung von Altgedächtnisinhalten oder Einbindung in Konversation)
3) kognitive Rehabilitation (unterschiedliche Kombination aus 1) und 2))
4) Realitätsorientierung (Förderung der Orientierung in Zeit und Raum durch Hinweise und Hilfen) und
5) Reminiszenz/autobiographische Arbeit (Aktivierung von autobiographischen, insbesondere emotional positiv besetzten Altgedächtnisinhalten)

Die Verfahren werden einzeln oder in der Gruppe und durch einen Therapeuten oder trainierte Angehörige durchgeführt [2].

In jüngerer Zeit ist deutlich geworden, dass kognitive Stimulation (nicht aber kognitives Training und kognitive Rehabilitation) positive Effekte auf Kognition und weitere Endpunkte zeigt. Für Realitätsorientierung und Reminiszenzverfahren finden sich Hinweise auf eine Wirksamkeit für alle Schweregrade der Demenz. Es existieren Hinweise für die Wirksamkeit von Ergotherapie bei Demenzerkrankten, insbesondere wenn Ergotherapie im häuslichen Umfeld stattfindet und

individuell ausgerichtet ist. Eine Einbeziehung der pflegenden Angehörigen in die ergotherapeutische Intervention kann deren psychische Belastung vermindern [2].

13.2 Leitlinienempfehlungen

13.2.1 Die deutsche S3-Leitlinie Demenzen enthält folgende Empfehlungen bzw. Statements [2]:

„Eine Untersuchung kognitiver Leistungen bei Personen ohne spezifische Beschwerden, aber mit hohem Risiko für kognitive Beeinträchtigungen bzw. Demenzen, die bereits im medizinischen Versorgungskontext sind, wie z.B. im Rahmen eines geriatrischen Assessments, kann sinnvoll sein, um weitergehende diagnostische und therapeutische Maßnahmen einzuleiten. Hierbei ist die Einwilligung des Betroffenen zu dieser Untersuchung zu beachten.“ (Anmerkung: Bei Patienten nach Schlaganfall liegt ein erhöhtes Risiko für kognitive Beeinträchtigungen vor, was die Durchführung eines Screenings rechtfertigen kann).

„Es existiert keine zugelassene oder durch ausreichende Evidenz belegte medikamentöse symptomatische Therapie für vaskuläre Demenzformen, die einen regelhaften Einsatz rechtfertigen. Es gibt Hinweise für eine Wirksamkeit von Acetylcholinesterase-Hemmern und Memantin, insbesondere auf exekutive Funktionen bei Patienten mit subkortikaler vaskulärer Demenz. Im Einzelfall kann eine Therapie erwogen werden (Empfehlungsgrad 0, Evidenzebene Ib, Leitlinienadaptation SIGN 2006)“

Die Behandlung der vaskulären Demenz mit einem Acetylcholinesterase-Hemmer oder Memantin ist eine Off-label-Behandlung und die Schwierigkeit des Off-label-Gebrauchs ist adäquat zu berücksichtigen.“

„Die Behandlung relevanter vaskulärer Risikofaktoren und Grunderkrankungen, die zu weiteren vaskulären Schädigungen führen, ist bei der vaskulären Demenz zu empfehlen. Good clinical practice, Expertenkonsens“

„Es gibt gute Gründe, eine gemischte Demenz als das gleichzeitige Vorliegen einer Alzheimer-Demenz und einer vaskulären Demenz zu betrachten. Folglich ist es gerechtfertigt, Patienten mit einer gemischten Demenz entsprechend der Alzheimer-Demenz zu behandeln. (Empfehlungsgrad 0, Evidenzebene IV, Leitlinienadaptation NICE-SCIE 2007)“

„Es gibt Evidenz für die Wirksamkeit von kognitiver Stimulation auf die kognitive Leistung bei Patienten mit leichter bis moderater Demenz. Kognitive Stimulation sollte empfohlen werden. (Empfehlungsgrad B, Evidenzebene IIb, Leitlinienadaptation NICE-SCIE 2007)“

„Es gibt Evidenz, dass ergotherapeutische, individuell angepasste Maßnahmen bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Demenz unter Einbeziehung der Bezugspersonen zum Erhalt der Alltagsfunktionen beitragen. Der Einsatz sollte angeboten werden. (Empfehlungsgrad B, Evidenzebene Ib, Leitlinienadaptation NICE-SCIE 2007)“

„Es gibt Hinweise, dass körperliche Aktivierung positive Wirksamkeit auf kognitive Funktionen, Alltagsfunktionen, psychische und Verhaltenssymptome, Beweglichkeit und Balance hat. Körperliche Aktivität sollte empfohlen werden. Es existiert jedoch keine ausreichende Evidenz für die systematische Anwendung bestimmter körperlicher Aktivierungsverfahren. (Empfehlungsgrad B, Evidenzebene Ib)“

Hausärztliche Versorgung:

„Bevor Patientinnen und Patienten mit Demenz in der Hausarzt-Praxis medikamentös behandelt werden, soll nach Möglichkeit eine Medikation mit anticholinergen Substanzen beendet werden. Neben einer Hyponatriämie ist eine laufende Medikation mit anticholinergen Substanzen wie Amitriptylin, Tiotropium, Scopolamin und Oxybutynin häufige Ursache für kognitive Störungen in der Hausarzt-Praxis. Bevor eine potenziell mit eigenen unerwünschten Wirkungen behaftete Demenztherapie begonnen wird, sollte das Potenzial unerwünschter Wirkungen beider Substanzgruppen minimiert werden.“

„Die Arzneimittelrichtlinie lässt eine Verordnung von Antidementiva zu Lasten der GKV nur zu, wenn Verlaufskontrollen durchgeführt werden und diese Kontrollen nicht eine deutliche Verschlechterung zeigen. Vor einer Behandlung sollen darum die Betroffenen und ggf. ihre Angehörigen darauf hingewiesen werden, dass eine Verlaufskontrolle geplant wird und ggf. zu einem Abbruch der Behandlung führen kann.“

MCI:

„MCI als klinisches Syndrom ist uneinheitlich definiert. Bei Hinweisen auf Vorliegen von Gedächtnisstörungen sollten diese objektiviert werden. (Good clinical practice, Expertenkonsens)“

„Aufgrund des erhöhten Risikos für Demenz bedürfen Betroffene mit MCI im weiteren Verlauf erhöhter Aufmerksamkeit. (Good clinical practice, Expertenkonsens)“

„Mögliche Ursachen eines MCI sollten mit angemessenen diagnostischen Maßnahmen geklärt werden. (Good clinical practice, Expertenkonsens)“

„Es gibt keine Evidenz für eine wirksame Pharmakotherapie zur Risikoreduktion des Übergangs von MCI zu einer Demenz. (Evidenzebene Ib)“

„Es gibt keine Evidenz für wirksame nichtpharmakologische Therapien zur Risikoreduktion des Übergangs von MCI zu einer Demenz. (Evidenzebene IV)“

Prävention:

„Vaskuläre Risikofaktoren und Erkrankungen (z.B. Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Adipositas, Nikotinabusus) stellen auch Risikofaktoren für eine spätere Demenz dar. Daher trägt deren leitliniengerechte Diagnostik und frühzeitige Behandlung zur Primärprävention einer späteren Demenz bei. Empfehlungsgrad B, Leitlinienadaptation NICE-SCIE 2007“

Es gibt Hinweise, dass bestimmte Ernährungsgewohnheiten (u.a. Konsum von Fisch, mediterrane Diät) protektiv bezüglich des Auftretens einer Demenz sein können. Es ist allerdings nicht möglich, aus der aktuellen Datenlage eine Ernährungsempfehlung abzuleiten, die über einer allgemein ausgewogenen Ernährung mit der Vermeidung von Übergewicht hinausgeht“ [20,21].

„Eine ausgewogene Ernährung (z.B. mediterrane Diät) wird zur allgemeinen Risikoreduktion empfohlen.“

„Regelmäßige körperliche Bewegung und ein aktives geistiges und soziales Leben sollten empfohlen werden. (Empfehlungsgrad B, Leitlinienadaptation NICE-SCIE 2007)“

„Regelmäßiger Alkoholkonsum wird nicht zur Prävention einer Demenz empfohlen.“

13.2.2 Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Mood, Cognition and Fatigue Following Stroke practice guidelines, Update 2015 (Auszug) [22]

All patients with clinically evident stroke or TIA should be considered at risk for vascular cognitive impairment (VCI) (Evidence Level A)

Screening and assessment for VCI:

Patients with stroke and TIA should be considered for screening for VCI (Evidence Level C).

Screening for VCI should be conducted using a validated screening tool, such as the Montreal Cognitive Assessment Test (MoCA) (Evidence Level C).

Assessment for VCI

Patients who demonstrate cognitive impairments in the screening process should be managed by healthcare professionals with expertise in the assessment and management of neurocognitive functioning. If required, a referral could be made to an appropriate cognitive specialist (Evidence Level C).

The impact of deficits on function and safety in activities of daily living and instrumental activities of daily living, and occupational and school functioning should also be assessed (e.g., driving, home safety) (Evidence Level C).

The results of these assessments should be used to guide selection and implementation of appropriate remedial, compensatory, and/or adaptive intervention strategies according to client-centered goals and current or anticipated living environment (Evidence Level B).

Screening for VCI should take into account any immediate factors that may impact assessment results, such as communication and sensorimotor deficits (speech and language, vision, hearing), delirium, hypoarousal, and other medical conditions that may have temporary impact on cognition (Evidence Level B).

Poststroke patients with suspected cognitive impairment should also be screened for depression, given that depression has been found to contribute to VCI (Evidence Level A).

Although screening or conducting assessments at different stages of care is important for guiding diagnosis and management, it is also important to be aware of the potential impact of multiple assessments on both the validity of the results as well as on the patient (e.g. practice effects, test fatigue) (Evidence Level B). *Thus, use of different equivalent assessment forms is recommended when available (e.g. MoCA has three versions).*

Management of VCI following stroke

Vascular risk factors (e.g. hypertension, diabetes) should be managed aggressively to achieve maximum risk reduction for future strokes (Evidence Level B).

Treatment of hypertension reduces cognitive decline, even in the absence of stroke events, and should be addressed for all patients with stroke and elevated blood pressure (Evidence Level A).

The benefits of vascular risk reduction on cognitive decline in older populations suggest extrapolation to individuals poststroke is warranted and should be addressed (Evidence Level B).

Interventions for cognitive impairment should be tailored according to the following considerations.

Goals should be patient centered and sensitive to the values and expectations of patient, family, and caregivers (Evidence Level B). *Goals and interventions should take into account the strengths and weaknesses of the cognitive profile and communication abilities* (Evidence Level C).

Patients with communication or cognitive issues may require additional support (e.g. family involvement) to optimize patient participation in goal setting and/or engagement in rehabilitation (Evidence Level C).

Interventions should be individualized, based on best available evidence, and have the long-term aim to facilitate resumption of desired activities and participation (e.g., self-care, home and financial management, leisure, driving, return to work) (Evidence Level C).

Severity of impairments: If the level of impairment has reached the moderate dementia stage, it is reasonable for interventions to be more focused on providing education and support for the caregiver in addition to, or in lieu of, cognitive rehabilitation with the patient (Evidence Level C)

Interventions with the patient can be broadly classified as either compensation strategies training or direct remediation/cognitive skill training. These approaches are not mutually exclusive, and, depending upon the impairments, activity limitations and goals may be offered together.

Compensation strategy training should focus on teaching strategies to manage impairments and is often directed at specific activity limitations to promote independence. It can include environmental changes or changing the way one performs an activity (Evidence Level B).

Direct remediation/cognitive skill training should focus on providing intensive specific training to directly improve the impaired cognitive domain. It can include drill and practice exercises, mnemonic strategies (ex: acronyms, songs), or computer-based tools directed at specific deficits (Evidence Level B).

It is reasonable to treat attention impairments with computerized skill training under the supervision of a therapist aimed at specific aspects of attention (Evidence Level B).

Evidence for impact on activity or participation limitations is limited, however, and requires more research (Evidence Level C).

Memory impairments may be treated with compensation using external strategies (e.g. assistive electronic and nonelectronic devices) and using internal strategies (e.g. encoding and retrieval strategies, self-efficacy training), with some evidence for benefits to activity limitations (Evidence Level B).

Executive function deficits may be treated with computerized skill training under the supervision of a therapist and/or compensation strategies, depending upon the specific impairment. There is some evidence for benefits to activity limitations (Evidence Level B).

Targeted computerized skill training directed by a therapist may be considered for working memory deficits (Evidence Level B). *Internal strategy training may be considered and includes strategies to improve goal management, problem solving, time pressure management, and metacognitive reasoning* (Evidence Level B)

Aerobic exercise can be considered for treatment of cognitive impairments including attention, memory, and executive function (Evidence Level B), *although evidence for benefits to physical activity and/or participation limitations is limited.*

Exercise may be considered to slow cognitive decline in those with vascular disease without presence of stroke (Evidence Level B)

Pharmacotherapy for VCI following stroke

Cholinesterase inhibitors (donepezil, rivastigmine, and galantamine) and the NMDA receptor antagonist memantine may be considered in individual stroke patients with vascular dementia, based on randomized trials showing small magnitude benefits in cognitive outcomes. However, the clinical relevance of these benefits remains controversial; therefore, the use of these medications should be based on clinical judgment that small improvements in cognition would have a meaningful impact on the patient's quality of life (Evidence level B).

13.3 Definitionen

Eine leichte kognitive Beeinträchtigung wird definiert durch ein Ergebnis im MoCA-Test von 20-25 von maximal 30 Punkten und dem Fehlen von Beeinträchtigungen im Alltag durch kognitive Einschränkungen.

Bei einem MoCA-Test < 20 wird von einer mindestens mittelschweren kognitiven Beeinträchtigung ausgegangen. Wenn gleichzeitig anamnestisch und/oder fremdanamnestisch feststellbare Beeinträchtigungen im Alltag bestehen, wird die Verdachtsdiagnose einer dementiellen Entwicklung gestellt.

Ein MoCA-Test Ergebnis < 20 Punkte bei Studieneinschluss stellt ein Ausschlusskriterium dar.

13.4 Ziele

Ziel der Interventionen ist es

1) durch eine Optimierung sämtlicher vaskulärer Risikofaktoren und der Medikation einem Abbau kognitiver Fähigkeiten vorzubeugen. (Anmerkung: Es ist jedoch nicht davon auszugehen, dass in der kurzen Beobachtungszeit von einem Jahr bereits relevante und statistisch signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen erkennbar sind).
2) entstehende kognitive Defizite früher zu erkennen und die Patienten bzw. ihre Angehörigen entsprechend zu beraten und ggf. eine geeignete medikamentöse und/oder nicht-medikamentöse Therapie einzuleiten.

13.5 Definition der Hypothesen / des sekundären Endpunkts

In der Studie werden die Hypothesen überprüft, ob

1) eine optimierte Behandlung vaskulärer Risikofaktoren zu einer tendenziell geringeren Einschränkung der kognitiven Leistungsfähigkeit ein Jahr nach einem Schlaganfall führt
    a. nach Adjustierung für das kognitive Niveau (MoCA) bei Aufnahme und für andere potentielle Einflussfaktoren (z.B. Bildung, die sich zwischen beiden Gruppen als unterschiedlich erweisen) bzw.
    b. als Differenz des MoCA bei Studieneinschluss und nach einem Jahr
2) Einschränkungen kognitiver Leistungsfähigkeit (definiert als MoCA < 26) nach einem Jahr in den Interventionsgruppen früher detektiert werden und
3) In den Interventionsgruppen mehr medikamentöse und nicht-medikamentöse kognitionsfördernde Therapien bzw. eine Beratung von Patienten und/oder Angehörigen innerhalb eines Jahres initiiert werden

Sekundärer Endpunkt:

1) Anteil der Patienten, die selbst oder deren Angehörigen innerhalb eines Jahres nach Schlaganfall eine Beratung bezüglich ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit und/oder die eine kognitionsfördernde Therapie erhalten (Zähler) an allen Patienten, bei denen nach 1 Jahr ein leichtes kognitives Defizit (MCI; MoCA <26) oder eine Demenz festgestellt werden (Nenner)

13.6 Intervention und Empfehlungen

13.6.1 Intervention

In den Interventionszentren wird bei jedem Besuch anamnestisch und wenn möglich fremdanamnestisch erfasst, ob sich Hinweise ergeben auf eine Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten insbesondere von Gedächtnis und Konzentrationsvermögen.

Beim Visit nach 6 Monaten wird ein MoCA-Test durchgeführt.

Bei Auffälligkeiten anamnestisch und/oder im MoCA-Test erfolgen nach Maßgabe des Schlaganfall-Koordinators:

- eine ausführliche neuropsychologische Testung
- eine eingehende Information des Patienten und seiner Angehörigen über sämtliche Testergebnisse und eine ausführliche Beratung bezüglich weiterer Maßnahmen und Verhaltensweisen (s.u.) und möglicher Therapien

In den Kontroll- und den Interventionszentren erhalten alle Patienten bei Studieneinschluss und nach einem Jahr eine Testung mittels MoCA. Bei allen (max. 3) Testungen werden verschiedenen Versionen des MoCA angewandt. Es existieren 3 verschiedene Versionen. Dabei werden in der Basisuntersuchung und in den Verlaufsuntersuchungen jeweils verschiedene Versionen eingesetzt, um das Risiko einer Verzerrung durch eine wiederholte Durchführung zu minimieren.

Falls Bedarf an zusätzlichen Kurztests besteht, sollen je nach Fragestellung andere benutzt werden, z.B. MMSE oder DemTect.

13.6.2 Empfehlungen

13.6.2.1 Allgemeine Empfehlungen

Bei Hinweisen auf eine Verschlechterung kognitiver Fähigkeiten soll die Medikation überprüft werden und alle potentiell kognitionsbeeinflussenden Medikamente insofern möglich abgesetzt werden (z. B. trizyklische Antidepressiva).

13.6.2.2 Diagnostik

- Eine frühe Diagnosestellung ist aufgrund präventiver und therapeutischer Aspekte ratsam. Gleichzeitig erfordert die Frühdiagnostik besondere Sorgfalt, um die Möglichkeit der Stellung einer falsch-positiven Diagnose, die insbesondere früh im Krankheitsverlauf besteht, zu minimieren [2].
- Bei Hinweisen auf einen kognitiven Abbau sollen die verschiedenen möglichen Ursachen erwogen werden wie erhöhter Alkoholabusus, Drogen, Medikamente (s.o.) oder Erkrankungen, die sich laborchemisch (z.B. Schilddrüsenfunktionsstörung (inkl. Schilddrüsenantikörper), Leber- oder Niereninsuffizienz, Vitamin B12-Mangel, Lues-Serologie, HIV-Test) oder mittels zerebraler Bildgebung (chronische Subduralhämatome, NPH, ...) abklären lassen.
- Eine ausführliche neuropsychologische Diagnostik soll je nach Situation erwogen werden: Sie sollte bei fraglicher oder leichtgradiger Demenz zur differenzialdiagnostischen Abklärung eingesetzt werden. Die Auswahl der geeigneten Verfahren richtet sich nach Fragestellung, Krankheitsstadium und Erfahrung des Untersuchers. Beeinflussende Variablen, wie z.B. prämorbides Funktionsniveau, Testvorerfahrung, Ausbildungsstatus und soziokultureller Hintergrund oder Sprachkenntnisse, müssen berücksichtigt werden [2].
- Eine vertiefte neuropsychologische Untersuchung leistet bei einem klinisch nicht eindeutigen Befund, im frühen Stadium oder zur ätiologischen Zuordnung eines Demenzsyndroms einen wesentlichen Beitrag. Eine Demenzdiagnose kann

jedoch nicht alleine anhand eines neuropsychologischen Testbefundes gestellt werden, da die Demenzdiagnose als wesentliches Merkmal zusätzlich Funktionseinschränkungen bei Alltagsaktivitäten umfasst, die in der neuropsychologischen Untersuchung nicht abgebildet werden [2].
- Für die Interpretation der Ergebnisse neuropsychologischer Verfahren sollen alle aus der Anamnese sich ergebenden Informationen berücksichtigt werden, die einen Einfluss auf das Leistungsvermögen der untersuchten Person haben können, wie soziokultureller Hintergrund, Ausbildungsgrad, besondere Fähigkeiten, früheres Leistungsniveau, Sprachkompetenz, sensorische Funktionen, psychiatrische oder körperliche Erkrankungen sowie Testerfahrungen, auch wenn nicht für alle Faktoren validierte Normwerte in Bezug auf das kognitive Leistungsniveau zur Verfügung stehen [2].
- Beeinträchtigungen der Funktionsfähigkeit im Alltag müssen erfragt werden; sie sind ein wesentliches diagnostisches Kriterium einer Demenz.

13.6.2.3 Aufklärung der Patienten und seiner Angehörigen

Die Erkrankten und ihre Angehörigen sollen über die Ursache, die Symptomatik, die Prognose, die Behandlung und über präventive Maßnahmen in angemessener Weise aufgeklärt werden.

Sehr wichtig ist es, über Verhaltensweisen im Umgang mit der Erkrankung, über Hilfe- und Unterstützungsangebote, über die Leistungen der Kranken- und Pflegeversicherung und über Betroffenen- und Angehörigenverbänden, z.B. Alzheimer-Gesellschaft, aufzuklären. Dem Informationsbedürfnis der Erkrankten und der Angehörigen soll umfassend Rechnung getragen werden [2].

Ein geschulter und ausreichend erfahrener Arzt oder Neuropsychologe oder ein in Demenzbetreuung ausgebildeter Ergotherapeut oder Angehörige anderer Berufsgruppen mit ausreichender Erfahrung in der Betreuung von Demenzkranken sollen die Beratung des Patienten und seiner Angehörigen vornehmen.

Patienten sollen auf die möglichen Einschränkungen ihrer KFZ-Fahreignung hingewiesen werden.

13.6.2.4 Therapie

Bei einer vaskulären Demenz kann eine Therapie mit Acetylcholinesterase-Hemmern und Memantin erwogen werden, wenn die erwartbaren kleinen kognitiven Verbesserungen Bedeutung für den Patienten haben können. Patienten und Angehörige sollen auf die erwartbaren Effekte hingewiesen werden. Eine Absprache mit dem Hausarzt und ggf. mit einem niedergelassenen Neurologen oder Psychiater sollte aufgrund des Off-label Status erfolgen.

Eine gemischte Alzheimer- und vaskuläre Demenz soll wie eine Alzheimer Demenz z.B. mit Acetylcholinesterase-Hemmer oder Memantine behandelt werden.

Bei leichter bis mittelgradiger Demenz sollen Ergotherapie und ggf. eine kognitive Stimulationsbehandlung oder andere im Einzelfall verfügbare und angemessene Therapien verordnet werden (z.B. Musiktherapie).

Aufmerksamkeits- und exekutive Funktionsdefizite können mit einem computerbasierten Training unter Aufsicht eines Therapeuten behandelt werden.

Bei Gedächtnisstörungen sollen kompensatorische Strategien mit dem Patienten besprochen und entwickelt werden.

Auf die Bedeutung ausreichender körperlicher Aktivität und auf eine „gesunde Ernährung“ (mediterrane Diät; s. Kap. 10) soll hingewiesen werden.

13.7 Literatur

1. Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol 2009; 8**:** 1006–1018.
2. Deuschl G MW. S3-Leitlinie Demenzen. *AWMF-Register Nr. 038/013* 2016;
3. Ziegler U, Doblhammer G. [Prevalence and incidence of dementia in Germany--a study based on data from the public sick funds in 2002]. Gesundheitswesen 2009; 71**:** 281–90.
4. Qiu C, De Ronchi D, Fratiglioni L. The epidemiology of the dementias: an update. Curr Opin Psychiatry 2007; 20**:** 380–5.
5. Satizabal CL, Beiser AS, Chouraki V, Chêne G, Dufouil C, Seshadri S. Incidence of Dementia over Three Decades in the Framingham Heart Study. N Engl J Med 2016; 374**:** 523–532.
6. Kivipelto M, Solomon A. Alzheimer's disease - the ways of prevention. J Nutr Health Aging 2008; 12**:** 89S–94S.
7. Alonso A, Jacobs DR, Menotti A, Nissinen A, Dontas A, Kafatos A, et al. Cardiovascular risk factors and dementia mortality: 40 years of follow-up in the Seven Countries Study. J Neurol Sci 2009; 280**:** 79–83.
8. Friberg L, Rosenqvist M. Less dementia with oral anticoagulation in atrial fibrillation. Eur Heart J 2017; 1–9.

9. Jeff D. Williamson and The SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive Versus Standard Systolic Blood Pressure Control and the Risk of Mild Cognitive Impairment and Dementia: Results from SPRINT MIND. in *AAIC Conference 2018*

10. Kjeldsen SE, Narkiewicz K, Burnier M, Oparil S. Intensive blood pressure lowering prevents mild cognitive impairment and possible dementia and slows development of white matter lesions in brain: the SPRINT Memory and Cognition IN Decreased Hypertension (SPRINT MIND) study. Blood Press 2018; 27**:** 247–248.

11. Croll PH, Voortman T, Ikram MA, Franco OH, Schoufour JD, Bos D, et al. Better diet quality relates to larger brain tissue volumes: The Rotterdam Study. Neurology 2018; 90**:** e2166–e2173.

12. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. Neurology 1993; 43**:** 250–60.

13. Jellinger KA, Attems J. Neuropathological evaluation of mixed dementia. J Neurol Sci 2007; 257**:** 80–7.

14. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. Lancet Neurol 2014; 13**:** 614–29.

15. Matthews FE, Stephan BCM, McKeith IG, Bond J, Brayne C, Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. Two-year progression from mild cognitive impairment to dementia: to what extent do different definitions agree? J Am Geriatr Soc 2008; 56**:** 1424–33.

16. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. Stroke 2011; 42**:** 2672–713.

17. Rockwood K, Wentzel C, Hachinski V, Hogan DB, MacKnight C, McDowell I. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. Vascular Cognitive Impairment Investigators of the Canadian Study of Health and Aging. Neurology 2000; 54**:** 447–51.

18. Kavirajan H, Schneider LS. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet Neurol 2007; 6**:** 782–92.

19. Raschetti R, Albanese E, Vanacore N, Maggini M. Cholinesterase inhibitors in mild cognitive impairment: a systematic review of randomised trials. PLoS Med 2007; 4**:** e338.

20. Féart C, Samieri C, Rondeau V, Amieva H, Portet F, Dartigues J-F, et al. Adherence to a Mediterranean diet, cognitive decline, and risk of dementia. JAMA 2009; 302**:** 638–48.

21. Scarmeas N, Luchsinger JA, Schupf N, Brickman AM, Cosentino S, Tang MX, et al. Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease. JAMA 2009; 302**:** 627–37.

22. Eskes GA, Lanctôt KL, Herrmann N, Lindsay P, Bayley M, Bouvier L, et al. Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Mood, Cognition and Fatigue Following Stroke practice guidelines, update 2015. Int J Stroke 2015; 10**:** 1130–40.

14 Heil- und Hilfsmittelversorgung

14.1 Hintergrund

Motorische Funktionsstörungen - insbesondere Hemiparesen - sind die häufigsten neurologischen Ausfälle nach ZNS-Schädigungen. Sie kommen bei über 80% aller Patienten mit Schlaganfällen vor und über 50 % zeigen residuale Paresen, insbesondere von Arm und Hand. Etwa ein Drittel aller Schlaganfallpatienten bleiben im täglichen Leben auf fremde Hilfe angewiesen, 20 % brauchen Hilfe bei der Fortbewegung und 70 % bleiben in ihrer Berufs- und Erwerbsfähigkeit eingeschränkt [1]. Neben motorischen Funktionsstörungen stellen auch **Aphasien**, **Schluckstörungen** und **kognitive Einschränkungen** häufige Folgen eines Schlaganfalls dar.

14.1.1 Aphasien

Aphasien werden durch Läsionen einer oder mehrerer Komponenten des Sprachnetzwerks verursacht, das bei mehr als 90% der Menschen in der linken Großhirnhemisphäre liegt. Etwa 30 % aller Patienten mit erstmaligem Schlaganfall sind initial aphasisch, mit einer Inzidenzrate von 43 pro 100.000 Einwohner [2]. In einer retrospektiven Untersuchung von mehr als 6.000 Patienten mit erstmaligem Infarkt waren 26 % initial aphasisch [3]. Die Prävalenz zerebrovaskulär bedingter Aphasien in Deutschland wird auf ca. 70.000 geschätzt, die jährliche Inzidenz neu auftretender behandlungsbedürftiger Aphasien nach Schlaganfall auf rund 25.000 [4]. Unter den initial aphasischen Patienten haben 44 % der nach 6 Monaten noch Überlebenden keine Aphasie mehr [5]. Bei etwa einem Drittel der Patienten mit anfänglicher Aphasie normalisieren sich die Sprachfunktionen in den ersten 4 Wochen weitgehend, danach flacht die Kurve der Spontanrückbildung zunehmend ab [6]. In einer englischen Kohortenstudie an unausgewählten konsekutiven Schlaganfallpatienten litten ein Jahr nach Entlassung noch 19 % unter Kommunikationsstörungen [7].

14.1.2 Dysphagien

Dysphagien treten in der Akutphase des Schlaganfalls bei über 60 %, Aspirationen in über 20 % der Patienten auf [8]. Innerhalb von ca. 2 Wochen versterben etwa 25 % der dysphagischen Schlaganfallpatienten, weitere 25 % erholen sich in der gleichen Zeit spontan [9]. Die Häufigkeit von Aspirationspneumonien in der akuten Schlaganfallphase kann durch ein systematisches Screening von 5,4 % auf 2,4 % reduziert werden [10]. Ein Screening sollte innerhalb der ersten 72 Stunden erfolgen, in erster Linie mit dem für die Durchführung von Pflegepersonen entwickelten „*Standardized Swallowing Assessment*“ (SSA; Sensitivität 97%, Spezifität 90%) [11,12].

14.1.3 Kognitive Einschränkungen

Kognitive Einschränkungen unterschiedlichster Schweregrade finden sich bei 30 – 50 % der Schlaganfallpatienten und sind insbesondere bei jüngeren Betroffenen häufig ein wesentlicher Faktor, der die Wiederaufnahme der Berufstätigkeit verhindert bzw. verzögert. Ein gezieltes neuropsychologisches Assessment und eine störungsspezifische Therapie sind daher von erheblicher Relevanz für die weitere Prognose.

Eingebettet in die „*Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF)*“ soll Rehabilitation die Funktionsfähigkeit bzw. die Defizite in der Funktionsfähigkeit eines Menschen erfassen und verbessern. Die rehabilitationsspezifische Diagnostik zielt darauf, die Folgen von Erkrankungen und Symptomen zu messen und im Verlauf zu dokumentieren. Sie bildet die Grundlage beim Erstellen alltagsrelevanter und ggf. berufsrelevanter Therapieziele sowie bei der Wahl und – falls erforderlich – Anpassung geeigneter therapeutischer Methoden. Dabei steht nicht nur die Schädigung im Mittelpunkt, sondern es soll auch der Einfluss von personenbezogenen (Alter, Geschlecht, Lebensstil, Ausbildung, Beruf etc.) und Umweltfaktoren (materielle, soziale, politische, mentale Umgebung) berücksichtigt werden. „Behinderung“ kann sich demnach aus der negativen Wechselwirkung zwischen der Gesundheitsstörung sowie Umweltfaktoren und personenbezogenen Faktoren ergeben.

14.1.4 Hilfsmittel

Eine prospektive Studie zur Erfassung der Hilfsmittelversorgung bei 976 Patienten mit Halbseitenlähmung ergab, dass Patienten der Phase B (Frührehabilitation) im Mittel 4,8, in der Phase C 3,1 und in der Phase D 0,6 Hilfsmittel pro Person während des stationären Aufenthaltes erhielten [13]. 6 Monate nach Entlassung aus der Klinik gaben über 80 % an, dass sie mit den ausgegebenen Hilfsmitteln zufrieden seien und diese regelmäßig im Alltag einsetzen würden. Eine weitere Versorgung nach dem stationären Aufenthalt war bei 17 % erforderlich, meistens aufgrund initial fehlender Kostenzusagen oder einer funktionellen Verschlechterung [14].

Technische Hilfsmittel – wie Rollstühle, Orthesen, Gehstöcke, Hilfen im Bad, Toilette und Haushalt – sind integraler Bestandteil der neurologischen Rehabilitati-

on. Sie tragen wesentlich zur Wiedereingliederung behinderte Patienten in das tägliche Leben bei.

Hilfsmittel umfassen Produkte, die im Einzelfall notwendig sind, um

1. „einer drohenden Behinderung vorzubeugen,
2. den Erfolg der Heilbehandlung zu sichern oder
3. eine Behinderung bei der Befriedigung von Grundbedürfnissen des täglichen Lebens auszugleichen, soweit sie nicht allgemeine Gebrauchsgegenstände des täglichen Lebens sind" (SGB IX § 31, Abs. 1).

Als rechtliche Grundlagen für die Verordnung von Hilfsmitteln für gesetzlich versicherte Patienten dienen die Sozialgesetzbücher mit ihren entsprechenden Paragraphen:

- SGB V (gesetzliche Krankenversicherung) § 33 Hilfsmittel, § 128 Hilfsmittelverzeichnis
- SGB VII (gesetzliche Unfallversicherung) § 31 Hilfsmittel
- SGB XI (gesetzliche Pflegeversicherung) § 40 Pflegehilfsmittel und technische Hilfen
- SGB IX (Rehabilitation und Teilhabe behinderter Menschen)
- KHV (Kommunikationshilfenverordnung)
- BGG (Behindertengleichstellungsgesetz)

14.1.4.1 Hilfsmittelverzeichnis

Der GKV-Spitzenverband hat gemäß § 139 SGB V ein systematisch strukturiertes Hilfsmittelverzeichnis und als Anlage dazu ein Pflegehilfsmittelverzeichnis erstellt. In dem Verzeichnis sind von der Leistungspflicht der Kranken- und Pflegekassen umfasste Hilfsmittel aufgeführt: *https://hilfsmittel.gkv-spitzenverband.de/home.action*

Das Hilfsmittelverzeichnis gliedert sich in Anlehnung an das jeweilige Therapieziel in 33 unterschiedliche Produktgruppen. Das Pflegehilfsmittelverzeichnis besteht aus weiteren sechs Produktgruppen. Das Verzeichnis kann online einfach durchsucht werden, relevante Informationen einschließlich Indikation sind übersichtlich dargestellt.

14.1.4.2 Spezifische und zeitgerechte Versorgung

- Die Versorgung mit Hilfsmitteln soll medizinisch ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sein. Von gleichartig wirkenden Hilfsmitteln ist im Rahmen der Indikationsstellung das nach Art und Umfang dem Gebot der Wirtschaftlichkeit entsprechende zu verordnen.
- Soviel Unterstützung wie nötig, aber so wenig wie möglich. Neben den Funktionseinschränkungen des Patienten, die ausgeglichen werden sollen, sind die verbliebenen Fähigkeiten zu berücksichtigen.
- Vor einer Verordnung sollten Patienten das jeweilige Hilfsmittel ausprobieren können. Bei Bedarf sollte der Umgang mit einem Hilfsmittel durch Patienten und/oder betreuende Angehörige geübt werden. Betreuende Angehörige in die Hilfsmittelversorgung einbeziehen.

14.2 Leitlinienempfehlungen

14.2.1 S2k-Leitlinie „Rehabilitation von sensomotorischen Störungen“ der DGN [15]

Empfehlungen:

- Für die Wiederherstellung sensomotorischer Störungen und Wiedereingliederung der Betroffenen ist ein differenziertes Assessment der funktionellen Fähigkeiten zum Erstellen alltags- und berufsrelevanter Therapieziele erforderlich.
- Der forcierte Gebrauch („constraint-induced movement therapy") ist bei Schlaganfallpatienten, die eine motorische Teilfunktion des paretischen Armes aufweisen, wirksam und konventionellen Physiotherapieverfahren überlegen und soll – ggf. in modifizierter Form (z. B. wenige Stunden am Tag Restriktion) – angeboten werden, wenn dies indiziert und organisatorisch umsetzbar ist. Bei hochgradigen Paresen wird das aktive Üben selektiver einfacher Bewegungen empfohlen. Eine nachweislich wirksame Form ist das Arm-Basis-Training, insbesondere wenn früh nach dem Schlaganfall eine Verbesserung der willentlichen Bewegungsfähigkeit in den einzelnen Abschnitten des Armes erreicht werden soll. Bei mittelgradigen bis leichten Paresen wird das aktive Üben komplexerer Handbewegungen empfohlen. Diese Bewegungen können in Abhängigkeit von den Rehabilitationszielen aufgabenspezifisch und/oder alltagsbezogen sein. Als Organisationsform der Behandlung sollte ein mehrwöchiges Zirkeltraining ausreichender Intensität (z. B. 3 Stunden pro Woche für mehrere Wochen) bedacht werden. Eine nachweislich wirksame Form ist auch das Arm-Fähigkeits-Training, insbesondere wenn bei Schlaganfallpatienten mit leichter Parese die Feinmotorik und Geschicklichkeit verbessert werden sollen.
- Eine zur üblichen Therapie zusätzliche Spiegeltherapie kann bei Schlaganfallpatienten mit Armparese durchgeführt werden, wenn eine Verbesserung der motorischen Funktionen insbesondere bei distaler Plegie oder wenn eine Schmerzreduktion bei komplexem regionalem Schmerzsyndrom (CRPS) angestrebt wird.
- Für bereits selbstständig gehfähige Patienten eignet sich das Laufbandtraining, um Ganggeschwindigkeit und Ausdauer zu steigern, ist je-

doch einem „aufgabenorientierten" Üben gleicher Intensität nicht überlegen. Gehtraining mit einem elektromechanischen Gangtrainer ist für nicht gehfähige hemiparetische Patienten einer konventionellen Behandlung bezüglich der Verbesserung der Gehfähigkeit überlegen. Bei gehfähigen Patienten ist eine Verbesserung des Gangmusters durch robotergestützte Systeme nicht belegt. Maßnahmen zur Verbesserung der Gehfähigkeit sollten durch ergotherapeutisches Verkehrstraining ergänzt werden, um Mobilität im außerhäuslichen Alltag zu gewährleisten.
- Bei Zielen in Bezug auf die Verbesserung von Aktivitäten des täglichen Lebens („activities of daily living", ADL) soll den Patienten zusätzlich zu motorischem Training auch ADL-bezogene Ergotherapie angeboten werden.
- Aus der derzeitigen Datenlage ist trotz einiger positiver Berichte eine spezifische Pharmakotherapie in der Rehabilitation sensomotorischer Störungen für den breiten klinischen Einsatz nach wie vor nicht zu empfehlen.
- Kardiorespiratorisches Training nach Schlaganfall verbessert die Gehfunktion. Ein zusätzliches Krafttraining bei Schlaganfallpatienten verbessert die Kraftentfaltung in paretischen Muskeln und die Alltagsaktivität. Widerstandstraining verbessert die Kraft, die Ganggeschwindigkeit und das funktionelle Outcome ohne Verstärkung der Spastik.

14.2.2 S2e-Leitlinie „Rehabilitation der Mobilität nach Schlaganfall (ReMoS)“ der DGNR [16]

Leitfragen:

- Welche Rehabilitationsmaßnahmen führen nachgewiesener weise bei Patienten mit einem Schlaganfall oder einer Hemiparese nach Schlaganfall zu einer Verbesserung der a) Gehfähigkeit, b) Stand- und Gangsicherheit (Sturzrisiko, Balance) und c) Gehgeschwindigkeit und/oder Gehstrecke?
- Welche Rehabilitationsmaßnahmen können zur Verbesserung der oben genannten Zielparameter empfohlen werden? Es können unterschiedliche Empfehlungen für Patienten im akuten, subakuten oder chronischen Stadium nach Schlaganfall und für initial nicht gehfähige oder gehfähige Patienten resultieren.
- Für die umfangreiche Darstellung der Empfehlungen wird auf den Leitlinientext verwiesen.

14.2.3 S1-Leitlinie „Rehabilitation aphasischer Störungen nach Schlaganfall“ der DGN [17]

Empfehlungen:

- Systematische Sprachtherapie soll bereits in der frühen Phase der Spontanerholung beginnen.
- Sprachtherapie soll bei Vorliegen behandlungsbedürftiger Kommunikationsstörungen möglichst täglich stattfinden. Nachweisbar wirksam ist die Sprachtherapie bei einer Intensität von mindestens 5 – 10 Stunden pro Woche.
- Je nach den individuellen Rehabilitationszielen und der Dynamik der erreichbaren Verbesserungen sind intensive Intervallbehandlungen auch mehr als 12 Monate nach dem Schlaganfall zu empfehlen.
- In den späteren Verlaufsphasen ist es sinnvoll, den Transfer der erworbenen sprachlichen Fähigkeiten und die Anpassung an spezifische Alltagsanforderungen sowie die Aufrechterhaltung der wiedergewonnenen Sprachfähigkeiten weiterhin therapeutisch zu unterstützen.

14.2.4 S1-Leitlinie „Technische Hilfsmittel“ der DGN [18]

Allgemein:

- Die am häufigsten verordneten Hilfsmittel für hemiparetische Patienten dienen der Förderung der Mobilität (z. B. Rollstühle, Stöcke, Orthesen), der Kompetenz im Bad (z. B. Haltegriffe), in der Toilette (z. B. Toilettensitzerhöhung) und im Haushalt (z. B. Nagelbrett).
- Wichtig ist, rechtzeitig an die Hilfsmittelversorgung zu denken und den Patienten die Hilfsmittel in der Klinik bereits ausprobieren zu lassen.
- Ein in der Neurorehabilitation tätiger Arzt sollte sich Kompetenz in Fragen der Hilfsmittelversorgung aneignen; wichtig dabei ist die Einordnung der verschiedenen auf dem Markt angebotenen Hilfsmittel nach funktionellen Gesichtspunkten.
- Hilfsmittel dienen nicht nur der Kompensation von Defiziten, sondern sie sollen dem Patienten auch die Möglichkeit bieten, möglichst früh selbstständig aktiv zu üben.
- Der Arzt sollte sich im Verlauf der Rehabilitation immer wieder fragen, ob der Patient das verordnete Hilfsmittel noch benötigt; keine unnötige Abhängigkeit schaffen.

Speziell:

- Bei hemiparetischen Patienten mit Schulterschmerzen sollte die Verordnung einer Schulterorthese (mit Schulterkappe, Oberarm- und Unterarmmanschette) erfolgen.

- Es sollte bei Rollstühlen immer eine individuelle Anpassung erfolgen, eine Standardversorgung ist nicht sinnvoll. Der Rollstuhl ist ein Fortbewegungsmittel und nicht eine Sitzgelegenheit für den ganzen Tag, ein nicht angepasster Rollstuhl ist nicht nur nicht hilfreich, sondern behindert den Patienten zusätzlich. Angehörige und das soziale Umfeld sind in die individuelle Versorgung mit einzubeziehen. Für Empfehlungen hinsichtlich Sitzbreite, -tiefe, -höhe, etc. wird auf die S1-Leitlinie der DGN (Technische Hilfsmittel) verwiesen [18].
- Gehhilfen dienen der Verbreiterung der Unterstützungsfläche, beispielhaft genannt seien Unterarmgehstützen, 4-Punkt-Gehstützen, Stöcke (am besten mit anatomischem Griff), Rollatoren und Deltagehräder. Für Hemiparese-Patienten wird immer wieder diskutiert, dass der Gebrauch von einseitigen Gehstützen auf der nicht betroffenen Seite ein asymmetrisches Gangmuster mit Rumpfseitneigung fördert. Allerdings konnten ganganalytische Studien keinen Einfluss der Art oder der Höhe der Gehstütze auf die Gangsymmetrie, Rumpfkinematik und das Aktivierungsmuster verschiedener Bein- und Rumpfmuskeln nachweisen [19]. Stöcke sollten frühzeitig verordnet werden, der Patient muss sich sicher fühlen. Tragen der richtigen Schuhe, auch zu Hause, um Stürze zu vermeiden.
- Sprungelenksorthesen sollten nach funktionellen Gesichtspunkten beurteilt werden, wesentliche Kriterien sind das Ausmaß des Dorsiflexions- und Plantarflexionsstopps, die Minderung einer Inversionsfehlstellung und kosmetische Überlegungen. Patienten gehen mit einer Orthese signifikant schneller, sicherer und effizienter, das heißt, das Sturzrisiko ist gemindert und die Patienten verbrauchen weniger Energie pro zurückgelegter Wegstrecke [20]. Hauptindikationen sind ein Hängenbleiben mit dem Fuß (Plantarflexionsstopp), die übermäßige Vorverlagerung der Tibia in der Standbeinphase (Dorsiflexionsstopp) und die Inversionsfehlstellung.
- Knieorthesen bieten sich bei Knieinstabilität mit paresebedingtem Kollaps bzw. einer Kniehyperextension im Mittstand (entweder paresebedingt oder als Folge der Extensorspastik) an. Beim Sitz der Orthese ist immer darauf zu achten, dass die Orthese nicht verrutscht bzw. sich verdreht, sodass die Höhe der Gelenkachse nicht mit der anatomischen übereinstimmt.
- Zur Erleichterung des Badewannen-Ein- und -Ausstiegs dienen Badewannenlifter, ggf. mit Drehscheibe und Rückenlehne. Bei weniger schwer betroffenen Patienten hilft ein Badebrett mit Griff auf der nicht betroffenen Seite. Ebenfalls nützlich sind eine Antirutschmatte und ein oder mehrere Haltegriffe (Länge ca. 30 cm) an der Wand. Für hemiparetische Patienten, die innerhalb der Wohnung bereits wieder gehfähig sind, empfiehlt sich eine Toilettensitzerhöhung ohne Armlehne, um die Rumpfaufrichtung zu fördern, bei paraparetischen Patienten dagegen ein Schwenkstützgriff, ggf. mit zusätzlichem Griff an der Wand.
- Zur Minderung der Sturzgefahr des Patienten hat es sich bewährt, Türschwellen und Teppichläufer zu entfernen, Lichtschalter sollten auf erreichbarer Höhe montiert sein. Fenster und Heizungskörper sollte der Patient ggf. nach Modifikation selbstständig betätigen können, wobei sich kommerziell angebotene Aufsätze nur bedingt bewährt haben. Möbel sind so umzustellen, dass bei Rollstuhlpflichtigkeit Platz geschaffen wird, wohingegen bei sturzgefährdeten, gehfähigen Patienten die Möbel eher eng zu stellen sind.
- Kommunikationshilfen mit schrift- oder bildgestützter Eingabe und Sprachausgabe dienen der Unterstützung bei der alltäglichen Kommunikation bei Dysarthrie, Sprechapraxie und Aphasie. Zu den Kommunikationshilfen gehören nichttechnische und technische Hilfen, behinderungsgerechte Software für Kommunikationsgeräte sowie Signalanlagen für Gehörlose. Bei der Auswahl und Anpassung von Kommunikationshilfen sind klinischer Verlauf und neuropsychologische Begleitsymptome unbedingt zu berücksichtigen. Liegen keine Störungen der Schriftsprache vor, werden technische Hilfen mit Schrifteingabe und Sprachausgabe empfohlen.

14.3 Heilmittel

14.3.1 Definitionen

Heilmittelversorgung versteht sich als 1) Analyse der erforderlichen Heilmittel, 2) Verordnung der erforderlichen Heilmittel, d. h. Physiotherapie, Ergotherapie, Sprach- und Schlucktherapie und ggf. Neuropsychologie entsprechend der vorliegenden Beeinträchtigung und unter Berücksichtigung der Wiederherstellung der ADL. Die Patienten sollten direkt bei der Durchführung von Alltagsaktivitäten beobachtet und daraus Rückschlüsse gezogen werden, welche motorischen und mentalen Fertigkeiten im Alltag besonders beeinträchtigt sind. Das individuelle Übungsprogramm sollte dann gezielt auf diese Fertigkeiten zugeschnitten werden, etwa mithilfe des AMPS (Assessment of Motor and Process Skills).

14.3.2 Ziele

- Auf der Grundlage der obigen Leitlinien erfolgt - in aller Regel in der Rehaklinik - eine rechtzeitige, ausführliche Analyse und Verordnung der erforderlichen Heilmittel. Therapieziele sollten nicht nur auf Funktions- und Aktivitätsebene beschrieben

werden, sondern immer auch auf Teilhabe-Ebene in Form konkreter Alltagsanforderungen, die der Patient in seiner Umwelt (zuhause) bewältigen muss. Geeignet für eine interdisziplinäre Zielformulierung auf allen Ebenen ist die ICF (WHO 2005). Die Alltagsziele sollten gemeinsam mit den Patienten vereinbart werden und aus deren Sicht bedeutsam sein. Sie sollten die Bedingungen zuhause berücksichtigen und regelmäßig selbst evaluiert werden. Zur Formulierung und Evaluation von Alltagszielen ist beispielsweise das COPM (Canadian Occupational Performance Measure) geeignet. Bei Zielen in Bezug auf die Verbesserung von ADL soll den Patienten zusätzlich zu motorischen Trainings auch ADL-bezogene Ergotherapie angeboten werden. Ergo- und Physiotherapeuten sollten bei Menschen mit Schlaganfall in gleichen Anteilen zum Einsatz kommen, eng zusammenarbeiten und ihre Therapiemaßnahmen auf Alltagsziele ausrichten.

– In der Sprachtherapie sind je nach den individuellen Rehabilitationszielen und der Dynamik der erreichbaren Verbesserungen intensive Intervallbehandlungen auch über längere Zeit nach dem Schlaganfall zu empfehlen. In den späteren Verlaufsphasen ist es sinnvoll, den Transfer der erworbenen sprachlichen Fähigkeiten und die Anpassung an spezifische Alltagsanforderungen sowie die Aufrechterhaltung der wiedergewonnenen Sprachfähigkeiten weiterhin therapeutisch zu unterstützen.
– In der Schlucktherapie sollten restituierende und kompensatorische Verfahren der funktionell orientierten Schlucktherapie zum Einsatz kommen, deren Wirksamkeit bei bestimmten Störungsmustern nachgewiesen wurde. Neben störungsspezifischer Therapie sollen Patienten dabei entsprechend ihrer Kooperationsfähigkeit ein individuell angepasstes Eigenübungsprogramm mehrmals täglich selbstständig durchführen
– Neuropsychologie wird ergänzend oder in Co-Therapie mit der Ergotherapie entsprechend der klinischen Symptomatik durchgeführt.

Die zum Zeitpunkt der Entlassung verordneten Therapien werden 3 Monate nach Entlassung aus der Klinik überprüft und der Bedarf ggf. angepasst. Auch im weiteren Verlauf erfolgt die regelmäßige Überprüfung und ggf. Anpassung entsprechend den verbliebenen Defiziten und der ADL-Relevanz.

14.3.3 Definition der Hypothese / des sekundären Endpunktes

In der Studie wird die Hypothese überprüft, dass die Heilmittelversorgung in den Interventionsregionen ein Jahr nach dem Schlaganfall besser als in der Kontrollgruppe ist.

Sekundärer Endpunkt:

In der Abschluss-Untersuchung nach 1 Jahr wird ein Vergleich zwischen beiden Gruppen hinsichtlich folgender Parameter vorgenommen:

1. Störungsspezifische, d. h. entsprechend der für die ADL relevanten Defizite notwendige Gesamtdauer der Therapien (Frequenz x Dauer der Einzeltherapie / Woche).
2. Anteil an Patienten, die mit der Heilmittelversorgung zufrieden sind.
3. Anteil der Angehörigen, die mit der Heilmittelversorgung zufrieden sind.
4. Anteil der regelmäßig eingesetzten Hilfsmittel bezogen auf alle verordneten Hilfsmittel.

14.3.4 Empfehlungen

Allgemeine Informationen

Alle Patienten und Angehörigen erhalten im Visit 1 (ca. ein Monat nach Studienaufnahme bzw. nach der Reha) eine Überprüfung der in der Reha-Klinik verordneten Therapien. Bei den späteren Visits erfolgt jeweils eine Überprüfung des Hilfsmittelbedarfs.

– In Bezug auf die Verbesserung von ADL soll den Patienten zusätzlich zu motorischen Trainings auch ADL-bezogene Ergotherapie angeboten werden.
– Ergo- und Physiotherapeuten sollten bei Menschen mit Schlaganfall in gleichen Anteilen zum Einsatz kommen, eng zusammenarbeiten und ihre Therapiemaßnahmen auf Alltagsziele ausrichten.
– Da zentrale Störungen der Sprachverarbeitung meist zusammen mit anderen neuropsychologischen und neurologischen Störungen auftreten, sind Diagnostik und Therapieplanung im Kontext eines neuropsychologischen Gesamtkonzeptes der Rehabilitation zu sehen.
– Angehörige sollten soweit möglich und sinnvoll in die Therapien eingebunden werden.

Erarbeitung der Ziele

Die Ziele werden entsprechend der Einschränkungen der Patienten definiert und multidisziplinär (Pflege, Therapie, Ärzte, Sozialdienst, Patient, Angehörige) umgesetzt.

Dokumentation der Ziele und Zielerreichung

Die erforderlichen Therapien werden entsprechend den Empfehlungen der Rehaklinik verordnet. Nach 3 Monaten erfolgt die Überprüfung und im weiteren Verlauf die Anpassung nach Bedarf.

14.4 Hilfsmittel

14.4.1 Definitionen

Hilfsmittelversorgung versteht sich als 1) Analyse der erforderlichen Hilfsmittel, 2) Schulung von Patienten und ggf. Angehörigen im Umgang mit diesen Hilfsmitteln. Hilfsmittel sind Produkte, die im Einzelfall notwendig sind, um einer drohenden Behinderung vorzubeugenden Erfolg der Heilbehandlung zu sichern oder eine Behinderung bei der Befriedigung von Grundbedürfnissen des täglichen Lebens auszugleichen.

14.4.2 Ziele

Auf der Grundlage der obigen Leitlinien erfolgt - in aller Regel in der Rehaklinik - eine rechtzeitige, ausführliche Analyse und Verordnung der erforderlichen Hilfsmittel nach funktionellen Aspekten ggf. einschließlich Hausbesuch und Dokumentation (entsprechend 14.6.1 bis 14.6.4). Im Rahmen der Hilfsmittelberatung erfolgt auch ein Gespräch mit den Angehörigen und bei Bedarf die Einweisung in den Gebrauch der Hilfsmittel.

Die ausreichende und adäquate Ausstattung mit den erforderlichen Hilfsmitteln wird 3 Monate nach Entlassung aus der Klinik überprüft und der Bedarf ggf. angepasst. Auch im weiteren Verlauf erfolgt die regelmäßige Überprüfung und ggf. Anpassung des Hilfsmittelbedarfs.

Es gilt der Grundsatz: „Soviel Unterstützung wie nötig, aber so wenig wie möglich." Neben den Funktionseinschränkungen des Patienten, die ausgeglichen werden sollen, sind die verbliebenen Fähigkeiten zu berücksichtigen.

14.4.3 Definition der Hypothese / des sekundären Endpunktes

In der Studie wird die Hypothese überprüft, dass die Hilfsmittelversorgung in den Interventionsregionen ein Jahr nach dem Schlaganfall besser als in der Kontrollgruppe ist.

Sekundärer Endpunkt:

In der Abschluss-Untersuchung nach 1 Jahr wird ein Vergleich zwischen beiden Gruppen hinsichtlich folgender Parameter vorgenommen:

1. Anteil an Patienten, die mit der Hilfsmittelversorgung zufrieden sind.
2. Anteil der Angehörigen, die mit der Hilfsmittelversorgung zufrieden sind.
3. Zahl der verordneten Hilfsmittel nach einem Jahr
4. Anteil der regelmäßig eingesetzten Hilfsmittel bezogen auf alle verordneten Hilfsmittel.

14.4.4 Empfehlungen

Allgemeine Informationen

- Alle Patienten und Angehörigen erhalten im Visit 1 (ein Monat nach Studienaufnahme bzw. nach der Reha) eine Überprüfung der in der Reha-Klinik verordneten Hilfsmittel und wenn erforderlich eine individuelle Hilfsmittelberatung mit Dokumentation der verordneten Hilfsmittel (entsprechend 14.6.1 bis 14.6.3). Bei den späteren Visits erfolgt jeweils eine Überprüfung des Hilfsmittelbedarfs.
- Bei Bedarf und auf Wunsch des Patienten erfolgt eine Wohnungsbegehung mit den Angehörigen entsprechend der Checkliste „Wohnungsbegehung",
- Alle Patienten und bei Bedarf auch die Angehörigen erhalten eine umfassende Einweisung in die Benutzung der entsprechenden Hilfsmittel.

Erarbeitung der Ziele

Die Ziele werden entsprechend der Einschränkungen der Patienten definiert und multidisziplinär (Pflege, Therapie, Ärzte, Sozialdienst, Patient, Angehörige, Sanitätshaus) umgesetzt. Der häusliche Bedarf sollte anhand einer Wohnungsbegehung entsprechend der Checkliste (14.6.4) definiert werden.

Dokumentation der Ziele und Zielereichung

Die erforderlichen Hilfsmittel werden (gemäß 14.6.1 bis 14.6.4) ermittelt und dokumentiert. Die Zufriedenheit mit der Hilfsmittelversorgung wird mit den Kategorien: „Völlig zufrieden, Zufrieden, Weniger zufrieden, Unzufrieden" erfasst.

Nach 3 Monaten und im weiteren Verlauf erfolgt eine erfolgt die bedarfsentsprechende Anpassung der Hilfsmittel.

14.5 Literatur

1. Nelles G. Funktionsrückbildung nach Hirnschädigung. in *Neurologische Rehabilitation* Thieme Verlag, 2004. (Hrsg. Nelles, G.) 1–2.
2. Engelter ST, Gostynski M, Papa S, Frei M, Born C, Ajdacic-Gross V, et al. Epidemiology of aphasia attributable to first ischemic stroke: incidence, severity, fluency, etiology, and thrombolysis. Stroke 2006; 37**:** 1379–84.
3. Croquelois A, Bogousslavsky J. Stroke aphasia: 1,500 consecutive cases. Cerebrovasc Dis 2011; 31**:** 392–9.
4. Huber W, Poeck K, Springer L. Klinik und Rehabilitation der Aphasie. Thieme, 2006.
5. Pedersen PM, Jørgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Aphasia in acute stroke: incidence, determinants, and recovery. Ann Neurol 1995; 38**:** 659–66.
6. Laska AC, Hellblom A, Murray V, Kahan T, Von Arbin M. Aphasia in acute stroke and relation to outcome. J Intern Med 2001; 249**:** 413–22.
7. Dijkerman HC, Wood VA, Hewer RL. Long-term outcome after discharge from a stroke rehabilitation unit. J R Coll Physicians Lond 30**:** 538–46.
8. Mann G, Hankey GJ, Cameron D. Swallowing disorders following acute stroke: prevalence and diagnostic accuracy. Cerebrovasc Dis 10**:** 380–6.
9. Bath PM, Bath FJ, Smithard DG. Interventions for dysphagia in acute stroke. Cochrane database Syst Rev 2000; CD000323. doi:10.1002/14651858.CD000323
10. Hinchey JA, Shephard T, Furie K, Smith D, Wang D, Tonn S, et al. Formal dysphagia screening protocols prevent pneumonia. Stroke 2005; 36**:** 1972–6.
11. Perry L. Screening swallowing function of patients with acute stroke. Part one: Identification, implementation and initial evaluation of a screening tool for use by nurses. J Clin Nurs 2001; 10**:** 463–73.
12. Perry L. Screening swallowing function of patients with acute stroke. Part two: Detailed evaluation of the tool used by nurses. J Clin Nurs 2001; 10**:** 474–81.
13. Bestmann A, Lingnau ML, Staats M, Hesse S. [Phase specific technical aids prescription in neurological rehabilitation]. Rehabilitation (Stuttg) 2001; 40**:** 346–51.
14. Hesse S, Staats M, Werner C, Bestmann A, Lingnau ML. [Ambulatory rehabilitation exercises for stroke patients at home. Preliminary results of scope, methods and effectiveness]. Nervenarzt 2001; 72**:** 950–4.
15. Nelles G et al. Rehabilitation von sensomotorischen Störungen, S2k-Leitlinie 2018. in *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 02.10.2018)* (Hrsg. Neurologie, D. G. für)
16. Dohle C, Quintern J, Saal S, Stephan KM, Tholen R, Wittenberg H. S2e-Leitlinie Rehabilitation der Mobilität nach Schlaganfall (ReMoS). Neurol und Rehabil 2015; 21**:** 355–494.
17. Ziegler W et al. S1-Leitlinie Rehabilitation aphasischer Störungen nach Schlaganfall. in *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie* Thieme Verlag, 2012. (Hrsg. Hans-Christoph Diener, C. W.)
18. Hesse S et al. S1-Leitlinie Technische Hilfsmittel. in *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie* Thieme Verlag, 2012. (Hrsg. Hans-Christoph Diener, C. W.)
19. Tyson SF, Ashburn A. The influence of walking aids on hemiplegic gait. Physiother Theory Pract 1994; 10**:** 77–86.
20. Pohl M, Mehrholz J. Immediate effects of an individually designed functional ankle-foot orthosis on stance and gait in hemiparetic patients. Clin Rehabil 2006; 20**:** 324–30.

14.6 Anhang

14.6.1 Hilfsmittel Ergo- und Physiotherapie

siehe → elektronisches Zusatzmaterial (PDF)

14.6.2 Hilfsmittel Logopädie

siehe → elektronisches Zusatzmaterial (PDF)

14.6.3 Hilfsmittel Pflege

siehe → elektronisches Zusatzmaterial (PDF)

14.6.4 Checkliste zur Wohnungsbegehung

Außerhalb der Wohnung

- Auto aus- und einsteigen
- Parkmöglichkeit
- Wegstrecke
- Aufgang zum Haus (Geländer, Stufen)
- Lage der Wohnung (Einkaufszentrum, Praxis, Fahrstuhl)
- Kontaktperson (Nachbarn, Hausmeister, Verwandte)
- Briefkasten

Wohnung (für alle Räume abzuklären, Skizze)

- Bodenbeläge (Teppichläufer entfernen - Stolpergefahr)
- Breite der Türen (rollstuhlgerecht)
- ggf. Türschwellen entfernen
- vorhandene Stufen: Rampe?
- Treppen: Treppenlifter?
- Bedienung von Heizkörpern und Lichtschaltern
- Gangbreite
- scharfe und gefährliche Ecken und Kanten
- Sicherungskasten erreichbar
- Fensterhöhe
- Haustür / Schloss leicht zu öffnen / schließen
- Sprechanlage vorhanden?

Bad / Toilette

- Bodenbelag?
- Transfermöglichkeiten
- Badewanne (Badebrett, Lifter, Haltegriff)
- Dusche (Rutschfolie, Duschklappensitz bzw. Hocker, Haltegriff)
- Armaturen einhändig bedienbar
- Waschbecken (alles erreichbar: Schrank, Pflegebedarf, Wasserhahn)
- Hocker zur Sicherheit
- Spiegelhöhe, Steckdosen
- Toilette freistehend / erreichbar, Spülung, Toilettensitzerhöhung ohne Armlehnen, Sicherheitsgriff auf nicht betroffener Seite
- nicht festmontierte Regale ggf. entfernen

Küche

- Art der Küche: unterfahrbar, höhenverstellbar
- Bedienung von Kühlschrank, Herd, Waschmaschine, Gefrierschrank, Spülmaschine
- alle wichtigen Geräte ausprobieren bzw. öffnen lassen
- Geschirr aus dem Schrank holen, Herd bedienen, Wasser aufsetzen, Wasserhahn bedienen
- evtl. Abklemmen elektrischer Geräte erforderlich
- Transportmöglichkeiten
- Temperaturregler
- Abstellflächen (Arbeitsflächen vorhanden)
- häufig benötigte Teile in erreichbare Höhe stellen

Schlafzimmer

- Lichtquelle und Telefon am Bett
- Betthöhe (evtl. Pflegebett)
- Notrufanlage am Bett erforderlich?
- Bettposition
- nächtlicher Toilettengang (Toilettenstuhl ohne Rollen, Urinflasche mit Halterung)
- Lagerung
- Schränke erreichbar (häufig benötigte Bekleidung umstellen)

Wohnzimmer

- Sitzen am Tisch möglich
- evtl. festes Sitzkissen als Erhöhung
- Bedienung TV/Radio

Balkon / Terrasse

- Türbreite und Schwelle

Sonstiges

- „Mobiler Mittagstisch“
- Notfallpiepser
- Sozialdienst/-station

15 Sturzprävention

15.1 Hintergrund

Stürze sind bei älteren Menschen häufige Ursachen von Verletzungen. Etwa ein Drittel der über 65-jährigen stürzt mindestens einmal im Jahr [1]. Ursachen für Stürze sind vielfältig und schließen u.a. ein: reduziertes Gleichgewicht, beeinträchtigte Gehfähigkeit, eingeschränkte Kognition, muskuläre Schwäche und neurologische Krankheiten wie Schlaganfälle oder Parkinson-Syndrome.

Nach Schlaganfällen ist die Sturzrate erhöht. Innerhalb von 6 Monaten stürzen 25 – 37% der Patienten [2], nach einem Jahr weisen durchschnittlich rund 50% (max. 73%, [3]) Stürze auf; 5% erleiden dabei gravierende Verletzungen, die weiteres Leid für die Betroffenen und höhere Kosten bedeuten [4]. Ein Viertel der Patienten in einer prospektiven irischen Untersuchung stürzte wiederholt innerhalb eines Jahres [5]. Schenkelhalsfrakturen sind die am meisten gefürchtete Komplikation nach Schlaganfällen.

Prädiktoren für Stürze nach Schlaganfällen waren eine Depression oder psychotrope Medikamente [2,5–7], die Zahl der Medikamente nach Schlaganfällen, und schlechte Werte in einem Funktionstest (Functional reach test) [6], ein asymmetrisches Gangmuster und das Ausmaß an Spastik im M. gastrocnemius [2]. In einer Studie war auch die Angst vor Stürzen ein wesentlicher Prädiktor [8]. Weitere wichtige Faktoren aus der klinischen Erfahrung sind u. a. Einschränkungen des Gleichgewichts, eine Hemianopsie oder andere Sehstörungen, ein Hemineglect und die allgemeine körperliche Leistungsfähigkeit.

Eine Metaanalyse basierend auf 283 RCTs (159.910 Teilnehmer) zeigte, dass folgende Maßnahmen das Sturzrisiko bei älteren Menschen (mittleres Alter 78 Jahre) signifikant reduzieren: Training/Übungsbehandlung (OR 0,51; 95% KI: 0,33-0,79), Kombination aus Übungsbehandlung und Diagnostik und Behandlung von Sehstörungen (OR 0,17; 95% KI: 0,07-0,38), Kombination aus Übungsbehandlung, Diagnostik und Behandlung von Sehstörungen und Analyse und Modifikation der Umgebung (OR 0,30; 95% KI 0,13-0,70) und eine Kombination aus Qualitätsverbesserungsstrategien (z. B. via case-mangement), multifaktoriellem (z. B. geriatrischem) Assessment und Therapie und Calcium- und Vitamin D-Gaben (OR 0,12; 95% KI 0,03-0,55) [9].

In einer weiteren Metaanalyse (26 Studien, rund 33000 Personen) war eine kombinierte Gabe von Vitamin D und Calcium, aber nicht von Vitamin D alleine mit einer Reduktion von Stürzen assoziiert [10]. Eine weitere Analyse erbrachte konfligierende Ergebnisse bzgl. Vitamin D-Gaben und dem Sturzrisiko [11]. Ein Cochrane review kommt zu dem Ergebnis, dass kombinierte Vitamin D- und Calcium-Gaben das Risiko für Hüftfrakturen (RR 0,84; 95% KI 0,74-0,96) und alle Frakturen zusammen (RR 0,95; 95% KI 0,90-0,99) reduzieren, ohne die Mortalität zu erhöhen [12]. Andererseits zeigen Metaanalysen, dass Gaben von Calcium alleine oder von Calcium mit Vitamin D das Risiko von Herzinfarkten (RR 1,21; 95% KI 1,01-1,44) und Schlaganfällen (RR 1,20; 95% KI 1,00-1,43) erhöhen [13].

In einer Metaanalyse (13 Studien) erwiesen sich Sturzpräventionsmaßnahmen nach Schlaganfällen als nicht wirksam [14]. Methodische Einschränkungen ergeben sich jedoch durch fehlende Verblindung und hohe Variabilität in der Definition und Dokumentation von Stürzen. Auch ein multifaktorielles Sturzpräventionsprogramm in einer nach der Metanalyse durch die Autoren selbst durchgeführte kleinen Studie war nicht wirksam [15]. In einer neueren Cochrane-Metaanalyse mit insgesamt zehn Studien und 1004 Patienten waren Übungsprogramme nach Schlaganfall nicht wirksam in der Sturzprophylaxe [3]. Insgesamt waren alle bisherigen Studien jedoch klein.

Während Kräftigungs- und Gleichgewichtsübungen insgesamt bei älteren Menschen keine konsistente und signifikante Reduktion der Sturzneigung erbrachten, deuten neuere spezifische Interventionen auf einen möglichen Nutzen hin. Ein störungs-basiertes Gleichgewichtstraining (perturbation-based balance training) ist eine aufgabenspezifische Intervention mit dem Ziel, die reaktive Gleichgewichtskontrolle nach destabilisierenden Störeinflüssen in sicherer und kontrollierter Umgebung zu verbessern [16]. Erste Ergebnisse aus kleinen Studien legen eine Wirksamkeit auch bei Patienten nach Schlaganfällen nahe [17]. Auch Tai-Chi kann einen positiven Einfluss auf die Sturzrate und die körperliche Leistungsfähigkeit nach Schlaganfällen haben [18].

Bis zu 70 % älterer Gestürzter berichten über Angst vor weiteren Stürzen mit einem dadurch bedingten Abbau von Selbstvertrauen, einer zunehmenden Einschränkung der Alltagsaktivitäten und einem daraus folgenden weiteren Abbau lokomotorischer Fähigkeiten [1].

Stürze können unterteilt werden in extrinsische (Krafteinwirkung von außen, z.B. Verkehrs- oder Sportunfälle, < 10% der Ursachen bei Älteren), synkopale (< 10 % bei älteren Menschen) und lokomotorische Stürze, die durch Funktionseinbußen be-

dingt sind und die große Mehrzahl der Stürze bei Älteren ausmachen.

Bei den Sturzursachen kann unterschieden werden zwischen

- externen Ursachen (z. B. schlechte Beleuchtung, Stolperfallen im Haushalt; s.u.),
- im Verhalten liegenden Ursachen (z.B. riskante Verhaltensmuster)
- iatrogene Ursachen (Verordnung sedierender oder psychotroper Medikamente (Benzodiazepine, Neuroleptika, Antidepressiva), von Antihypertensiva und Diuretika oder eine Multimedikation mit mehr als 4 Medikamenten) und
- internen Merkmalen, die sturzassoziiert sind. Zu letzterer Gruppe gehören u.a. zunehmendes Alter, weibliches Geschlecht, frühere Stürze, Deformierungen an den unteren Extremitäten, Gliedmaßenamputationen, neurologische Defizite wie Paresen, zerebelläre oder sensible Ataxie, Parkinson-Syndrome oder vestibuläre Defizite, akuter oder chronischer Schwindel, Synkopen, visuelle Einschränkungen, kognitive Störungen, Depression, allgemeine muskuläre Schwäche und Kachexie, Blutzucker- oder Blutdruckschwankungen, Alkohol- oder Drogenabusus (erweitert nach [1]).

15.1.1 Skalen und Tests

Für die Erfassung der Sturzgefährdung existieren zahlreiche Tests und Skalen.

Die **Tinetti-Skala** erlaubt es, Mobilitätsdefizite festzustellen und die Sturzgefahr zu beurteilen [19,20]. Sie besteht aus zwei Untertests, einem Gleichgewichts- und einem Gehtest, deren Punktzahlen addiert werden. Je niedriger die Punktzahl, umso höher das Sturzrisiko. Der Test wurde mehrfach modifiziert und verkürzt, er sollte jedoch in seinem vollen Umfang durchgeführt werden.

Die Skala ist Teil des **Tinetti-Tests**, der als Goldstandard in der Diagnostik von Mobilitätsstörungen im Alter gelten kann [19]. Er erfasst Defizite in den neun Risikobereichen Mobilität, Visus, Gehör, Stimmung, kognitiver Status, Haltung, Orthostase, Medikation und allgemeine Behinderung (ADL-Defizite).

15.2 Leitlinienempfehlungen

Aktuelle Leitlinienempfehlungen speziell zu Stürzen nach Schlaganfällen liegen nicht vor. Die folgenden Ausführungen orientieren sich an der älteren DEGAM-Leitlinie von 2004 zu Stürzen bei Älteren [1].

Ältere Patienten, die in den Monaten zuvor ein- oder mehrmals gestürzt sind, oder die ein auffälliges Ergebnis im Tinetti-Test oder im Geh- und Zähl-Test haben, haben ein erhöhtes Risiko, zukünftig zu stürzen. Bei diesen Patienten ist die Einteilung der Stürze nach ihren ätiopathogenetischen Zusammenhängen im Hinblick auf mögliche Interventionen sinnvoll. (Stärke der Empfehlung B)

Diese Patienten sollen im Rahmen eines hausärztlichen Gesprächs darauf hingewiesen werden, dass sie durch Stürze besonders gefährdet sind und dass diese Stürze ein erhebliches Gesundheitsrisiko darstellen, aber dass Stürze und ihre Folgen kein unabwendbares Schicksal darstellen, bestimmte einfache Verhaltensänderungen das Risiko senken können, insbesondere situations- und altersadäquates Verhalten, regelmäßiges Benutzen von Sehhilfen (Stärke der Empfehlung B), *Tragen stabiler Schuhe auch zu Hause* (Stärke der Empfehlung B), *adäquate Beleuchtung bei Dunkelheit* (Stärke der Empfehlung B), *häusliche Stolperfallen entfernt, gesichert oder umgangen werden sollen* (Stärke der Empfehlung B), *Kraft- und / oder Balancetraining, z.B. im Rahmen einer belastungsadäquaten, supervidierten Sportgruppe das Sturzrisiko senken können* (Stärke der Empfehlung A), *dass aber der Neubeginn sportlicher Betätigung ohne entsprechende Vorbereitung und/oder Supervision die Gefährdung erhöhen kann.* (Stärke der Empfehlung C), *dass das Tragen von Hüftprotektoren das Risiko, bei einem Sturz eine hüftnahe Fraktur zu erleiden, deutlich reduziert, aber ausschließlich, wenn die Protektoren zum Zeitpunkt des Sturzes getragen werden.* (Stärke der Empfehlung A).

Bei dieser Gruppe von Patienten soll die Indikation für Medikamente, die als sturzassoziiert bekannt sind, streng gestellt und im Hinblick auf mögliches Absetzen, Umsetzen oder Dosisreduktion überprüft werden. Bei diesen Patienten ist auch die Effektivität der Therapie von Grund- oder Begleiterkrankungen zu überprüfen und gegebenenfalls zu modifizieren. (Stärke der Empfehlung C)

Bei diesen Patienten sollten, soweit dies vor Ort realisierbar ist, im Rahmen eines ärztlichen oder physiotherapeutischen Hausbesuchs, für den eine Dauer von mindestens 30 Minuten einzuplanen ist, häusliche Gefährdungsstellen identifiziert und die Beseitigung empfohlen werden. (Stärke der Empfehlung B)

Visusverbessernde Maßnahmen sollen soweit möglich ergriffen werden. (Stärke der Empfehlung B)

15.3 Definitionen

Ein Sturz ist ein unfreiwilliges, plötzliches, unkontrolliertes Herunterfallen oder Heruntergleiten des Körpers auf eine tiefere Ebene aus dem Stehen, Sitzen oder Liegen, bei dem zumindest ein Körperteil Kontakt mit der tieferliegenden Ebene hat.

Als Beinahe-Sturz wird ein Ereignis verstanden, bei dem nur durch ungewöhnliche Umstände, die nicht im Patienten selbst begründet sind, ein Sturz verhindert

wird, z.B. durch das Auffangen durch eine andere Person [1].

15.4 Ziele

Patienten mit einem erhöhten Risiko für Stürze sollen identifiziert werden, um durch Aufklärung und gezielte Interventionen Stürze zu vermeiden bzw. ihre Folgen zu mindern.

Patienten, die bereits gestürzt sind, sollen vor weiteren Stürzen und ihren Folgen bewahrt werden.

15.5 Definition der Hypothese / des sekundären Endpunkts

Hypothese: Die Maßnahmen in den Interventionsregionen führen zu einer Verminderung von

1) Stürzen insgesamt
2) Stürzen mit Frakturen jedweder Art und Lokalisation
3) Stürzen mit Traumafolgen, die eine ambulante oder stationäre ärztliche Behandlung erforderlich machen
4) dem Anteil der Patienten mit mindestens einem Sturz
5) dem Anteil der Patienten mit mindestens einem Sturz mit einer Fraktur jedweder Art und Lokalisation
6) dem Anteil der Patienten mit einem Sturz, die eine ambulante oder stationäre Behandlung erforderlich machen

Sekundärer Endpunkt:

1) Zahl der Patienten mit mindestens einem Sturz innerhalb eines Jahres
2) Zahl der Patienten mit einem Sturz mit Fraktur

15.6 Intervention und Empfehlungen

Bei jedem Visit werden potenziell sturzgefährdete Patienten durch Screening-Fragen bzw. die klinische Beurteilung des Gangbildes identifiziert. Bei diesen Patienten wird mittels der Tinetti-Skala das Sturzrisiko evaluiert. Mit dem Patienten werden Sturzrisiken besprochen und Empfehlungen und Maßnahmen zur Sturzprävention gegeben bzw. ausgeführt.

Dies umfasst eine Überprüfung der Medikation, Überprüfung der Sehkraft, Empfehlungen zu physiotherapeutischen Übungsbehandlungen oder anderen sportlichen Betätigungen, zu praktischen Maßnahmen im Alltag und Haushalt und zur Hilfsmittelversorgung. Weiterhin werden Kognition und Affektivität standardisiert erfasst (s. Kapitel 12 und 13), die ebenfalls einen Einfluss auf die Sturzgefahr haben.

Im Vorfeld baut der Schlaganfallkoordinator ein Netzwerk auf. In diesem Rahmen identifiziert er auch Verbände und Sportgruppen, die für Schlaganfallpatienten potentiell angemessene Angebote machen, z.B. Behinderten- oder Versehrtensportvereine /-verbände.

15.6.1 Empfehlungen

15.6.1.1 Übungsbehandlungen

Alle Patienten mit erhöhter Sturzgefahr sollen physiotherapeutische Übungsbehandlungen auf neurophysiologischer Grundlage rezeptiert bekommen.

Die Therapie kann als Einzel-, aber wenn angemessen auch als Gruppentherapie erfolgen. Diese soll je nach Störungsmuster Kräftigungsübungen und Gleichgewichtsübungen einschließen. Die Kräftigungsübungen sollen sich vor allem (aber nicht ausschließlich) auf paretische Muskelgruppen einbeziehen. Wenn vor Ort verfügbar, soll ein störungsbasiertes Übungsprogramm beinhaltet sein. Die Behandlungsfrequenz ist individuell anzupassen, sie soll in der Regel aber mindestens zwei Mal pro Woche stattfinden.

Zusätzlich kann, wenn im Einzelfall sinnvoll und angemessen, ein Training in einer Sportgruppe unter Anleitung durchgeführt werden. Belastungsadaptierte Krafttrainingsprogramme für ältere Menschen in Anlehnung an Koronar-Sportgruppen werden inzwischen durch viele Sportvereine durchgeführt. Die Teilnahme kann als Maßnahme zur Reduzierung der Sturzprävalenz empfohlen werden. In allen Fällen muss das Training unter fachkundiger Anleitung stehen und Inhalt und Ausmaß des Trainings müssen dem Trainingsstand und den individuellen Bedingungen des Patienten angepasst sein. Auch ein Tai-Chi Kurs kann empfehlenswert sein.

15.6.1.2 Visus

Die Patienten sollen auf die Wichtigkeit eines guten Sehens aufmerksam gemacht werden. Visus und Gesichtsfeld sollen überprüft werden. Visusverbessernde Maßnahmen sollen ggf. in Zusammenarbeit mit einem Augenarzt ergriffen werden.

15.6.1.3 Verhaltensänderungen

Wenn bei Patienten individuell inadäquate Bewegungsmuster festzustellen sind, die Stürze begünstigen, sollen sie darauf aufmerksam gemacht werden und zusammen mit den Physiotherapeuten auf eine Änderung hingewirkt werden.

15.6.1.4 Häusliches Umfeld

Mit dem Patienten und seinen Angehörigen sollen potentielle Sturzursachen im Haushalt durchgegangen oder ggf. bei einem Hausbesuch besprochen werden wie

- Stolperschwellen (lose Kabel, Teppichkanten oder -falten, rutschende Teppiche, zu hohe Bade- oder Duschwannenränder, zu hohe oder lockere Türschwellen, feuchte oder glatte Fußböden, Schränke und Schubladen, die im Weg stehen),
- schlechte Beleuchtung (größere Leuchtstärke, ein Licht brennen lassen bei nächtlichem Aufstehen, automatische Beleuchtung durch Bewegungsmelder, ...)
- ungünstiger Bodenbelag (rutschfester Bodenbelag)
- ungünstige Treppen und Geländer (optimiertes Treppengeländer, ggf. Treppenlift)
- zu hohe oder zu niedrige Betten oder Stühle,
- Rollstühle oder Rollatoren ohne angemessene Bremsen
- zu hohe oder zu niedrige Gehstützen
- Duschen oder WC ohne angemessene Haltemöglichkeiten.

Den Patienten wird empfohlen, Fotos von der häuslichen Umgebung zu den Visiten mitzubringen.

15.6.1.5 Stabiles Schuhwerk

Hausschuhe ohne Fußführung können zur verringerten Stabilität beim Gehen beitragen. Eine gründliche Beratung bezüglich des Schuhwerks unter Abwägung des individuellen Risikos soll erfolgen (ggf. durch Physiotherapeuten). Dies ist v.a. wichtig, wenn zusätzlich ein Diabetes mellitus, eine periphere arterielle Verschlusskrankheit oder eine Polyneuropathie vorliegen und somit eine erhöhte Gefahr von Ulzerationen gegeben ist.

15.6.1.6 Hilfsmittel (s. Kapitel 14)

Gehhilfen wie Gehstützen oder Rollatoren sollen, wenn immer indiziert und erforderlich, eingesetzt werden.

Haltegriffe sollen an geeigneten Stellen (z. B. Bad, Dusche) angebracht werden.

Hüftprotektoren können hüftnahe Femurfrakturen vermeiden. Ihr Einsatz muss im Einzelfall überlegt werden.

15.6.1.7 Iatrogene Sturzursachen

Die Medikation soll bei jedem Visit auch unter dem Aspekt der Sturzgefährdung überprüft werden unter Abwägung des therapeutischen Nutzens und unter Einbeziehung der Gesamtpersönlichkeit und der Gesamtlebenssituation des Patienten. Dies betrifft insbesondere Hypnotika und Beruhigungsmittel (Cave: Entzugssymptome, langsames Absetzen), sedierende Antidepressiva (trizyklische Antidepressiva sollen möglichst vermieden werden), aber auch Antihypertensiva und Diuretika (keine Übertherapie des Blutdrucks, nicht < 120/70 mmHg, Messung auch im Stehen unter Sicherung des Patienten), Antiarrhythmika, und Antiparkinsonmittel.

15.6.1.8 Psychosoziale Begleittherapie

Psychosoziale Begleittherapie zielt auf eine Vermeidung oder Verminderung von Sturzangst und einem Verlust an Selbstvertrauen. Der Nutzen ihres Einsatzes ist abhängig von persönlichen Eigenschaften des Patienten und stellt eine klassische hausärztliche Aufgabe dar [1].

15.6.1.9 Präventive Hausbesuche

In Absprache mit dem Patienten und seinen Angehörigen sollen Hausbesuche durch den Hausarzt, eine VerAH, durch Therapeuten oder durch die Schlaganfall-Pflegekraft erfolgen und dabei insbesondere die häusliche Sturzgefährdung in Augenschein genommen werden.

15.6.1.10 Hausnotruf

Ein Hausnotruf kann die Konsequenzen eines Sturzes und damit auch die Sturzangst mildern und die Mobilität verbessern. Die Indikation muss individuell in Absprache mit dem Hausarzt und den Angehörigen gestellt werden.

15.6.1.11 Kalzium und Vitamin D-Gaben

Kalzium und Vitamin D-Gaben sollen zur Vorbeugung von Schlaganfällen nicht empfohlen werden. Sie sollen auch nicht mit dem Ziel der Prävention von Frakturen eingesetzt werden.

Bei Hinweisen auf eine Kalziumunterversorgung soll versucht werden, die Ernährung umzustellen (mehr Milchprodukte) und für mehr Sonnenlichtexposition zu sorgen.

Davon unberührt besteht eine Indikation zur Therapie mit Kalzium und Vitamin D bei Hinweisen auf eine Osteoporose. Wenn möglich soll die Therapie dann alleine aus Vitamin D-Gaben bestehen. Eine Absprache mit dem Hausarzt ist erforderlich.

Ein Screening auf Osteoporose wird nicht empfohlen.

15.6.2 Vorgehen nach Stürzen

Eine eingehende Anamnese soll die Umstände des Sturzes beleuchten und Fragen umfassen zu der Tätigkeit/Aktivität unmittelbar vor dem Sturz, der Tageszeit, dem Ort und den Umständen des Sturzes, der Benutzung von Gehhilfen, neuen Medikamenten bzw. Alkohol, nach progredienten Einschränkungen des Aktionsradius und in den Aktivitäten des täglichen Lebens, nach Bewusstseinsstörungen und ggf. Prodromalsymptomen oder situativen Auslösern.

15.6.3 Dokumentation der Ziele und der Zielerreichung

Bei jedem Visit werden Sturzereignisse erfasst und analysiert. Abhängig von Screeningfragen und der klinischen Einschätzung des Gangbildes wird die Sturzgefahr mit der Tinetti-Skala erfasst.

Die zuletzt gegebenen Empfehlungen werden sämtlich bezüglich ihrer Umsetzung überprüft.

Dies umfasst Empfehlungen zur Medikation, zu Überprüfung und ggf. Verbesserung der Sehkraft, zu physiotherapeutischen Übungsbehandlungen oder anderen sportlichen Betätigungen, zu praktischen Maßnahmen im Alltag und Haushalt und zur Hilfsmittelversorgung. Weiterhin werden jeweils Kognition und Affektivität standardisiert erfasst (s. Kapitel 12 und 13), die ebenfalls einen Einfluss auf die Sturzgefahr haben.

Eine Anpassung der präventiven Maßnahmen erfolgt bei Bedarf bei jedem Besuch.

15.7 Literatur

1. Ältere Sturzpatienten. *DEGAM-Leitlinie Nr. 4, 2004, gültig bis 2007*
2. Wei T-S, Liu P-T, Chang L-W, Liu S-Y. Gait asymmetry, ankle spasticity, and depression as independent predictors of falls in ambulatory stroke patients. PLoS One 2017; 12**:** e0177136.
3. Verheyden GSAF, Weerdesteyn V, Pickering RM, Kunkel D, Lennon S, Geurts ACH, et al. Interventions for preventing falls in people after stroke. Cochrane database Syst Rev 2013; CD008728. doi:10.1002/14651858.CD008728.pub2
4. Batchelor FA, Mackintosh SF, Said CM, Hill KD. Falls after stroke. Int J Stroke 2012; 7**:** 482–490.
5. Walsh ME, Galvin R, Williams DJ, Harbison JA, Murphy S, Collins R, et al. Falls-Related EvEnts in the first year after StrokE in Ireland: Results of the multi-centre prospective FREESE cohort study. Eur Stroke J 2018; 3**:** 246–253.
6. Alenazi AM, Alshehri MM, Alothman S, Rucker J, Dunning K, D'Silva LJ, et al. Functional Reach, Depression Scores, and Number of Medications Are Associated With Number of Falls in People With Chronic Stroke. PM R 2017; doi:10.1016/j.pmrj.2017.12.005
7. Jørgensen L, Engstad T, Jacobsen BK. Higher incidence of falls in long-term stroke survivors than in population controls: depressive symptoms predict falls after stroke. Stroke 2002; 33**:** 542–7.
8. Jalayondeja C, Sullivan PE, Pichaiyongwongdee S. Six-month prospective study of fall risk factors identification in patients post-stroke. Geriatr Gerontol Int 2014; 14**:** 778–85.
9. Tricco AC, Thomas SM, Veroniki AA, Hamid JS, Cogo E, Strifler L, et al. Comparisons of Interventions for Preventing Falls in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA 2017; 318**:** 1687–1699.
10. Wu H, Pang Q. The effect of vitamin D and calcium supplementation on falls in older adults: A systematic review and meta-analysis. Orthopade 2017; 46**:** 729–736.
11. Stubbs B, Brefka S, Denkinger MD. What Works to Prevent Falls in Community-Dwelling Older Adults? Umbrella Review of Meta-analyses of Randomized Controlled Trials. Phys Ther 2015; 95**:** 1095–110.
12. Avenell A, Mak JCS, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. Cochrane database Syst Rev 2014; CD000227. doi:10.1002/14651858.CD000227.pub4
13. Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Gamble GD, Reid IR. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. BMJ 2011; 342**:** d2040.
14. Batchelor F, Hill K, Mackintosh S, Said C. What works in falls prevention after stroke?: a systematic review and meta-analysis. Stroke 2010; 41**:** 1715–22.
15. Batchelor FA, Hill KD, Mackintosh SF, Said CM, Whitehead CH. Effects of a multifactorial falls prevention program for people with stroke returning home after rehabilitation: a randomized controlled trial. Arch Phys Med Rehabil 2012; 93**:** 1648–55.
16. Gerards MHG, McCrum C, Mansfield A, Meijer K. Perturbation-based balance training for falls reduction among older adults: Current evidence and implications for clinical practice. Geriatr Gerontol Int 2017; 17**:** 2294–2303.
17. Mansfield A, Schinkel-Ivy A, Danells CJ, Aqui A, Aryan R, Biasin L, et al. Does Perturbation Training Prevent Falls after Discharge from Stroke Rehabilitation? A Prospective Cohort Study with Historical Control. J Stroke Cerebrovasc Dis 2017; 26**:** 2174–2180.
18. Taylor-Piliae RE, Hoke TM, Hepworth JT, Latt LD, Najafi B, Coull BM. Effect of Tai Chi on physical function, fall rates and quality of life among older stroke survivors. Arch Phys Med Rehabil 2014; 95**:** 816–24.
19. Tinetti ME, Williams TF, Mayewski R. Fall risk index for elderly patients based on number of chronic disabilities. Am J Med 1986; 80**:** 429–34.
20. Thiesemann R, von Renteln-Kruse W, Meins W, Tuschick B, Vogel J, Meier-Baumgartner HP. [Tinetti motor ability test: sensitivity to change in gait assessment during geriatric hospitalization--aspects of its clinical relevance and quality assurance]. Z Gerontol Geriatr 30**:** 281–8.

15.8 Anhang

15.8.1 Tinetti-Skala: Performance Orientated Mobility Assessment (POMA)

Test zur Messung des Sturzrisikos nach M.E. Tinetti, 1990

1. Gleichgewicht

Vorbereitung: Der Patient sitzt auf einem eher harten, armlosen Stuhl.

Punkte	Beschreibung des Gleichgewichts	Punkte möglich
Sitzbalance	lehnt zur Seite oder rutscht vom Stuhl	0
	sicher, stabil	1
Aufstehen	ohne Hilfe nicht möglich	0
	möglich, aber braucht Arme	1
	möglich, in einem Versuch	2
Versuche aufzustehen	unmöglich ohne Hilfe	0
	möglich, aber braucht mehrere Versuche	1
	möglich, in einem Versuch	2
Unmittelbare Stehbalance (erste 5 Sekunden)	unsicher (macht kleine Schritte, deutliche Rumpfbewegungen)	0
	sicher, aber benötigt Stock oder ein anderes Hilfsmittel	1
	sicher, ohne Hilfsmittel	2
Stehbalance beim Versuch Füße nahe beieinander zu halten	unsicher	0
	sicher, aber Füße weit voneinander (> 10cm) ODER benötigt Hilfsmittel	1
	sicher, ohne Hilfsmittel	2
Stoß (Füße so nahe beieinander wie möglich, Untersucher stößt 3x mit Handteller auf Sternum des Pat.)	würde ohne Hilfe umfallen	0
	macht Ausweichschritte, muss sich halten, fällt aber nicht	1
	sicher	2
Augen geschlossen (Füße so nahe beieinander wie möglich)	unsicher	0
	sicher	1
Drehung um 360° (Schritte)	diskontinuierliche Schritte	0
	kontinuierliche Schritte	1
Drehung um 360° (Sicherheit)	unsicher oder benötigt Hilfsmittel	0
	sicher	1
Hinsetzen	unsicher (schätzt Distanz falsch ein, fällt in Stuhl)	0
	benützt Arme oder macht grobe Bewegungen	1
	sicher mit feiner Bewegung	2
	Summe Gleichgewicht	**max. 16**

2. Gang

Vorbereitung: Der Patient steht gemeinsam mit dem Untersucher, läuft den Gang oder Flur entlang, erst in normalem, dann zurück in schnellem, aber sicherem Tempo. Patient benützt seine regulären Gehhilfen.

Punkte	Beschreibung des Gleichgewichts	Punkte möglich
Beginn des Ganges (nach dem Befehl zu gehen)	irgend ein Zögern oder mehrere Versuche	0
	kein Zögern	1
Schrittlänge rechtes Schwungbein	kommt nicht vor linken Standfuß beim Gang	0
	kommt vor linken Standfuß	1
Schritthöhe rechtes Schwungbein	rechter Fuß hebt nicht vollständig vom Boden ab	0
	rechter Fuß hebt vollständig vom Boden ab	1
Schrittlänge linkes Schwungbein	kommt nicht vor rechten Standfuß beim Gang	0
	kommt vor rechten Standfuß	1
Schritthöhe linkes Schwungbein	linker Fuß hebt nicht vollständig vom Boden ab	0
	linker Fuß hebt vollständig vom Boden ab	1
Schrittsymmetrie (geschätzt)	Schrittlänge links und rechts nicht gleich	0
	Schrittlänge links und rechts gleich	1
Schrittkontinuität	Anhalten oder Diskontinuität	0
	Schritte sind kontinuierlich	1
Wegabweichung (mind. 3m entlang einer geraden Linie)	deutliche Abweichung	0
	leichte/moderate Abweichung oder benötigt Hilfsmittel	1
	gerade ohne Hilfsmittel	2
Rumpfstabilität	ausgeprägtes Schwanken oder benutzt Hilfsmittel	0
	kein Schwanken, aber vornübergebeugt, oder braucht Arme	1
	kein Schwanken, nicht vornübergebeugt, braucht Arme nicht	2
Schrittbreite (von hinten beobachtet)	Gang breitbeinig (mehr als 5cm)	0
	Füße berühren sich beinahe beim Gehen	1
	Summe Gang	**max. 12**

28 Punkte	Maximale Punktzahl. Kein Hinweis auf Gang- Gleichgewichtsproblemen
20 - 27 Punkte	Mobilität leicht eingeschränkt, Sturzrisiko eventuell erhöht
15 - 19 Punkte	Mobilität leicht eingeschränkt, Surzrisiko erhöht
10 - 14 Punkte	Mobilität mässig eingeschränkt, Surzrisiko deutlich erhöht
0 - 9 Punkte	Mobilität massiv eingeschränkt, Surzrisiko massiv erhöht.

16 OSAS, Grippeschutzimpfung und postmenopausale Hormonersatztherapie

16.1 Obstruktives Schlafapnoesyndrom

16.1.1 Hintergrund

Das obstruktive Schlafapnoesyndrom (OSAS) stellt einen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen inklusive des Schlaganfalls dar [1,2]. Patienten mit einem obstruktiven Schlafapnoesyndrom haben ein 2- bis 4,5-fach erhöhtes Risiko, einen ischämischen Schlaganfall zu erleiden [3–5]. Die Prävalenz des OSAS in der erwachsenen Normalbevölkerung liegt bei mindestens 2% [6,7]. Bei Schlaganfallpatienten liegt sie höher [8]. Bis zu drei Vierteln der Patienten mit TIA oder Schlaganfall sind von einer Schlafapnoe betroffen [9]. Hohes Lebensalter, männliches Geschlecht und Adipositas zählen zu den prädisponierenden Faktoren für ein OSAS. Das OSAS führt häufig zu Symptomen wie Tagesmüdigkeit und Leistungsminderung. Es ist assoziiert mit einem schlechteren Outcome bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, einschließlich einer erhöhten Mortalität, Risiko für Depression, Delir und einem reduzierten funktionellen Status [9]. Die Diagnose eines OSAS bei Schlaganfallpatienten kann erschwert sein, da diese über weniger Tagesmüdigkeit berichten und geringere BMI-Werte haben als OSAS-Patienten allgemein [9].

Therapeutisch ist eine nächtliche nasale Atemwegsunterstützung (CPAP = continuous positive airway pressure) das Mittel der Wahl. Dadurch werden die Anzahl der nächtlichen Apnoen und Hypopnoen reduziert, was zu einer Symptomlinderung für die betroffenen Patienten führt. Auch die blutdrucksenkende Wirkung dieser Therapie ist belegt [10]. Bisher ist allerdings nicht bewiesen, dass die Therapie des OSAS in der Sekundärprophylaxe von Schlaganfällen das Outcome verbessert [9,11,12].

16.1.2 Leitlinien

Statement in der Leitlinie zur Akutbehandlung von Schlaganfällen der American Heart Association [13]**:**

Routine screening of patients with recent ischemic stroke for obstructive sleep apnea (OSA) is not recommended (Class III; Level of Evidence C)

Empfehlungen in der Leitlinie zur Sekundärprävention nach Schlaganfällen der American Heart Association [9]**:**

A sleep study might be considered for patients with an ischemic stroke or TIA on the basis of the very high prevalence of sleep apnea in this population and the strength of the evidence that the treatment of sleep apnea improves outcomes in the general population (Class IIb; Level of Evidence B).

Treatment with CPAP might be considered for patients with ischemic stroke or TIA and sleep apnea given the emerging evidence in support of improved outcomes (Class IIb; Level of Evidence B).

16.1.3 Definition

Ein OSAS bei Erwachsenen nach einem ischämischen Schlaganfall wird gemäß der Internationalen Klassifikation von Schlafstörungen (International Classification of Sleep Disorders, ICSD-3) definiert anhand des Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI). Ein OSAS liegt vor bei ≥ 5 überwiegend obstruktiven respiratorischen Ereignissen (Apnoen, Hypopnoen oder RERAs (respiratory-effort related arousals)) pro Stunde Schlaf gemessen mittels Polysomnographie oder ambulanter Methode.

16.1.4 Ziele

Patienten mit einem mittleren bis hohen Risiko für ein OSAS (erhoben anhand anamnestischer und klinischer Kriterien oder anhand des STOP-Bang-Tests (siehe 16.1.6 und 0) sollen einer polysomnographischen Untersuchung in einem Schlaflabor zugeführt werden [14,15].

16.1.5 Definition des sekundären Endpunkts

Ein eigenständiger sekundärer Endpunkt bezüglich der Therapie des OSAS ist nicht vorgesehen. Mögliche therapeutische Effekte durch eine adäquate Therapie können aber Auswirkungen auf den primären und mehrere sekundäre Endpunkte (z. B. Blutdruck, Lebensqualität) haben.

16.1.6 Maßnahmen und Empfehlungen

Eine routinemäßige Testung auf das Vorliegen eines obstruktiven Schlafapnoesyndroms soll nicht durchgeführt werden.

Eine polysomnographische Untersuchung in einem Schlaflabor soll durchgeführt werden bei Vorliegen einer Kombination aus

– Schnarchen,
– nächtlichen Atempausen und
– Tagesschläfrigkeit.

Bei einer schwer einstellbaren arteriellen Hypertonie, insbesondere bei fehlender Nachtabsenkung und in Verbindung mit einer Adipositas, kann die Anwendung eines Screeningverfahrens in Form des STOP-Bang-Tests (16.1.8) zur Indikationsstellung einer polysomnographischen Untersuchung erwogen werden.

Eine Liste der akkreditierten Schlaflabore in Deutschland mit Suchfunktion ist auf der Website der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) hinterlegt (www.dgsm.de).

16.1.7 Literatur

1. Dong J-Y, Zhang Y-H, Qin L-Q. Obstructive sleep apnea and cardiovascular risk: meta-analysis of prospective cohort studies. Atherosclerosis 2013; 229: 489–95.
2. Xie C, Zhu R, Tian Y, Wang K. Association of obstructive sleep apnoea with the risk of vascular outcomes and all-cause mortality: a meta-analysis. BMJ Open 2017; 7: e013983.
3. Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Bradley TD. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172: 1447–51.
4. Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, Shahar E, O'Connor GT, Resnick HE, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182: 269–77.
5. Valham F, Mooe T, Rabben T, Stenlund H, Wiklund U, Franklin KA. Increased risk of stroke in patients with coronary artery disease and sleep apnea: a 10-year follow-up. Circulation 2008; 118: 955–60.
6. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med 1993; 328: 1230–5.
7. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. Am J Epidemiol 2013; 177: 1006–14.
8. Schafer D, Gopon F, Sidiropoulou M, Schlafke ME, Greulich W. Polygraphic Screening after Ischemic Stroke: a Consecutive Study on 258 Patients. Somnologie 2001; 5: 135–140.
9. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, 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: 2160–2236.
10. Fava C, Dorigoni S, Dalle Vedove F, Danese E, Montagnana M, Guidi GC, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with OSA/hypopnea a systematic review and meta-analysis. Chest 2014; 145: 762–771.
11. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, et al. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. N Engl J Med 2016; 375: 919–31.
12. Parra O, Sánchez-Armengol A, Bonnin M, Arboix A, Campos-Rodríguez F, Pérez-Ronchel J, et al. Early treatment of obstructive apnoea and stroke outcome: a randomised controlled trial. Eur Respir J 2011; 37: 1128–36.
13. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, 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.
14. Abrishami A, Khajehdehi A, Chung F. A systematic review of screening questionnaires for obstructive sleep apnea. Can J Anaesth 2010; 57: 423–38.
15. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Chung SA, Vairavanathan S, Islam S, et al. STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. Anesthesiology 2008; 108: 812–21.

16.1.8 STOP-Bang-Fragebogen (deutsche Übersetzung)

Screeningfragebogen zum Vorliegen eines obstruktiven Schlafapnoesyndroms [15].

Quelle: www.stopbang.ca; siehe auch PDF-Version im → Zusatzmaterial

O ja	**O nein**	**Schnarchen?** Schnarchen Sie laut (so laut, dass es durch geschlossene Türen hörbar ist oder dass Ihr(e) Bettnachbar(in) Sie nachts mit dem Ellbogen anstößt, weil Sie schnarchen)?
O ja	**O nein**	**Müde?** Sind Sie tagsüber oft müde, erschöpft oder schläfrig (schlafen Sie z. B. beim Autofahren ein)?
O ja	**O nein**	**Aufgefallen?** Ist es schon einmal jemandem aufgefallen, dass Sie im Schlaf aufhören zu atmen oder keine Luft mehr bekommen/nach Luft schnappen?
O ja	**O nein**	**Blutdruck?** Haben Sie Bluthochdruck oder werden Sie dagegen behandelt?
O ja	**O nein**	**Body Mass Index über 35 kg/m²?**
O ja	**O nein**	**Sind Sie über 50 Jahre alt?**
O ja	**O nein**	**Große Kragenweite? (Gemessen um den Kehlkopf)** Bei Männern: Haben Sie eine Kragenweite von 43 cm oder mehr? Bei Frauen: Haben Sie eine Kragenweite von 41 cm oder mehr?
O ja	**O nein**	**Geschlecht = Männlich?**

Bewertungskriterien:

Für die allgemeine Bevölkerung:

- **Niedriges OSA-Risiko:** 0-2 Fragen mit Ja beantwortet
- **Mittleres OSA-Risiko:** 3-4 Fragen mit Ja beantwortet
- **Hohes OSA-Risiko:** 5-8 Fragen mit Ja beantwortet
  oder mindestens 2 der 4 ersten Fragen mit Ja beantwortet + männliches Geschlecht
  oder mindestens 2 der 4 ersten Fragen mit Ja beantwortet + BMI > 35 kg/m²
  oder mindestens 2 der 4 ersten Fragen mit Ja beantwortet + Halsumfang (43 cm bei Männern, 41 cm bei Frauen)

Eigentum des University Health Network, weitere Informationen bei: www.stopbang.ca Modifiziert nach Chung F et al. Anesthesiology 2008; 108:812-21, Chung F et al Br J Anaesth 2012; 108:768–75, Chung F et al J Clin Sleep Med Sept 2014

16.2 Grippeschutzimpfung

16.2.1 Hintergrund

Infektionen innerhalb der letzten vier Wochen und insbesondere in der letzten Woche (OR 2,9; 95% KI 1,4-6,0) sind ein unabhängiger Risikofaktor für ischämische Schlaganfälle [1]. Dies gilt sowohl für bakterielle als auch für virale Infekte, für Atemwegsinfekte und für Harnwegsinfekte.

Bezüglich infektionspräventiver Strategien haben zahlreiche, wenngleich nicht alle diesbezüglichen Studien gezeigt, dass die Influenzaimpfung mit einem verringerten Risiko für Schlaganfälle assoziiert ist. In einer Metaanalyse mit 10 einzelnen Studien war die Influenzaimpfung mit einem um 18% reduzierten Schlaganfallrisiko assoziiert (OR 0,82; 95% KI 0,75-0,91) [2].

Das Robert-Koch-Institut (RKI) empfiehlt die Influenzaimpfung Menschen über 60 Jahren sowie Patienten mit chronischen Erkrankungen („wie z. B. chronische Krankheiten der Atmungsorgane, Herz- oder Kreislaufkrankheiten, Leber- oder Nierenkrankheiten, Diabetes oder andere Stoffwechselkrankheiten, chronische neurologische Grundkrankheiten wie z. B. Multiple Sklerose mit durch Infektionen getriggerten Schüben, angeborene oder erworbene Immundefizienz oder HIV“) [3]. Mithin besteht auch für Patienten mit Schlaganfällen die Empfehlung, sich jährlich gegen Influenza impfen zu lassen [3,4].

16.2.2 Maßnahmen und Empfehlungen

Eine jährliche Impfung gegen Influenza soll Patienten nach Schlaganfällen empfohlen werden. Die Impfung soll im Oktober oder spätestens im November erfolgen.

Die Patienten sollen darüber aufgeklärt werden, dass Hygienemaßnahmen, vor allem Hände waschen, das Risiko einer Infektion reduziert [5].

16.2.3 Tertiärer Endpunkt

Anteil der Patienten mit erfolgter Influenza-Impfung zwischen Einschluss in die Studie und Abschlussuntersuchung.

16.2.4 Literatur

1. Guiraud V, Amor M Ben, Mas J-L, Touzé E. Triggers of ischemic stroke: a systematic review. Stroke 2010; 41**:** 2669–77.
2. Lee KR, Bae JH, Hwang IC, Kim KK, Suh HS, Ko KD. Effect of Influenza Vaccination on Risk of Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. Neuroepidemiology 2017; 48**:** 103–110.
3. Remschmidt C, Harder T, Wichmann O, Garbe E, Ledig T, Terhardt M, et al. Hintergrundpapier der STIKO: Evaluation der bestehenden Influenzaimpfempfehlung für Indikationsgruppen und für Senioren (Standardimpfung ab 60 Jahren). Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 2016; 59**:** 1606–1622.
4. Saisonale Influenzaimpfung: Häufig gestellte Fragen und Antworten, Robert Koch-Institut. (https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/Influenza/faq_ges.html). (Zugegriffen: 7. September 2018)
5. Jefferson T, Del Mar CB, Dooley L, Ferroni E, Al-Ansary LA, Bawazeer GA, et al. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. Cochrane database Syst Rev 2011; CD006207. doi:10.1002/14651858.CD006207.pub4

16.3 Postmenopausale Hormonersatztherapie (HET) und hormonelle Antikonzeption

16.3.1 Hintergrund

16.3.1.1 Postmenopausale Hormonersatztherapie (HET)

In einer plazebo-kontrollierten randomisierten Studie mit Patientinnen mit kürzlichem ischämischem Schlaganfall oder TIA (n=664, Durchschnittsalter 71 Jahre) beeinflusste eine Östrogentherapie den primären Endpunkt Tod oder Schlaganfall nicht in signifikanter Weise (relatives Risiko 1,1; 95% Konfidenzintervall (KI) 0,8-1,4). Das Risiko für tödliche Schlaganfälle war tendenziell unter der HET erhöht (relatives Risiko 2,9; 95% KI 0,9-9,0) und es ergaben sich vermehrt Nebenwirkungen wie vaginale Blutungen oder Endometriumhyperplasie [1].

Zuvor hatten randomisierte sekundärprophylaktische Studien aus den 1960er Jahren konfligierende Ergebnisse berichtet. Metaanalysen mit 7 bis 31 sowohl primär- als auch sekundärprophylaktischen randomisierten kontrollierten Studien zeigten, dass eine HET das relative Risiko für Schlaganfälle signifikant um 29-32 % erhöht [2–4] bzw. das absolute Schlaganfallrisiko nach im Mittel dreijähriger Therapie um 1,8% (95% KI 1,4-2,3%) erhöht [5]. Die Schlaganfälle waren unter einer HET schwerer ausgeprägt als ohne diese Therapie [4]. In den Metaanalysen fanden sich keine Unterschiede zwischen Primär- und Sekundärprophylaxestudien und zwischen Östrogen-Präparaten mit oder ohne Progesteron [4]. In einer Beobachtungsstudie mit 15710 Schlaganfallpatientinnen war sowohl eine niedrigdosierte (adjustierte rate ratio 1,25; 95% KI 1,12-1,40) als auch eine hochdosierte orale HET (adjustierte rate ratio 1,48; 95% KI 1,16-1,90), sowie eine hochdosierte transdermale HET (> 50 µg; adjustierte rate ratio 1,89; 95% KI 1,15-3,11), nicht jedoch eine niedrig dosierte transdermale (≤ 50 µg; adjustierte rate ratio 0,81; 95% KI 0,62-1,05) HET mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko assoziiert [6].

Zusammenfassend erhöht eine postmenopausale HET das Risiko für Schlaganfälle, wobei die Datenlage für die Sekundärprophylaxe nach ischämischem Schlaganfall und für den kombinierten Endpunkt weniger gut ist als für die vaskuläre Primärprophylaxe ist. Ob von einer niedrig dosierten transdermalen HET keine Risikoerhöhung ausgeht, ist aktuell noch nicht mit ausreichender Sicherheit zu sagen.

16.3.1.2 Hormonelle Antikonzeption

Zum Zusammenhang zwischen der Einnahme hormoneller Antikonzeptiva und dem Schlaganfallrisiko liegen lediglich Beobachtungsstudien mit Patientinnen ohne vorausgehende zerebrovaskuläre Erkrankungen vor. Es bleibt unklar, inwieweit die Ergebnisse auch auf die Situation nach Schlaganfällen übertragen werden können. Metaanalysen zeigten unterschiedliche Ergebnisse in Abhängigkeit von der Zusammensetzung und der Dosierung der Hormonpräparate. Eine Metaanalyse (7 Fall-Kontroll-Studien) fand ein erhöhtes Schlaganfallrisiko durch Kombinationspräparate mit niedrigem Östrogengehalt (< 50 µg Ethynil-Östradiol) (Odds Ratio (OR) 2,12; 95%CI 1,56-2,86), ein Effekt, der sowohl für Zweit- als auch Drittgenerations-Antikonzeptiva bestand [7]. Eine weitere Metaanalyse berichtete für die Fall-Kontroll-Studien (n=16; OR 2,13; 95% KI 1,59-2,86), nicht aber für die Kohortenstudien (n=4; OR 0,95; 95% KI 0,51-1,78) eine signifikante Risikoerhöhung (Chan et al. 2004). Eine Metaanalyse (6 Fall-Kontroll-Studien) mit ausschließlich progesteron-haltigen Präparaten zeigte kein erhöhtes Schlaganfallrisiko (OR 0,96; 95% CI 0,70-1,31) unabhängig vom Applikationsweg [8]. In einer historischen Kohortenstudie aus Dänemark mit über 1,6 Millionen Frauen war das Schlaganfallrisiko durch hormonelle Antikonzeptiva mit 30-40 µg Ethinylöstradiol je nach Progesterongehalt um den Faktor 1,4 – 2,2 und bei Medikamenten mit 20 µg Ethinylöstradiol um den Faktor 0,9 – 1,7 erhöht; in den meisten Subgruppen waren die Effekte signifikant. Auch für transdermale Applikationsformen (relatives Risiko 3,2; 95% KI 0,8-12,6) und für vaginale Ringe (relatives Risiko 2,5; 95% KI 1,4-4,4) war das Risiko erhöht. Ausschließlich Progesteron-haltige Präparate erhöhten das Schlaganfallrisiko nicht signifikant bei jedoch zum Teil sehr kleinen Zahlen in den Subgruppen [9].

Insgesamt zeigt die Studienlage eine Erhöhung des Schlaganfallrisikos auch durch die neuen hormonellen Antikonzeptiva an, wenngleich das absolute Schlaganfallrisiko bei den hier untersuchten jüngeren Frauen niedrig ist. Nicht eindeutig ist die Evidenz für ausschließlich Progesteron-haltige Präparate.

16.3.2 Leitlinien

Die in Überarbeitung befindliche AWMF-Leitlinie „Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause“, herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) enthält folgende Statements bzw. Empfehlungen [10]:

Statement: Eine HT erhöht das Risiko für einen zerebralen ischämischen Insult. (LoE 1a)

Konsensstärke: starker Konsens

Empfehlung: Die Erhöhung des Schlaganfallrisikos muss in die Nutzen-Risiko-Abwägung einer HT eingehen. (A)

Konsensstärke: starker Konsens

16.3.3 Empfehlungen

HET und orale Antikonzeptiva sollen bei Patientinnen nach Schlaganfall möglichst durch nicht-hormonelle Alternativen ersetzt werden.

16.3.4 Literatur

1. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. N Engl J Med 2001; 345**:** 1243–9.
2. Bath PMW, Gray LJ. Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke: a meta-analysis. BMJ 2005; 330**:** 342.
3. Magliano DJ, Rogers SL, Abramson MJ, Tonkin AM. Hormone therapy and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. BJOG 2006; 113**:** 5–14.
4. Sare GM, Gray LJ, Bath PMW. Association between hormone replacement therapy and subsequent arterial and venous vascular events: a meta-analysis. Eur Heart J 2008; 29**:** 2031–41.
5. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. Cochrane database Syst Rev 2012; CD004143. doi:10.1002/ 14651858.CD004143.pub4
6. Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, Suissa S. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. BMJ 2010; 340**:** c2519.
7. Baillargeon J-P, McClish DK, Essah PA, Nestler JE. Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90**:** 3863–70.
8. Chakhtoura Z, Canonico M, Gompel A, Thalabard J-C, Scarabin P-Y, Plu-Bureau G. Progestogen-only contraceptives and the risk of stroke: a meta-analysis. Stroke 2009; 40**:** 1059–62.
9. Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Løkkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. BMJ 2011; 343**:** d6423.
10. Leitlinie Hormontherapie (HT) in der Peri- und Postmenopause. *AWMF-Register Nr. 015 – 062; Stand: 01.09.2009 (in Überarbeitung)*